

[5] (3): Triklin, $P\bar{1}$ ($Z=2$); $a=10.267(4)$, $b=12.466(1)$, $c=14.756(2)$ Å, $\alpha=91.618(9)$, $\beta=99.84(2)$, $\gamma=76.05(2)^\circ$; 5824 Reflexe ($1\sigma(2I)$), $\text{Mo}_{\text{K}\alpha}$ -Graphitmonochromator, Nonius CAD4. Lösung: Schweratommethode; Verfeinerung: $R=0.038$, $R_G=0.038$; (4): Monoklin, $C2/c$ ($Z=4$); $a=16.307(5)$, $b=17.749(3)$, $c=16.95(1)$ Å, $\beta=102.93(4)^\circ$; 1559 Reflexe ($F>2\sigma(F)$), $\text{Mo}_{\text{K}\alpha}$ -Graphitmonochromator, Nonius CAD4. Lösung: Schweratommethode; Verfeinerung: $R=0.063$, $R_G=0.076$ (fehlgeordnete Dichlormethan- und Pentan-Solvensmoleküle).

Synthese alternierender Depsipeptide mit der 4-Methylthiophenoxycarbonyl-Gruppe als Schutz- und Aktivierungsprinzip für die Aminofunktion^[**]

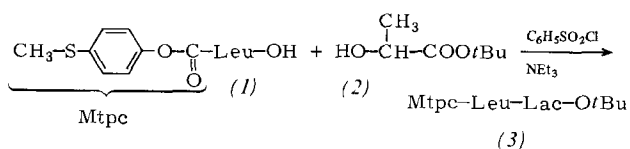
Von *Horst Kunz* und *Klaus Lorenz*^[*]

Alternierend aus Hydroxy- und Aminosäuren aufgebaute Depsipeptide interessieren wegen ihrer antibiotischen Eigenschaften und ihrer Fähigkeit, Ionen selektiv zu komplexieren. Zur Synthese dieser Verbindungen werden die Methoden der Peptidchemie herangezogen^[1], obwohl die Esterbindungen in der Kette charakteristische Reaktivitätsunterschiede zu den Pentiden bedingen.

Insbesondere bei Depsipeptiden mit α -Hydroxycarbonsäure-Einheiten führen diese Estergruppen nicht nur zu unerwünschten Hydrolysen, sondern reagieren auch leicht mit freien Aminogruppen des Verknüpfungspartners oder des eigenen Aminoendes und verursachen so Fehlsequenzen und Abschnürungen. Um diesen Gefahren zu begegnen, wird in der Depsipeptid-Synthese zur kettenverlängernden Amidbildung häufig auf das drastische Säurechlorid-Verfahren zurückgegriffen^[2]. Außerdem müssen die Aminogruppen während des Kondensationssschritts aus den Hydrosalzen freigesetzt werden.

Bei Untersuchungen von Schutzgruppen^[3] für die Peptidsynthese haben wir in der 4-Methylthiophenoxycarbonyl-(Mtpc-)Gruppe ein kombiniertes Schutz- und Aktivierungsprinzip für die Aminofunktion gefunden, welches speziell den Anforderungen der Depsipeptid-Synthese genügt. Mit dieser Gruppe läßt sich die Anwesenheit freier Aminogruppen während der Synthese vermeiden, die extreme Aktivierung der Carboxygruppe über die Säurechloride umgehen und zudem die Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppe, die Carboxylaktivierung und die Kondensation in einem Schritt zusammenfassen.

Zur Einführung der Mtpc-Gruppe wird Chlorameisensäure-4-methylthiophenylester nach dem üblichen Verfahren mit den Aminosäuren in wäßrig-alkalischer Lösung umgesetzt. Man erhält so z. B. 4-Methylthiophenoxycarbonyl-L-leucin (1) in 92% Ausbeute. (1) wird nach der Benzolsulfonylchlorid-Methode^[4] mit L-Milchsäure-*tert*-butylester (2)^[5] zum Mtpc-Depsidipeptidester (3) in 90% Ausbeute verknüpft.



