

20 : 23 : 57 betragen die *syn-/anti*-Quotienten 2.9 : 1 bzw. 26 : 1! Ferner steigt das *syn-/anti*-Verhältnis mit zunehmender Substrat-Verdünnung auch dann an, wenn Toluol anstelle von Petroläther als Lösungsmittel dient.

Die Ergebnisse können — aber müssen nicht — so gedeutet werden, daß in beiden Fällen das Phenyl-carben $C_6H_5-\dot{C}H$ das wahre cyclopropan-bildende Agens ist.

Eingegangen am 1. August 1969 [Z 63]

[*] Priv.-Doz. Dr. M. Schlosser und Dr. G. Heinz
Organisch-Chemisches Institut der Universität
69 Heidelberg, Tiergartenstraße, und
Institut für experimentelle Krebsforschung
69 Heidelberg, Voßstraße 3

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

[1] Beispiele: R. Huisgen u. R. Knorr, *Tetrahedron Letters* 1963, 1017; T. Kauffmann, *Angew. Chem.* 77, 557 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 543 (1965); M. Schlosser u. V. Ladenberger, *Tetrahedron Letters* 1964, 1945.

[2] Vgl. u. a. G. L. Closs u. J. J. Coyle, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 4350 (1962); G. Köbrich, *Angew. Chem.* 79, 15 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* 6, 41 (1967); U. Schöllkopf u. H. Göth, *Liebigs Ann. Chem.* 709, 97 (1967).

[3] Zur Reaktivität „heißer“ Carbene in der Gasphase s. W. Kirmse: *Carbene Chemistry*. Academic Press, New York 1964.

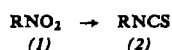
Direkte Überführung aromatischer Nitroverbindungen in Isothiocyanate

Von G. Ottmann und E. Kober[*]

Isothiocyanate (2) ließen sich bisher aus Nitroverbindungen (1) nur durch Reduktion zu den Aminen und deren Reaktion mit z. B. Schwefelkohlenstoff und einem Schwermetallsalz oder mit Thiophosgen darstellen.

Es ist uns gelungen, aromatische Nitroverbindungen (Nitrobenzol, Dinitrobenzol und ihre Derivate) mit Schwefelkohlenstoff oder Kohlenoxidsulfid in Gegenwart bestimmter Basen direkt in Isothiocyanate zu überführen.

Als besonders brauchbar haben sich folgende Methoden erwiesen: Erhitzen der Nitroverbindung mit a) Schwefelkohlenstoff und einem Alkalimetallalkanolat oder -phenolat, b) Schwefelkohlenstoff und einem Thiolat oder Thiophenolat und c) Kohlenoxidsulfid und einem Thiophenolat. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn in einem Autoklaven bei 150 bis 170°C gearbeitet wird. Schwefelkohlenstoff (Methoden a und b) sowie Kohlenoxidsulfid (Methode c) dienen als Reaktionspartner und als Lösungsmittel; die Verwendung anderer Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Benzonnitril, *o*-Dichlorbenzol, Tetrachlorkohlenstoff oder 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluoräthan führt in der Regel zu geringeren Umsätzen und Ausbeuten als in der Tabelle angeführt.



R	Base	Meth.	(1), Umsatz (%)	(2), Ausb. (%)
C_6H_5	CH_3ONa	a	66	50
C_6H_5	CH_3SNa	b	34	58
C_6H_5	$S(CH_2CH_2SNa)_2$	b	50	51
C_6H_5	C_6H_5SNa	b	73	61
C_6H_5	$m-CH_3-C_6H_4SNa$	b	93	73
C_6H_5	$m-CH_3-C_6H_4SC(S)SNa$	b	53	77
$m-CH_3-C_6H_4$	CH_3ONa	a	50	66
$m-CH_3-C_6H_4$	$m-CH_3-C_6H_4SNa$	b	71	87
$p-CH_3-C_6H_4$	$m-CH_3-C_6H_4SNa$	b	59	75
$m-CH_3-C_6H_4$	C_6H_5SNa	c	99	55
$m-CH_3O-C_6H_4$	CH_3ONa	a	41	81
$o-CH_3O-C_6H_4$	$m-CH_3-C_6H_4SNa$	b	50	88
$p-CH_3O-C_6H_4$	C_6H_5SNa	c	96	53
$m-Br-C_6H_4$	CH_3ONa	a	80	58
$m-Cl-C_6H_4$	$m-CH_3-C_6H_4SNa$	b	74	84

