

tide nach der Merrifield-Technik mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) als Kupplungsreagens gut bewährt hatte^[9]. Diesmal wurde ins Syntheseprogramm statt der Aktivierungsschritte mit DCCI die Zugabe von drei Äquivalenten des jeweiligen Boc-aminoäure-anhydrids in CH_2Cl_2 -Lösung aufgenommen. Zur Kupplung mit dem harzgebundenen Peptid wurde 2 Std. Schütteln bei 20°C programmiert, im übrigen aber das Waschprogramm^[9] beibehalten. Ein Fortschritt dieser Variante besteht darin, daß der in vielen Lösungsmitteln schwerlösliche Dicyclohexylharnstoff nicht anfällt.

Die Synthese erfolgte an 5 g Harz vom carboxyl-endständigen Phe ausgehend, von dem 0.385 mmol/g als Ester gebunden waren. Nach jedem Kupplungsschritt wurden 200 mg Harz zur Analyse entnommen, die in jedem Fall Einheitlichkeit des synthetisierten Peptids ergab. Mit HBr in Trifluoressigsäure ließen sich von 3.7 g Dekapeptid-Harz insgesamt 0.7 g abspalten (ca. 60% Ausbeute), die nach^[8,9] 33.6% kristallisiertes Antamanid ergaben, das in jeder Beziehung mit dem Naturstoff identisch war. Die Wiederholung der Dekapeptidsynthese mit allen kurz vor der Kupplung gesondert hergestellten Boc-aminoäure-anhydriden (nicht aus der Lösung isoliert), deren Lösung in Tetrahydrofuran oder CH_2Cl_2 jeweils in einem Guß in den Reaktor gegeben wurde^[10], lieferte sogar 96% an reinem linearen Decapeptid, das sich ebenfalls mit 33.5% Ausbeute zu biologisch voll aktivem Antamanid cyclisieren ließ.

Aus den Filtraten können die überschüssigen Boc-aminoäuren leicht nach Hydrolyse der Anhydride mit wäßriger Hydrogencarbonatlösung zu über 80% zurückgewonnen werden. Dies gestattet die wirtschaftlich vertretbare Verwendung beliebiger Überschüsse an Boc-aminoäuren und macht damit vielleicht das Ziel einer 100-proz. Ausbeute bei jedem Schritt der Polypeptidsynthese an fester Phase erreichbar.

Eingegangen am 8. März 1971 [Z 375]

- [1] Über Peptidsynthesen, 50. Mitteilung. – 49. Mitteilung: [9].
- [2] R. B. Merrifield, *Advan. Enzymol.* 32, 221 (1969).
- [3] E. Bayer et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 1735 (1970).
- [4] Unveröffentlichte Ergebnisse aus der Dissertation von F. Flor, Universität Heidelberg 1971.
- [5] Th. Wieland u. H. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.* 572, 190 (1951) (Versuch von R. Sehring).
- [6] Th. Wieland, Ch. Birr u. F. Flor, *Liebigs Ann. Chem.* 727, 130 (1969).
- [7] Th. Wieland, J. Faesel u. W. Konz, *Liebigs Ann. Chem.* 722, 197 (1969).
- [8] W. König u. R. Geiger, *Liebigs Ann. Chem.* 727, 125 (1969).
- [9] Th. Wieland, Chr. Birr u. A. v. Dungen, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
- [10] Aus den Na-salzen der Boc-aminoäuren und Phosgen gebildetes NaCl verstopft die Fritte, deshalb mußten hier Waschvorgänge mit THF:Wasser (1:1) und dreimal mit THF eingelegt werden.

