

Knüpfung sterisch gehinderter Peptidbindungen – eine Renaissance des Säurechlorid-Verfahrens**

Von Hans-Heinrich Bechtolsheimer und Horst Kunz*

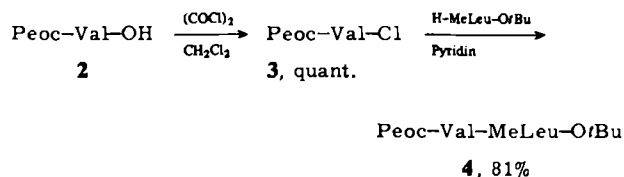
Professor Klaus Weissermel zum 60. Geburtstag gewidmet

Wegen der mannigfachen Nebenreaktionen, der hohen Racemisierungsanfälligkeit und der Verunreinigung durch Phosphorverbindungen hat die Aktivierung der Carboxygruppe über das Säurechlorid in der Peptidsynthese stark an Bedeutung verloren^[1]. Die Vorteile der großen Reaktivität des Säurechlorids werden somit nicht mehr genutzt.

Bei der Knüpfung sterisch anspruchsvoller Amid-Bindungen, wie sie z. B. in natürlichen Depsipeptiden häufig vorkommen, ist aber eine starke Aktivierung der Carbonsäure unumgänglich. So griffen Ovchinnikov et al.^[2] zur Bildung der stark gehinderten Amid-Bindungen der Sporidesmolsäure **1** trotz der Gefahr der Benzylchloridabspaltung und der Nebenreaktionen der Leuchsschen Anhydride auf die Säurechloride von *N*- und *O*-Benzylloxycarbonyl-geschützten Bausteinen zurück.

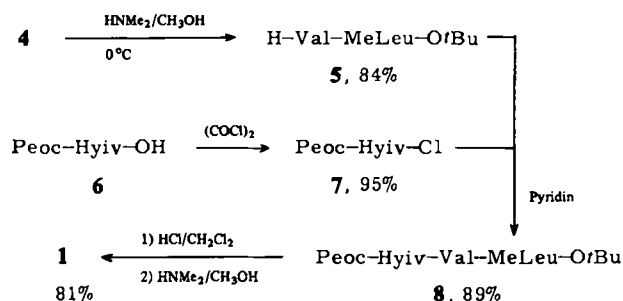
H-Hyiv-Val-MeLeu-OH **1**

Die von uns entwickelte, extrem säurestabile 2-(Triphenylphosphonio)ethoxycarbonyl-(Peoc-)Schutzgruppe^[3] ermöglicht es nun, beständige Säurechloride der Amino- und Hydroxysäuren selbst bei Raumtemperatur herzustellen. Hierbei kann im Gegensatz zu Aminosäuren mit anderen *N*-Schutzgruppen sogar Oxalylchlorid als Reagens dienen. Bei 0°C in Dichlormethan erzeugt es nach Erwärmen auf Raumtemperatur z. B. aus Peoc-Valin **2** glatt das Säurechlorid **3**. Da nur flüchtige Nebenprodukte entstehen, ist



keine Verunreinigung der aufzubauenden Peptide zu befürchten. Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid werden im Vakuum entfernt. Wegen seiner hohen Reaktivität konnten wir **3** zur Synthese von **1** mit *N*-Methyleucin-*tert*-butylester zum Peoc-Dipeptidester **4** verknüpfen. Dieses Verfahren, bei dem nach 1 h bei –20°C 12 h bei Raumtemperatur gearbeitet wird, ist allgemein für die Herstellung sterisch gehinderter Peptidbindungen geeignet.

