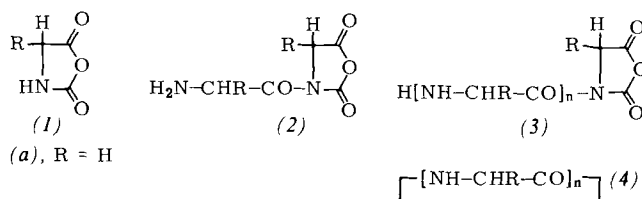


den (LiCl, NaI) polymerisiert werden^[1]. Nach einem Mechanismus, der dem der anionischen Lactampolymerisation ähnelt^[2,3], sollte dabei aus dem NCA und dem NCA-Anion zunächst ein *N*-Aminoacyl-NCA (2) gebildet werden, das mit weiteren NCA-Molekülen unter CO₂-Abspaltung Poly- α -amino-säuren mit C-terminaler 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^[1].



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 Polymerisate mit heißem Wasser und Entfernung von linearen Peptiden und anorganischen Salzen mit Ionenaustauschern wurde ein ninhydrin-negatives Cyclopeptidgemisch erhalten, das sich durch Gelpermeationschromatographie an Merckogel 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 MG annähernd linear. Dies konnte an Ringpeptidgemischen gezeigt werden, die durch Cyclisierung von linearen Oligoglycinen nach der Phosphitmethode^[4] 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 Cyclododecaglycyl bzw. Cyclodecaglycyl 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 Dünnschichtchromatographie 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 (Phosphorsäure-brenzcatechinester-chlorid)^[4] synthetisiert waren [Cyclotetra-, Cyclopenta-^[5], Cyclohexaglycyl: jeweils farblose Nadeln, Fp (Zers.) > 330°C, > 330°C bzw. > 350°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 Cyclodecaglycyl 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.

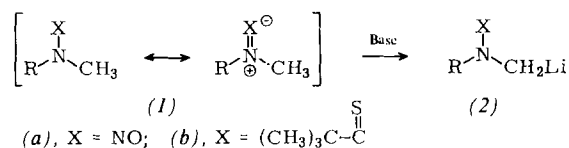
- [1] D. G. H. Ballard, C. H. Bamford u. F. J. Weymouth, *Nature* 174, 173 (1954); *Proc. Roy. Soc. A* 227, 155 (1955).
- [2] C. H. Bamford u. H. Block in M. A. Stahman: *Polyamino Acids, Polypeptides, and Proteins*. Wisconsin University Press, Madison 1962, S. 65; M. Swarc, *Adv. Polym. Sci.* 4, 1 (1965).
- [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.

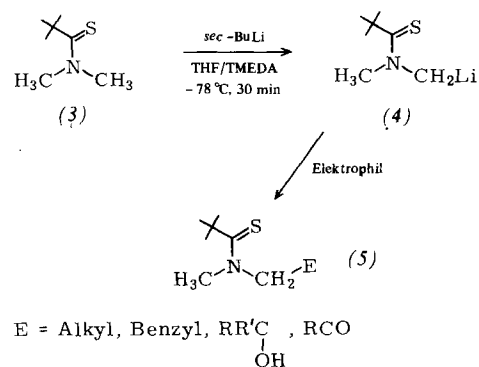
Lithiiertes *N,N*-Dimethyl-thiopyvalamid^{[1][**]}

Von Dieter Seebach und Winfried Lubosch^[*]

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 Deprotonierungsreagens angegriffen (wie bei X=CN^[2], CHO^[3]) und



CHS^[4] noch leicht als LiX aus (2) abgespalten wird (wie bei X=NO₂^[5] und Tosyl^[2]), außerdem darf bei der Erzeugung von (2) keine Selbstkondensation mit dem Vorläufer (1) eintreten (wie bei X=Benzoyl^[6] und C(C₆H₅)₂^[7]), und schließlich muß die Acidifizierung durch X groß genug sein, so daß das carbanionische Zentrum von (2) keiner zusätzlichen Stabilisierung bedarf (wie bei X=POX₂^[8]). Bisher erwiesen sich



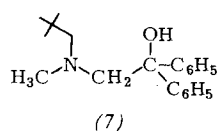
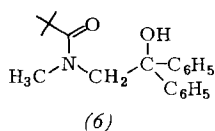
[*] Prof. Dr. D. Seebach und Dipl.-Chem. W. Lubosch
 Institut für Organische Chemie des Fachbereichs 14 der Universität
 Heinrich-Buff-Ring 58, 6300 Gießen

[**] 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.

Elektrophil	Ausb. [%]		¹ H-NMR [d] δ [ppm]
	spektr. [c]	rein [b]	
CH ₃ I	95	80	3.97 (q)
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ I	91	82	3.86 (br. t)
<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ Br	80	79	3.87 (br. t)
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	48	44	4.08 (m)
C ₆ H ₅ CHO	85	70	4.18 (m)
(C ₆ H ₅) ₂ CO	78	63	5.16 (s)
(CH ₃) ₂ CH—CHO	80	23	3.73–4.02 (m)
Cyclohexanon	27	17	4.24 (s)
CH ₃ CON(CH ₃) ₂	56	33	4.71 (s)

[d] Angegeben ist das α -N-CH₂-Signal. Die *tert*-Butylgruppe erscheint zwischen 1.38 und 1.46, die Methylgruppe zwischen 3.2 und 3.5 ppm (beides Singulets). Lösungsmittel: CCl₄ oder CDCl₃.

Die Thioamide (5) lassen sich mit alkalischem H_2O_2 ^[9] 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 LiAlH_4 ^[4b, 10] zugänglich [Beispiel: (7); 88 %; $\text{Fp} = 84.5^\circ\text{C}$].



[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. Beak* u. *R. Farney*, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4771 (1973).
- [7] *H. Böhme* u. *P. Plattner*, *Chem. Ber.* 108, 2827 (1975).
- [8] *P. Savignac* et al., *C. R. Acad. Sci.* C 279, 609 (1974); *Tetrahedron Lett.* 1974, 2651; *J. Organomet. Sci.* 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).

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