

Syntheszyklus: a) Die Aminokomponente wird in wenig Wasser gelöst und mit einer Z-geschützten Aminosäure gekuppelt. Als Kupplungskomponente dient das wasserlösliche Carbodiimid *N*-[2-(Cyclohexyliminomethylenamino)äthyl]-*N*-methylmorpholinium-*p*-toluolsulfonat^[17]. Kupplungskomponente und Z-Aminosäure werden in dreifachem Überschuß angewandt. b) Nach der Kupplung wird zur wäßrigen Lösung das gleiche Volumen Methanol gegeben und die Schutzgruppe durch Hydrierung (Pd/Aktivkohle) entfernt. c) Ultrafiltration sowie Abspaltung und Isolierung des Tetrapeptids werden wie bei der Anhydridmethode durchgeführt.

Prinzipiell vereinigt das neue Verfahren die Vorteile der Merrifieldschen Festkörpersynthese und der „klassischen“ Peptidsynthese. Der Einfluß makromolekularer C-terminaler Schutzgruppen auf die Löslichkeit und die Kupplung eröffnet über diese Methoden hinausgehende präparative Möglichkeiten.

Eingegangen am 17. September 1970 [Z 489]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

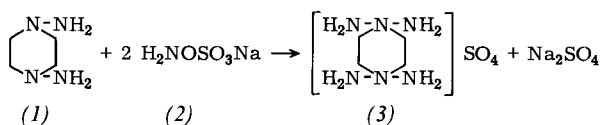
- [1] R. B. Merrifield, J. Amer. Chem. Soc. 85, 2149 (1963).
- [2] E. Bayer, H. Eckstein, K. Hägele, W. A. König, W. Brüning, H. Hagenmaier u. W. Parr, J. Amer. Chem. Soc. 92, 1735 (1970).
- [3] E. Bayer in B. Weinstein: Peptides, Chemistry and Biochemistry. Dekker, New York 1970, S. 99.
- [4] E. Bayer et al. in E. Scoffone: Peptides 1969. North-Holland Publ. Comp., Amsterdam, im Druck.
- [5] E. Bayer, G. Jung, I. Halasz u. H. Sebastian, Tetrahedron Lett. 1970, 4503.
- [6] B. Green u. L. R. Garson, J. Chem. Soc. 1969, 401.
- [7] M. M. Shemyakin, Yu. A. Ovchinnikov u. A. A. Kiryushkin, Tetrahedron Lett. 1965, 2323.
- [8] A. A. Kiryushkin, Yu. A. Ovchinnikov, I. V. Kozhevnikova u. M. M. Shemyakin in: Proc. European 8th Peptide Symp. North-Holland Publ. Comp., Amsterdam 1967, S. 100.
- [9] H. Determann, Arch. Pharm. 303, 117 (1970).
- [10] E. Bayer, P. Hunziker u. R. E. Sievers, Nature 223, 179 (1969).
- [11] K. Schröder u. E. Lübke: The Peptides. Vol. II. Academic Press, New York 1966.
- [12] M. A. Tilak, Tetrahedron Lett. 1970, 849.
- [13] H. A. Staab, Angew. Chem. 71, 194 (1959).
- [14] S. Moore, D. H. Spackman u. W. H. Stein, Anal. Chem. 30, 1185 (1958).
- [15] M. A. Tilak u. C. S. Hollinden, Tetrahedron Lett. 1968, 1297.
- [16] UM-2-Filter der Firma AMICON, Mol.-Gew.-Grenze 1000. Siehe dazu: Ultrafiltration with Diaflo Membranes. Selbstverlag AMICON N. V., Oosterhout, Holland.
- [17] D. G. Knorre u. T. N. Shubina, J. Gen. Chem. UdSSR 36, 671 (1966).

