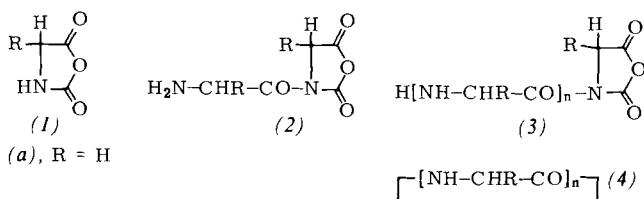


den ( $\text{LiCl}$ ,  $\text{NaI}$ ) polymerisiert werden<sup>[11]</sup>. Nach einem Mechanismus, der dem der anionischen Lactampolymerisation ähnelt<sup>[2, 3]</sup>, sollte dabei aus dem NCA und dem NCA-Anion zunächst ein *N*-Aminoacyl-NCA (2) gebildet werden, das mit weiteren NCA-Molekülen unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung Poly- $\alpha$ -aminoäuren mit C-terminaler NCA-Gruppierung (3) ergibt. Als Kettenabbruchreaktionen sind die Isomerisierung von (2a) zu 1-Hydantoinessigsäure und die Cyclisierung von (3a),  $n=5$ , zu Cyclohexaglycyl (4a),  $n=6$  bekannt<sup>[11]</sup>.



Wir haben gefunden, daß aus Glycin-NCA (1a) auch weitere makrocyclische Peptide entstehen, die bisher wegen ihrer Ähnlichkeit mit Polyglycin (Schwerlöslichkeit, hohe Zersetzungspunkte, z. T. amorpher Charakter) nicht identifiziert werden konnten. Durch Extraktion anionischer Polymerate mit heißem Wasser und Entfernung von linearen Peptiden und anorganischen Salzen mit Ionenaustauschern wurde ein ninhydrin-negatives Cyclopeptidgemisch erhalten, das sich durch Gelpermeationschromatographie an Merckgel PGM 2000 in wäßriger Lösung trennen ließ; die Peaks wurden durch Differentialrefraktometrie erkannt.

Die Auswertung der Gelchromatogramme stößt bei cyclischen Glycinpeptiden auf Schwierigkeiten, da die ersten Glieder der Reihe bis zum Cyclopentaglycyl – offenbar wegen ihrer Konformationen – vom normalen gelchromatographischen Verhalten abweichen. Erst vom Cyclohexaglycyl an ist die Abhängigkeit des Elutionsvolumens von  $\log \text{MG}$  annähernd linear. Dies konnte an Ringpeptidgemischen gezeigt werden, die durch Cyclisierung von linearen Oligoglycinen nach der Phosphitmethode<sup>[4]</sup> bei mäßigen Konzentrationen gewonnen waren. Dabei entstanden jeweils neben den „monomeren“ Ringen cyclische Dimere, Trimere und Tetramere, d. h. aus Diglycin neben Glycinanhydrid auch Cyclotetra-, Cyclohexa- und Cyclooctaglycyl und aus Triglycin neben Cyclohexaglycyl auch Cyclononaglycyl, während aus Tetra- bzw. Pentaglycin als höhere Ringoligomere Cycloocta- und Cyclo-dodecaglycyl bzw. Cyclohexadecaglycyl gebildet wurden. Die Kombination der so erhaltenen Ergebnisse ermöglichte zusammen mit Molekulargewichtsbestimmungen eine sichere Zuordnung der Peaks aller erwähnten Cyclooligoglycyle.

Zur Identifizierung der Ringpeptide bei der anionischen Polymerisation von (1a) diente neben der Gel- und Dünn-schichtchromatographie vor allem die Massenspektrometrie (Molekülmassenlinien und Fragmentierungsschemata) sowie der Vergleich der isolierten kristallinen Produkte mit authentischen Cyclopeptiden, die aus den linearen Oligoglycinen nach dem Verdünnungsprinzip mit 2-Chlor-1,3,2-benzodioxaphosphol (Phosphorigsäure-brenzcatechinester-chlorid)<sup>[4]</sup> synthetisiert waren [Cyclotetra-, Cyclopenta-<sup>[15]</sup>, Cyclohexaglycyl: jeweils farblose Nadeln,  $\text{Fp}$  (Zers.)  $> 330^\circ\text{C}$ ,  $> 330^\circ\text{C}$  bzw.  $> 350^\circ\text{C}$ ; Ausb. 35, 18 bzw. 46%]. Auf diese Weise konnten erstmals bei der NCA-Polymerisation in geringen Mengen Cyclotetraglycyl ( $m/e=228$ ) sowie die neuen Verbindungen Cycloheptaglycyl ( $m/e=399$ ), Cyclonona- und Cyclohexadecaglycyl nachgewiesen werden. Bei den höheren, außerordentlich schwerflüchtigen Cyclopeptiden wurden die Molekülmassenlinien bisher nicht gefunden; hier ergibt sich die Ringgröße aus den Gelchromatogrammen. Cyclodi-, Cyclotri- und Cyclo-

