

## Der 2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl-Rest als Schutzgruppe für die Aminofunktion in Aminosäuren und Peptiden <sup>1)</sup>

Horst Kunz

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz,  
Joh.-Joachim-Becher-Weg 18 – 20, D-6500 Mainz

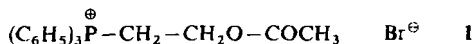
Eingegangen am 10. Dezember 1975

Die 2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl-(Peoc)-Gruppe wird als neue Amino-Schutzgruppe für Aminosäuren und Peptide beschrieben. Sie ist unter milden, basischen Bedingungen abspaltbar und zeichnet sich andererseits durch besondere Beständigkeit gegenüber starken Säuren aus. Mit der Peoc-Gruppe geschützte Aminosäuren, Peptide oder deren Derivate besitzen eine erhöhte, teilweise sehr gute Löslichkeit in Wasser. Durch Variation des Phosphoniumzentrums kann die Basenempfindlichkeit der Peoc-Gruppe in weiten Bereichen verändert werden.

### The 2-(Triphenylphosphonio)ethoxycarbonyl Group as an Amino Protective Function in Peptide Chemistry <sup>1)</sup>

A new amino protective function in amino acids and peptides, the 2-(triphenylphosphonio)ethoxycarbonyl-(Peoc)-group is described. Its removal is possible under mild basic conditions. On the other hand, this group has an extreme acid stability. Peoc amino acids, peptides and their derivatives all show an enhanced, partly very good solubility in water. The base sensitivity of the Peoc group may be varied over a wide range by appropriate modification of the substituents at the phosphonium center.

Bei kinetischen Untersuchungen über den Einfluß des Oniumzentrums auf die alkalische Hydrolyse acetylcholinartiger Ester <sup>2, 3)</sup> fiel die hohe Reaktionsgeschwindigkeit des (2-Acetoxyäthyl)triphenylphosphonium-bromids (**1**) auf. Eingehendere Studien zeigten, daß die Spaltung dieses Essigsäureesters einem Eliminierungs-Mechanismus <sup>2, 4)</sup> folgt. Die hohe Reaktionsgeschwindigkeit hat somit in der C–H-Acidität der Verbindung ihre Ursache.



Leicht verlaufende Eliminierungsprozesse sind das Prinzip mehrerer neuer Schutzgruppenentwicklungen in der Peptidchemie <sup>5–9)</sup>. Daher schien es aussichtsreich zu sein,

<sup>1)</sup> H. Kunz, Anmeldung D. O. S. P 2539 726.6 (6. 9. 1975).

<sup>2)</sup> H. Kunz, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 2001.

<sup>3)</sup> H. Kunz, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 919, 1229.

<sup>4)</sup> H. Kunz, Phosphorus **3**, 273 (1974).

<sup>5)</sup> A. T. Kader und C. J. M. Stirling, J. Chem. Soc. **1964**, 258.

<sup>6)</sup> P. M. Hardy, H. N. Rydon und R. C. Thompson, Tetrahedron Lett. **1968**, 2525.

<sup>7)</sup> L. A. Carpino und G. Y. Han, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 5748 (1970).

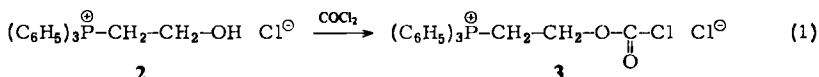
<sup>8)</sup> E. Wünsch und R. Spangenberg, Chem. Ber. **104**, 2427 (1971).

<sup>9)</sup> G. I. Tesser und J. C. Balvert-Geers, Int. J. Pept. Protein Res. **7**, 295 (1975).

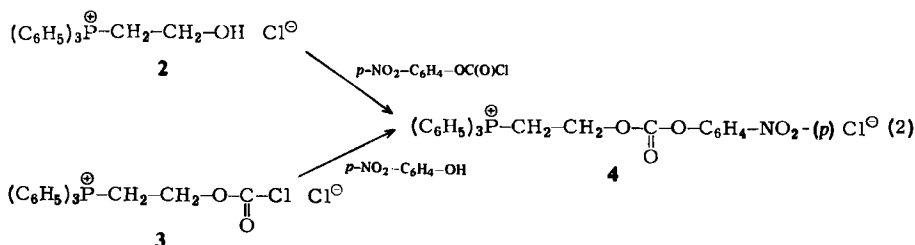
die unter mildesten Bedingungen mit hoher Geschwindigkeit ablaufende, durch Basen bewirkte Eliminierung von Essigsäure aus **1** zur Grundlage einer neuen Schutzgruppe zu machen. Im folgenden wird die 2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl-Gruppe<sup>11)</sup> (Peoc-Gruppe) als N-terminale Schutzfunktion für Aminosäuren und Peptide und zusätzlich eine Erweiterung dieses Schutzprinzips durch Variation der Substituenten am Phosphoniumzentrum beschrieben.

### Die Einführung der Peoc-Gruppe in Amino-Verbindungen

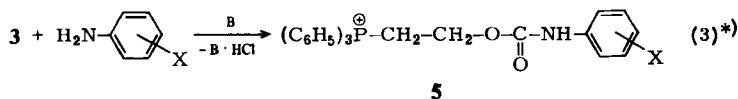
Zur Darstellung der Einführungsreagenzien geht man vom leicht zugänglichen (2-Hydroxyäthyl)triphenylphosphonium-chlorid (**2**)<sup>10)</sup> aus. Die Umsetzung von **2** mit Phosgen liefert den kristallinen, beständigen Chlorameisensäureester (Peoc-Cl) **3** in hoher Ausbeute.



Für die Einführung der Peoc-Gruppe in Aminofunktionen sind auch andere reaktive Verbindungen, wie das entsprechende *p*-Nitrophenylcarbonat (Peoc-ONp) **4** geeignet. Ihre Synthese gelingt auf den in Gleichung (2) skizzierten Wegen:



Wegen der Löslichkeit und der schnellen Zersetzung insbesondere des Chlorameisensäureesters **3** in Wasser kommt die Umsetzung der Einführungsreagenzien mit Amino-Verbindungen unter Schotten-Baumann-Bedingungen nicht in Frage. Daher wurden einige substituierte Aniline in inerten Lösungsmitteln mit Peoc-Cl **3** umgesetzt, um geeignete Reaktionsbedingungen ausfindig zu machen. Als günstigstes Lösungsmittel für die Reaktion nach Gleichung (3) erwies sich Chloroform.



Die präparativen Ergebnisse der Reaktion (3) sind Tab. 2 im experimentellen Teil zu entnehmen. Der Substituent X wurde dabei in weiten Bereichen variiert (**5a**, X = *p*-OCH<sub>3</sub>; **5f**, X = *p*-CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Die Ausbeuten der Reaktion liegen zwischen 60 und 90%.

