

Reaktionen von Neopentyl-2,2,2-trifluorethansulfonat (Neopentyltresylat) mit Nucleophilen: Modellstudie zur Kupplung von Nucleophilen mit Tresylagarose

Kommentar von Herbert P. Jennissen*

Die Autoren bestätigen in ihrer Arbeit^[1] unsere allgemeinen Befunde an kugelförmiger Agarose^[2], daß bestimmte Tresylate bisher unerwartete Reaktionen ohne S-O-Spaltung zeigen: a) Der Tresylschwefel verbleibt im Reaktionsprodukt, b) Fluorid ist die Hauptaustrittsgruppe und c) bei alkalischer Hydrolyse entsteht ein saures Reaktionsprodukt. Als wir unsere Arbeiten durchführten, hatten wir keine Möglichkeit, die festen Reaktionsprodukte nach strengeren Kriterien zu analysieren, so daß die unter Annahme einer S-C-Spaltung vorgeschlagenen Strukturen (Sulfat, Sulfamat und Thiosulfat)^[2] vorläufigen Charakter hatten und andere Alternativen diskutiert wurden^[3].

In ihrer interessanten Arbeit^[1] zeigen King und Gill, daß Neopentyltresylate mit Butylamin, Diethylamin und Phenylmethanthiol unter Bildung von Amidien, Fluormonosulfiden und Ketendithioacetalen reagieren. Uns scheint jedoch unbewiesen, daß diese Reaktionen ohne weiteres und in jeder Hinsicht (insbesondere bei den Thiolen) von der homogenen Phase auf heterogene Phasensysteme übertragen und verallgemeinert werden können.

In unabhängigen Untersuchungen^[3,4] haben wir Strukturanalysen an Tresylagarose, Tresylkieselgel und den entsprechenden Kupplungsprodukten der Nucleophile Butylamin und Butanthiol durchgeführt. Festkörper-CP/MAS-¹³C-NMR- und IR-Spektren (DRIFTS) von Butyl-NS-Agarose (Kupplung mit Butylamin) zusammen mit GC/MS-Untersuchungen der flüssigen Phase nach alkalischer Hydrolyse der Tresylagarose ergaben eine β -Sulfonylamidstruktur ohne S-C-Spaltung^[4] in Einklang mit den Ergebnissen von King und Gill. Neben Butylamid ließen sich kleinere Mengen an β -Sulfonylcarbonsäuregruppen nachweisen, die aus unseren Elementaranalysen und ¹⁴C-Markierungsversuchen^[2] auf maximal 5–10 % geschätzt werden können (Nebenreaktion). β -Sulfonylcarbonsäure (Essigsäure-S-Agarose) wurde auch als das oben genannte saure Reaktionsprodukt^[2] nach alkalischer Hydrolyse identifiziert.

Dagegen ließen sich im Falle der Butanthiolkupplungsprodukte (Butyl-SS-Agarose, Butyl-SS-Kieselgel) a) in unseren CP/MAS-¹³C-NMR-Spektren weder Signale einer ethylenischen Gruppe noch solche der α - und β -Sulfonylkohlenstoffatome nachweisen, wie es von King und Gill postuliert wird. Außerdem steht b) die Interpretation von King und Gill, unsere quantitativen Ergebnisse beruhten auf einer Mischung aus 50 % Säure (Hydrolyse von Tresylagarose) und 50 % Dithioderivat, im Widerspruch zu ihren eigenen Angaben: „Bei drei Äquivalenten Thiol bestand das Produkt hauptsächlich aus 7 (80 %

Ausbeute).“ Da bei unseren Kupplungsbedingungen^[2] das Thiol in großem Überschuß vorlag, hätte als Endprodukt das Dithioderivat mit einem Molverhältnis *Schwefel im Produkt zu Schwefel in Tresylagarose* von 3.0 (bei 100 % Ausbeute) oder 2.4 (bei 80 % Ausbeute) entstehen müssen. Unter Zugrundelegung unserer Elementaranalysen und ¹⁴C-Markierungsstudien^[2] errechnet sich jedoch ein Molverhältnis *Schwefel im Produkt zu Schwefel in Tresylagarose* von $2.04 \pm 0.10(6)$ (statt 2.4–3.0). Das Molverhältnis *¹⁴C-Butylreste im Produkt zu Schwefel in Tresylagarose* liegt bei $1.14 \pm 0.22(6)$ statt bei 2.0. Läge dennoch die Ausbeute trotz Thiolüberschuß bei 50 %, müßte ein entsprechend starkes Signal der Carboxygruppen in unseren ¹³C-NMR-Spektren in Einklang mit 50 % *Carboxygruppen pro Schwefel in Tresylagarose* auftreten. Nur kleine Signale (Butyl-SS-Agarose) oder gar keine (Butyl-SS-Kieselgel) wurden dagegen beobachtet, was auf eine Nebenreaktion hindeutet. Diese zwei wichtigen Diskrepanzen im Falle der Thiolkupplung in heterogener Phase weisen entweder auf eine andere Reaktionssequenz^[2,3] oder möglicherweise auf ein Produktgemisch hin.

[1] J. F. King, M. S. Gill, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1778–1780; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1612–1613.

[2] A. Demiroglou, C. Bandel-Schließelmann, H. P. Jennissen, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 126–128; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 120–123.

[3] H. P. Jennissen, *J. Mol. Recogn.* **1995**, *8*, 116–124.

[4] T. Zumbink, A. Demiroglou, H. P. Jennissen, *J. Mol. Recogn.* **1995**, *8*, Nr. 6, im Druck.

Antwort von James F. King* und Manjinder Singh Gill

We are pleased to learn that Professor Jennissen accepts two-thirds of our structural revisions. For the third species, butyl-SS-agarose, it would appear that the matter is not yet settled. In view of the fact that seven species, $\text{ROSO}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{ROSO}_2\text{CH}=\text{CF}(\text{SR}')$ (two stereoisomers), $\text{ROSO}_2\text{CH}=\text{C}(\text{SR}')_2$, $\text{ROSO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{SR}')_3$, $\text{ROSO}_2\text{CH}_2\text{CO-SR}$, and RSR' , have been identified as products in our model reactions, it would not be surprising if the butyl-SS-agarose were to prove to be structurally complex, as we have already suggested in the final sentence of our footnote 9. The lack of strong signals pointing to particular structural features in butyl-SS-agarose could arise either because a) butyl-SS-agarose is structurally complex, and (or) b) CP/MAS ¹³C NMR spectra of polymers do not always show clear signals for all carbons. Further experimentation is clearly required.

[*] Prof. Dr. H. P. Jennissen
Institut für Physiologische Chemie
Universität-Gesamthochschule
Hufelandstraße 55, D-45122 Essen
Telefax: Int. + 201/723-4694

[*] Prof. J. F. King, M. S. Gill
Department of Chemistry, University of Western Ontario
London, Ontario N6A 5B7 (Kanada)
Telefax: Int. + 519/661-3022
E-mail: scijfk@uwoadmin.uwo.ca