

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.

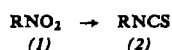
## Direkte Überführung aromatischer Nitroverbindungen in Isothiocyanate

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<sup>[1]</sup>

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

Beim schrittweisen Aufbau von Peptiden nach der Merrifield-Methode<sup>[2]</sup> 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.