

FRAGMENTIERUNGEN DURCH SUPERNUCLEOPHILE—I

DER 2-CHLORÄTHOXY-CARBONYL-REST ALS N-TERMINALE, MIT SUPERNUCLEOPHILEN† SELEKTIV ABSPALTBARE SCHUTZGRUPPE VON AMINOSÄUREN

H. ECKERT, G. N. SCHRAUZER und I. UGR*

Laboratorium für Organische Chemie der Technischen Universität München und Department of Chemistry, University of California at San Diego, La Jolla, Calif.

(Received in Germany 28 May 1974; Received in the UK for publication 8 July 1974)

Zusammenfassung—Der 2-Chloräthoxy-carbonyl-Rest (CEC-Rest) wird als säurefeste, N-terminale Schutzgruppe von Aminosäure-Derivaten unter reduzierenden, schwach alkalischen Bedingungen mit supernucleophilen† Cobaloxim(I)‡ selektiv abgespalten. Die intermediär auftretenden Alkylierungs-Produkte lassen sich isolieren und charakterisieren.

Abstract—The 2-Chloroethoxy-carbonyl group (CEC) can be used as an acid stable N-terminal protecting-group of aminoacid derivatives, and can be removed selectively under reducing, mildly alkaline conditions by treatment with a cobaloxime(I) supernucleophile. The intermediate alkylation products have been isolated and characterized.

β - Halogen - alkoxy - carbonyl - Reste sind bereits zum Schutz von Aminogruppen von Peptiden^{4,5} und Cephalosporin - Derivaten⁶ beschrieben worden, allerdings wurde die Abspaltung der Schutzgruppen nicht mittels eines Supernucleophils† vorgenommen. Die 2 - Brom - und 2 - Jodäthoxy - carbonyl - Reste spaltet man mit Zink ab⁴, welches auch zur Abspaltung der 2,2,2, - Trichloräthoxy - carbonyl - Gruppe⁶ verwendet werden kann. Der 2 - Brom - tert. - butoxy - carbonyl - Rest⁵ ist etwas säurebeständiger als der tert. - Butoxy - carbonyl - Rest und lässt sich wie dieser mit Säuren abspalten.

Die Beobachtung, dass β - Hydroxyäthyl - cobaloxim‡ je nach Reaktionsbedingungen Acetal-

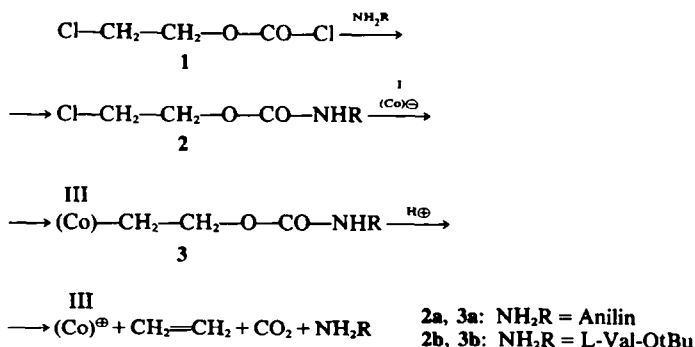
dehyd oder Äthylen abspaltet,⁷ veranlasste zu untersuchen, ob die Reaktionsfolge von Schema 1 sich als Grundlage einer neuen Schutzgruppentechnik für Aminogruppen von Aminosäure-Derivaten eignet. Der Vorteil wäre selektive Abspaltbarkeit und Stabilität unter den Abspaltungsbedingungen der anderen üblichen Schutzgruppen.

Der 2 - Chloräthoxy - carbonyl - Rest (CEC) lässt sich leicht und in guten Ausbeuten über sein stabiles Chlorid 1 N-terminal an Aminosäure-Derivate einführen. Die Urethane 2 sind stabil gegenüber Säuren. Im alkalischen tritt dagegen durch intramolekulare N-Alkylierung Cyclisierung ein.

Die Alkylierungs-Produkte 3 können als Zwischenstufe abgefangen werden und stehen in Einklang mit einer nucleophilen Substitution als erster Stufe der Abspaltungsreaktion. Sie sind durch

†Zum Begriff Supernucleophilie siehe.^{1,2,3}

‡Unter Cobaloxim—abgekürzt (Co)—ist der Bis(dimethylglyoximato) - cobalt - Komplex zu verstehen.



SCHEMA 1

Elementaranalyse, IR- und ^1H -NMR-Spektren charakterisiert worden. Die recht unpolare Kobalt-Kohlenstoff-Bindung gibt sich in der chem. Verschiebung der betreffenden Methylenprotonen von $\delta = 1.55$ in den ^1H -NMR-Spektren zu erkennen. Die Urethan-cobaloxime 3 fragmentieren bei 20°C bereits mit Ameisensäure innerhalb von 5 min. Die Reaktion mit Trifluoressigsäure* verläuft extrem schnell. Abspaltung tritt auch ein bei Behandlung von 3 mit 0.1 m äthanolischer Natronlauge in 12 h, mit 0.5 m äthanolischer Natriumboratlösung in 1 h und mit 0.2 m methanolischer Kaliumcyanidlösung in 1 h. In allen Fällen erhält man die Aminkomponente quantitativ (bezogen auf 3) zurück.

