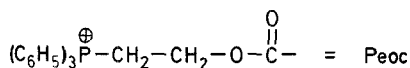


Der 2-(Triphenylphosphonio)-ethoxycarbonyl-(Peoc)-Rest; eine säurestabile Schutzgruppe für Hydroxy-Funktionen

H. KUNZ*, H.-H. BECHTOLSHEIMER

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, Joh.-Joachim-Becher-Weg 18-20, D-6500 Mainz

Der 2-(Triphenylphosphonio)-ethoxycarbonyl-Rest (Peoc) besitzt als Schutzgruppe für die Amino-Funktion von Aminosäuren und Peptiden¹ bemerkenswerte Eigenschaften.

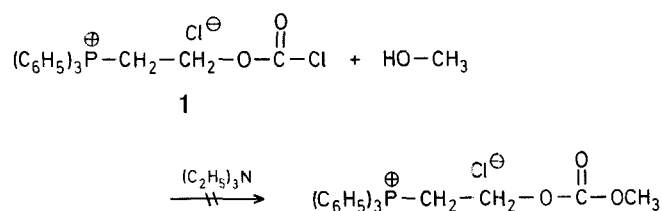


Er ist extrem säurestabil und eignet sich deshalb zur Kombination mit säurelabilen Schutzgruppen für die Carboxy- und Seitenketten-Funktionen. So können z. B. neben dem *N*-terminalen Peoc-Schutz die *t*-Butylester mit Trifluoressigsäure und Benzylloxycarbonyl-Reste mit Bromwasserstoff in Eisessig selektiv gespalten werden. Die hohe Säurestabilität erlaubt darüber hinaus eine starke Aktivierung der Peoc-Aminosäuren in Form der bei Raumtemperatur beständigen Säurechloride, wohingegen unter diesen Bedingungen z. B. aus *Z*-Aminosäuren Benzylchlorid abgespalten wird und *N*-Carbonsäure-anhydride entstehen.

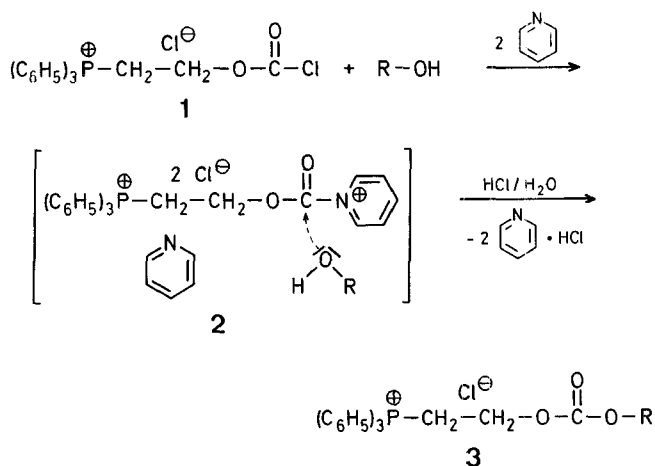
Im Gegensatz zu den gebräuchlichen Schutzgruppen der Peptid-Chemie verleiht der Peoc-Rest den *N*-geschützten Aminosäuren und Peptiden polarophile und speziell hydrophile Eigenschaften. Mit Peoc-Aminosäuren können Peptid-Synthesen in Wasser durchgeführt werden².

Die Abspaltung des Peoc-Restes gelingt unter sehr milden basischen Bedingungen. Sie verläuft nach einem E1cB-Mechanismus. Diese mild-basische Abspaltbarkeit der Peoc-Gruppe ist für solche Synthesen interessant, bei denen die Anwendung sauer abzuspalterender Schutzgruppen zu unerwünschten Nebenreaktionen führt, so z. B. in der Glykopeptid-Synthese³. Wir sind daran interessiert, die Peoc-Gruppe auch für den Schutz von Hydroxy-Verbindungen und insbesondere von Hydroxysäuren zu nutzen.

Im Gegensatz zur analogen Reaktion mit Aminen¹ gelingt die Einführung des Peoc-Restes in Methanol *nicht* durch Umsetzen mit dem Alkyl-carbonochloridat **1** unter langsamem Hintropfen von Triethylamin.



Offenbar ist Methanol zu schwach nucleophil, um mit dem Carbonyl-C-Atom von **1** in effektive Wechselwirkung zu treten; stattdessen abstrahiert die Hilfsbase Triethylamin aus der P-CH₂-Gruppierung von **1** ein Proton und zerlegt so das Reagenz **1** in Vinylphosphonium-salz, Kohlendioxid und Triethylamin-hydrochlorid. In Gegenwart von Pyridin verläuft die Einführung der Peoc-Gruppe dagegen erfolgreich, denn Pyridin ist einerseits so schwach basisch, daß es bei Raumtemperatur keine Proton-Abstraktion in Nachbarschaft zum Phosphonium-Zentrum bewirkt. Andererseits ist es nucleophil genug, um am Carbonyl-C-Atom von **1** anzugreifen und ein Acylpyridinium-Zwischenprodukt **2** zu bilden; dieses reagiert dann mit Phenolen sofort, mit Alkoholen unter weiterer Pyridin-Katalyse zum gewünschten Carbonat **3**.