Bei der Überführung aromatischer Nitroverbindungen in Isothiocyanate nach Methode a entstehen gleichzeitig Aniline; dies wird durch Phenolate mehr begünstigt als durch Alkanolate. Die unerwünschte Nebenreaktion kann jedoch fast oder vollkommen vermieden werden, wenn ein Thiophenolat (Methode b) als Base verwendet wird; dabei werden gleichzeitig Umsatz und Ausbeute erhöht. Die Thiophenolate werden überwiegend zu Disulfiden oxidiert, welche isoliert wurden. Etwas niedrigere Umsätze und Ausbeuten werden erhalten, wenn die Nitroverbindung in Schwefelkohlenstoff mit dem Natriumsalz einer Aryltrithiokohlensäure umgesetzt wird, z. B. mit $m-CH_3C_6H_4SC(S)SNa$, das aus *m*-Methylthiophenolat und Schwefelkohlenstoff hergestellt worden war. Methode c führt zu fast quantitativen Umsätzen der Nitroverbindungen, jedoch wird dabei die Bildung von Anilinen nicht so wirksam unterdrückt wie bei Methode b.

Eine Erweiterung der Reaktion (Methode b) auf aromatische Dinitroverbindungen, z. B. Dinitrobenzol, führte zu 3-Nitrophenylisothiocyanat und geringen Mengen *m*-Phenyldiisothiocyanat. Aliphatische Nitroverbindungen eignen sich nicht für diese Reaktion.

m-Tolylisothiocyanat (Methode b)

Ein 300-ml-Rührautoklav wurde mit 13.7 g *m*-Nitrotoluol, 7.3 g Natrium-*m*-methylthiophenolat und 50 ml Schwefelkohlenstoff beschickt und 3 Std. auf 160°C erhitzt. Das rohe Reaktionsprodukt wurde mit 100 ml Äther und 75 ml kaltem Wasser aufgenommen. Der Ätherextrakt wurde über $CaCl_2$ getrocknet und dann über eine Drehbandkolonne fraktioniert. Ausbeute: 9 g *m*-Tolylisothiocyanat (87% berechnet auf 71-proz. Umsatz des *m*-Nitrotoluols).

Eingegangen am 10. Juni 1969 [Z 65]

[*] Dr. G. Ottmann [**] und Dr. E. H. Kober [***]
Olin Mathieson Chemical Corporation
Research Center
275 Winchester Avenue
New Haven, Connecticut 06504 (USA)

[**] Neue Anschrift:
Dr. Kurt Herberts & Co.
56 Wuppertal-Barmen, Postfach 44

[***] Neue Anschrift:
Nitrochemie GmbH
8261 Aschau bei Kraiburg/Inn

[1] *Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie*. Thieme, Stuttgart 1955, Band IX.

3-Nitrophthalsäureanhydrid als Blockierungsreagens bei der Polypeptidsynthese nach Merrifield^[1]

Von Th. Wieland, Chr. Birr und H. Wissenbach[*]

Beim schrittweisen Aufbau von Peptiden nach der Merrifield-Methode^[2] verschlechtert jeder unvollständige Reaktionsschritt die Einheitlichkeit des Endprodukts. Am anfälligsten sind die Kupplungsschritte, bei denen sich ein kleiner Teil der freien Aminoenden der Peptidkette der Reaktion mit der anzugliedernden tert.-Butyloxycarbonyl (=Boc)-Aminosäure entziehen und beim übernächsten Schritt unter Bildung einer falschen Sequenz reagieren kann. Es war unser Ziel, nach jedem Kupplungsschritt die unerwünschten Fehlpeptide am freigebliebenen Aminoende zu blockieren. Dabei sollten jeweils Verbindungen entstehen, die sich nach Abspaltung der fertigen Peptide vom Harz leicht vom gewünschten Polypeptid abtrennen ließen.

Wir fanden, daß sich 3-Nitrophthalsäureanhydrid als Blockierungsreagens eignet. Es ist ein energisches Acylierungsmittel, das auch wenig reaktive Aminogruppen angreift; die dabei entstehenden 2-Carboxy-3-nitrobenzoylderivate sind durch den „ortho-Effekt“ der Nitrogruppe so starke Säuren (*o*-Nitrobenzoesäure hat $pK \approx 2.3$), daß ihre Abtrennung auch von sauren Peptiden durch Chromatographie am Anionenaustauscher gut gelingt.