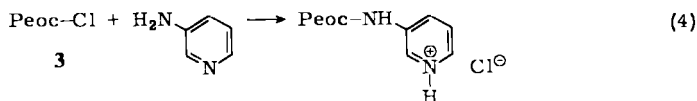
Für die Wahl der Hilfsbase B können folgende Gesichtspunkte gelten: Ist das Hydrochlorid des umzusetzenden Anilins sehr schwer in Chloroform löslich, so daß es nach der

<sup>10)</sup> Dissertation A. Mentrup, Univ. Mainz 1959.

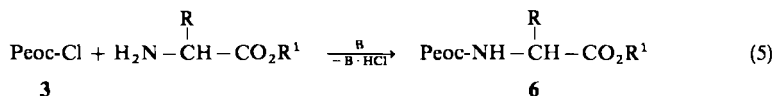
<sup>\*)</sup> Das Anion wird im folgenden weggelassen; wenn nicht anders vermerkt, handelt es sich um das Chlorid.

Reaktion abfiltriert werden kann, arbeitet man mit überschüssigem Anilin als Hilfsbase. Es ist jedoch auch möglich, Pyridin einzusetzen, dessen Hydrochlorid in Chloroform unlöslich ist. Bei der dritten Alternative, der Verwendung von Triäthylamin, schüttelt man dessen Hydrochlorid mittels wäßriger Salzsäure aus der Chloroform-Lösung aus.

Zur Einführung der Peoc-Gruppe in 3-Aminopyridin, als Beispiel für die Reaktion einer heterocyclischen Aminoverbindung, benötigt man keine Hilfsbase (4).



Die bei der Reaktion von Peoc-Cl (**3**) mit den Anilinen gesammelten Erfahrungen ließen sich auf die Einführung der Peoc-Gruppe in Aminosäureester übertragen, wobei man wegen der höheren Basizität dieser Aminoverbindungen dafür Sorge tragen muß, daß zu jeder Zeit der Reaktion ein Basenüberschuß vermieden wird.



- 6a:** R = H, R<sup>1</sup> = Et (Peoc-Gly-OEt) 74%  
**b:** R = CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = Me (Peoc-Leu-OMe) 90%  
**c:** R = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = Me (Peoc-Phe-OMe) 84%

Die Reaktion (5) erbringt dann gute Ergebnisse, wenn man bei tiefen Temperaturen zum vorgelegten Chlorameisensäureester **3** in Chloroform nacheinander den Aminosäureester und die Hilfsbase zutropft. Als Hilfsbasen können u. a. wie bei der Reaktion der Aniline Pyridin, überschüssiger Aminosäureester oder Triäthylamin eingesetzt werden, letzteres war besonders geeignet.

Für eine Anwendung in der Peptidchemie sind Aminosäureester des Typs **6** erst dann von Wert, wenn es möglich ist, ihre blockierte Carboxylgruppe freizusetzen. Daß dies selbst bei den einfachen aliphatischen Estern ohne Verletzung der basenempfindlichen Schutzfunktion gelingt, ist der außerordentlichen Säurestabilität der Peoc-Gruppe zu verdanken. So konnten die Ester **6** nach einem von *Taschner* und Mitarbb.<sup>11)</sup> für *N*-Benzoyl- und *N*-Phthaloyl-aminosäureester ausgearbeiteten Verfahren mit Bromwasserstoff in Eisessig bei Raumtemperatur glatt gespalten werden. Die Schutzgruppe blieb selbst bei Anwendung von 40proz. Bromwasserstoff in Eisessig völlig unversehrt. In diesem Medium ließ sich entgegen den Erfahrungen von *Taschner* und Mitarbb.<sup>11)</sup> auch die Spaltung von Peoc-*p*-Aminobenzoesäure-äthylester zu Peoc-*p*-Aminobenzoesäure erzwingen. Will man freie Peoc-Aminosäuren unter milderen Bedingungen darstellen, so geht man besser von den Aminosäure-*tert*-butylestern aus (Gleichung 5, R<sup>1</sup> = *t*Bu).

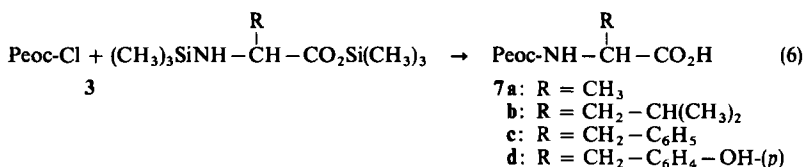
Die direkte Synthese von Peoc-Aminosäuren ist durch die Umsetzung von Peoc-Cl **3** mit *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsylestern<sup>12-14)</sup> in Dichlormethan möglich (6).

<sup>11)</sup> E. *Taschner*, G. *Kupryszewski* und B. *Liberek*, *Rocz. Chem.* **32**, 1107 (1958).

<sup>12)</sup> L. *Birkofer* und A. *Ritter*, *Angew. Chem.* **77**, 414 (1965); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **4**, 417 (1965).

<sup>13)</sup> K. *Rühlmann*, *Z. Naturforsch., Teil B* **15**, 811 (1960).

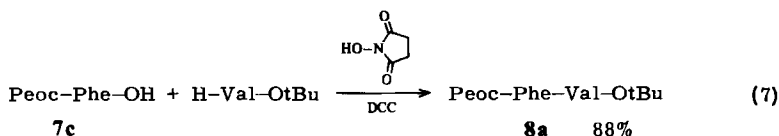
<sup>14)</sup> H. R. *Kricheldorf*, *Liebigs Ann. Chem.* **763**, 17 (1972).



Von den nach diesem Verfahren in 80–95proz. Ausbeute gewonnenen Peoc-Aminosäuren war nur Peoc-Ala-OH (**7a**) kristallin zu erhalten. Die Konstitution der amorphen Verbindungen Peoc-Leu-OH (**7b**), Peoc-Phe-OH (**7c**) und Peoc-Tyr-OH (**7d**) wird durch die IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in Chloroform belegt (vgl. experimenteller Teil). Für die Umsetzung nach (6) benötigt man keine Hilfsbase. Freigesetztes Trimethylchlorsilan wird nach der Reaktion mit dem Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der zurückbleibende Peoc-Aminosäure-trimethylsilylester hydrolysiert dann beim Verrühren mit wäßriger Salzsäure zur Peoc-Aminosäure.

### Peptid-Synthesen mit Peoc-Aminosäuren

Die Peoc-Schutzgruppe ist sehr basenempfindlich, daher müssen bei ihrer Verwendung Verknüpfungsbedingungen gewählt werden, die jedes basische Milieu ausschließen. Als diesen Anforderungen gut gewachsen erwies sich das modifizierte Carbodiimid-Verfahren von *Wünsch*<sup>15)</sup> und *Weygand*<sup>16)</sup>, wenn man zu einer vorgelegten Lösung der Peoc-Aminosäure in Dichlormethan bei  $-10$  bis  $-20^\circ\text{C}$  eine Lösung von Aminosäureester und doppeltmolarer Menge *N*-Hydroxysuccinimid in Dichlormethan und anschließend Dicyclohexylcarbodiimid zugab (Gleichung 7).