Während der Reaktion mit Phenolen tritt zwischenzeitlich eine intensive gelbe bis rote Färbung auf, die nach beendeter Umsetzung verschwindet. Sie rührt möglicherweise von einem Charge-Transfer-Komplex zwischen dem Phenol und dem Pyridinium-Zwischenprodukt **2** her. Zur genügend schnellen Umsetzung von Alkoholen setzt man ein zweites Äquivalent Pyridin zu. Die Reaktion der aliphatischen Alkohole kann auch durch Zusatz von 4-Dimethylaminopyridin⁴ beschleunigt werden. Entsprechend der höheren Basizität dieser Komponente ist dabei ein Überschuß zu vermeiden.

Die Tabelle zeigt, daß die Peoc-geschützten Hydroxysäure-*t*-butylester **3k**, **l**, **m** so in guten Ausbeuten zu gewinnen sind. In diesen Derivaten ist das Prinzip der orthogonalen Stabilität⁵ der Schutzgruppen gewahrt. Dank der Stabilität des Peoc-Schutzes gegen Säuren können die *t*-Butylester einfach zerlegt werden, z. B. mit Chlorwasserstoff in Dichloromethan.

Die Ester-Spaltungen lassen sich ¹H-N.M.R.-spektroskopisch an der Verschiebung des *t*-Butyl-Signals verfolgen. Sie ergeben außer den gewünschten Peoc-Hydroxysäuren **4** nur

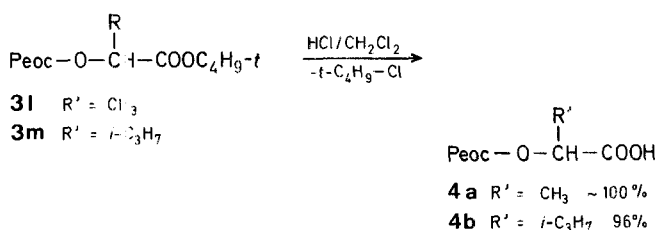
Tabelle. Hergestellte *O*-Peoc-Derivate 3

3	R	Ausbeute [%]	F [°C]	Summenformel ^a
a		88	115–120° (Zers.)	C ₂₇ H ₂₄ ClO ₃ P (462.9)
b		78	151° (Zers.)	C ₃₁ H ₃₀ ClO ₄ P (533.0)
c		78	133–134° (Zers.)	C ₂₈ H ₂₆ ClO ₄ P (492.9)
d		76	122° (Zers.)	C ₂₈ H ₂₆ ClO ₃ P (476.9)
e		78	115° (Zers.)	C ₂₇ H ₂₃ ClO ₃ P (497.4)
f	CH ₃	91	94–96°	C ₂₂ H ₂₂ ClO ₃ P × H ₂ O (418.9)
g	C ₂ H ₅	88	95°	C ₂₃ H ₂₄ ClO ₃ P × H ₂ O (432.9)
h	<i>i</i> -C ₃ H ₇	89	95–96°	C ₂₄ H ₂₆ ClO ₃ P × H ₂ O (446.9)
i	–CH ₂ –C ₆ H ₅	85	134–136° (Zers.)	C ₂₈ H ₂₆ ClO ₃ P (476.9)
j	–CH(C ₆ H ₅) ₂	87	134° (Zers.)	C ₃₄ H ₃₀ ClO ₃ P (553.0)
k	–CH ₂ –CO–C ₆ H ₅ – <i>t</i>	65	104–106°	C ₂₇ H ₃₀ ClP × H ₂ O (519.0)
l		94	138–140° (Zers.)	C ₂₈ H ₃₂ ClO ₃ P ^b (515.0)
m		92	154° (Zers.)	C ₃₀ H ₃₆ ClO ₃ P ^c (543.0)

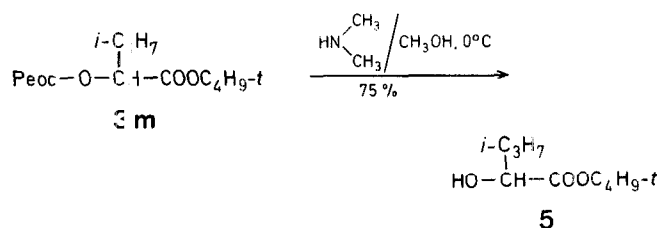
^a Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Abweichungen von den berechneten Werten: C, ±0.40; H, ±0.33. Ausnahme **3a**: C, –0.83.

^b $[\alpha]_D^{25}$: –27.2 (c 0.86, Methanol).