Die direkte Abspaltung des CEC-Restes ohne Isolierung der Urethan-cobaloxime erfolgt unter Ausnutzung der reduktiven Fragmentierbarkeit von 3 mit supernucleophilem Cobaloxim(I) im schwach alkalischen Milieu† in Gegenwart von Natriumboratlösung. Sie ist bei $15\text{--}20^\circ\text{C}$ nach 3 h beendet. Der Umsatz ist gering, jedoch werden keine Nebenprodukte gefunden; ausser der Aminkomponente fällt nicht umgesetztes Urethan 2 unverändert an. Optimierungsversuche, bei denen mit grossen Überschüssen an Supernucleophil bzw. dessen mehrmaliger Zugabe zum Reaktionsgemisch gearbeitet wird, steigern die Ausbeute nicht, was auf eine Reaktionshemmung durch die freigesetzte Aminkomponente schliessen lässt.

EXPERIMENTELLER TEIL

^1H -NMR-Spektren: Varian A 60. IR-Spektren: Perkin Elmer Modell 257. Polarimeter: Roussel Jouan Digital Type 71 (7 cm Küvette). DC-Fertigplatten: Merck Kieselgel 60 F.

Alle Arbeiten mit reduziertem Cobaloxim werden in Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt. Für die hergestellten Ausgangsstoffe ist die jeweilige Literatur angegeben.

1, 2a und 2b werden in Anlehnung an Standardmethoden⁸ dargestellt.

CEC-Cl (1): $K_{p10} = 47^\circ\text{C}$. (Ber. für $\text{C}_3\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}_2$: C, 25.22; H, 2.82. Gef. C, 24.94; H, 2.93).

CEC-NH- C_6H_5 (2a): $F = 50^\circ\text{C}$. (Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$: C, 54.15; H, 5.05; N, 7.02. Gef. C, 54.12; H, 5.05; N, 6.75).

CEC-L-Val-OtBu (2b): $F = 47^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{25} = -18.0^\circ$ ($c = 2$ in Äthanol).[‡] (Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$: C, 51.52; H, 7.93; N, 5.01. Gef. C, 51.46; H, 7.68; N, 4.86).

Darstellung der Urethan-cobaloxime 3: Zu 40 g (0.1 Mol) Chloro-pyridinato-cobaloxim(III)⁹ in 300 ml Äthanol tropft man unter Rühren bei $0\text{--}5^\circ\text{C}$ 10 g (0.26 Mol) Natriumboratlösung in 300 ml pyridinhaltigem Äthanol. Die Reaktionsmischung färbt sich grün bis blaugrün und es werden innerhalb 1 h ca. 15 l Wasserstoff entwickelt. Nun gibt man zur Stabilisierung des Cobaloxim-(I)-Anions

40 ml 10% ige (0.1 Mol) Natronlauge hinzu, wobei sich die Reaktionslösung tief blau färbt. Zur Zerstörung von überschüssigem Natriumboratlösung versetzt man mit 50 ml Aceton. Bei 10°C gibt man 0.2 Mol von 2 hinzu. Nach 10 min ist die Reaktion beendet, erkennbar an der braunroten Lösungsfarbe. Man giesst die Reaktionsmischung in 3 l Wasser, extrahiert mit Tetrachlorkohlenstoff, wäscht die Extrakte mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft i. Vak. das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Digerieren mit Petroläther. Durch Umfällen aus Pyridin mit Wasser und anschliessend aus Methylenchlorid mit Pentan erhält man orange Nadeln.

py $\rightarrow$ (Co) - CH_2 - CH_2 - O - CO - NH - C_6H_5 (3a): Ausb. 11.2 g (21% bez. auf Chloro-pyridinato-cobaloxim). Zers. ab 95°C . $R_f = 0.56$ (Essigester). (Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{CoN}_4\text{O}_4$: C, 49.63; H, 5.49; N, 15.78. Gef. C, 49.09; H, 5.56; N, 15.95). Charakt. IR-Schwingungen (in cm^{-1}): 1720, 1550, 1230. ^1H -NMR in CDCl_3 (i-TMS): $\delta = 1.55$ (t, J = 8 Hz, 2 H); 2.15 (s, 12 H); 3.74 (t, J = 8 Hz, 2 H); 7.26 (m, 11 H); 8.64 (d, J = 5 Hz, 2 H).