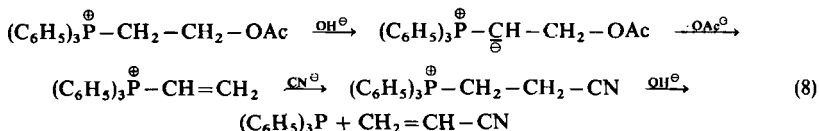
Weitere Beispiele finden sich in Tab. 3 im experimentellen Teil. Eingesetzt wurden sowohl die durch Acidolyse der Peoc-Aminosäureester **6** erhaltenen, als auch die nach Gleichung (6) gewonnenen, nicht weiter gereinigten Peoc-Aminosäuren. Zur Zerstörung von überschüssigem Carbodiimid und zur Abtrennung des *N*-Hydroxysuccinimids schüttelt man die Dichlormethanlösungen mit verdünnter, NaCl-gesättigter Salzsäure aus. Die aus der organischen Phase isolierten Dipeptidester ließen sich mit Aceton, Aceton/Essigester oder Acetonitril/Aceton zur Kristallisation bringen. Sie zeigten eine spürbare Löslichkeit in Wasser. In Methanol/Wasser sind sie spielend löslich. Durch eine wie vorstehend beschriebene, saure Esterspaltung können sie in die freien Peoc-Dipeptide übergeführt werden. In den IR-Spektren der Peoc-Dipeptide treten neben Urethan-Amid-I-Banden bei  $1710-1720\text{ cm}^{-1}$  die Peptid-Amid-I-Banden bei  $1660-1690\text{ cm}^{-1}$  auf. Die Zusammensetzung der Dipeptid-Derivate **8** läßt sich bequem mit Hilfe ihrer  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren kontrollieren.

<sup>15)</sup> E. Wünsch und F. Drees, Chem. Ber. **99**, 110 (1966).

<sup>16)</sup> F. Weygand, D. Hoffmann und E. Wünsch, Z. Naturforsch., Teil B **21**, 426 (1966).

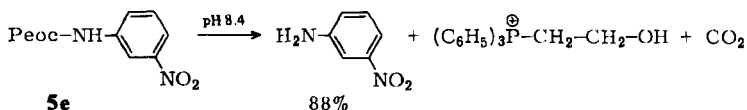
## Die Abspaltung der Peoc-Schutzgruppe

Die Abspaltung der Peoc-Gruppe folgt einem Eliminierungsmechanismus, wie er im Falle des (2-Acetoxyäthyl)triphenylphosphonium-bromids (1) dadurch nachgewiesen wurde, daß das zwischenzeitlich auftretende Vinylphosphoniumsalz mit Cyanid-Ionen abgefangen werden konnte <sup>2, 4)</sup>.



Kürzlich haben *Christol* und Mitarbb. <sup>17)</sup> Einwände gegen den gemäß (8) geführten Nachweis erhoben, indem sie unterstellen, daß die Hydroxylionen allein die Eliminierung von Essigsäure gar nicht bewirkten, sondern daß diese erst durch die zugesetzten Cyanidionen ermöglicht würde. Das hätte aber zur Konsequenz, daß die schwach basischen Cyanidionen zu einer Protonenabstraktion fähig wären, welche die viel stärker basischen Hydroxylionen nicht bewerkstelligen könnten. *Christol* und Mitarbb. <sup>17)</sup> stützen ihre Meinung auf die Tatsache, daß Kaliumcyanid in Dimethylsulfoxid Äthylen-1,2-bisphosphoniumsalze unter Eliminierung zersetzt <sup>18)</sup>. Außerdem glauben sie, daß Cyanidionen überhaupt die Zersetzung von Phosphoniumsalzen hervorrufen könnten, wobei sie sich auf die von *Horner* und *Hofer* <sup>19)</sup> gefundene Cyanolyse von Allylphosphoniumsalzen berufen. Letztere Reaktion ist von *Horner* und Mitarbb. <sup>20)</sup> mechanistisch aufgeklärt worden. Sie beginnt mit einer basenkatalysierten Umlagerung der Allyl- in die Propenylphosphoniumsalze. Für diesen Schritt sind aber Cyanidionen keineswegs notwendig. Zum ersten Einwand muß bemerkt werden, daß Cyanidionen in Dimethylsulfoxid viel stärkere Basen sind als in Wasser, wie die Chemie der „nackten“ Anionen <sup>21)</sup> eindrucksvoll zeigt.

Nach den Erfahrungen bei der unter mildesten alkalischen Bedingungen erreichbaren Spaltung von 1 sollte die Abtrennung der Peoc-Schutzgruppe keine Probleme aufwerfen. Die Freisetzung von *m*-Nitranilin aus Peoc-*m*-Nitranilin verlief demgemäß bei pH 8.4 und bei 30°C nach einer Stunde nahezu vollständig.



Eine Übertragung dieser Bedingungen auf die Deblockierung der Peoc-Aminosäuren war jedoch nicht möglich, denn hier führte die in Gleichung (9) am Beispiel des Peoc-Leucins dargestellte Reaktionsfolge zur Bildung der *N*-phosphonioäthylierten Aminosäure 9.

Der Grund für die Bildung des Produkts 9 liegt darin, daß im schwach alkalischen Medium das eliminierte Carbaminat-Anion beträchtlich zur freien Carbaminsäure protoniert wird. Die Carbaminsäure decarboxyliert zum Aminosäureanion, welches als

<sup>17)</sup> H. Christol, H. J. Cristau und M. Soleiman, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1381.

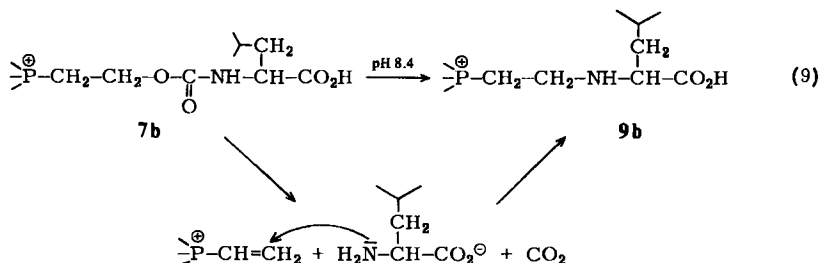
<sup>18)</sup> J. J. Brophy und M. J. Gallagher, *Aust. J. Chem.* **22**, 1405 (1969).

<sup>19)</sup> L. Horner und W. Hofer, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3321.

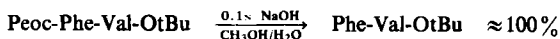
<sup>20)</sup> L. Horner, W. Hofer, I. Ertel und H. Kunz, *Chem. Ber.* **103**, 2718 (1970).

<sup>21)</sup> C. J. Pedersen, *J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 7017 (1967).

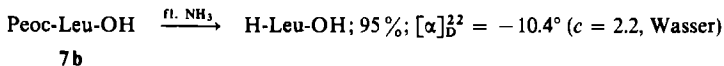
starkes Nucleophil das Vinylphosphoniumsalz angreift, bevor dieses mit Wasser reagieren kann. Die Bildung von **9** ist somit ein weiterer Beweis für den Eliminierungsmechanismus. Im Falle des *m*-Nitrilanilins trat wegen der höheren Acidität seiner Carbonsäure diese Schranke gegen die Anwendung schwach alkalischer Bedingungen nicht in Erscheinung.