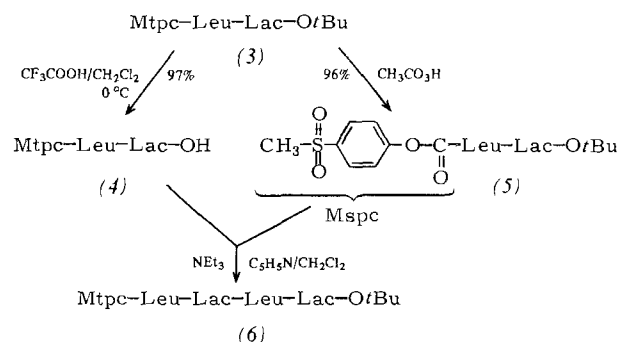
An der Modellsubstanz (3) lassen sich die vorteilhaften Eigenschaften der Mtpc-Gruppe für die Depsipeptidsynthese demonstrieren.

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. K. Lorenz
Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18-20, D-6500 M

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

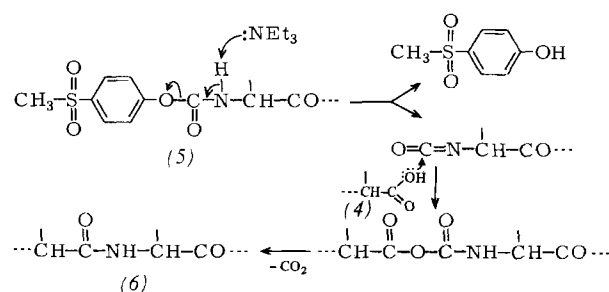
1) Der Mtpc-Schutz ist stabil gegen Trifluoressigsäure, so daß der C-terminale *tert*-Butylester selektiv gespalten werden kann.

2) Die Mtpc-Gruppe, welche unter den Einführungsbedingungen (pH = 12) stabil gegen schwache Basen war, kann mit Peressigsäure einfach und nahezu quantitativ zur baselabilen 4-Methylsulfonylphenoxycarbonyl-(Mspc-)Gruppe oxidiert werden.



Beide Reaktionen ergeben Bausteine, die zur Kettenverlängerung dienen können. Zur gekoppelten Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppe und der Kondensation mit der nächsten Carboxylkomponente wird das N-terminal geschützte Depsipeptid (4) mit dem N-terminal aktivierten Depsipeptidester (5) in Dichlormethan/Pyridin/Triethylamin umgesetzt. Es entsteht das N- und C-terminal geschützte Tetradepsipeptid (6) mit 91% Rohausbeute^[6].

Das Tetradepsipeptid (6) läßt sich wie (3) durch Trifluoressigsäure glatt C-terminal deblockieren (85% Ausbeute) und mit Peressigsäure zum Mspc-Derivat N-terminal aktivieren (92% Ausbeute). Kondensation dieser Derivate unter den gleichen Bedingungen wie die Kondensation von (4) mit (5) ergibt mit 93% Rohausbeute das Octadepsipeptid Mtpc-(Leu-Lac)₄-OrBu. Durch säulenchromatographische Reinigung wurde ein analysenreines gelbliches Öl (56%) erhalten^[6].



Schema 1

Schema 1 zeigt Vorstellungen über den Reaktionsverlauf. Eine analoge Reaktionsfolge hatte *Ganig*^[7] zur C-terminalen Kettenverlängerung von Peptiden mit *N*-(2,4-Dinitrophenoxycarbonyl)amino-säureestern ausgenutzt.

Entscheidend für die Depsipeptid-Synthese nach dem skizzierten Mtpc/Mspc-Prinzip ist der Befund, daß das Phenol unter den angewendeten Bedingungen nur aus der Mspc-Form eliminiert wird.

Arbeitsvorschrift

O-(4-Methylthiophenoxycarbonyl-L-leucyl-L-lactyl-L-leucyl)-L-milchsäure-*tert*-butylester (6): 10.25 g (27.7 mmol) (4), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.3$ ($c=2.4$, Dichlormethan), und 13.14 g (28.6 mmol) (5), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32.8$ ($c=0.95$, Dichlormethan) werden

in einer Mischung aus 50 ml Dichlormethan, 170 ml Pyridin und 10 ml Triethylamin (jeweils wasserfrei) 3 d bei 40 °C über Molekularsieb (4 Å) gerührt. Die mit Dichlormethan verdünnte Mischung wird mit Citronensäure-Lösung (pH=2), 5proz. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 15,5 g (91%) dunkles Öl, welches mit Essigester/Benzol (1:1) über eine Kieselgel-60-Säule chromatographiert wird; Ausbeute: 12,0 g (71%), gelbliches Öl, $[\alpha]_D^{25} = -39,4$ ($c = 2,4$, Dichlormethan).