pentaglycyl waren nicht nachzuweisen. Art und Menge der entstandenen Ringe ( $n=6 > 7 > 4 > 9$ ) geben Auskunft über die bisher weitgehend unbekannte Bildungstendenz vielgliedriger cyclischer Peptide sowie über Ring-Ketten-Gleichgewichte bei Polypeptiden.

Eingegangen am 27. Februar 1976 [Z 412]

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 2185-00-4 / (2a): 58673-11-3 / (3a): 58692-71-0 /  
(4a): 3785-17-9.

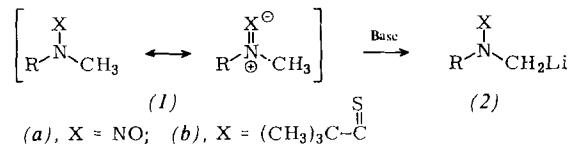
- [1] D. G. H. Ballard, C. H. Bamford u. F. J. Weymouth, *Nature* **174**, 173 (1954); *Proc. Roy. Soc. A* **227**, 155 (1955).
- [2] C. H. Bamford u. H. Block in M. A. Stahman: *Polyamino Acids, Polypeptides, and Proteins*. Wisconsin University Press, Madison 1962, S. 65; M. Swarc, *Adv. Polym. Sci.* **4**, 1 (1965).
- [3] H. Sekiguchi u. G. Froyer, *C. R. Acad. Sci. C* **279**, 623 (1974).
- [4] M. Rothe, I. Rothe, H. Brünig u. K.-D. Schwenke, *Angew. Chem.* **71**, 700 (1959).
- [5] G. Lüdke, Diplomarbeit, Universität Mainz 1964.

## Nucleophile Aminoalkylierung.

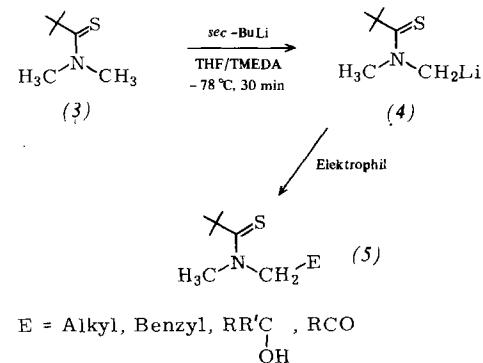
### Lithiertes *N,N*-Dimethyl-thiopivalamid<sup>[1][\*\*]</sup>

Von Dieter Seebach und Winfried Lubosch<sup>[\*]</sup>

Auf der Suche nach aktivierenden Gruppen X in (1), die eine Metallierung zu (2) (CH-Acidifizierung von Aminen) zulassen, wurden bisher mehrere Derivate untersucht. X muß so beschaffen sein, daß es weder vom verwendeten Depronierungsreagens angegriffen (wie bei X=CN<sup>[2]</sup>, CHO<sup>[3]</sup> und



CHS<sup>[4]</sup>) noch leicht als LiX aus (2) abgespalten wird (wie bei X=NO<sub>2</sub><sup>[5]</sup> und Tosyl<sup>[2]</sup>), außerdem darf bei der Erzeugung von (2) keine Selbstkondensation mit dem Vorläufer (1) eintreten (wie bei X=Benzoyl<sup>[6]</sup> und  $\overset{\oplus}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ <sup>[7]</sup>), und schließlich muß die Acidifizierung durch X groß genug sein, so daß das carbanionoide Zentrum von (2) keiner zusätzlichen Stabilisierung bedarf (wie bei X=POX<sub>2</sub><sup>[8]</sup>). Bisher erwiesen sich



[\*] Prof. Dr. D. Seebach und Dipl.-Chem. W. Lubosch  
Institut für Organische Chemie des Fachbereichs 14 der Universität  
Heinrich-Buff-Ring 58, 6300 Gießen

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekte Se 158/7, 10 und 12) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Herrn G. W. H. Protschuk danken wir für Mitarbeit bei einigen Versuchen.