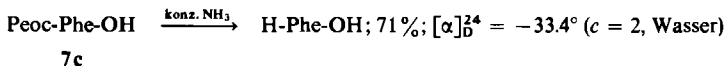
Umgehen kann man diese Schwierigkeit dadurch, daß man im stärker alkalischen Gebiet arbeitet. So gelang die Abspaltung der Schutzgruppe aus Peoc-Phe-Val-OtBu (**8a**) mit 0.1 N NaOH in Methanol/Wasser (9 : 1) bei Raumtemperatur in weniger als einer Minute quantitativ.



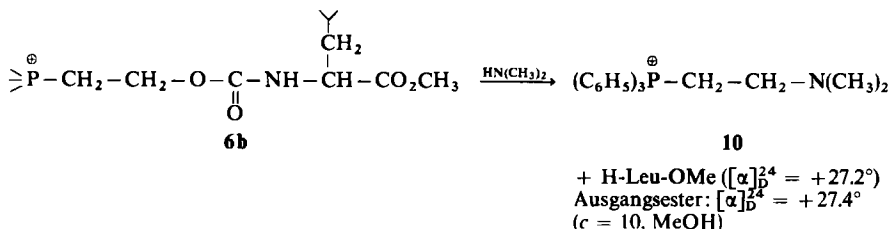
Will man die milderen Spaltungsbedingungen bewahren, so muß man der Reaktionsmischung ein Konkurrenz-nucleophil in genügender Konzentration zufügen. Die Schutzgruppe wird z. B. beim Lösen der Peoc-Aminosäure in organischen Aminen oder flüssigem Ammoniak quantitativ abgespalten. Die nach Gleichung (6) geschützten Aminosäuren zeigten nach ihrer Freisetzung keinerlei Racemisierung.



Auch in konzentriertem wäßrigem Ammoniak verlief die Abspaltung befriedigend und unter Erhaltung der optischen Reinheit.



Die Peoc-Schutzgruppe ist unter Bedingungen abtrennbar, unter denen Methylester-Gruppen erhalten bleiben. Zur besseren Isolierung des freigesetzten Aminosäureesters arbeitet man mit einer methanolischen Lösung von Dimethylamin:



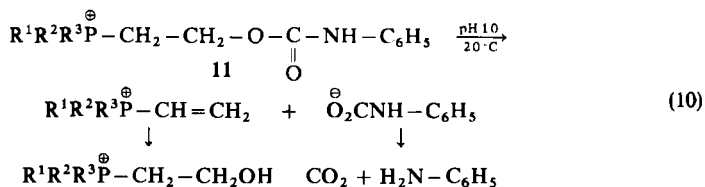
Das bei der Umsetzung von Peoc-Leu-OMe (**6b**) gebildete Abfangprodukt **10** des Vinylphosphoniumsalzes wurde spektroskopisch und elementaranalytisch identifiziert. Aus der Peoc-Gruppe entstehende Spaltprodukte lassen sich allgemein von Aminosäuren bzw. wasserlöslichen Peptiden durch ihre Löslichkeit in Chloroform, von wasserunlöslichen, höheren Peptiden durch ihre Löslichkeit in Wasser bequem abtrennen.

### Variation der Peoc-Schutzgruppe

Da für die hohe Spaltungsgeschwindigkeit von (2-Acetoxyäthyl)triphenylphosphoniumbromid (1) die C–H-Acidität der  $\alpha$ -Methylenprotonen am Phosphor entscheidend ist, ließ sich durch Änderung der Substituenten am Phosphoniumzentrum und die damit verbundene Änderung der C–H-Acidität der Methylenprotonen die Eliminierungsgeschwindigkeit stark beeinflussen<sup>2,4)</sup>. So sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit von 1 um den Faktor drei, wenn drei *p*-Methoxy-Gruppen in die Phenylkerne eingebaut werden.

Diese Variation des Phosphoniumzentrums ist auf das Prinzip der Peoc-Schutzgruppe übertragbar. Dadurch erreicht man, daß die Basenempfindlichkeit und die Geschwindigkeit der Abspaltung der Peoc-Schutzgruppe in weiten Bereichen eingestellt werden kann.

Nicht nur durch Substituenten in den Arylresten am Phosphor, sondern auch durch Austausch von Phenylresten gegen Alkylgruppen werden die Eigenschaften der Peoc-Gruppe stark verändert. Gleichung (10) und Tab. 1 verdeutlichen dies am Beispiel der Spaltung der Peoc-Aniline **11**.



Tab. 1. Geschwindigkeitskonstanten der alkalischen Spaltung von 11 nach Gleichung (10) bei pH 10 und 20°C

Nr.	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> R <sup>3</sup> P <sup>⊕</sup>	k <sub>2</sub> (Liter/mol · s) <sup>a)</sup> ± s <sup>b)</sup>
<b>11 a</b>	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P	73 ± 6
<b>11 b</b>	CH <sub>3</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> P	15 ± 1
<b>11 c</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> P	1.9 ± 0.1

a) Anfangsgeschwindigkeit.

b) Standardabweichung in vier Messungen.

Obwohl zur quantitativen Ermittlung des Substituenteneinflusses auf die Spaltungsgeschwindigkeit die Reaktion der Phenylurethane 11 gewählt wurde, war auch in ihrem Falle bei pH 10 der störende Zerfall der Carbaminsäure spürbar. Die angegebenen Konstanten sind daher diejenigen der Anfangsgeschwindigkeit. Die Ionenstärke blieb bei diesen orientierenden Messungen außer acht, alle drei Verbindungen wurden unter gleichen Bedingungen umgesetzt.

Aus Tab. 2 entnimmt man, welche weitreichende Regulierungsmöglichkeit im Durchschnitt der Peoc-Gruppe liegt. Der Ersatz einer Phenylgruppe in **11a** durch eine Methyl-

gruppe (11b) senkt die Spaltungsgeschwindigkeit um den Faktor fünf. Werden gar zwei Phenylreste gegen Methyl ausgetauscht (11c), fällt die Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 38.

## Diskussion

Die für die Einführung der Peoc-Gruppe nötigen Reagenzien sind leicht und mit hohen Ausbeuten darstellbar. Insbesondere ist der Chlorameisensäureester 3 eine kristalline, beständige Verbindung. Zur Einführung der Peoc-Gruppe muß man Umwege gehen, wobei die Umsetzung von Peoc-Cl (3) mit den *N,O*-bissilylierten Aminosäuren dennoch bequem ist.

Die Peoc-Schutzgruppe ist basisch sehr leicht abspaltbar. Bei Synthesen muß man ihrer Basenempfindlichkeit entsprechend Rechnung tragen, indem man jedes basische Milieu vermeidet. Demgegenüber erweist sich die Peoc-Gruppe als außerordentlich säurestabil.