^c $[\alpha]_D^{25}$: –15.4 (c 0.69, Ethanol).



leichtflüchtige Produkte, die im Vakuum abdestilliert werden. Die Peoc-L-Hydroxysäuren **4** können vorteilhaft zur Depsipeptid-Synthese herangezogen werden⁶. Die Abspaltung der Peoc-Gruppe erfolgt glatt mit Dimethylamin in Methanol bei 0°C.



Edukt **3m**; $[\eta]_{578}^{22}$: –4.50 ± 0.17 (c 1.6, Benzol)

Produkt **5**; $[\eta]_{578}^{22}$: –4.32 ± 0.14 (c 1.4, Benzol)

Die Abspaltung der Peoc-Gruppe verläuft unter diesen Bedingungen quantitativ und praktisch ohne Racemisierung, wie dies bereits bei der Synthese der Sporidesmolsäure **B** gezeigt wurde⁶. Ausbeuteverluste treten nur bei der Sublimation des Produktes ein. Das Gleiche gilt für die Abspaltung der Peoc-Gruppe aus Peoc-Milchsäure-*t*-butylester (**3l**), bei welcher der freie Ester nach Sublimation in 69%iger Ausbeute erhalten wurde. Peoc-Phenol **3a** wurde nach diesem Verfahren in 88%iger und Peoc-Benzylalkohol in 93%iger Ausbeute deblockiert.

O-Peoc-geschützte Hydroxy-Verbindungen (3); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu der Hydroxy-Verbindung (0.01 mol) gibt man bei 0°C eine Lösung von (2-Triphenylphosphonio)-ethoxycarbonyl-chlorid (**1**; 4.053 g, 0.01 mol) in absolutem Dichloromethan (25 ml) und anschließend absolutes Pyridin (1.582 g, 0.02 mol). Man rührt das Gemisch 4 h bei 0°C und läßt es sich dann auf Raumtemperatur erwärmen. Die Mischung wird mit Natriumchlorid-gesättigter 1 normaler Salzsäure (3 × 10 ml) ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende ölige Produkt wird aus Dichloromethan/Ether umkristallisiert.

O-Peoc-geschützte 2-Hydroxyalkansäuren [4, 2-(2-Triphenylphosphonioethoxycarbonyloxy)-alkansäuren]:

In eine Lösung des *O*-Peoc-geschützten 2-Hydroxyalkansäure-*t*-butylesters (**4k**, **l**, **m**; 0.02 mol) in absolutem Dichloromethan leitet man bei 0°C 5 min lang trockenen Chlorwasserstoff ein. Die Spaltungsreaktion ist nach kurzer Zeit beendet (im ¹H-N.M.R.-Spektrum verschwindet das *t*-Butylester-Signal bei δ = 1.4 ppm, während das Signal des *t*-Butylchlorids bei δ = 1.5 ppm anwächst). Man destilliert das Solvens und die flüchtigen Anteile im Vakuum ab, destilliert dann absolutes Chloroform (2 × 20 ml) vom Rückstand ab und fällt den glas-artigen Rückstand aus Dichloromethan/Petrolether um.

O-Peoc-L-milchsäure (**4a**); Ausbeute: quantitativ; $[\alpha]_D^{25}$: –20.5 (c 0.55, Methanol).

C ₂₄ H ₂₇ ClO ₃ P	ber.	C 62.82	H 5.27
(461.9)	gef.	62.61	5.59

O-Peoc-L-2-hydroxy-3-methylbutansäure (**4b**); Ausbeute: 96%; $[\alpha]_D^{25}$: –9.8 (c 1.1, Ethanol).

C ₂₆ H ₃₁ ClO ₃ P	ber.	64.13	H 5.80
(489.9)	gef.	63.82	5.75

L-2-Hydroxy-3-methylbutansäure-*t*-butylester (**5**); typische Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der Peoc-Gruppe:

O-Peoc-L-2-hydroxy-3-methylbutansäure-*t*-butylester (**3m**; 1.1 g, 2 mmol) wird in einer 20%igen Lösung (5 ml) von Dimethylamin in Methanol 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Ether (2 × 15 ml) digeriert und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der ölige Rückstand (0.34 g, ~100%) sublimiert; Ausbeute: 0.26 g (75%); F: 30°C.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Eingang: 15. Juli 1981

(geänderte Fassung: 23. September 1981)

* Korrespondenz-Adresse.

¹ H. Kunz, *Chem. Ber.* **109**, 2670 (1976).

² H. Kunz, *Angew. Chem.* **90**, 63 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 67 (1978).

³ H. Kunz, H. Kauth, *Angew. Chem.* **93**, 918 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20**, 895 (1981).

⁴ G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **90**, 602 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 569 (1978).

⁵ R. B. Merrifield, in: *Peptides, Proc. Fifth Amer. Pept. Symp.*, M. Goodman, J. Meienhofer, ed., John Wiley & Sons, New York, 1977, p. 488.

⁶ H. H. Bechtolsheimer, H. Kunz, *Angew. Chem.*, im Druck.