

Die Abspaltung der 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl-Schutzgruppe mittels Zinn(II)-tris(thiophenolat)

Stefan Lehnhoff, Rosa Maria Karl, Ivar Ugi*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, D-8046 Garching, Germany

Herrn Prof. Dr. Paul v. Rague Schleyer zum 60. Geburtstag gewidmet

The cleavage of the 2,2,2-trichloro-1,1-dimethylethoxycarbonyl (trichloro-*tert*-butoxycarbonyl, TCBOC) protective group for amino and hydroxy functions by tin(II) tris[benzenethiolate] in the presence of tetrabutylammonium cobalt(II) phthalocyanine-5,12,19,26-tetrasulfonate is reported. This combination is superior to previously used deblocking reagents for the TCBOC-group.

Der 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl-Rest (Trichloro-*tert*-butoxycarbonyl, TCBOC)¹ hat sich als Schutzgruppe für Hydroxy- oder Aminogruppen bei Peptid- und Oligonukleotid-Synthesen gut bewährt^{2,3,4}. Er läßt sich durch geeignete Supernukleophile rasch und vollständig abspalten. Die sehr milden Abspaltbedingungen des TCBOC-Restes mittels des Kobalt(I)-phthalocyanin-Anions (Co(I)Pc⁻) – bei pH = 6–8 und 0–20 °C in wenigen Minuten² – sind zu den Abspaltbedingungen der meisten gängigen Schutzgruppen „orthogonal“, d. h. der TCBOC-Rest wird unter Bedingungen abgespalten, die andere Schutzgruppen nicht angreifen, während er gegenüber den Abspaltbedingungen anderer Schutzgruppen i. a. inert ist. Ähnliches gilt auch für die 2,2,2-Trichlorethyl-Gruppe⁵ (TCE-Gruppe), die 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethyl-Gruppe⁶ (TCB-Gruppe) und die 1,1-Dianisyl-2,2,2-trichlorethyl-Gruppe^{7,8} (DATE-Gruppe). Trotz seiner überzeugenden Qualitäten hat der seit ca. 15 Jahren bekannte¹ TCBOC-Rest nur geringe Verbreitung gefunden. Schuld daran ist die aufwendige Abspalttechnik (ca. 1 kg oxidationsempfindliches Li[Co(I)Pc] pro Mol Schutzgruppe). Außerdem fällt hierbei unlösliches Kobalt(II)-phthalocyanin (Co(II)Pc) aus, was die Anwendung des Verfahrens bei Peptid- und Oligonukleotid-Synthesen an festen Trägern ausschließt. Die alternative Abspaltung des TCBOC-Restes mittels Natriumborhydrid in Gegenwart von Co(I)Pc^{-x}/Co(II)Pc⁹ ist nicht in allen Fällen anwendbar. Auch die Abspaltung des TCBOC-Restes mittels des Tellurid²⁻-Anions⁸ bzw. des 2-Thienyltellurid-Anions¹⁰ ist wegen der erforderlichen hohen Reaktionstemperatur (ca. 60 °C) und der langen Reaktionszeiten selten zu benutzen.

Daher wurde systematisch nach einem generell zufriedenstellenden Abspalt-Reagens für die TCBOC-Gruppe und ihre Analoga gesucht. Das kürzlich als Reduktionsmittel für Azide¹¹ in Form des Natrium-Salzes eingesetzte Zinn(II)-tris(thiophenolat)-Anion (**1**)¹² erwies sich als besonders vielversprechendes Abspaltreagens. Allerdings reagiert es ohne geeignete katalytische Zusätze nur recht langsam mit TCBOC-Derivaten. Beispielsweise wird 0.01 mol 3'-*O*-TCBOC-5'-*O*-tritylthymidin (**2**)⁴ von 0.05 mol methanolischem **1** bei 22 °C in 12 h nur zu ca. 10 % gespalten⁸.