Als weitere bemerkenswerte Eigenschaft muß hervorgehoben werden, daß Peoc-Aminosäuren und Peoc-Aminosäureester gut, teilweise sehr gut in Wasser löslich sind. Selbst Peoc-Peptide und -Peptidester verfügen noch über eine beträchtliche Löslichkeit in Wasser, in Wasser/Methanol sind sie gut löslich. Mit Peoc-Aminosäuren könnte man dem Ziel der Peptid-Synthesen in Wasser<sup>22)</sup> einen Schritt näher kommen. Schließlich sind Empfindlichkeit und Abspaltbarkeit der Peoc-Gruppe durch die Wahl der Substituenten am Phosphoniumzentrum in weiten Grenzen einstellbar, so daß sich dieses Schutzgruppenprinzip vorgegebenen Reaktionsbedingungen in einem gewissen Rahmen anpassen kann.

## Experimenteller Teil<sup>1)</sup>

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren (TMS als innerer Standard): Varian-A-60- und Jeol-60 MHz-Gerät; IR-Spektren: Beckman-IR-4220-Spektrophotometer. Zur Bestimmung der optischen Drehung diente ein Perkin-Elmer-241-Polarimeter. Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

*Chlorameisensäure-[2-(triphenylphosphonio)äthylester]-chlorid* (3): Zu 150 ml absol. Chloroform und 100 ml Phosgen wird bei 0°C unter Rühren eine Lösung von 70 g (0.2 mol) (2-Hydroxyäthyl)triphenylphosphonium-chlorid in 200 ml absol. Chloroform zugetropft. Nach 1 h Stehen lassen bei Raumtemp. wird überschüss. Phosgen durch einen getrockneten Stickstoffstrom vertrieben, die Lösung i. Vak. eingeengt und das mit Äther gefällte Salz aus Chloroform/Äther umgefällt. Ausb. 78.5 g (95%); Schmp. 136°C. — IR (KBr): 1770 cm<sup>-1</sup> (C=O).

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (405.3) Ber. C 62.24 H 4.73 Gef. C 62.54 H 4.77

Aus 3 erhält man durch Umsetzen mit äquivalenten Mengen *p*-Nitrophenol und Pyridin das *p*-Nitrophenyl-carbonat 4 als sehr zähes gelbes Öl. IR (NaCl): 1765 (C=O), 1520 (NO<sub>2</sub> antisym.), 1345 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub> sym.).

Die gleiche Verbindung entsteht aus (2-Hydroxyäthyl)triphenylphosphonium-chlorid und Chlorameisensäure-*p*-nitrophenylester.

*N-[2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl]arylamino-chloride* (Peoc-Aniline) 5, allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 4.1 g (0.01 mol) Peoc-Cl (3) in 20 ml absol. Chloroform tropft man bei 0°C unter Rühren eine Lösung von 0.01 mol des substituierten Anilins in 10 ml absol. Chloroform.

<sup>22)</sup> Th. Wieland, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 44, 5 (1965) [C. A. 63, 16463e (1965)].



Tab. 2. Darstellung der Peoc-Aniline **5** ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>3</sub>P<sup>+</sup>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O—C(=O)—NH— Cl<sup>−</sup> nach Gleichung (3)

<i>N</i> -[2-(triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl]- anilin-chlorid	X	Verfahren	Ausb. %	Schmp. °C (Zers.)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analysen C H N
<b>5a</b> <i>p</i> -Methoxy-	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	B, C	73	133	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> ClNO <sub>3</sub> P (492.0)	Ber. 68.36 5.53 2.85 Gef. 68.39 5.65 2.98
<b>5b</b> <i>o</i> -Methyl- <sup>a)</sup>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	A	89	156—158 <sup>a)</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> INO <sub>2</sub> P (567.4)	Ber. <sup>a)</sup> 59.27 4.80 2.47 Gef. 59.16 5.00 2.39
<b>5c</b> <i>p</i> -Methyl-	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	B, C	66, 74	160	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> ClNO <sub>2</sub> P (476.0)	Ber. 70.66 5.72 2.94 Gef. 70.23 5.83 2.81
<b>5d</b> <i>p</i> -Chlor-	<i>p</i> -Cl	A, B	74, 62	176	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> P (496.4)	Ber. 65.33 4.87 2.82 Gef. 65.47 5.15 2.81
<b>5e</b> <i>m</i> -Nitro-	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	C	78	188	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P (506.9)	Ber. 63.97 4.77 5.53 Gef. 63.81 4.79 5.59
<b>5f</b> <i>p</i> -Äthoxycarbonyl	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C	82	177	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> ClNO <sub>4</sub> P (534.0)	Ber. 67.48 5.47 2.62 Gef. 67.53 5.73 2.42

<sup>a)</sup> Jodid.

Tab. 3. Darstellung der Peoc-Dipeptidester **8** nach Gleichung (7)

Peoc-Dipeptidester		% Schmp. °C		Summenformel (Mol.-Masse)	Analysen		
		Ausb.	(Zers.)		C	H	N
Peoc-Phe-Val-OtBu	<b>8a</b>	88	135	C <sub>39</sub> H <sub>46</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P (689.2)	Ber. 67.96	6.73	4.06
					Gef. 68.27	6.96	4.09
Peoc-Phe-Phe-OtBu	<b>8b</b>	69	94	C <sub>43</sub> H <sub>46</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P (737.3)	Ber. 70.05	6.29	3.80
					Gef. 70.31	6.38	3.78
Peoc-Phe-Leu-OMe	<b>8c</b>	83	110	C <sub>37</sub> H <sub>42</sub> ClNO <sub>5</sub> P (661.2)	Ber. 67.21	6.40	4.24
					Gef. 67.49	6.44	4.37
Peoc-Phe-Gly-OEt	<b>8d</b>	78	150	C <sub>34</sub> H <sub>36</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P (619.1)	Ber. 65.96	5.86	4.52
					Gef. 65.98	6.05	4.39
Peoc-Leu-Tyr-OMe <sup>a)</sup>	<b>8f</b>	72	128	C <sub>37</sub> H <sub>42</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P (721.7)	Ber. 61.58	5.87	3.88
					Gef. 61.22	5.98	3.56
Peoc-Ala-Leu-OMe	<b>8g</b>	90	140	C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P (585.1)	Ber. 63.64	6.55	4.79
					Gef. 63.84	6.55	4.97

<sup>a)</sup> Bromid.

Danach fügt man je nach Verfahren 0.01 mol Hilfsbase in weiteren 20 ml Chloroform zu, wobei die Hilfsbase A) Triäthylamin, B) Pyridin und C) ein zweites Äquivalent des substituierten Anilins ist. Nach beendeter Zugabe läßt man 2 h bei 0°C und 4 h bei Raumtemp. rühren.

