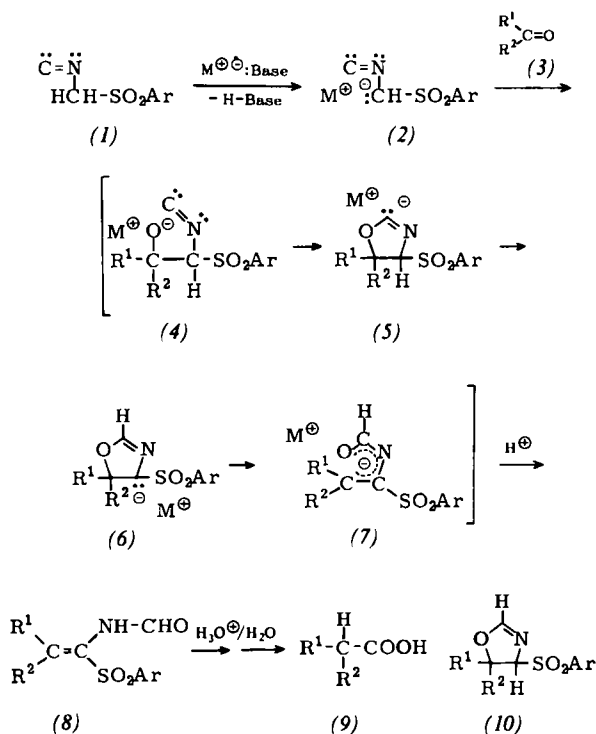


1-Formylamino-1-arylsulfonyl-alkene aus α -metallierten Isocyanmethyl-arylsulfonen und Carbonylverbindungen; Umwandlung einer Carbonylverbindung in die nächsthöhere Carbonsäure^[1]

Von Ulrich Schöllkopf und Rolf Schröder^[*]

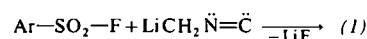
1-Formylamino-1-arylsulfonyl-alkene (8) entstehen, wenn man α -metallierte Isocyanmethyl-arylsulfone (2), dargestellt aus Isocyanmethyl-arylsulfonen (1) und Basen wie Kalium-tert.-butanolat in Tetrahydrofuran, mit Ketonen



Die Synthese verdient Beachtung, weil die Verbindungen (8) beim ein- bis dreistündigen Erwärmen mit z.B. verdünnter Salzsäure in die Carbonsäuren (9) übergehen^[3]. Das heißt: Die Reaktion erlaubt die Überführung z.B. eines Ketons (3) in die nächsthöhere Carbonsäure (9), eine Umwandlung, für die bisher noch kein einfaches Verfahren existiert.

Führt man die Umsetzung des Isocyanmethyl-arylsulfons (1) mit der Carbonylverbindung in Äthanol in Gegenwart von Natriumcyanid als basischem Katalysator^[4] durch, so lassen sich 4-Arylsulfonyl-2-oxazoline (10) isolieren, die durch Protonierung der Zwischenstufe (5) entstanden sind.

Die Isocyanmethyl-arylsulfone (1) erhielten wir aus Isocyanmethyllithium und Arylsulfonylfluorid.



Isocyanmethyl-*p*-tolyl-sulfon (1), Ar = *p*-Tolyl

Zur Lösung von 3.24 g (0.08 mol) Methylisocyanid in 60 ml THF tropfte man unter Rühren bei -70°C 0.08 mol Butyllithium (ca. 20 ml einer ca. 2.0 N Lösung in Pentan) so hinzu, daß die Temperatur -60°C nicht überstieg. Zur Suspension des Isocyanmethyllithiums tropfte man in ca. 3 min. bei -70°C die Lösung von 6.96 g (0.04 mol) Tosylfluorid in 30 ml THF, wobei die Temperatur -65°C nicht überstieg. Man rührte noch 10 min zwischen -60 und -50°C , fügte 2.4 g (0.04 mol) Eisessig hinzu, ließ aufwärmen und zog das Solvens bei 25°C im Vakuum ab. Der Rückstand wurde mit 50 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 75 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 5.26 g (66%, bezogen auf Tosylfluorid) (1), Ar = *p*-Tolyl (Fp = 110°C) (aus Benzol/Cyclohexan 1:3).

	R ¹	R ²	Ar	(8) [a], Ausb. (%)	(8), Fp ($^\circ\text{C}$)	(9) [c], Ausb. (%)
(a)	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	72	152 [b]	65
(b)	C ₆ H ₅	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	42	145 [b]	
(c)	α -Naphthyl	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	50	186 [b]	
(d)	C(CH ₃) ₃	H	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	63	120 [b]	60
(e)	CH(CH ₃) ₂	H	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	10		
(f)	CH ₃	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	83	100	62
(g)	-(CH ₂) ₅ -		<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	61	132	55
(h)	C ₆ H ₅ -CH=CH	H	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	73	163 [b]	67

[a] Für alle Produkte korrekte Analysen. Char. IR-Banden: 1630 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1680 , 1670 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1310 , 1140 cm^{-1} (ν_{SO_2}).

