

<sup>19</sup>F-NMR-Daten ( $\delta$ -Werte, Kopplungskonstanten in Hz) und Siedepunkte der Verbindungen (3), (4) und (6).

	(3) [a]	(4) [b]	(6)
$\delta(\text{CF}_3)$	-87.4	-81.7	-81.8
$\delta(\text{CF}_2)$	-92.8	-109.95	-109.5
$\delta(\text{NF})$		-51.0	-49.3
$\delta(\text{SF})$	78.3	$^2J = 150$	58.7 (a) 61.3 (e)
$^3J(\text{CF}_3\text{-CF}_2)$	< 0.5	1.25	1.2
$^3J(\text{CF}_2\text{-NF})$		28.3	27.8
$^3J(\text{SF}_2\text{-NF})$		2.4	1.5
$^3J(\text{SF-NF})$		2.5	
$^4J(\text{CF}_2\text{-SF})$	8.9	1.7 (a) 13.5 (e)	14.0
$^4J(\text{CF}_3\text{-NF})$		18.5	18.5
$^5J(\text{CF}_3\text{-SF})$	< 1.5	< 0.2 (a) < 0.3 (e)	0.5
Kp [°C]	25	39	111

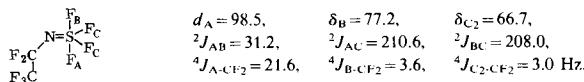
[a] Raumtemperatur. [b] Kopplungskonstanten und Kp von (4) sind in [1] nicht angegeben.

Eingegangen am 10. Januar 1980 [Z 453]

[1] M. Lustig, J. K. Ruff, Inorg. Chem. 4, 1444 (1965).

[2] Vgl. H. Jonas, Z. Anorg. Allg. Chem. 265, 273 (1951); F. B. Dudley, G. H. Cady, D. F. Eggers Jr., J. Am. Chem. Soc. 78, 1553 (1956); J. K. Ruff, M. Lustig, Inorg. Chem. 3, 1422 (1964).

[3] Das X<sub>3</sub>K<sub>2</sub>A<sub>4</sub>-Spektrum (Raumtemperatur) geht bei tieferer Temperatur (Koaleszenzpunkt -65 °C) in ein Spektrum des Typs X<sub>3</sub>K<sub>2</sub>ABC<sub>2</sub> über. Diese Temperaturabhängigkeit wurde schon beim Trifluormethyl- [E. L. Muettteries, W. Mahler, K. J. Packer, R. Schmutzler, Inorg. Chem. 3, 1298 (1964)] und Methylderivat [R. Mews, Angew. Chem. 90, 561 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 530 (1978)] beobachtet, eine exakte Interpretation der Spektren jedoch nicht beschrieben. Wir fanden für den ABC<sub>2</sub>-Teil von (3):



[4] I. Stahl, R. Mews, O. Glemser, J. Fluorine Chem. 7, 55 (1976).

## 4-Sulfobenzyl, eine neue Carboxyschutzgruppe<sup>[\*\*]</sup>

Von Arnulf Hubbuch, Roland Bindewald, Josef Föhles,  
Vinod Kumar Naithani und Helmut Zahn<sup>[\*]</sup>

Ein zentrales Problem der Peptidsynthese ist die geringe Löslichkeit größerer, geschützter Peptidfragmente<sup>[1]</sup>. Löslichkeitsvermittelnde, polare Schutzgruppen<sup>[2-5]</sup> weisen einen Ausweg aus diesem präparativen Engpaß. Wir berichten hier über die Kombination der solubilisierenden Sulfogruppe<sup>[2,5,6]</sup> mit der Benzylgruppe<sup>[7]</sup>.

Zur Einführung der 4-Sulfobenzylgruppe in Aminosäuren wurde Natrium-4-(brommethyl)benzolsulfonat („4-Sulfobenzylbromid“) (4) gewählt, ein Reagens, das die Darstellung entsprechender Ester- und Etherfunktionen ermöglichen sollte. (4) ist – ausgehend von Benzylamin (1) – in einer dreistufigen Reaktion ohne aufwendige Reinigungsschritte im 50- bis 100 g-Maßstab gut zugänglich<sup>[8]</sup> (siehe Arbeitsvorschrift und Tabelle 1).