Als Katalysatoren für die obige Reaktion wurden Co(II)Pc², Kobalt(II)-oktahydroxy-phthalocyanin¹³, Tetrabutylammonium-Co(II)-phthalocyanin-5,12,19,26-

tetrasulfonat (TTCo(II)Pc, (**4**)) und Kobalt-Chlorophyll (A + B-Gemisch)¹⁴ getestet.

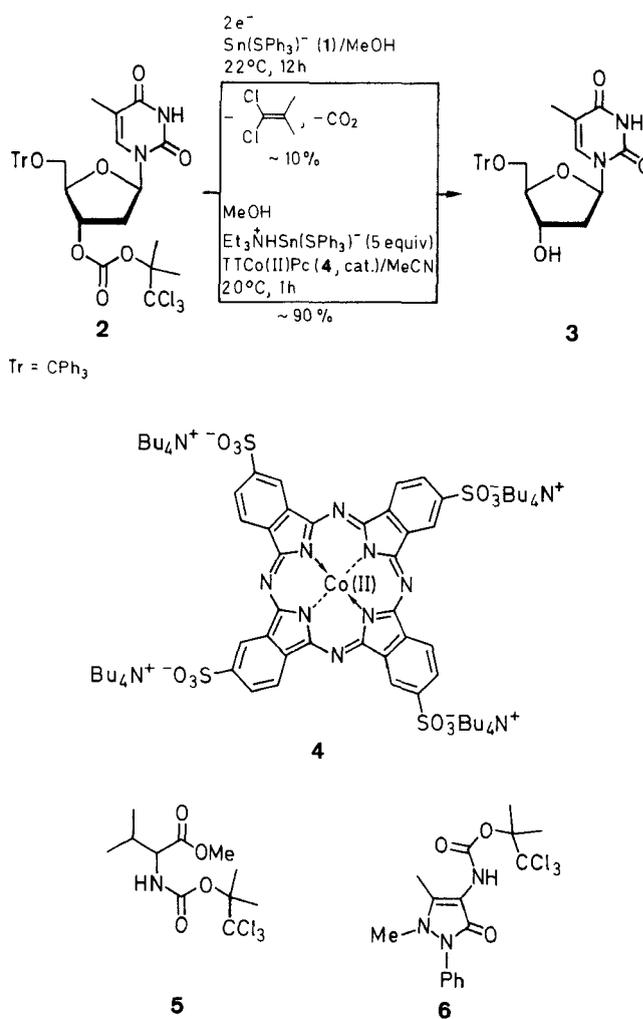


Tabelle. Abspaltung der TCBOC-Schutzgruppe

Substrat	Solvent	Reaktionszeit (min)	Umsatz (%) ^a
2	MeOH	3	30
		45	75
		60	90
5	MeOH	1	10
		10	80
		30	95
		30	70
6	MeCN ^b	15	50
		30	70
		100	85
	MeOH	15	30
		300	90

^a Bezogen auf die erzielten Umsätze waren die Ausbeuten nahezu quantitativ.

^b Suspension.

Unter den genannten Kandidaten erwies sich lediglich **4** als ein in jeder Hinsicht brauchbarer Katalysator für die reduktive Spaltung von TCBOC-Derivaten (Neben-Verbindung **2** wurden noch *N*-TCBOC-Valin-methylester (**5**, *N*-TCBOC-Val-OMe) und TCBOC-4-aminoantipyrin (**6**, TCBOC-4-AP) getestet).

Als besonders geeignet erwies sich die Kombination des Triethylammonium-Salzes von **1** in Gegenwart von 1–10 Mol% **4** in Methanol oder Acetonitril als Abspaltreagens für TCBOC-geschützte α -Aminosäure- und Nucleosid-Derivate.