Darstellung von *N,N,N',N'*-Tetraamino-piperazinium-Salzen^{[**][1]}

Von Karl-Heinz Linke und Ralf Turley^[*]

Während die onium-Salze des Triazans, N_3H_6X , außerordentlich instabil sind^[2], weisen Triazanum-Salze mit organischen Substituenten eine relativ hohe Stabilität auf^[3–5]. Durch erschöpfende Aminierung von *N,N'*-Diamino-piperazin (1) mit dem Natriumsalz der Hydroxylamido-*O*-schwefelsäure (2) gelang uns die Darstellung

von *N,N,N',N'*-Tetraamino-piperaziniumsulfat (3). Dies ist die erste Synthese eines Bis(triazanium)-Salzes.



Durch Umsetzung von (3) mit Bariumchlorid und Bariumazid in wäßrigem Medium konnte das Chlorid (4) bzw. das Azid (5) dargestellt werden.

Die Salze (3), (4) und (5) sind farblos und kristallin: (3), Fp=144°C (Zers.); (4), Fp=156°C (Zers.); (5), Fp=128°C (Zers.). Sie sind in allen gängigen organischen Lösungsmitteln sehr schlecht, in warmem Wasser mäßig löslich. In Substanz und in neutraler, wäßriger Lösung sind sie unbegrenzt haltbar.

Zur Charakterisierung der Verbindungen dienten IR-Spektren (s. Tabelle) sowie Elementaranalysen. Der Beweis für die angegebene Struktur des Kations wird durch den Reaktionsweg erbracht, da das Aminierungsreagens stets am Stickstoffatom mit der größten Basizität angreift.

Außerdem fehlen in den IR-Spektren $\equiv\text{NH}^-$, $=\text{NH}_2^-$ oder $-\text{NH}_3^-$ -Banden, die zwischen 2200 und 2700 cm^{-1} zu erwarten wären^[4], falls eine der drei weiteren, theoretisch möglichen Strukturen für die Triazan-Gruppen vorläge:

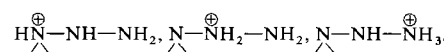


Tabelle. Stärkste IR-Banden der Kationen in den Salzen (3), (4) und (5).

| Schwingung | (3) | IR (cm^{-1}) (4) | (5) |
|------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| $\nu_{as} \text{NH}_2$ | 3230 | 3205 | 3230 |
| $\nu_s \text{NH}_2$ | 3110 | 3110 | 3110 |
| δNH_2 | 1630, 1610 | 1635, 1595 | 1630, 1610 |
| γNH_2 | 1150 | 1150 | 1150 |
| νNN | 910 | 910 | 910 |
| νNNH_2 | 715 | 730 | 730 |

N,N,N',N'-Tetraamino-piperaziniumsulfat (3)

Zu einer 80°C warmen Lösung von 5.8 g (0.05 mol) (1) in 300 ml Wasser wird innerhalb 10 min unter starkem Rühren aus einem vorgekühlten Tropftrichter eine eiskalte, wäßrige Lösung von (2) getropft, die durch vorsichtiges Neutralisieren von 11.3 g (0.1 mol) Hydroxylamido-*O*-schwefelsäure und 4.0 g (0.1 mol) Natriumhydroxid in je 50 ml Wasser bei 0°C erhalten wird. Unter vermindertem Druck wird auf 80 ml eingengt. Der kristalline Niederschlag wird abfiltriert und mit 20 ml eiskaltem Wasser gewaschen; Ausbeute 4.5 g (37%). Bei weiterem Einengen der Mutterlauge erhält man durch Natriumsulfat verunreinigtes (3).

[*] Prof. Dr. K.-H. Linke und Dipl.-Chem. R. Turley
Institut für Anorganische Chemie der Universität
5 Köln, Zulpicher Straße 47

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

- [1] 32. Mitteilung zur Chemie des Hydrazins und seiner Derivate. – 31. Mitteilung: K.-H. Linke u. D. Skupin, Z. Naturforsch., im Druck.
- [2] K.-H. Linke u. R. Turley, Z. Anorg. Allg. Chem. 377, 139 (1970).
- [3] R. Gösl, Angew. Chem. 74, 470 (1962); Angew. Chem. Internat. Edit. 1, 405 (1962).
- [4] K. Utvary u. H. H. Sisler, Inorg. Chem. 7, 698 (1968).
- [5] K. Utvary, H. H. Sisler u. P. Kitzmantel, Monatsh. Chem. 100, 401 (1969).
- [6] R. Gösl u. A. Meuwesen, Chem. Ber. 92, 2521 (1959).