[\*] Prof. Dr. H. Zahn [<sup>1</sup>], Dr. A. Hubbuch, cand. chem. R. Bindewald, Dr. J. Föhles, Dr. V. K. Naithani  
Deutsches Wollforschungsinstitut an der Technischen Hochschule  
Veltmanplatz 8, D-5100 Aachen

[<sup>1</sup>] Korrespondenzautor.

[\*\*] Auszugswise vorgetragen auf dem 1st European Symposium on Organic Chemistry, Köln, 22. Aug. 1979. – Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Za 5/32) unterstützt. Wir danken Prof. Dr. R. G. Lawton, Michigan University, für Diskussionsbeiträge.

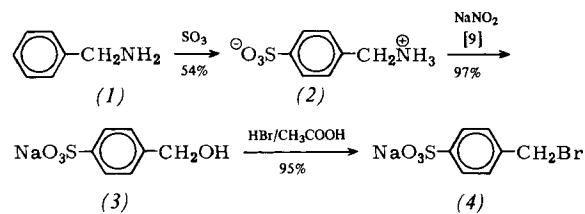
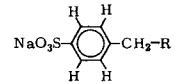


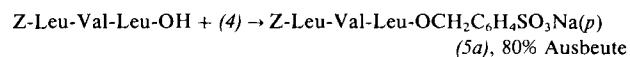
Tabelle 1. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Daten (90-MHz, [D<sub>6</sub>]-Dimethylsulfoxid, TMS,  $\delta$ -Werte) von 4-Sulfobenzyl-Derivaten.



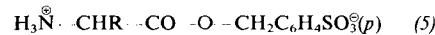
R	H <sub>A/A'</sub>	H <sub>X/X'</sub>	CH <sub>2</sub>	andere H
NH <sub>2</sub>	7.53	7.22	3.69 (s)	2.72 (s)
OH	7.58 (d)	7.25 (d)	4.48 (d)	5.2 (t)
Br	7.59 (d)	7.38 (d)	4.69 (s)	—
OR' [a]	7.61 (d)	7.35 (d)	5.1-5.2 (s)	—

[a] R' = z. B. Ala-, Leu-.

Die Darstellung N-geschützter Aminosäure-4-sulfobenzylester gelang durch Alkylierung von Caesium-<sup>[17]</sup> oder Dicyclohexylammoniumsalzen N-Benzoyloxycarbonyl-(Z-) oder N-tert-Butyloxycarbonyl-(Boc-)geschützter Aminosäuren mit dem Natriumsalz (4). In Peptide lässt sich die 4-Sulfobenzylgruppe mit ähnlich guter Ausbeute wie in Aminosäuren einführen:



Eine typische Eigenschaft der Aminosäure-4-sulfobenzylester (5) ist ihre zwitterionische Struktur:



Sie ermöglicht eine einfache Reinigung durch Umkristallisation und/oder „Filtration“ über einen Mischbettaustauscher. Die mehrstufige Synthese des geschützten hydrophoben Hexapeptids Z-Leu-Ala-Leu-Leu-Val-Leu-OH mit dem neuen Esterschutz zeigt die Vorteile dieser Schutzfunktion bei der Peptidsynthese. Wie bei Cysteinsäurepeptiden<sup>[2,6]</sup> erhöht die Sulfogruppe die Löslichkeit in polaren Solventien wesentlich: Der Methylester des genannten Hexapeptids ist unlöslich in Methanol und Dimethylformamid; dagegen konnte der 4-Sulfobenzylester über Sephadex LH 20 mit Methanol gereinigt werden.

Die Einführung der Sulfogruppe in die Benzylgruppe erhöht die Säurestabilität der Benzylerbinbindung wesentlich. Die selektive Deblockierung Z-geschützter Peptid-4-sulfobenzylester verläuft daher sehr viel unproblematischer als bei unsubstituierten Benzylen (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2. Eigenschaften von Aminosäure-4-sulfobenzylestern (5).

- a) Abspaltung  
katalytische Hydrierung: Pd/H<sub>2</sub>,  
alkalische Verseifung: NaOH/H<sub>2</sub>O/Dioxan  
b) Stabilität gegen Säuren

	Spaltung von Leucin- -benzyl-	Spaltung von Leucin- -4-sulfobenzyl- -estern	Spaltung von Leucin- -4-nitrobenzyl- -estern
Trifluoressigsäure/17 h	12%	0.2%	—
2.5 n HBr/AcOH/ 24 h	100%	20%	10%

4-Sulfobenzylester können durch katalytische Hydrierung oder alkalische Verseifung leicht gespalten werden. Die einfache Synthese, hohe Säurestabilität und löslichkeitsvermittelnden Eigenschaften machen die neue Schutzfunktion zu einer attraktiven Alternative gegenüber der Benzyl- und *p*-Nitrobenzylgruppe. Darüber hinaus verspricht die gezielte Anwendung von 4-Sulfobenzylestern, zum Beispiel in Kombination mit kationischen Schutzgruppen<sup>[4, 10]</sup> oder basischen Aminosäuren (Histidin, Arginin), die wirkungsvolle Reinigung geschützter Peptidfragmente durch Ionenaustauschchromatographie.