Nach Ablösen^[3] der Peoc-Gruppe von **4** wird **5** mit der freien Aminofunktion an das aus **6**^[4] erhaltene *O*-Peoc-



[*] Prof. Dr. H. Kunz, H.-H. Bechtolsheimer
Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

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

Hydroxyisovalerylchlorid **7** zum vollständig geschützten Sporidesmolsäure-B-Derivat **8** gekuppelt. Die Struktur von **8** wurde durch das 200 MHz-¹H-NMR-Spektrum gesichert. – Durch Abspaltung zunächst der *tert*-Butyl- und danach der Peoc-Gruppe bei 0°C erhält man die freie Sporidesmolsäure **1**. Sie stimmt in Schmelzpunkt und IR-Spektrum mit der aus natürlichem Sporidesmolid **1**^[5] erhaltenen überein. Auch der Drehwert ($[\alpha]_{\text{D}}^{21} - 106.7$ ($c=0.47$, Eisessig)) erreicht fast den des Naturprodukts ($[\alpha]_{\text{D}}^{19} - 108$, Eisessig), so daß trotz zweimaliger Aktivierung und Kondensation nach diesem Säurechlorid-Verfahren kaum Racemisierung eingetreten ist.

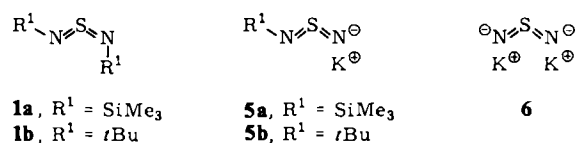
Eingegangen am 3. Juni 1981,
in veränderter Fassung am 7. Juni 1982 [Z 162]

- [1] M. Bodanszky, Y. S. Klausner, M. A. Ondetti: *Peptide Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, New York 1976, S. 89ff.
[2] J. A. Ovchinnikov, W. T. Ivanov, A. A. Koryushkin, K. Kh. Khalilulina, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* 1963, 578.
[3] a) H. Kunz, *Chem. Ber.* 109 (1976) 2670; b) *Angew. Chem.* 90 (1978) 63; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1978) 67.
[4] H. Kunz, H.-H. Bechtolsheimer, *Synthesis* 1982, 303.
[5] W. D. Russel, M. E. Brown, *Biochim. Biophys. Acta* 38 (1960) 382.

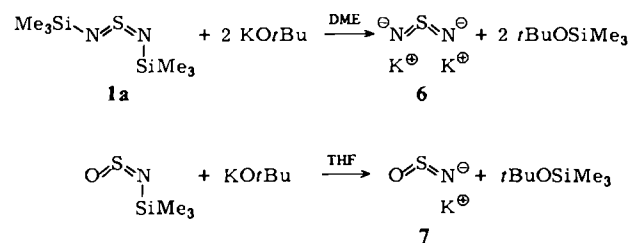
Dikalium-schwefeldiimid, K₂SN₂**

Von Max Herberhold* und Wolfgang Ehrenreich

Organo-schwefeldiimide, S(NR¹)₂ **1**, werden von Nucleophilen wie Carbanionen, Alkoholat- oder Amid-Ionen am Schwefel angegriffen^[1–3]. Bei der Umsetzung von S(NR¹)₂ [R¹ = SiMe₃ (**1a**) oder *t*Bu (**1b**)] mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak entstehen unter Abspaltung einer der beiden Gruppen R¹ Salze des Typs K [NSNR¹] **5**^[4]. Drastischere Reaktionsbedingungen führen zum Verlust beider Substituenten R¹.



Die Umsetzung von **1a** mit Kalium-*tert*-butylalkoholat in siedendem Dimethoxyethan (DME) eröffnet einen Weg, das blaßgelbe Salz K₂SN₂ **6** mit hoher Ausbeute (85–96%) rein herzustellen und so für Synthesen nutzbar zu machen. In analoger Weise kann Kalium-sulfinylamid, KNSO **7**, erhalten werden^[5].



Das Salz **6** ist bis über 180°C beständig. Mit Wasser, Methanol oder Halogenmethanen (CH₂Cl₂, CHCl₃, CCl₄)

[*] Prof. Dr. M. Herberhold, W. Ehrenreich
Laboratorium für Anorganische Chemie der Universität
Universitätsstraße 30, D-8580 Bayreuth

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

reagiert es explosionsartig unter Feuererscheinung. In Kohlenwasserstoffen, Ethern sowie in flüssigem Ammoniak ist **6** unlöslich.