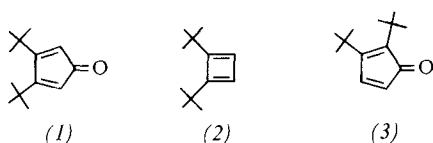
(1) wurde erstmals durch direkte Aminierung von Piperazin mit einer äquivalenten Menge (2) in Anlehnung an^[6] dargestellt; Ausbeute ca. 20%.

Eingegangen am 5. August 1971 [Z 484]

Direkter Nachweis von Tetramethyl-cyclobutadien^{[1]**}

Von Günther Maier und Manfred Schneider^[*]

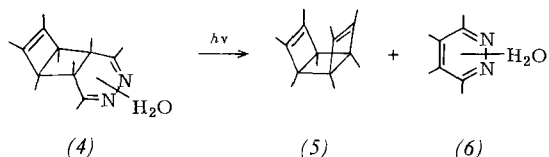
Bei der Photospaltung von alkylierten Cyclobuten-dicarbonsäure-anhydriden in einer Matrix bei -196°C tritt eine gelbe Färbung auf, die beim Auftauen verschwindet, sobald das organische Glas zu erweichen beginnt^[2]. Die bei der Tieftemperatur-Belichtung von 3,4-Di-tert.-butyl-cyclobuten-dicarbonsäure-anhydrid^[2] zu beobachtende langwellige Absorption der Matrix ($\lambda_{\text{max}}=410\text{ nm}$) kann nicht nur von eingefrorenem 3,4-Di-tert.-butyl-cyclopentadienon (1) stammen, denn dieses hat sein Absorptionsmaximum bei 365 nm, sondern muß vorwiegend von einer anderen Spezies



herrühren. Die Folgerung, diese müßte das Di-tert.-butyl-cyclobutadien (2) sein, ist zwingend, sofern das stellungs-isomere, nicht isolierte Cyclopentadienon (3), welches aber in der Matrix zugegen sein muß, ähnlich (1) unterhalb 400 nm absorbiert.

Diese Annahme^[2] ist inzwischen jedoch dadurch in Frage gestellt, daß die bei der Photolyse von 2,3,4-Tri-tert.-butyl-cyclobuten-dicarbonsäure-anhydrid^[3] entstehenden Cyclopentadienone (2,3,4- und 2,3,5-Tri-tert.-butyl-Derivat) Maxima bei 415 bzw. 418 nm aufweisen. Demnach könnte die in der Di-tert.-butyl-Reihe gefundene langwellige Absorption eventuell auch durch das Dienon (3) bedingt sein.

Ein spektroskopischer Beweis dafür, daß das Cyclobutadien-System unter den von uns angewandten Bedingungen monomer existenzfähig ist und sich durch eine charakteristische UV-Absorption auszeichnet, kann also nur geführt werden, wenn ein unabhängiger Weg zur photochemischen Erzeugung von Cyclobutadienen zur Verfügung steht.



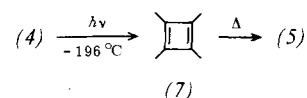
Hierbei müssen Cyclopentadienone von vornherein als Reaktionsprodukte ausgeschlossen werden können.