Eingegangen am 11. Juni 1980 [Z 611]

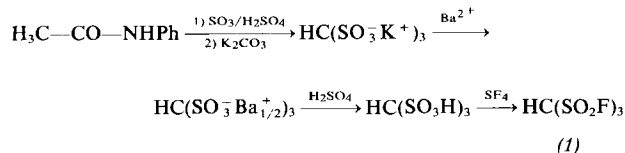
- [1] Übersicht: Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov in H. N. Rydon: International Review of Science. Ser. 2, Vol. 6. Butterworth, London 1976, S. 219.
 [2] Vgl. z. B. M. M. Shemyakin, Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, A. V. Evstratov, I. I. Mikhaleva, I. D. Ryabova, Zh. Obshch. Khim. 42, 2320 (1972).
 [3] H. Kunz, Chem. Ber. 109, 3693 (1976); Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 1674; H. Kunz, M. Buchholz, Chem. Ber. 112, 2145 (1979); R. Barthels, H. Kunz, Z. Naturforsch. B 34, 1121 (1979).
 [4] P. A. Plattner, K. Vogler, R. O. Studer, P. Quitt, W. Keller-Schierlein, Helv. Chim. Acta 46, 927 (1963).
 [5] M. M. Shemyakin, N. A. Aldanova, E. I. Vinogradova, M. Y. Feigina, Bull. Acad. Sci. USSR, Chem. Div. 1966, 2074.
 [6] Die Struktur wurde ¹H-NMR- und Felddesorptions-massenspektrometrisch gesichert; (6): $M^+ = 610$.
 [7] J. Gante, Angew. Chem. 77, 813 (1965); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 790 (1965); Chem. Ber. 99, 1576 (1966).

Tris(fluorsulfonyl)methan, HC(SO₂F)₃^[**]

Von Gerhard Klöter, Hans Pritzkow und Konrad Seppelt^[*]

Professor Fritz Seel zum 65. Geburtstag gewidmet

Auf der Suche nach einfachen Kohlenwasserstoffderivaten mit elektronegativen Substituenten gelang uns die Synthese der Titelverbindung. Aus Acetanilid bildet sich in Oleum das unter Zugabe von Kaliumcarbonat fällbare HC(SO₃K⁺)₃·H₂O^[1]. Über das Bariumsalz läßt sich die Sulfonsäure HC(SO₃H)₃ freisetzen, die mit Schwefeltetrafluorid in das Sulfonylfluorid (1) umgewandelt werden kann.



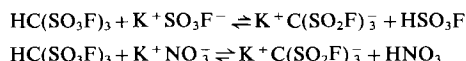
Die neue Verbindung (1) ist ein farbloser, übelriechender, kristalliner Feststoff (Fp=44,5–45,5 °C, Subl. 25 °C/10⁻² mbar) mit beträchtlichem Dampfdruck. Ihre Struktur gibt sich in den NMR-Spektren (¹H: Quartett, $\delta = 6,85$; ¹⁹F: Dublett, $\delta = 67,6$, $J_{\text{HF}} = 1,8$ Hz) zu erkennen.

Die auffälligste Eigenschaft von (1) ist der extreme Säurecharakter. Die Vereinigung der sehr hygroskopischen Verbindung mit Wasser verläuft stark exotherm, wobei kurzfristig keine Hydrolyse einer Fluorsulfonylgruppe zu beobachten ist; erst nach Wochen kann ein Hydrat HC(SO₂F)₂SO₃H·nH₂O isoliert werden. Die wäßrige Lösung von (1) erweist sich bei Titration mit Alkalilauge als starke einbasige Säure. Für die Säurestärke wurde anhand der Raman-Spektren der Gleichgewichtsmischungen

[*] Prof. Dr. K. Seppelt [+], Dipl.-Chem. G. Klöter, Dr. H. Pritzkow
 Anorganisch-chemisches Institut der Universität
 Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

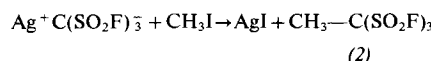
[+] Korrespondenzautor. – Neue Anschrift: Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Freien Universität, Fabeckstraße 34–36, D-1000 Berlin 33.