Aufgrund des sehr einfachen IR-Spektrums mit nur drei Absorptionen (vgl. Tabelle 1) nehmen wir an, daß **6** das mit SO₂ isoelektronische Anion SN₂²⁻ (Punktgruppe C_{2v}) enthält.

Tabelle 1. Vergleich der Grundschnwingungen [cm⁻¹] der drei isoelektronischen 18e-Systeme SO₂, NSO^o und SN₂²⁻.

Verbindung	OSO [a]	7 [b]	6 [c]
Zuordnung			
ν_{as}	1360 vs	1270 vs	1198 vs
ν_s	1151 m	990 vs	1001 m
δ	518 m	515 vs	528 m

[a] Gasphase; [b] vgl. [5]; [c] Nujol/Kel-F-3.

Die Reaktion von K₂SN₂ (**6**) mit Chlor(trimethyl)silan oder -stannan ergibt die Schwefeldiimide S(NSiMe₃)₂ (**1a**) bzw. S(NSnMe₃)₂ in 75 bzw. 87% Ausbeute; mit Hexacarbonylwolfram entsteht der Isocyanato-Komplex K[W(CO)₅(NCO)] **8**.

Arbeitsvorschrift:

Alle Operationen wurden in ausgeheizten Geräten unter trockenem Argon durchgeführt; die Lösungsmittel waren wasserfrei und mit Argon gesättigt. 100 mL einer klaren 0.79 M Lösung von KOtBu in DME (Gehaltsbestimmung durch Titration mit 0.1 N HCl) wurden unter Rückfluß erhitzt (Ölbad ca. 95°C) und während 3 h mit einer Lösung von 8.0 g (38.8 mmol) **1a** in 30 mL DME vereinigt. Etwa 15 min nach Beginn des Zutropfens bildete sich ein hellgelber Niederschlag, dessen Menge ständig zunahm. Nach dem Zutropfen wurde das Reaktionsgemisch noch 1 h am Sieden gehalten. Dann wurde die Lösung abdekantiert, der Niederschlag **6** mit THF und Ether ausgewaschen und 3 h am Hochvakuum getrocknet: Ausbeute 4.6 g (85%).

Eingegangen am 19. März 1982 [Z 173]

Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in:
Angew. Chem. Suppl. 1982, 1346–1352

[1] J. Kuyper, K. Vrieze, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 64.

[2] H. W. Roesky, W. Schmieder, W. Isenberg, D. Böhrer, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* 94 (1982) 143; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 153.

[3] H. W. Roesky, W. Schmieder, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1013.

[4] D. Hänssgen, B. Ross, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 473 (1981) 80.

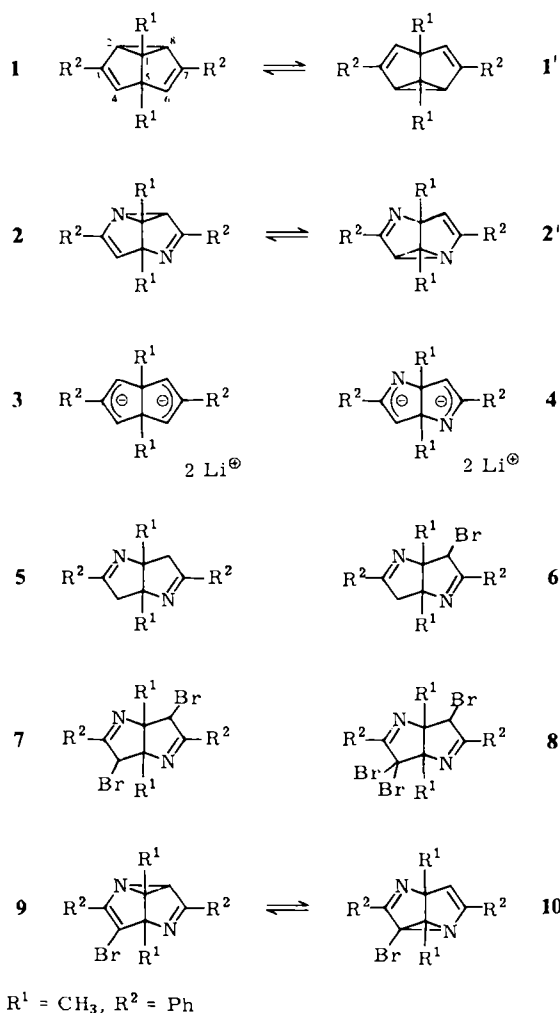
[5] D. A. Armitage, J. C. Brand, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 1078.