### Arbeitsvorschrift

(2): 100 ml (915 mmol) (1) wurden unter Eiskühlung zu 100 ml konzentrierter Schwefelsäure getropft. Bei Raumtemperatur wurden dann 300 ml 30proz. Oleum zugegeben. Das Reaktionsgemisch, das sich dabei auf etwa 80 °C erwärmt, wurde nach Abkühlen auf Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt; nach Waschen mit Wasser, Methanol und Ether und anschließendem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> wurden 92.8 g rohes (2) (Ausbeute 54%) isoliert. Das Rohprodukt kann durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt werden; Zersetzung oberhalb 300 °C.

(3) (vgl. <sup>[9]</sup>): 18.72 g (100 mmol) (2) wurden in 500 ml einer 0.04 M wäßrigen Natriumacetat-Lösung suspendiert, mit Essigsäure auf pH = 3.3 eingestellt und bei 40 °C Badtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 6.9 g (100 mmol) Natriumnitrit in 30 ml Wasser versetzt. Nach 1 h Röhren bei der gleichen Temperatur wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, diese Lösung auf den Kationenaustauscher IRC-50 (Amberlite) aufgetragen und das Eluat gefriergetrocknet. Aus dem in Methanol gelösten Eluat wurde mit Ether das Produkt gefällt, das abgesaugt und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet wurde; Ausbeute 20.4 g (97%) (3).

(4): 10.5 g (50 mmol) (3) wurden bei Raumtemperatur mit 110 ml 40proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig vermischt und 48 h gerührt. Der Eindampfrückstand wurde in Methanol gelöst und aus der Lösung mit Ether das Produkt gefällt, das abgesaugt und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet wurde; Ausbeute 12.9 g (95%) (4).

*L-Leucyl-4-sulfobenzylester* (5b): 4.1 g (10 mmol) Boc-L-Leu-DCHA (DCHA = Dicyclohexylammonium) wurden mit 4 g (15.3 mmol) (4) in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gerührt. Nach 24 h wurde vom Dicyclohexylammoniumbromid abgenutscht, das Solvens verdampft und der Rückstand 30 min mit Trifluoressigsäure gerührt. Im Vakuum wurde eingedampft, der farblose Feststoff mit 50 ml Ether digeriert und abgenutscht. Das Rohprodukt wurde in 50 ml 5proz. Essigsäure kurz auf 50 °C erwärmt, abgekühlt, abgenutscht und mit 5proz. Essigsäure gewaschen. Umkristallisation aus Wasser/Methanol (2/1 (v/v)) ergab 1.3 g (5b) (Fp = 249 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5.8 (c = 30proz. AcOH). Die gesamten Mutterlaugen wurden auf ca. 50 ml eingeengt und auf einen Mischbetttauscher aufgetragen (Dowex 50 WX 8, Dowex 44, NH<sub>4</sub>OAc-Form). Aus dem gefriergetrockneten Eluat wurden weitere 1.1 g (5b) gewonnen; Gesamtausbeute 80%. Entsprechende Ester von L-Phenylalanin, L-Alanin und Benzylxycarbonyl-L-arginin wurden analog dargestellt. – Die Produkte (2)–(4) und (5b) wurden durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und Elementaranalyse charakterisiert.

Eingegangen am 20. Dezember 1979 [Z 451]

[1] E. Wünsch, Angew. Chem. 83, 773 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 786 (1971); K. Lübbe, E. Schröder, G. Kloss: Chemie und Biochemie der Aminosäuren, Peptide und Proteine. Bd. I. Thieme, Stuttgart 1975, S. 169 ff.