Ein Beispiel für eine solche Methode ist die Photolyse des Tricyclus (4) [Fp = 172°C (Zers.); dargestellt aus der zu-

grundlegenden Diacetyl-Verbindung^[4] mit Hydrazin; Spektren, z. B. NMR (CH_2Cl_2): $\tau=8.03, 8.33, 8.89, 9.11$ (je 6 H/s), Elementaranalyse und Molekulargewicht beweisen die angegebene Struktur]. Die Belichtung von in Methylchlorid suspendiertem *anti*-konfiguriertem (4) mit einer Hg-Niederdrucklampe gibt in praktisch quantitativer Ausbeute den *syn*-Tricyclus (5)^[5] und Tetramethylpyridazin (6) [Fp = 69°C (Zers.); NMR (CCl_4): $\tau=7.52, 7.87$ (je 6 H/s)].

Wird (4) in einer EPA-Matrix (Äther, Isopentan, Äthanol) bei -196°C belichtet, dann ist auch hier eine gelbe Färbung festzustellen, die wiederum nur unter diesen extremen Bedingungen beständig ist und beim Entfernen des flüssigen Stickstoffs sofort verschwindet. Als Produkte der Tieftemperatur-Photolyse lassen sich in $>90\%$ Ausbeute der Kohlenwasserstoff (5) und das Pyridazin (6) nachweisen. Da (6) bei 258.5 nm (in Äther) absorbiert und ein Charge-transfer-Komplex mit Tetramethyl-cyclobutadien (7) unwahrscheinlich ist, muß das bei der Tieftemperatur-Belichtung von (4) auftretende Maximum bei 375 nm dem „freien“ Tetramethyl-cyclobutadien (7) zugeordnet werden.

Die Belichtung von Tetramethyl-cyclobuten-dicarbonsäureanhydrid unter den gleichen Bedingungen führt zu einer breiten Absorptionsbande (350–600 nm) mit einem Maximum bei 425 nm. Die Ursache für die unterschiedlichen Elektronenspektren – je nachdem, ob man von (4) oder dem entsprechenden Anhydrid ausgeht – liegt ver-



mutlich darin, daß bei der Photospaltung des Anhydrids das Tetramethyl-cyclopentadienon dominiert und das Tetramethyl-cyclobutadien im kurzwelligen Ast der Kurve verborgen ist. Eine Alternative ist, daß in diesem Falle vielleicht doch ein Donor-Acceptor-Komplex zwischen diesen beiden Verbindungen vorliegt.

Die ausschließliche Bildung des *syn*-Tricyclus (5) bei der Photolyse von (4) kann als Hinweis dafür gewertet werden, daß das Tetramethyl-cyclobutadien einen Singulett-Grundzustand besitzt. Darauf deutet auch der niedrige Extinktionskoeffizient der Bande im Elektronenspektrum – eine Abschätzung ergibt einen Wert von etwa 200 – hin. Nach Berechnungen von Allinger^[6] sind beim Singulett-Cyclobutadien lediglich zwei verbotene Übergänge im langwelligen Bereich zu erwarten, der Triplett-Zustand sollte sich dagegen durch eine sehr intensive Absorption ausweisen.

Damit ist nach unserer Meinung erstmals ein direkter spektroskopischer Nachweis eines „freien“ alkylierten Cyclobutadiens gelungen.

Eingegangen am 28. Juli 1971 [Z 487]

[*] Prof. Dr. G. Maier und Dipl.-Chem. M. Schneider
Institut für Organische Chemie der Universität
75 Karlsruhe
Neue Adresse:
Institut für Organische Chemie der Universität
355 Marburg, Lahnberge

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

[1] Kleine Ringe, 10. Mitteilung. – 9. Mitteilung: G. Maier, G. Fritsch u. B. Hoppe, Tetrahedron Lett. 1971, 1463.

[2] G. Maier, G. Fritsch u. B. Hoppe, Angew. Chem. 82, 551 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 529 (1970).

[3] Versuche von F. Bofflet, unveröffentlicht.

[4] H.-G. Fischer, Dissertation, Technische Hochschule Karlsruhe 1962.

[5] R. Criegee, G. Schröder, G. Maier u. H.-G. Fischer, Chem. Ber. 93, 1553 (1960).

[6] N. L. Allinger, C. Gilardeau u. L. W. Chow, Tetrahedron 24, 2401 (1968).