Zum Nachweis der Brauchbarkeit des Blockers haben wir das plasteinaktive^[3] Pentapeptid L-Tyrosyl-L-leucyl-glycyl-L-glutamyl-L-phenylalanin am Polystyrolträger aufgebaut. An 5 g Polystyrol, die nach Chlormethylierung mit 4 mmol Boc-Phenylalanin verestert waren, wurde nach Abspaltung der Boc-Gruppe^[2] in Methylenchlorid mit Dicyclohexyl-carbodiimid die nächste Boc-Aminosäure ankondensiert, aber nicht in dreifach molarem Überschuß eingesetzt, sondern — zur Simulierung ungünstiger Umstände — nur in äquimolekularer Menge. Die Glutaminsäure wurde als Boc- γ -benzylester verwendet. Im Gegensatz zur bisherigen Arbeitsweise wurde nach jeder Ankondensation dreimal mit je 35 ml Methylenchlorid, Äthanol und Dimethylformamid (DMF) gewaschen, dann mit der Lösung von 870 mg (4.5 mmol) 3-Nitrophthalsäureanhydrid in 20 ml DMF zunächst 3 min, nach Zugabe von 1 ml Triäthylamin in 5 ml DMF 30 min geschüttelt. Anschließend wurde je dreimal mit 35 ml DMF, Dioxan, Äthanol und Eisessig gewaschen und dann die Boc-Gruppe der zuletzt ankondensierten Boc-Aminosäure abgespalten^[2].

Die abschließende Debenzylierung und Abspaltung der Produkte vom Harz mit HBr in Trifluoressigsäure ergab ein Substanzgemisch (ca. 2 g), das nach Digerieren mit Äther durch Chromatographie an Dowex 1 \times 2 im Essigsäuregradienten (Wasser \rightarrow 50-proz. Essigsäure) getrennt wurde. Dabei wurden zunächst unbekannte Nebenprodukte (ca. 200 mg), dann das gewünschte Pentapeptid (980 mg) nach einer kleinen, leicht abzutrennenden Vorfraktion und viel später das Gemisch der blockierten sauren Zwischenpeptide (100 mg) eluiert. Das Pentapeptid war elektrophoretisch und chromatographisch einheitlich und gab nach Totalhydrolyse die Aminosäuren Phe, Glu, Gly, Leu, Tyr wie 0.98:1.13:1.00:1.07:0.89 (D. Georgopoulos). Eine Probe von 25 mg führte in der Plastein-Reaktion^[3] mit Pepsin zu 14 mg (60 %) wasserunlöslichem Polypeptidgemisch.

Das Gemisch der blockierten Zwischenpeptide ließ sich durch Papierelektrophorese bei pH = 6.5 in die vier zu erwartenden Bestandteile (3-Nitrophthaloyl-Derivate von Phe, Glu-Phe, Gly-Glu-Phe und Leu-Gly-Glu-Phe) trennen, die mit dem tert.-Butylhypochlorid-Tolidin-Reagens^[4] in etwa gleicher Intensität sichtbar wurden.

Eingegangen am 4. August 1969 [Z 67]

[*] Prof. Dr. Th. Wieland, Dr. Chr. Birr und
Dipl.-Chem. H. Wissenbach
Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Abt. Chemie
69 Heidelberg, Jahnstraße 29

[1] Über Peptidsynthesen, 43. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. — 42. Mitteilung: Chr. Birr, W. Lochinger u. Th. Wieland, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

[2] R. B. Merrifield, J. Amer. chem. Soc. 85, 2149 (1963); Th. Wieland, Ch. Birr u. F. Flor, Liebigs Ann. Chem. 727, 130 (1969).

[3] H. Determann, K. Bonhard, R. Köhler u. Th. Wieland, Helv. chim. Acta 46, 2498 (1963).

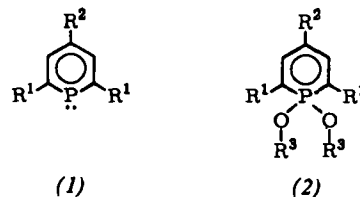
[4] R. H. Mazur, B. W. Ellis u. P. S. Cammarata, J. biol. Chemistry 237, 1619.

Kristall- und Molekülstruktur von 1,1-Dimethoxy-2,4,6-triphenylphosphorin

Von U. Thewalt^[*]

Dimroth und Städe^[1] erhielten durch Oxidation von 2,4,6-trisubstituierten Phosphorinen (1) mit Quecksilber(II)-acetat in Gegenwart von Alkoholen oder Phenolen 1,1-Dialkoxy- bzw. 1,1-Diaryloxy-phosphorine (2).

