

Pyrrol und Thiophen, vorliegt. Im Kernresonanzspektrum (Varian A 60) zeigen die Banden der Protonen an den  $\beta$ -C-Atomen eine chemische Verschiebung von  $\delta = 6,54$  ppm. Dieser Wert liegt in einem Bereich, wie er bei analogen Furan-, Thiophen- und Pyrrol-Derivaten gefunden wird. Auch bei dem von Stone et al. [1] aus Thiophen dargestellten und als  $\pi$ -Komplex des Ferrols angesprochenen Eisenkomplex findet man für  $\delta$  einen Wert von 6,48 ppm [2].

Eingegangen am 15. August 1962 [Z 332]

[1] F. G. A. Stone, H. D. Kaesz u. R. B. King, J. Amer. chem. Soc. 82, 4749 (1960).

[2] M. L. H. Green, L. Pratt u. G. Wilkinson, J. chem. Soc. (London) 1960, 989.

## $\beta$ -Dicarbonylverbindungen als Aminoschutzgruppen bei Peptidsynthesen [1]

Von Prof. Dr. Elisabeth Dane, F. Drees, Dr. P. Konrad und T. Dockner

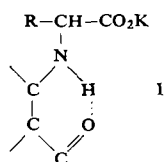
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Dr. e.h. Dr. h.c. Otto Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

$\beta$ -Dicarbonylverbindungen reagieren mit Aminosäuren in methanolischer Kalilauge zu Kaliumsalzen der entspr. Azomethine. Von den von uns untersuchten Kaliumsalzen sind vor allem die mit Benzoylacetone, Acetylacetone und Cyclopentanon(2)-carbonsäure(1)-äthylester erhaltenen so beständig, daß diese  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen bei Peptidsynthesen als Aminoschutzgruppen benutzt werden können.

Die durch  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen geschützten Aminosäure-Kaliumsalze lassen sich meist aus Methanol oder Äthanol, evt. unter Zusatz von wenig Wasser, umkristallisieren und wurden in 65 bis 95% Ausbeute erhalten. In einigen Fällen ließen sich aus den Kaliumsalzen auch die geschützten Aminosäuren darstellen.

Es ist anzunehmen, daß die mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen erhaltenen Azomethine weitgehend in der Enamin-Form vorliegen und durch eine Wasserstoffbrücken-Bindung stabilisiert sind (I).



Die IR-Spektren der aus Glycinäthylester und den  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen erhaltenen Azomethine weisen NH-Banden auf. Aus der Lage der NH- und der CO-Banden ist bei den mit Benzoylacetone und Acetylacetone gebildeten Derivaten auf eine besonders starke Chelatisierung zu schließen.

Tabelle 1

Geschützte Peptidester	Fp [°C]	Peptide
BA·Gly·Gly·OEt	133–134	Gly·Gly·OH [a]
BA·DL-Ser·Gly·OEt	115–120	
BA·DL-Meth·Gly·OEt	103–106	DL-Meth·Gly·OH [a]
BA·L-Leu·Gly·OEt	105–107	
BA·D-Val·Gly·OEt	97–98	
AC·DL-Ala·Gly·OEt	110	
CP·DL-Ala·Gly·Gly·OEt	123–126	DL-Ala·Gly·Gly·OH [a]
CP·L-Ala·Gly·OEt	138–140	L-Ala·Gly·OH [a, b]
CP·OBz-DL-Ser·Gly·OEt	83–84	OBz-DL-Ser·Gly·OH

Abkürzungen der Schutzgruppen: BA = Benzoylacetone; AC = Acetylacetone; CP = Cyclopentanon(2)-carbonsäure(1)-äthylester; Et = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
[a] chromatographisch rein [b]  $[\alpha]_D^{25} = +49,8^\circ$  (c = 2,6; H<sub>2</sub>O)

In Tabelle 1 sind einige der durch  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen geschützten Peptidester aufgeführt. Sie wurden aus den geschützten Aminosäure-Kaliumsalzen oder Aminosäuren nach der Dicyclohexylcarbodiimid-Methode in Ausbeuten von 65–87% erhalten. Auch die Cyanmethylester-Methode nach R. Schwyzer [2] erwies sich als vorteilhaft. Die Cyanmethylester wurden durch Umsetzung der Kaliumsalze mit Chloracetoneitril dargestellt.

Die Schutzgruppen lassen sich durch kurze Einwirkung von 2n Salzsäure oder 2n Essigsäure abspalten. Verseift man die geschützten Peptidester mit wäßriger oder methanolischer Kalilauge, so werden in guten Ausbeuten die Kaliumsalze der geschützten Peptide erhalten.

Eingegangen am 20. August 1962 [Z 344]

[1] Angemeldet zum DP am 27. April 1961.

[2] R. Schwyzer, B. Iselin u. M. Feurer, Helv. chim. Acta 38, 69 (1955).