Tetrabutylammonium-cobalt(II)-phthalocyanin-5,12,19,26-tetrasulfonat (**4**)

Die Lösung von Bu₄NHSO₄ (1.50 g, 4.40 mmol) und Na₄Co(II)Pc-tetrasulfonat¹⁵ (1.00 g, 1.00 mmol) in H₂O (3.00 mL) wird mit CH₂Cl₂ (300 mL) geschüttelt. Die wäßrige Phase wird durch zweifache Zugabe von MgSO₄ (je 30 g) und anschließende Filtration entfernt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in MeCN (50 mL) aufgenommen und filtriert. Die tief-dunkelgrüne Lösung kann direkt als Katalysator für TCBOC-Spaltungen mittels **1** verwendet werden. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleiben schwarz-grüne Kristalle zurück.

C₉₆H₁₅₆CoN₁₂O₁₂S₄ ber. C 62.08 H 8.46 N 9.05
(1857.2) gef. 61.09 8.72 9.12

IR (KBr): ν = 2970 (s), 2880 (m), 1690 (w), 1530 (w), 1470 (w), 1390 (w), 1330 (w), 1200 (s), 1110 (s), 1010 (w), 940 (w), 890 (w), 760 (w), 700 (w), 630 (m).

Spaltung von TCBOC-geschützten Verbindungen mittels Zinn(II)-tris(thiophenolat) (**1**) in Gegenwart von **4**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Im gewählten Lösungsmittel (30.0 mL) werden Thiophenol (0.11 g, 1 mmol), Et₃N (0.10 g, 1 mmol) und Zinn(II)-dithiophenol¹⁶ (0.34 g, 1 mmol) unter N₂ oder Ar-Atmosphäre bei 20°C vorgelegt, wobei eine klare, gelbe Lösung resultiert. Das zu spaltende TCBOC-Derivat (0.2 mmol) und die obige TTCO(II)Pc-Lösung (3 mL, 0.06 mmol) werden zugegeben. Die zunächst bläulich-dunkelgrüne Reaktionslösung wird im Zuge der Reaktion tief grün. Sobald die Reaktion vorbei ist (je nach TCBOC-Derivat 1h–3d; Verfolgung der Reaktion durch DC), wird das deblockierte Produkt mittels Flash-Chromatographie isoliert.

N-(2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)valin-methylester (5): L-Valin-methylester (2.18 g, 13.0 mmol) und TCBOC-chlorid (3.34 g, 13.9 mmol) werden in CH₂Cl₂ (25 mL) unter Schutzgas vorgelegt. Im Verlauf von 30 min wird Pyridin (2.5 mL) gelöst in CH₂Cl₂ (4 mL) bei 0°C zugetropft und weitere 30 min bei 22°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 5% Zitronensäure-Lösung, H₂O, 7.5% NaHCO₃ und nochmals mit H₂O gewaschen, getrocknet (NaSO₄) und filtriert. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das Produkt aus Pentan/Et₂O (5:1) gefällt. Ausbeute: 3.91 g (90%); mp 43°C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS): δ = 0.92 (d, 3 H, *J* = 7.0 Hz), 0.97 (d, 3 H, *J* = 7.0 Hz), 1.91 (s, 6 H), 2.16 (dsep, 1 H, *J*(CH₃) = 7.0 Hz, *J*(CH) = 4.8 Hz), 3.76 (s, 3 H), 4.22 (dd, 1 H, *J*(NH) = 9.1 Hz, *J*(CH) = 4.8 Hz), 4.93–5.53 (br s, 1 H, NH; D₂O-Austausch).

4-[(2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)amino]antipyrin (6): 4-Aminoantipyrin (8.13 g, 40.0 mmol) und TCBOC-chlorid (0.60 g, 40 mmol) werden unter Schutzgas bei 0°C mit Pyridin (100 mL) versetzt und ohne Kühlung 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit H₂O (3 × 50 mL) gewaschen, mit CHCl₃ extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel abrotiert. Ausbeute: 14.6 g (90%) farblose Kristalle; mp 226°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/TMS): δ = 1.97 (s, 6 H), 2.25 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 7.10–7.60 (m, 5 H), 7.7 (s, 1 H, D₂O-Austausch).

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Arbeit.