Nach A) wird die Chloroformlösung dreimal mit je 10 ml 2 N HCl, die mit NaCl gesättigt ist, ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Methode B) setzt man Aktivkohle zu und filtriert das ölige Pyridinhydrochlorid ab. Letzte Reste können ebenfalls mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt werden. Im Falle von Verfahrensweise C) filtriert man das ausgefallene Anilinhydrochlorid ab. Die getrockneten Chloroformlösungen werden i. Vak. eingedampft und die öligen Rückstände umkristallisiert. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Elementaranalysen s. Tab. 2. Zur Umkristallisation dienen Gemische von Isopropylalkohol/Aceton/Essigester, im Falle von **5b** (Jodid) Isopropylalkohol und bei **5e** Methanol/Isopropylalkohol.

Die Verbindungen zeigen im IR-Spektrum eine charakteristische Urethan-Carbonylbande bei 1715–1725 cm<sup>-1</sup>. Ihre Amid-II-Bande liegt bei 1520–1550 cm<sup>-1</sup>. Auch die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren stimmen mit den angegebenen Strukturen überein.

*3-[2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonylamino]pyridin-hydrochlorid-chlorid*, (*Peoc-3-aminopyridin-hydrochlorid*): 4.1 g (0.01 mol) Chlorameisensäure-[2-(triphenylphosphonio)äthylester]-chlorid (**3**) werden in 30 ml absol. Chloroform gelöst und unter Rühren mit 0.95 g (0.01 mol) 3-Aminopyridin in 30 ml absol. Chloroform bei 0°C tropfenweise versetzt. Man läßt die Reaktionsmischung 6 h bei Raumtemp. stehen, filtriert das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert es aus Isopropylalkohol/Methanol (10 : 1) um. Ausb. (Hydrat) 3.7 g (72 %); Schmp. 171–172°C (Zers.). – IR (KBr): 1730 (C=O), 1550 cm<sup>-1</sup> (Amid-II).

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P · H<sub>2</sub>O (517.4) Ber. C 60.35 H 5.26 N 5.41 Gef. C 60.41 H 5.26 N 5.36

*[2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl]-L-leucin-methylester-chlorid* (Peoc-Leu-OMe, **6b**): Zu 8.2 g (0.02 mol) Peoc-Cl (**3**) in 50 ml absol. Chloroform tropft man unter Rühren bei –15°C 2.9 g (0.02 mol) L-Leucin-methylester ([α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +27.4°, c = 10, Methanol) in 10 ml absol. Dichlormethan. Nach 30 min Rühren werden bei –25°C 2 g (0.02 mol) Triäthylamin in 10 ml absol. Dichlormethan langsam zutropft. Man läßt über Nacht auf Raumtemp. kommen, schüttelt dreimal mit 20 ml 2 N HCl (gesättigt mit NaCl) aus, wäscht mit 5 ml Wasser nach und trocknet über Natriumsulfat. Nach Verdampfen der Lösungsmittel i. Vak. nimmt man mit 10 ml heißem Aceton auf und bringt das Produkt durch Anreiben sowie durch vorsichtige Zugabe von Essigester zur Kristallisation.

Ausb. 9.2 g (90%); Schmp. 163 – 164 °C (Zers.),  $[\alpha]_D^{24} = -17.46^\circ$  ( $c = 10$ , Methanol). – IR (KBr): 1745 (C=O, Ester), 1720 (C=O, Urethan), 1530  $\text{cm}^{-1}$  (Amid-II).

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClNO}_4\text{P}$  (514.0) Ber. C 65.43 H 6.47 N 2.73 Gef. C 65.19 H 6.67 N 2.76

Analog erhält man:

[2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl]glycin-äthylester-chlorid (Peoc-Gly-OEt, **6a**): Ausb. 74%; Schmp. 87 °C (aus Isopropylalkohol/Essigester). – IR (KBr): 1755 (C=O, Ester), 1720 (C=O, Urethan), 1540  $\text{cm}^{-1}$  (Amid-II).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClNO}_4\text{P}$  (471.9) Ber. C 63.63 H 5.77 N 2.97 Gef. C 63.30 H 5.85 N 2.83

[2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl]-L-phenylalanin-methylester-chlorid (Peoc-Phe-OMe, **6c**): Ausb. 84%; Schmp. 130 °C (Zers.) (aus Isopropylalkohol/Aceton/Essigester),  $[\alpha]_D^{25} = -24.9^\circ$  ( $c = 5$ , Methanol). – IR (KBr): 1750 (C=O, Ester), 1725, 1720 (C=O, Urethan), 1550  $\text{cm}^{-1}$  (Amid-II).

$\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClNO}_4\text{P}$  (548.0) Ber. C 67.94 H 5.70 N 2.56 Gef. C 67.82 H 5.78 N 2.47

Als Hilfsbase kann mit gutem Erfolg auch Pyridin verwandt werden.

#### Acidolyse der Peoc-Aminosäureester **6** und **5f**, allgemeine Arbeitsweise

0.01 mol Peoc-Aminosäureester **6** bzw. **5f** läßt man mit 40 ml 40proz. Bromwasserstoff in Eisessig 6 Tage bei Raumtemp. stehen. (Bei **5f** arbeitet man bei 35 °C.) Danach werden Bromwasserstoff und Eisessig i. Vak. abgezogen (Badtemp. ca. 50 °C), der Rückstand wird mit Äther mehrfach digeriert und aus Äthanol/Essigester umkristallisiert.

[2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl]phenylalanin-bromid (Peoc-Phe-OH-Bromid, **7c**): Ausb. 70%; Schmp. 160 °C (Zers.). – IR (KBr): 1760, 1745 (C=O, Carbonsäure), 1710 (C=O, Urethan), 1535  $\text{cm}^{-1}$  (Amid-II).

$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{BrNO}_4\text{P}$  (578.5) Ber. C 62.29 H 5.05 N 2.42 Gef. C 62.14 H 5.07 N 2.43

[2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl]glycin-bromid (Peoc-Gly-OH-Bromid): Ausb. 96%; Schmp. 167 °C (Zers.). – IR (KBr): 1760 (C=O, Carbonsäure), 1710 (C=O, Urethan), 1540  $\text{cm}^{-1}$  (Amid-II).

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4\text{P}$  (488.3) Ber. C 56.57 H 4.75 N 2.87 Gef. C 56.34 H 4.73 N 2.77

4-[2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonylamino]benzoesäure-bromid (Peoc-Pab-OH-Bromid): Ausb. 90%; Schmp. 168 °C (Zers.) (aus Äthanol). – IR (KBr): 1730 (C=O, Urethan), 1675 (C=O, Carbonsäure), 1535  $\text{cm}^{-1}$  (Amid-II).

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{BrNO}_4\text{P}$  (550.4) Ber. C 61.10 H 4.58 N 2.55 Gef. C 60.87 H 4.69 N 2.51

#### N-[2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl]aminosäure-chloride **7**, allgemeine Vorschrift

Zu einer aus 0.02 mol Aminosäure, 0.04 mol Trimethylchlorsilan und 0.04 mol Triäthylamin in 40 ml Dichlormethan hergestellten Lösung von N-(Trimethylsilyl)aminosäure-trimethylsilylester<sup>14)</sup> wird bei 0 °C unter Rühren eine Lösung von 8.1 g (0.02 mol) Peoc-Cl (**3**) in 40 ml Chloroform getropft. Nach beendeter Zugabe läßt man 8 h bei Raumtemp. stehen, verdampft die Lösungsmittel und Trimethylchlorsilan i. Vak., rührt den Rückstand mit 30 ml 3 N HCl an und extrahiert die Peoc-Aminosäure mit Dichlormethan. Ist die Peoc-Aminosäure im organischen Lösungsmittel nur ungenügend löslich (Alanin, Tyrosin), so filtriert man den aus der salzsauren Lösung ausgefallenen Teil ab.