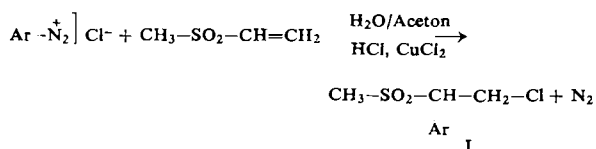
## Die Einwirkung von Diazoniumhalogeniden auf Methylvinylsulfon

Von Dr. E. Siegel und Prof. Dr. S. Petersen

Wissenschaftliches Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer A.-G., Leverkusen

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Dr. e.h. Dr. h.c. Otto Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Diazoniumchloride reagieren mit Methylvinylsulfon im Sinne der Meerwein-Reaktion [1] unter stürmischer Stickstoff-Entwicklung und Bildung kristallisierter Verbindungen, die Chlor und Schwefel enthalten. Die große Beweglichkeit des Chloratoms in diesen Reaktionsprodukten sowie ihr magnetisches Kernresonanz-Spektrum [2] sprechen für eine  $\beta$ -Chlor-äthylsulfon-Struktur (vgl. [3]).

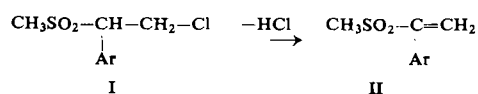




Zu 55 g (0,52 Mol) Methylvinylsulfon und 450 ml Aceton gibt man die Diazolösung aus 69 g (0,5 Mol) p-Nitranilin, 300 ml Eis/Wasser, 132 g konz. Salzsäure und 34,5 g Natriumnitrit und fügt dann 20 g krist. Kupfer(II)-chlorid in 50 ml Wasser zu. Die bei 28°C einsetzende starke Stickstoff-Entwicklung (Dauer 1 h) wird durch Kühlung gemäßig (28–30°C). Nach Abdestillieren des Acetons wird das Rohprodukt (90 g) aus 300 ml Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 63 g (48%), Fp = 121–123°C. Ia: Ar = O<sub>2</sub>N-

Analog wurden hergestellt:

	Ar-	Fp [°C]	Ausb. in %
Ib		124–125	45
Ic		220–221	45
Id		147	35

Abspaltung von HCl aus den Verbindungen I führt in hoher Ausbeute zu den Vinylsulfon-Derivaten II:



40-stündiges Kochen von Ia mit Natriumacetat in wäßr. alkoholischer Lösung gibt zu 98% IIa ( $\text{Ar} = \text{O}_2\text{N}$  ) Fp = 197–200 °C und 4-minütiges Kochen von Ic in 0,2n Natronlauge spaltet 1 Mol HCl ab unter Bildung von IIc ( $\text{Ar} = \text{HOOC}$  ) Ausbeute 80%, Fp = 287–297 °C.

Eingegangen am 3. September 1962 [Z 342]

[1] H. Meerwein, E. Büchner u. K. v. Emster, J. prakt. Chem. 152, 237 (1939).

[2] Gemessen und interpretiert von H. Walz, Ingenieur-Abteilung AP der Farbenfabriken Bayer AG.

[3] F. G. Bordwell u. G. D. Cooper, J. Amer. chem. Soc. 73, 5184 (1951).

## Synthese 5-gliedriger Heterocyclen aus Chlormethansulfonamiden [1]

Von Dr. K. Dickoré, Dr. R. Wegler und Dr. K. Sasse

Wissenschaftliches Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Dr. e. h. Dr. h. c. Otto Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Wir fanden, daß man überraschend leicht 5-gliedrige Heterocyclen aus acylierten  $\alpha$ -Chloralkansulfonamiden aufbauen kann.

Primäre Sulfonamide reagieren leicht bei Raumtemperatur mit  $\text{CS}_2$  und NaOH zu Sulfonylimino-dithiocarbonaten [2]. Wendet man diese Reaktion auf Chlormethansulfonamid (I) an, so tritt direkt Ringschluß zum Natriumsalz des 5-Mercapto-1,3,4-dithiazolin-3-dioxyds (IIa, Ausb. 75%) ein. Durch Alkylierung und Acylierung erhielten wir daraus z. B. IIb–IIg.