Ein Agens zur direkten nucleophilen Carbamoylierung^[**]

Von Peter Jutzi und F. W. Schröder^[*]

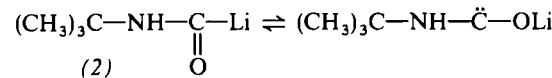
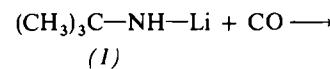
Die einstufige nucleophile Übertragung von Carbonylgruppen ist für die präparative Chemie von Interesse; bis-

[*] Dr. P. Jutzi und Dr. F. W. Schröder
Institut für Anorganische Chemie der Universität
87 Würzburg, Röntgenring 11

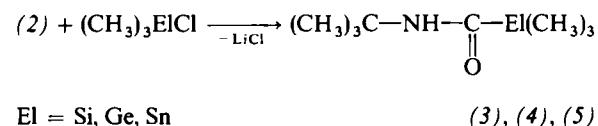
[**] Zur Einschiebung von Kohlenmonoxid zwischen Element-Lithium-Bindungen, 3. Mitteilung. – 2. Mitteilung: [5].

her sind aber nur wenige Beispiele für diesen Reaktionstyp bekannt^[1–4]. Bei unseren Untersuchungen zur Reaktion von Kohlenmonoxid mit Element-Lithium-Bindungen^[4, 5] gelang uns die Darstellung eines unter Normalbedingungen stabilen nucleophilen Carbamoylierungsmittels.

Leitet man in eine Lösung von Lithium-tert.-butylamid (1)^[6] in Benzol/Äther bei etwa 50°C Kohlenmonoxid ein, entsteht unter Einschiebung von CO zwischen die Stickstoff-Lithium-Bindung das orangefarbene tert.-Butylcarbamoyllithium (2).



Der Nachweis für das Vorliegen von (2) gelingt durch Umsetzung mit Trimethylelementchloriden des Siliciums, Germaniums und Zircons, wobei unter Lithiumchlorid-Abspaltung neuartige carbamoylsubstituierte Elementderivate (3), (4) bzw. (5) in bis zu 55-proz. Ausbeute entstehen.



Verb.	El	Kp (°C/Torr)	IR : $\tilde{\nu}(\text{C=O})$ (cm ⁻¹)	¹ H-NMR [a]	
				$\delta-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\delta-\text{El}(\text{CH}_3)_3$
(3)	Si	143/760	1643	– 66	– 13
(4)	Ge	97/55	1634	– 73	– 30
(5)	Sn	46/0.01	1625	– 79	– 29 [b]

[a] ¹H-NMR-Spektren: ca. 20-proz. Lösungen in CCl_4 ; Verschiebungen in Hz von TMS zu niedrigeren Feldstärken.

[b] $J^{(119)\text{Sn}-\text{C}-\text{H}} = 60$ Hz; $J^{(117)\text{Sn}-\text{C}-\text{H}} = 58$ Hz.

Eine $\text{O}=\text{N}-\text{C}-\text{Li}$ -Gruppierung konnte bisher nur dann nachgewiesen werden, wenn diese in ihrer isomeren Carbenstruktur durch Komplexbildung stabilisiert war und weitere Umsetzungen bei – 70°C durchgeführt wurden^[2].

Für die überraschende Stabilität des nicht komplex gebundenen (2) scheinen sterische Gründe verantwortlich zu sein. So reagiert eine Suspension von Lithiumdimethylamid in Hexan zwar ebenfalls mit CO und absorbiert in exothermer Reaktion die äquimolare Menge dieses Gases, es gelingt aber nicht, ein Dimethylcarbamoylderivat zu isolieren: Bei der Umsetzung mit Trimethylchlorsilan entstehen neben Hexamethyldisiloxan nur höhermolekulare Produkte.

Eingegangen am 25. Februar 1971 [Z 377]

[1] E. O. Fischer u. A. Maasböhl, *Chem. Ber.* 100, 2445 (1967).

[2] U. Schölkopf u. F. Gerhart, *Angew. Chem.* 79, 819 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* 6, 805 (1967).

[3] M. Ryang, *Organometal. Chem. Rev. A* 5, 67 (1970).

[4] P. Jutzi u. F. W. Schröder, *J. Organometal. Chem.* 24, 1 (1970).

[5] P. Jutzi u. F. W. Schröder, *J. Organometal. Chem.* 24, C 43 (1970).

[6] I. Schumann-Ruidisch, W. Kalk u. R. Brüning, *Z. Naturforsch.* 23b, 307 (1968).