Die organische Phase wird nochmals mit 20 ml 3 N HCl ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein zähes Öl, das nach Umfällen aus Aceton/Äther und mehrfachem Abdampfen mit n-Hexan in ein amorphes Pulver übergeführt wird. Im Falle des Alanins fiel die geschützte Aminosäure aus wäbr. Salzsäure kristallin aus. Die Ausbeuten betragen bei Peoc-Leu-OH (**7b**) 96%, Peoc-Phe-OH (**7c**) 94%, Peoc-Tyr-OH (**7d**) 80%.

Diese nicht kristallinen, sehr hygroskopischen Produkte sind durch ihre IR-Spektren (insbesondere ist das Spektrum von **7c** identisch mit dem von **7c'**) und durch ihre  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren charakterisiert.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): Peoc-Leu-OH (**7b**):  $\delta = 0.90$  ppm (d,  $J = 4$  Hz,  $\text{CH}_3$ , 6H); 7.62 (m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 15H); Peoc-Phe-OH (**7c**):  $\delta = 2.98$  ppm (d,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ , 2H), 7.09 (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 5H), 7.65 (m,  $\text{P}-\text{C}_6\text{H}_5$ , 15H); Peoc-Tyr-OH (**7d**):  $\delta = 3.09$  ppm (d,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ , 2H), 6.88 (s,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4H), 7.68 (m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 15H).

Peoc-Ala-OH (**7a**): Ausb. 78%, Schmp.  $164^\circ\text{C}$  (Zers.),  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -15.75^\circ$  ( $c = 2$ , Methanol); Ausgangs-Alanin:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +13.4^\circ$  ( $c = 5$ , 5 N HCl). – IR (KBr): 1730 (C=O, Carbonsäure), 1710 (C=O, Urethan),  $1530\text{ cm}^{-1}$  (Amid-II). –  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.3$  ppm (d,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 7.87 (m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClNO}_4\text{P}$  (457.9) Ber. C 62.95 H 5.50 N 3.06 Gef. C 62.62 H 5.45 N 3.29

Die Peoc-Aminosäuren **7a**, **b** und **c** werden in der so gewonnenen Form bei den Peptid-Synthesen und den Spaltungsversuchen eingesetzt.

#### *Peoc-Dipeptid-ester 8, allgemeine Arbeitsvorschrift*

0.015 mol Peoc-Aminosäure **7** werden in 60 ml absol. Dichlormethan gelöst und bei  $-20^\circ\text{C}$  mit einer Lösung von 0.015 mol Aminosäure und 3.5 g (0.03 mol) *N*-Hydroxsuccinimid in 50 ml Dichlormethan unter Rühren versetzt. Danach gibt man 3.2 g (0.0155 mol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 15 h weiter, wobei man die Temp. von  $-30^\circ\text{C}$  auf  $+10^\circ\text{C}$  kommen läßt. Ausgefallener Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert und mit wenig Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 40 ml 2 N HCl, gesättigt mit Natriumchlorid (bei *tert*-Butylestern verwendet man 0.5 N HCl), 2–3 mal kräftig ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öl wird in den meisten Fällen nach kurzem Erwärmen mit 10–20 ml Aceton kristallin. Gegebenenfalls setzt man Essigester zu. Peoc-Leu-Gly-OEt (**8e**) war nicht kristallin zu erhalten (Ausb. 83%). Es wurde durch sein IR- und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum identifiziert.

Ausbeuten und Schmelzpunkte sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Zur Reinigung für die Elementaranalyse mußte mitunter hartnäckig mitfallender, restlicher Dicyclohexylharnstoff durch mehrfaches Umkristallisieren aus Acetonitril/Essigester oder Aceton/Essigester abgetrennt werden. In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren sind, wie schon diskutiert, die Peoc- und die Aminosäuregruppen durch charakteristische Protonen leicht zu identifizieren. In den IR-Spektren der Verbindungen liegt die Urethan-Amid-I-Bande recht konstant bei  $1710\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$ , die Amid-II-Bande bei  $1510\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$ . Als weitere Carbonylbande kommt die Peptid-Amid-I-Bande bei  $1660\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$  hinzu. Die Ester-Carbonylbande erscheint meistens bei  $1730\text{--}1750\text{ cm}^{-1}$  und ist von der Urethan-Bande unterscheidbar.

#### *Die Abspaltung der Peoc-Gruppe*

a) *m*-Nitranilin aus Peoc-*m*-Nitranilin (**5e**): 5.05 g (0.01 mol) Peoc-*m*-Nitranilin (**5e**) werden in 100 ml ca. 5 proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ( $\text{pH} \approx 8.4$ ) 60 min bei  $30^\circ\text{C}$  gerührt. Danach säuert man mit Salzsäure bis pH 2 an und macht anschließend mit Natriumcarbonat alkalisch. Das ausfallende *m*-Nitranilin wird mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand besteht aus gut ausgebildeten Kristallen von *m*-Nitranilin. Ausb. 1.2 g (88%), Schmp.  $114^\circ\text{C}$ . Das IR-Spektrum stimmt mit dem von authentischem Material überein.

b) *Phe*-Val-OtBu aus Peoc-*Phe*-Val-OtBu (**8a**): 1.4 g (0.002 mol) Peoc-*Phe*-Val-OtBu (**8a**) werden unter Rühren in eine Lösung von 0.64 g (0.016 mol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser und 90 ml Methanol gegeben. Nach einer Minute wird mit 7 ml 2 N HCl versetzt und das Methanol i. Vak. abgezogen. Die restliche Mischung wird mit 50 ml Wasser verdünnt und mit verd. Salzsäure auf

pH 3 gebracht. Anschließend macht man mit Natriumcarbonat alkalisch und extrahiert den Dipeptidester mit Äther. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Abziehen des Äthers und Nachdestillieren mit *n*-Hexan i. Vak. erhält man 0.64 g (98 %) analysenreinen Phe-Val-OtBu, Schmp. 65 °C (Lit.<sup>23)</sup> 66–67 °C).

c) *L-Leucin aus Peoc-Leu-OH (7b)*: 2.8 g (0.0056 mol) Peoc-L-Leu-OH (7b), dargestellt nach Gleichung (6) über *N,O*-Bis(silyl)leucin, werden in 20 ml Methanol gelöst und unter Rühren bei –40 °C zu 100 ml flüssigem Ammoniak getropft. Man läßt über Nacht das Ammoniak langsam abdampfen und bringt die restliche Lösung i. Vak. zur Trockne. Nach Zugabe von 20 ml Methanol wird erneut zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Äthanol digeriert. Ausb. 0.7 g (95 %), Schmp. 293 °C (Zers.).  $[\alpha]_D^{22} = -10.4^\circ$  (*c* = 2.2, Wasser), Ausgangssubstanz:  $[\alpha]_D^{22} = -10.42^\circ$  (*c* = 2.2, Wasser).