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.



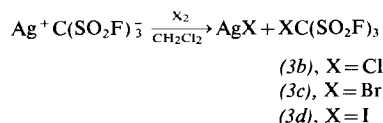
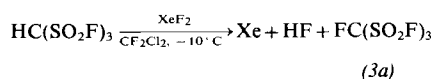
ein Wert zwischen denen von Fluorsulfonsäure und Salpetersäure abgeschätzt^[2]. Dieser erstaunliche Befund dürfte auf die mesomere Verteilung der negativen Ladung im Anion zurückzuführen sein. Mit abnehmender Löslichkeit kristallisieren aus Wasser die Salze mit K⁺, Rb⁺ und Cs⁺ als Gegenionen. Die Kristallstrukturanalyse zeigt Planarität des CS₃-Gerüsts.

Um die Gruppenelektronegativität von —C(SO₂F)₃ zu bestimmen, haben wir die Methylverbindung (2) hergestellt (Fp=145–146 °C, Subl. –20 °C/10⁻² mbar):



Die chemische Verschiebung der Methylprotonen ($\delta = 3,125$) kann mit der Elektronegativität des Liganden korreliert werden^[3], und man erhält so einen Wert von ca. 3,2.

Auch die Halogenderivate XC(SO₂F)₃ wurden synthetisiert:



Die Fluorverbindung (3a) ist eine stabile, farblose Flüssigkeit (Kp=117–118 °C, Fp=–25,5 bis –26,5 °C). Bei ihrer Herstellung fanden wir bisher keinerlei Anzeichen für die Existenz einer Verbindung —Xe—C(SO₂F)₃. Die Chlor- und Bromverbindung sind farblose, übelriechende Feststoffe [(3b): Fp=127–129 °C, Subl. –20 °C/10⁻² mbar; (3c): Fp=164 °C, Subl. 0 °C/10⁻² mbar]. Schon die Chlorverbindung reagiert mit wäßriger KI-Lösung nach



was auf partiell positiv geladenes Chlor hindeutet. Die gelbe Iodverbindung [(3d): Fp=207–210 °C, Subl. 35 °C/10⁻² mbar] ist instabil gegen Bestrahlung, bei der Zersetzung konnte jedoch das Radikal ·C(SO₂F)₃ oder sein Dimer nicht nachgewiesen werden.

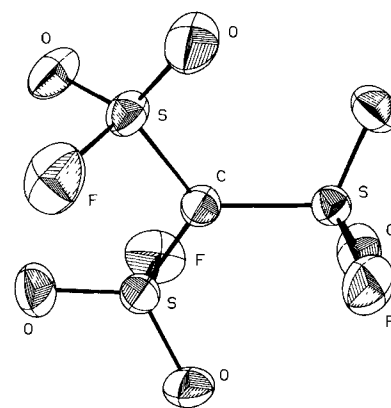


Abb. 1. Struktur des Anions C(SO₂F)₃ in Kristallen der Salze mit K⁺ und Rb⁺. Das CS₃-Gerüst ist eben, die C—S-Abstände (1,70 Å) zeigen Doppelbindungsanteile an.

K-Salz: P2₁/c, $a = 7,899(1)$, $b = 11,729(2)$, $c = 18,557(3)$ Å, $\beta = 92,48(2)^\circ$, $V = 1717,54$ Å³, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber}} = 2,323$, $\rho_{\text{exp}} = 2,32$ g/cm³; 4637 Reflexe, $R = 0,039$.
 Rb-Salz: R3, $a = 7,910(2)$, $c = 25,825(5)$ Å, $V = 1399,34$ Å³, $Z = 3$; 557 Reflexe, $R = 0,043$.