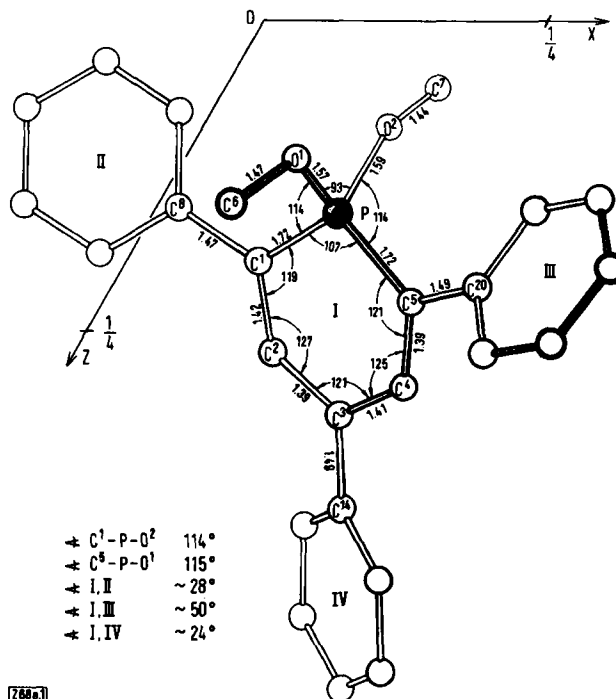
Die Verbindungen (2) zeichnen sich, ebenso wie die Phosphorine selbst, durch eine ungewöhnliche Stabilität aus. Da Röntgenstrukturanalysen^[2,3] zweier Verbindungen des Typs (1) ergeben haben, daß in den C₅P-Ringen die sechs π -Elek-



tronen delokalisiert sind (ebener Bau der Ringe, gleichlange C—P-Bindungsabstände von ca. 1.74 Å, „aromatische“ C—C-Abstände), erschien auch die Molekülgeometrie einer Verbindung des Typs (2) mit vierbindigem Phosphor interessant.

Gelbgrün fluoreszierende monoklin-prismatische Kristalle von 1,1-Dimethoxy-2,4,6-triphenylphosphorin [(2): R¹=R²=C₆H₅; R³=CH₃] wurden beim Abkühlen einer Benzol/Äthanol-Lösung erhalten^[4]. Kristalldaten: Raumgruppe P2₁/c; Z = 4; a = 16.53, b = 7.01, c = 20.98 Å, β = 119.8°; d₁₅ = 1.22, d_{exp} = 1.22 g/cm³. Die Intensitäten der starken Röntgenreflexe wurden mit einem automatischen Zweikreis-Diffraktometer gemessen, die der schwächeren aus Weissenberg-Aufnahmen visuell geschätzt (alle mit CuK α -Strahlung). Von 4161 unabhängigen Reflexen waren 953 beobachtet.

Die Bestimmung der Struktur folgte der Symbolischen Additions-methode^[5] unter Benutzung von 333 Reflexen mit E \geq 1.7. Die Lage- und individuellen isotropen Temperaturparameter der Nicht-Wasserstoff-Atome wurden nach der Methode der kleinsten Quadrate verfeinert. Der konventionelle R-Wert für die 3208 beobachteten Reflexe ist 15.5 %. Wasserstoffatome wurden nicht lokalisiert. Die Abbildung gibt die Molekülstruktur mit den wesentlichen Bindungsabständen und -winkeln wieder.



[ORTEP]

Projektion eines 1,1-Dimethoxy-2,4,6-triphenyl-phosphorin-Moleküls entlang der b-Achse. Die geschätzten Standardabweichungen der Bindungsabstände (Å) und -winkel (°) betragen 0.01–0.02 Å bzw. 1–2°.

Die C—P-Abstandswerte (1.72 und 1.72 Å) liegen zwischen dem Wert der C—P-Einfachbindung an vierbindigem Phosphor (z. B. 1.82 Å in (C₆H₅)₃P=CH₂^[6]) und dem der C—P-Doppelbindung (1.66 Å; ebenfalls in der zuletzt genannten Verbindung); ähnliche Abstände (1.73–1.75 Å) wurden auch an den Verbindungen (1) beobachtet^[2,3]. Die C—C-Bindungslängen im Phosphorin-Ring (I) stimmen innerhalb der Fehlergrenzen untereinander und mit der C—C-Bindungslänge in Benzol überein. Der C₅P-Ring weicht geringfügig,