Analog verläuft die Spaltung mit Piperidin, Diäthylamin usw., die Aminosäure fällt immer in optisch reiner Form an.

d) *L-Phenylalanin aus Peoc-Phe-OH (7c)*: 0.8 g (0.0015 mol) Peoc-L-Phe-OH (7c), nach Gleichung (6) gewonnen, werden 1.5 h mit 60 ml konz. Ammoniak gerührt, danach wird i. Vak. zur Trockne abgezogen und mit 20 ml Methanol i. Vak. nachdestilliert. Aus dem Rückstand erhält man durch Digerieren mit 40 ml absol. Äthanol und Filtrieren 175 mg (71 %) *L*-Phenylalanin, Schmp. 280 °C (Zers.).  $[\alpha]_D^{24} = -33.4^\circ$  (*c* = 2, Wasser); Ausgangssubstanz:  $[\alpha]_D^{24} = -33.5^\circ$  (*c* = 2, Wasser).

e) *[2-(Triphenylphosphonio)äthyl]leucin-chlorid (9b) aus Peoc-Leu-OH (7b)*: 1 g (0.002 mol) Peoc-Leu-OH werden in 100 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung 60 min gerührt. Danach wird mit verd. Salzsäure auf pH 6.5 gebracht und zur Trockne abgedampft. Aus dem Rückstand isoliert man nur 20 mg (7.5 %) Leucin, welches zusammen mit Natriumchlorid beim Digerieren mit 50 ml Äthanol zurückbleibt.

Die äthanolische Lösung wird eingeengt und mit Essigester versetzt. Der ausfallende Niederschlag wird mehrfach aus Aceton/Essigester umkristallisiert. Man erhält 0.6 g (63 %) 9b, Schmp. 135–137 °C. Die kristalline Substanz ist sehr hygroskopisch.

$C_{26}H_{31}ClNO_2P$  (474.0) Ber. C 68.49 H 6.86 N 3.06 Gef. C 68.13 H 7.27 N 2.74

9b liegt offenbar in zwitterionischer Form vor. – IR (KBr): 1605  $cm^{-1}$  ( $CO_2^-$  antisym.). –  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.85 ppm (d, *J* = 4.5 Hz,  $CH_3$ ), 7.68 (m,  $C_6H_5$ ).

f) *L-Leu-OMe aus Peoc-L-Leu-OMe (6b)*: 7.5 g (0.0146 mol) Peoc-L-Leu-OMe (6b) werden in 50 ml einer 20proz. Lösung von Dimethylamin in Methanol 1.5 h bei 0 °C gerührt. Danach dampft man i. Vak. ein und extrahiert den Rückstand mit Äther. Aus der ätherischen Lösung isoliert man durch Destillation 1.5 g (71 %) *L*-Leucin-methylester; Sdp. 70 °C/12 Torr<sup>24</sup>;  $[\alpha]_D^{24} = +27.2^\circ$  (*c* = 10, Methanol), Ausgangsester:  $[\alpha]_D^{24} = +27.4^\circ$  (*c* = 10, Methanol).

Das nach dem Extrahieren mit Äther zurückbleibende Salz wird zweimal aus Methanol/Äther umgefällt und durch IR- und  $^1H$ -NMR-Spektrum als [2-(Dimethylamino)äthyl]triphenylphosphonium-chlorid (10) identifiziert: 5.2 g (96 %), Schmp. 214 °C (Zers.).

$C_{22}H_{25}ClNP$  (369.9) Ber. C 71.44 H 6.81 N 3.79 Gef. C 71.06 H 6.90 N 3.67

*N*-[2-(Triphenylphosphonio)äthoxycarbonyl]anilin-bromid (11a): 3.9 g (0.01 mol) (2-Hydroxyäthyl)triphenylphosphonium-bromid<sup>21</sup> werden mit 15 ml Phenylisocyanat 15 h auf 130 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das überschüssige Phenylisocyanat mit absol. Äther ausgespült und das zurückbleibende Salz aus Chloroform/Essigester und schließlich aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 4.1 g (81 %), Schmp. 190 °C (Zers.).

$C_{27}H_{25}BrNO_2P$  (506.4) Ber. C 64.04 H 4.98 N 2.77 Gef. C 63.99 H 5.03 N 2.76

<sup>23)</sup> E. Wünsch und G. Wendlberger, Chem. Ber. 100, 160 (1967).

<sup>24)</sup> M. Brenner und W. Huber, Helv. Chim. Acta 36, 1109 (1953).

*N*-[2-(Methyldiphenylphosphonio)äthoxycarbonyl]anilin-bromid ([MePhe<sub>2</sub>]Peoc-Anilin-bromid, **11b**) wird analog wie **11a** aus (2-Hydroxyäthyl)methyl-diphenylphosphonium-bromid, Schmp. 173°C, und Phenylisocyanat gewonnen und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 75%, Schmp. 155°C (Zers.).

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>2</sub>P (444.3) Ber. C 59.47 H 5.22 N 3.15 Gef. C 59.43 H 5.13 N 3.11

*N*-[2-(Dimethyldiphenylphosphonio)äthoxycarbonyl]anilin-bromid ([Me<sub>2</sub>Phe]Peoc-Anilin-bromid, **11c**): In gleicher Weise wie **11a** und **11b** erhält man dieses Salz aus (2-Hydroxyäthyl)dimethyldiphenylphosphonium-bromid und Phenylisocyanat. Es wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei man etwas Methanol zusetzt. Ausb. 85%, Schmp. 174°C (Zers.).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BrNO<sub>2</sub>P (382.3) Ber. C 53.42 H 5.54 N 3.66 Gef. C 52.99 H 5.61 N 3.32

*Die Kinetik der alkalischen Spaltung von Peoc-Anilinen 11*: Die Spaltungsgeschwindigkeit wurde mit der bereits früher beschriebenen Apparatur<sup>2,3)</sup> kinetisch verfolgt. Es konnte nur die Anfangsgeschwindigkeit ausgewertet werden, da auch bei pH 10, bei welchem alle Messungen durchgeführt wurden, und bei 20°C schon merklicher Zerfall der entstehenden Phenylcarbaminsäure beobachtet wurde. Bei höheren pH-Werten bereitet die Messung der schnellen Reaktion von **11a** große Schwierigkeiten. Alle drei Salze wurden unter gleichen Bedingungen gespalten, der Einfluß der Ionenstärke blieb unberücksichtigt. Für jede Substanz wurden vier Meßreihen mit 15 bis 30 Meßpunkten aufgenommen. Die Auswertung geschah in der bereits beschriebenen Weise<sup>3)</sup>.

[534/75]