[b] Isomerengemisch; bei dieser Temperatur klare Schmelze.

[c] Bezogen auf (1).

und Aldehyden (3) umsetzt. Als Zwischenstufen dieser „Formylaminomethylierung“^[2] der Carbonylverbindung sehen wir die Addukte (4) sowie die in 2- bzw. 4-Stellung metallierten Oxazoline (5) bzw. (6) und die offenkettigen Anionen (7) an.

[*] Prof. Dr. U. Schöllkopf und Dipl.-Chem. R. Schröder
Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

1-Formylamino-1-tosyl-2-methyl-1-propen (8f)

Zu 1.12 g (0.01 mol) K-tert.-butanolat in 20 ml THF tropfte man in ca. 3 min bei $7-10^\circ\text{C}$ unter Rühren 1.95 g (0.01 mol) Isocyanmethyl-*p*-tolyl-sulfon (1), Ar = *p*-Tolyl, in 10 ml THF. Nach Kühlen auf -10°C wurde die Lösung von 0.58 g (0.01 mol) Aceton in 10 ml THF zugefügt. Man ließ noch 5 min rühren, setzte 0.6 g (0.01 mol) Eisessig zu und zog das Solvens bei 25°C im Vakuum ab.

Man versetzte mit 25 ml Wasser, extrahierte mit 50 ml Methylenchlorid, trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat und arbeitete wie üblich auf. Es wurden 2.1 g (83%) (8f) vom $F_p = 100^\circ\text{C}$ erhalten (aus Äthanol).

Cyclohexancarbonsäure (9g) aus Cyclohexanon

Man verfuhr zunächst wie vorstehend beschrieben unter Verwendung von 0.98 g (0.01 mol) Cyclohexanon. Das rohe (8g) wurde 10 Std. mit 20 ml 2 N Salzsäure gelinde unter Rückfluß erhitzt. Man ließ abkühlen, fügte 30 ml 2 N Natronlauge hinzu und ätherte aus. (In der ätherischen Phase befand sich *p*-Toluolthiosulfonsäure-*p*-tolylester – entstanden aus *p*-Toluolsulfinsäure^[5].) Die wäßrige Phase versetzte man bis $\text{pH} \approx 1$ mit Salzsäure, extrahierte mit Äther und trocknete den Extrakt mit Magnesiumsulfat. Man erhielt daraus 0.7 g (55%) (9g) vom $K_p = 232^\circ\text{C}$. – Das Erwärmen (10 Std.) mit verdünnter Salzsäure diente der Umwandlung von *p*-Toluolsulfinsäure in den Thiosulfonsäureester^[5]. Bei säureempfindlichen Carbonsäuren, z.B. α -Styrylessigsäure (9h) unterbricht man die Hydrolyse unmittelbar nach der Bildung der Säure (ca. 1 Std.) und trennt die *p*-Toluolsulfinsäure aufgrund ihrer Unlöslichkeit in Tetrachlorkohlenstoff ab.

Eingegangen am 18. November 1971 [Z 570]

[1] Synthesen mit α -metallierten Isocyaniden, 11. Mitteilung. – 10. Mitteilung: U. Schöllkopf u. R. Schröder, Angew. Chem. 83, 358 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 333 (1971).

[2] Unter „Formylaminomethylenierung“ verstehen wir Umwandlungen vom Typ (2) \rightarrow (8) einer Carbonylverbindung in formylaminosubstituierte Alkene. Zur Formylamino-alkoxycarbonyl-methylenierung von Carbonylverbindungen vgl. U. Schöllkopf, F. Gerhart u. R. Schröder, Angew. Chem. 81, 701 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 672 (1969); U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 795 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 771 (1971).

[3] Nach orientierenden Versuchen gelingt die Hydrolyse auch durch Erwärmen mit 2 N Natronlauge.

[4] Nach dem Vorbild der Synthese von 4-Äthoxycarbonyl-2-oxazolin aus Isocyanessigsäureester und Carbonylverbindungen. Vgl. D. Hoppe u. U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 290 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 300 (1970).

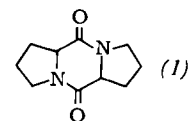
[5] Vgl. Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie, Bd. IX, Thieme, Stuttgart 1955, S. 331.