Received: 29 June 1990; revised: 2 October 1990

- (1) Eckert, H.; Listl, M.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 388; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 361.
- (2) Eckert, H.; Schrauzer, G.N.; Ugi, J. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1399.
Eckert, H.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 717; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 681.
Eckert, H.; Breuer, W.; Geller, J.; Lagerlund, I.; Listl, M. *Pure & Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1219.
- (3) Schneiderwind, R.G.K.; Ugi, I. *Z. Naturforsch.* **1981**, *36b*, 1173.
Zhou, X.-X.; Ugi, I.; Chattopadhyaya, J. *Acta Chem. Scand.* **1985**, *39b*, 761.
Ugi, I.; Bauer, J.; Fontain, E.; Götz, J.; Hering, G.; Jacob, P.; Landgraf, B.; Karl, R.; Lemmen, P.; Schneiderwind-Stöcklein, R.; Schwarz, R.; Sluka, P.; Balgobin, N.; Chattopadhyaya, J.; Pathak, T.; Zhou, X.-X. *Chem. Scr.* **1986**, *26*, 205.
Kamimura, T.; Masegi, T.; Hata, T. *Chem. Lett.* **1982**, 965.
- (4) Ugi, I.; Schneiderwind, R.G.K. *Tetrahedron* **1983**, *30*, 2207.
- (5) Woodward, R.B. (Nobelvortrag), *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 557. *Science* **1966**, *153*, 487.
- (6) Letsinger, R.L.; Lundsford, W.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3655.
Kellner, H.A.; Schneiderwind, R.G.K.; Eckert, H.; Ugi, I.K. *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 581; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 577.
Ugi, I.; Schneiderwind-Stöcklein, R. *Z. Naturforschung* **1984**, *39b*, 968.
Hering, G.; Schneiderwind-Stöcklein, R.; Ugi, I.; Pathak, T.; Balgobin, N.; Chattopadhyaya, J. *Nucleosides & Nucleotides* **1985**, *4*, 169.
- (7) Ugi, I.; Achatz, J.; Baumgartner-Rupnik, M.; Danzer, B.; Fleck, C.; Glahsl, G.; Herrmann, R.; Jacob, P.; Kambach, C.; Karl, R.; Klein, M.; Landgraf, B.; Lemmen, P.; Martin, H.; Neyer, G.; Obrecht, R.; Westinger, B., in: *Natural Product Chemistry III*, Atta-ur-Rahman (ed.), Springer Verlag, Heidelberg 1988, pp. 107–133.
- (8) Karl, R.M. *Dissertation*, Technische Universität München, 1990.
- (9) Eckert, H.; Kiesel, Y. *Synthesis* **1980**, 947.
- (10) Engman, L.; Cava, M.P. *Organometallics* **1982**, *1*, 470.
Lakshminantham, M.V.; Jackson, Y.A.; Jones, R.J.; O'Malley, G.J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4687.
- (11) Bartra, M.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5941.
- (12) Arsenaault, J.J.; Dean, P.A.W. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*(7), 1516.
- (13) Lehnhoff, S. *Dissertation*, Technische Universität München, in Vorbereitung.
- (14) Draupadi, P.R.; Krishan, V. *Proc. Indian Aca. Sci. (Chem. Sci.)* **1984**, *93*, 117.
- (15) Weber, J.H.; Busch, D.H. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 469.
Skorobogaty, A.; Smith, T.D. *J. Mol. Catal.* **1982**, *16*, 131.
- (16) Abel, E.W.; Brady, D.B. *J. Chem. Soc.* **1965**, 1192.
Fenton, D.E.; Gould, R.R.; Harrison, P.G.; Harvey III, T.B.; Omietanski, G.M.; Sze, K.C.-T.; Zuckerman, J. *J. Inorg. Chim. Acta* **1970**, *4*, 235.
Henscher, J.L.; Khan, M.; Said, F.F.; Sieler, R.; Tuck, T.G. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 2787.