Tabelle 1. Umsetzungen von (4) mit Elektrophilen zu Produkten vom Typ (5) [a, b].

Elektrophil	Ausb. [%]		$^1\text{H-NMR}$ [d] $\delta$ [ppm]
	spektr. [c]	rein [b]	
$\text{CH}_3\text{I}$	95	80	3.97 (q)
$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{I}$	91	82	3.86 (br. t)
$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{Br}$	80	79	3.87 (br. t)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	48	44	4.08 (m)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	85	70	4.18 (m)
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}$	78	63	5.16 (s)
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CHO}$	80	23	3.73–4.02 (m)
Cyclohexanon	27	17	4.24 (s)
$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	56	33	4.71 (s)

[a] Auch die hier nicht angegebenen NMR-Daten und andere spektroskopische Daten (z. B. zwei breite Thioamidbanden bei 1330–1420 und 1450–1510  $\text{cm}^{-1}$ ) sowie die Elementaranalysen (innerhalb 0.3 %) sind mit den erwarteten Strukturen im Einklang.

[b] Außer den Addukten an Benzaldehyd ( $\text{Fp}=105^\circ\text{C}$ ), Benzophenon ( $\text{Fp}=150^\circ\text{C}$ ) und Cyclohexanon ( $\text{Fp}=104.5^\circ\text{C}$ ) sind (5) Öle, die chromatographisch gereinigt wurden.

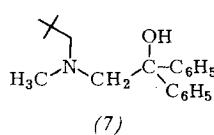
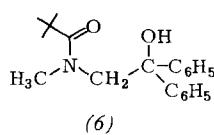
[c] Aus Gewicht des Rohprodukts und NMR-Vergleich mit analysenreiner Substanz bestimmt.

[d] Angegeben ist das  $\alpha$ -N— $\text{CH}_2$ -Signal. Die *tert*-Butylgruppe erscheint zwischen 1.38 und 1.46, die Methylgruppe zwischen 3.2 und 3.5 ppm (beides Singulets). Lösungsmittel:  $\text{CCl}_4$  oder  $\text{CDCl}_3$ .

lediglich die Nitrosamine (1a) als Aminomethylierungsreagentien großer Anwendungsbreite<sup>[2]</sup>.

Wir fanden jetzt in der Thiopivaloylgruppe einen weiteren Substituenten X, der die quantitative Metallierung zu (bis  $-50^\circ\text{C}$ ) stabilen Derivaten vom Typ (2) erlaubt. So gelingt die Überführung von (3) in die Organolithium-Verbindung (4) unter den im Formelschema angegebenen Bedingungen. Umsetzung von (4) mit Alkylhalogeniden und Carbonylverbindungen führt unter C—C-Verknüpfung zu den Produkten (5) (Tabelle 1). Alkylierungen gelingen besser als Hydroxalkylierungen; dies steht im Gegensatz zur Reaktivität lithiiierter Nitrosamine, welche man typische Carbonyophile nennen kann<sup>[2]</sup>.

Die Thioamide (5) lassen sich mit alkalischem  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>[9]</sup> glatt in Amide umwandeln, wie wir am Beispiel (6) (93 %,  $\text{Fp}=95.5^\circ\text{C}$ ) zeigen konnten. Neopentylamine sind aus (5) durch Entschwefelung mit  $\text{LiAlH}_4$ <sup>[4b, 10]</sup> zugänglich [Beispiel: (7); 88 %;  $\text{Fp}=84.5^\circ\text{C}$ ].



Eingegangen am 23. März 1976 [Z 432]

CAS-Registry-Nummern:

(3): 25530-28-3 / (4): 58832-32-9 / (6): 58832-33-0 / (7): 58832-34-1.

Tabelle 1. Elektrophile (von oben nach unten):

74-88-4 / 628-17-1 / 112-29-8 / 100-39-0 / 100-52-7 / 199-61-9 /

78-84-2 / 108-94-1 / 127-19-5.

Tabelle 1. (5) (von oben nach unten):

58856-07-8 / 58832-24-9 / 58832-25-0 / 58832-26-1 / 58832-27-2 /

58832-28-3 / 58832-29-4 / 58832-30-7 / 58832-31-8.

[1] Teil der geplanten Dissertation von W. L., Universität Gießen.

[2] D. Seebach u. D. Enders, Angew. Chem. 87, 1 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 15 (1975); D. Enders, Dissertation, Universität Gießen 1974.