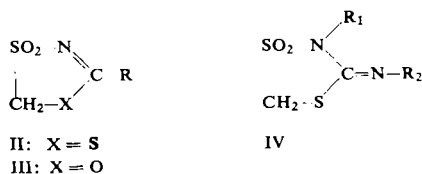




Tabelle 1. 5-substituierte 1,3,4-Dithiazolin-3-dioxyde

Nr.	R	Fp [°C]
IIa	SNa	—
b	SCH <sub>3</sub>	158–160
c	SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	30–33
d	SC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	58–60
e	SCOOCH <sub>3</sub>	105–110 (Zers.)
f	SCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	130–133 (Zers.)
g	SCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	165–170 (Zers.)
h	NHCH <sub>3</sub>	152–156
i	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	177
j	NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (p)Cl	252–255 (Zers.)
k	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83–88
l	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	134–137
m	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	56–58
n	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	123–125
o	N(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	176
p	N(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (p)Cl	111–113
q		120–123
r		193–195
s	N(SCCl <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	185–187
t	N(COOCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	197–199 (Zers.)
u	N(CSSC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>3</sub>	155–161

IIb–IIl reagieren mit Aminen unter Mercaptan-Abspaltung. Besonders glatt verläuft die Reaktion mit sekundären aliphatischen Aminen: IIq und IIr entstehen aus IIb nahezu quantitativ.


Die leichte Ringbildung unter Substitution des Chlors beobachtet man auch bei den Umsetzungsprodukten von I mit Senfölen. Wir stellten so IIh–IIm dar (Ausb. 60–75%). Der 1,3,4-Dithiazolin-Ring schließt sich bereits in Gegenwart von Basen bei den zur Bildung von Sulfonylthioharnstoffen [3] notwendigen Temperaturen (60–80 °C).

Auch diese neuen 1,3,4-Dithiazolin-Derivate sind in alkalischer Lösung leicht alkylierbar und acylierbar. Daß die Alkylierung tatsächlich am exocyclischen Stickstoff und nicht am Sulfonamid-N stattfindet, ist dadurch bewiesen, daß sowohl durch Alkylierung von IIh mit Dimethylsulfat als auch durch Aminolyse von IIb mit Dimethylamin die gleiche Verbindung IIi (Ausb. 82 bzw. 60%) entsteht.

Die C=N-Valenzschwingungen von IIh–IIr liegen bei 1555 bis 1590  $\text{cm}^{-1}$ , die der acylierten Derivate IIu–IIw niedriger bei 1520–1530  $\text{cm}^{-1}$ . Sie sind mit der endocyclischen Lage der Doppelbindung in II vereinbar. Zum Vergleich stellten wir aus den betreffenden sek. Chlormethansulfonamiden und Senfölen die neuen Dithiazolin-Derivate IVa ( $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ , Fp 160–162 °C, Ausb. 30%) sowie IVb ( $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4(\text{p})\text{Cl}$ , Fp 124 °C, Ausb. 45%) her. Durch ihre exocyclische C=N-Valenzschwingung bei 1630  $\text{cm}^{-1}$  lassen sich diese Verbindungen gut vom Typ II unterscheiden.

Auch das bisher unbekannte 1,3,4-Oxathiazolin-Ringsystem III kann man leicht aufbauen: z. B. erhielten wir IIIa aus I und Phenylisocyanat. Da die Anlagerung von Isocyanaten an Sulfonamid-Natriumsalze nach der Methode von Petersen [3] rasch bei 0–5 °C, der Ringschluß zu III aber erst ab 50 °C eintritt, kann man hier die Zwischenprodukte (N-Chlormethansulfonyl-harnstoffe) isolieren.

Tabelle 2. 5-substituierte 1,3,4-Oxathiazolin-3-dioxyde

Nr.	R	Fp [°C]
IIIa	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	152–153 (Zers.)
b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	162–163
c	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (o)CH <sub>3</sub>	130–132
d	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (o)Cl	132–134
e	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (p)NO <sub>2</sub>	227–230
f		295–310 (Zers.)

In 5-Stellung acylierte 1,3,4-Oxathiazoline, z. B. IIIb–IIIe, stellten wir sehr einfach direkt aus I und aromatischen Säurechloriden in Pyridin her. Auch heterocyclische Carbonsäurechloride lassen sich leicht mit I analog umsetzen (z. B. zu IIIf), während durch aliphatische Carbonsäure-Derivate acylierte Chlormethansulfonamide weniger glatt cyclisiert werden.

Die neuen Ringverbindungen zeigen gegenüber nucleophilen Reagentien interessante Reaktionen, die besonders bei III hervortreten.

Eingegangen am 3. September 1962 [Z 340]

[1] Die Versuchsergebnisse sind in verschiedenen Patentanmeldungen niedergelegt.

[2] R. Gompper, Angew. Chem. 74, 753 [1962].

[3] S. Petersen, Chem. Ber. 83, 551 (1950).

## Synthese von 3-Hydroxy-dehydrochinolizinium-bromid

Von Dr. E. Schraufstätter

Pharmazeutisch-Wissenschaftliche Abteilung der Farbenfabriken Bayer A.-G., Werk Elberfeld

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Dr. e. h. Dr. h. c. Otto Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Im Rahmen von Untersuchungen über Cholinesterase-Hemmstoffe haben wir eine sehr einfache und in guten Ausbeuten verlaufende Synthese eines Dehydrochinolizinium-Derivates gefunden. Pyridin-2-aldehyd-diäthylacetal (I) wird