Nebenreaktionen bei der Festphasen-Peptidsynthese als Folge der Bildung von Cyclodipeptiden^[**]

Von Manfred Rothe und Jan Mazánek^[*]

Bei der Festphasensynthese von Oligo-L-prolinen^[1] beobachteten wir bei der Kettenverlängerung vom Diprolin zum Triprolin eine beträchtliche Abnahme der Peptidausbeute, die unter den üblichen Reaktionsbedingungen^[2] 35–40% betrug. Aus den Filtraten der Neutralisationsreaktion (mit Triäthylamin/Methylenchlorid) nach der Boc-Schutzgruppenabspaltung (mit HCl/Eisessig oder Trifluoressigsäure/Methylenchlorid), der Waschoperationen und der Kupplungsreaktion mit Boc-Prolin (mit Dicyclohexyl-carbodiimid) konnten wir Cyclo-di-L-prolyl (1) dünn-schichtchromatographisch rein isolieren und durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (142–144°C), IR-

Spektrum, optisches Drehungsvermögen ($[\alpha]_D^{25} = -153.9^\circ$, $c=1, \text{H}_2\text{O}$) und Massenspektrum ($M^+ = 194$) identifizieren. Sein Anteil kann bei längerem Schütteln des polymer-gebundenen Diprolins in Methylenchlorid-Suspension bis auf 90% (nach 24 Std.) ansteigen; tert. Amine katalysieren die Cyclisierung.



Diese hohe Ringschlußtendenz findet sich auch bei den polymergebundenen Dipeptidestern von anderen *N*-Alkylaminosäuren, besonders bei Disarkosin und bei L-Prolylsarkosin [61 bzw. 42% an isolierten Cyclodipeptiden (= Diketopiperazinen) bis zur Zugabe des Carbodiimids]. Sie ist abhängig von der Art und der Sequenz der Aminosäuren; z.B. beträgt sie bei Sarkosyl-glycin 4.5%, bei Diglycin 5% und bei L-Prolyl-glycin 3.5%. Mit zunehmend voluminöser Seitenkette nimmt die Cyclodipeptidbildung ab und spielt bei den meisten Aminosäuren keine entscheidende Rolle (vgl.^[3]).

Aber selbst wenn nur wenige Prozent des Dipeptids cyclisieren, kann diese Nebenreaktion zu erheblichen Störungen führen. Die am Polymeren an sterisch günstigen Stellen entstehenden Hydroxymethylgruppen können bei den folgenden Kupplungsreaktionen mit Boc-Aminosäuren und Carbodiimid unter Veresterung reagieren und dadurch zum Ausgangspunkt neuer Peptidketten werden. So wurden bei einer Synthese der Antamanid-Sequenz Phe-Phe-Val-Pro-Pro-Ala-Phe-Phe-Pro-Polymere von der Tripeptidstufe an geringe Mengen der jeweils zur Kettenverlängerung eingesetzten Boc-Aminosäure esterartig an das Harz gebunden und konnten dünn-schichtchromatographisch in den nach jedem Kupplungsschritt vom Träger abgespaltenen Proben nachgewiesen werden (R. Pudill).

Allerdings ist die Esterbildung aus *N*-geschützten Aminosäuren und aliphatischen Alkoholen mit Carbodiimiden als Kondensationsmittel bei Abwesenheit von tert. Aminen nur geringfügig^[4], wie bei der Festphasen-Synthese mit Hydroxymethyl-Harzen bestätigt wurde^[5]. Bei eigenen Versuchen mit einem Hydroxymethyl-polystyrol ergab sich unter den üblichen Kupplungsbedingungen (zweimalige Reaktion mit jeweils dreifachem Überschuß an Boc-Prolin, bezogen auf harzgebundene OH-Gruppen), aber verlängerter Reaktionszeit (insgesamt 20 Std.) eine Veresterung von nur etwa 4%. Trotzdem können schon sehr geringe Mengen der auf diese Weise gebundenen Aminosäure bei der weiteren Synthese unter Umständen zu nicht mehr trennbaren Peptidgemischen führen.

Bei der Gewinnung von Oligoprolinen spielt diese Nebenreaktion jedoch kaum eine Rolle, da die neu aufgepfropfte,

[*] Prof. Dr. M. Rothe und Dipl.-Ing. J. Mazánek
Organisch-Chemisches Institut der Universität
65 Mainz, Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sowie den Farbwerken Hoechst AG (Gewährung des Karl-Winnacker-Stipendiums an M.R.) unterstützt.

[1] M. Rothe, R. Theysohn, K.-D. Steffen, M. Kostrzewa u. M. Zamani: Proc. 10th Europ. Peptide Sympos., Abano Terme 1969. North-Holland Publ. Co., Amsterdam 1971, S. 179; M. Rothe, W. Dunkel, K.-D. Steffen, H. Schneider u. M. Zamani, Angew. Chem. 80, 413 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 399 (1968).

[2] R. B. Merrifield, Biochemistry 3, 1385 (1964).

[3] W. Lunkeneimer u. H. Zahn, Liebigs Ann. Chem. 740, 1 (1970).

[4] M. Rothe, Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 28 (1959).

[5] M. Bodanszky u. J. T. Sheehan, Chem. Ind. (London) 1966, 1597; H. C. Beyerman u. R. A. In't Veld, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 88, 1019 (1969); M. A. Tilak u. C. S. Hollinden, Tetrahedron Lett. 1968, 1297.