[3] B. Bánhidai u. U. Schöllkopf, Angew. Chem. 85, 861 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 836 (1973); R. R. Fraser u. P. R. Hubert, Can. J. Chem. 52, 185 (1974).

[4] a) D. Enders u. D. Seebach, Angew. Chem. 85, 1104 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 1014 (1973); b) D. Seebach, W. Lubosch u. D. Enders, Chem. Ber., im Druck.

[5] R. Dach, unveröffentlichte Versuche, Universität Gießen (1974/75).

[6] P. Beck u. R. Farney, J. Am. Chem. Soc. 95, 4771 (1973).

[7] H. Böhme u. P. Plappert, Chem. Ber. 108, 2827 (1975).

[8] P. Savignac et al., C. R. Acad. Sci. C 279, 609 (1974); Tetrahedron Lett. 1974, 2651; J. Organomet. Chem. 57, C 47 (1973); Tetrahedron 31, 877 (1975).

[9] H. Vorbrüggen u. P. Strehlke, Chem. Ber. 106, 3039 (1973).

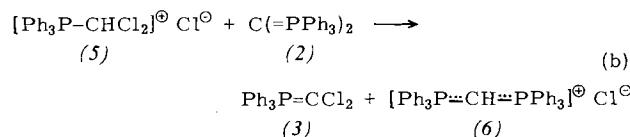
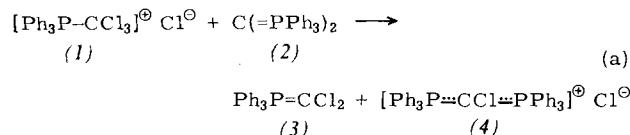
[10] M. W. Cronyn u. J. E. Goodrich, J. Am. Chem. Soc. 74, 3936 (1952).

## (Dichlormethylen)triphenylphosphoran

Von Rolf Appel, Fritz Knoll und Harald Veltmann<sup>[\*]</sup>

(Dichlormethylen)triphenylphosphoran (3) erhält man aus Triphenylphosphan und Dichlorcarben, das während der Umsetzung aus Chloroform mit Kalium-*tert*-butanolat<sup>[11]</sup> erzeugt wird. (3) entsteht ebenfalls bei der Reaktion von Triphenylphosphan mit Tetrachlorkohlenstoff als kurzlebiges Zwischenprodukt<sup>[21]</sup>, das sich – ebenso wie bei der Darstellung nach<sup>[11]</sup> – nicht isolieren, sondern lediglich durch Wittig-Reaktion mit Carbonylverbindungen nachweisen ließ.

Erste Hinweise für eine mögliche Isolierung lieferten Versuche, (3) durch Dechlorierung des (Trichlormethyl)triphenylphosphoniumchlorids (1) bzw. Dehydrochlorierung des (Dichlormethyl)triphenylphosphoniumchlorids (5) mit überschüssigem Bis(triphenylphosphoranylid)methan (2) gemäß den Gleichungen (a) und (b) zu gewinnen<sup>[3]</sup>.



Bei den in Acetonitril bzw. Dichlormethan durchgeführten Umsetzungen tauchte im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum (85 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$  als externer Standard) bei  $-21.6\text{ ppm}$  ein bei den anderen Darstellungsverfahren nicht beobachtbares Singulett auf, das auf Zusatz von Benzaldehyd augenblicklich verschwand. Danach waren Triphenylphosphanoxid und  $\beta, \beta$ -Dichlorstyrol nachweisbar.

Auch ohne Zugabe von Benzaldehyd verschwindet das Signal nach und nach, was auf eine Deprotonierungsreaktion des Ylids (3) mit den Lösungsmitteln hinweist. Zur Aufnahme des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums wurde das am Alkylkohlenstoff  $^{13}\text{C}$ -markierte Salz (5) daher in Deuteriobenzolsuspension mit (2) umgesetzt. Das durch Phosphor-Kopplung zum Dublett aufgespaltene Signal des Ylid-C-Atoms erscheint bei  $\delta = -73.9\text{ ppm}$  ( $J_{\text{P},^{13}\text{C}} = 72.3\text{ Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch wurde sichergestellt, daß bei der Hydrolyse von (3) nur Dichlor-

[\*] Prof. Dr. R. Appel, Dr. F. Knoll und Dipl.-Chem. H. Veltmann  
Anorganisch-Chemisches Institut der Universität  
Max-Planck-Straße 1, 5300 Bonn