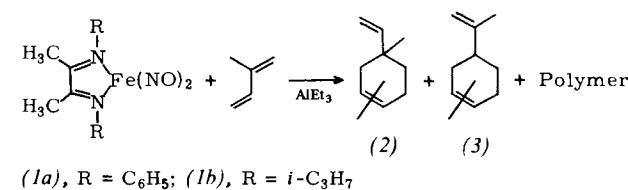
- [2] A. Hubbuch, W. Danho, H. Zahn in M. Goodman, J. Meienhofer: Proceedings of the Fifth American Peptide Symposium. Wiley, New York 1977, S. 540.
- [3] Th. Wieland, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 44, 5 (1965); I. G. Tesser, I. C. Balwert-Geers, Int. J. Pep. Protein Res. 7, 295 (1975); H. Anzinger, M. Mutter, E. Bayer, Angew. Chem. 91, 747 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 686 (1979).
- [4] H. Kunz, Chem. Ber. 109, 2670 (1976).
- [5] U. T. Rüegg, D. Jarvis, J. Rudinger, Biochem. J. 179, 127 (1979).
- [6] A. Hubbuch, E. Bülesbach, W. Danho, A. Schüttler, H. Zahn in E. Wünsch: Proceedings of the Second FRG-USSR Symposium on Chemistry of Peptides and Proteins. München 1978, S. 144.
- [7] S. S. Wang, B. F. Gisin, D. P. Winter, R. Makofske, I. D. Kulesha, C. Tzougraki, J. Meienhofer, J. Org. Chem. 42, 1286 (1977).
- [8] R. Bindewald, Diplomarbeit, Technische Hochschule Aachen 1979.
- [9] J. Meisenheimer, J. Link, Justus Liebigs Ann. Chem. 479, 211 (1930).
- [10] R. Camble, R. Garner, G. T. Young, J. Chem. Soc. C 1969, 1911.

### Starre Phenylgruppen-Konformation in Komplexen<sup>[\*\*]</sup>

Von Heindirk tom Dieck, Horst Bruder, Kurt Hellfeldt, Dieter Leibfritz und Martin Feigel<sup>[†]</sup>

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Chelatliganden vom Typ der Diazadiene, R—N=C(R')—C(R)=N—R (dad), haben sich besonders an Eisen als interessante Steuerliganden für homogenkatalytische Reaktionen erwiesen. So gelingt z. B. die Dimerisierung von Butadien oder Isopren mit (dad)<sub>2</sub>Fe<sup>[1]</sup>, wobei die Produktverteilung zwischen Sechs- und Achtringverbindungen von Größe und Konformation der Gruppen R abhängt. Auch 2,2'-Bipyridyl und 2-Pyridinaldimine ergeben an Eisen interessante katalytische Systeme<sup>[2]</sup>. Mit Komplexen (dad)Fe(NO)<sub>2</sub> (1) fanden wir neben der bekannten Dimerisierung von Isopren zu 1,4- und 2,4-Dimethyl-4-vinyl-1-cyclohexen (2) in Abhängigkeit von R, R' auch Polymerisation bei Raumtemperatur, vorwiegend zu 3,4-Polyisopren<sup>[4]</sup> (Tabelle 1).



(1a), R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; (1b), R = i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

Tabelle 1. Reaktionen von (dad)Fe(NO)<sub>2</sub> (1) mit Isopren; Verhältnis Fe : Al : Isopren : Tetrahydrofuran = 1 : 1 : 150 : 150.

	T [°C]	t [h]	Umsatz [%]	Produkte (2) : (3) : Polymer
(1a) [a]	120	20	40	62 : 19 : 19
(1a)	80	20	30	65 : 7 : 28
(1b) [b]	25	24	100	0 : 0 : 100

[a] Kein AlEt<sub>3</sub>-Zusatz. [b] Der Ansatz erstarrt trotz des Tetrahydrofuran-An-teils.

[\*] Prof. Dr. H. tom Dieck [\*], Dr. H. Bruder [\*\*\*], Dipl.-Chem. K. Hellfeldt Institut für Anorganische und Angewandte Chemie der Universität Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Prof. Dr. D. Leibfritz, Dr. M. Feigel  
Fachbereich Chemie und Biologie der Universität  
D-2800 Bremen

[†] Korrespondenzautor.

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Schwerpunktprogramm „Homogenkatalyse“) und von der BASF AG unterstützt. Die Möbbauer-Spektren wurden freundlicherweise in der Arbeitsgruppe von Prof. Gülich, Mainz, gemessen.

[\*\*\*] Neue Adresse: BASF AG, D-6700 Ludwigshafen.