Ein 2,6-Diazasemibullvalen**

Von Christoph Schnieders, Hans-Josef Altenbach und Klaus Müllen*

Die Erniedrigung der Aktivierungsbarriere für die entartete Cope-Umlagerung in Bullvalen-, Barbaralan- und Semibullvalen-Systemen führt im Extremfall zu einem „bis-homokonjugierten“ Grundzustand^[1]; ein solcher sollte nach theoretischen Überlegungen^[2] in Semibullvalenen

vorliegen, bei denen die CH-Gruppen in den Stellungen 2 und 6 oder 3 und 7 durch N-Atome ersetzt sind^[3]. Uns gelang die Synthese eines ersten Diazasemibullvalens, an dem wir die Voraussagen experimentell überprüften.



Unsere Untersuchungen des Bisallyl-Systems **3**, das wir aus dem Semibullvalen **1**^[4] durch reduktive σ -Bindungsspaltung erhielten^[5], ließ dessen leicht zugängliches Diaza-Analogon **4** und das Dihydroderivat **5**^[6] als geeignete Vorstufen für **2** erscheinen. **5** reagiert mit *N*-Bromsuccinimid zu einem Gemisch der Mono-, Di- und Tribromide **6–8**; nach den spektralen Daten ist **7** konfiguratv einheitlich.

Die NMR-spektroskopisch kontrollierte reduktive Eliminierung (Lithium, [D₈]Tetrahydrofuran (THF), –78°C) von **7** führt innerhalb weniger Sekunden zu **2**: Die Elementarzusammensetzung (FD-MS) beweist die Abspaltung beider Bromatome. Die Zahl der ¹H- und ¹³C-NMR-Signale [¹H-NMR ([D₈]THF, 300 MHz, –30°C): δ = 1.43 (1-CH₃, 5-CH₃); 5.50 (H-4, H-8); 7.67 (H-*o*-Phenyl); 7.22 (H-*m,p*-Phenyl); ¹³C-NMR ([D₈]THF, 75.5 MHz, –30°C): δ = 80.2 (C-1, C-5); 15.6 (1-CH₃, 5-CH₃); 152.7 (C-3, C-7); 99.4 (C-4, C-8); 135.6 (quart. C-Phenyl), 129.7, 129.0, 127.5 (C-Phenyl)] läßt ebenso wie bei **7** auf die Existenz einer effektiven C₂-Achse schließen, wie sie innerhalb der NMR-Zeitskala durch den Ablauf der raschen entarteten Cope-Umlagerung $2 \rightleftharpoons 2'$ zustandekommen kann. Die Signallage von C-4 und C-8 (δ = 99.4) sowie die von H-4 und H-8 (δ = 5.50) ist in Einklang mit einer gemittelten Olefin- und Aziridin-„Umgebung“.

Im Semibullvalen-Derivat **1** erfährt das ¹³C-NMR-Signal (75.5 MHz) von C-4 und C-8 bei –90°C, wie für eine

[*] Prof. Dr. K. Müllen, C. Schnieders, Dr. H.-J. Altenbach
Institut für Organische Chemie der Universität
Greinstraße 4, D-5000 Köln 41

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Priv.-Doz. Dr. J. J. Veith, Darmstadt, für die FD-MS-Messungen.