py $\rightarrow$ (Co) - CH_2 - CH_2 - O - CO - L - Val - OtBu (3b): Ausb. 11 g (18% bez. auf Chloro-pyridinato-cobaloxim). Zers. ab 145°C . $R_f = 0.63$ (Essigester). $[\alpha]_D^{25} = -17.5^\circ$ ($c = 1$ in Äthanol). (Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{CoN}_4\text{O}_6$: C, 49.02; H, 6.75; N, 13.72. Gef. C, 49.05; H, 6.47; N, 13.94). Charakt. IR-Schwingungen (in cm^{-1}): 1735, 1705, 1560, 1520, 1230. ^1H -NMR in CDCl_3 (i-TMS): $\delta = 0.92$ (dd, J = 7; 3.5 Hz, 6 H); 1.48 (s, 9 H); 1.52 (t, J = 8.5 Hz, 2 H); 2.17 (s, 13 H); 3.73 (t, J = 8.5 Hz, 2 H); 4.10 (dd, J = 9; 4.5 Hz, 1 H); 5.13 (d, J = 9 Hz, 1 H); 7.30 (m, 5 H); 8.59 (d, J = 5 Hz, 2 H).

Fragmentierung von 3: Jeweils 1 mmol 3 wird mit dem entsprechenden Fragmentierungsreagens (s. Tabelle 1) im 10 fachen Überschuss bei 20°C versetzt. Bei Umsetzung von 3 mit Säuren fängt man das entstehende Gas auf und weist das CO_2 als Bariumcarbonat, das Äthylen massenspektrometrisch nach. Die Aminkomponente wird mit NaHCO_3 freigesetzt. Die Reaktion von 3 mit basischen Reagenzien liefert die Aminkomponente direkt.

Tabelle 1. Fragmentierung von 3 unter verschiedenen Bedingungen bei 20°C

Fragmentierungsreagens	Halbwertszeit [min]
Ameisensäure	0.5
Trifluoressigsäure	sehr schnell
0.1 m NaOH/EtOH	30
0.5 m NaBH_4 /EtOH	5
0.2 m KCN/MeOH	5

Direkte Abspaltung des CEC-Restes: Zu 8.0 g (20 mmol) Chloro-pyridinato-cobaloxim(III)⁹ in 80 ml Äthanol tropft man unter Rühren bei $5\text{--}10^\circ\text{C}$ 2.5 g (65 mmol) Natriumboratlösung in 80 ml pyridinhaltigem Äthanol. In 30 min. werden ca. 3 l Wasserstoff entwickelt, die Reaktionsmischung ist blaugrün gefärbt.† Man gibt 10 mmol von 2 hinzu und hält die Temperatur auf $15\text{--}20^\circ\text{C}$. Nach ca. 2 h ist die Reaktion beendet, erkennbar an der braunen Farbe der Reaktionsmischung. Nach 3 h giesst man in 800 ml Wasser, fügt zur Zerstörung von überschüssigem Natriumboratlösung 15 ml Aceton hinzu, extrahiert mit Äther und wäscht die Extrakte mit Wasser.

*Verwendung von Anilinals Aminkomponente, da L-Val - OtBu auch C-terminal angriffen würde.

†pH = 9.5, gemessen mit der Glaselektrode in Wasser/Äthanol (1:1).

‡Optische Drehung des eingesetzten L-Val - OtBu: $[\alpha]_D^{25} = +32.7^\circ$ ($c = 2$ in Äthanol).

Nun wird die organische Phase mit 10% iger Essigsäure extrahiert, getrocknet und der Äther abgedampft. Man erhält nicht umgesetztes **2** zurück. Die essigsäure wässrige Phase wird mit NaHCO_3 neutralisiert und ausgeäthert, wobei die Aminkomponente NH_2R anfällt. Die Abspaltungsprodukte werden IR- und ^1H -NMR-spektroskopisch identifiziert.

Direkte Abspaltung an 2a: Ausb. 510 mg Anilin (55% bez. auf **2a**). Außerdem 800 mg **2b** (40% des eingesetzten **2a**).

Direkte Abspaltung an 2b: Ausb. 560 mg L-Val-OtBu (31% bez. auf **2b**). $[\alpha]_D^{25} = +32.0^\circ$ ($c = 2$ in Äthanol). (Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 62.39; H, 11.05; N, 8.08. Gef. C, 62.52; H, 10.94; N, 7.79). Ausserdem 1.57 g **2b** (56% des eingesetzten **2b**). $F = 47^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{25} = -18.0^\circ$ ($c = 1$ in Äthanol).

LITERATUR

- ¹G. N. Schrauzer und E. Deutsch, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3341 (1969)
- ²G. N. Schrauzer und R. J. Windgassen, *Ibid* **90**, 2441 (1968)
- ³R. G. Pearson, H. Sobel und J. Songstad, *Ibid* **90**, 319 (1968)
- ⁴J. Grimshaw, *J. Chem. Soc.* 7136 (1965)
- ⁵L. A. Carpino, K. N. Parameswaran, R. K. Kirkley, J. W. Spiewak und E. Schmitz, *J. Org. Chem.* **35**, 3291 (1970)
- ⁶R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **78**, 557 (1966)
- ⁷G. N. Schrauzer und R. J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 143 (1967)
- ⁸R. A. Boissonas und G. Preitner, *Helv. Chim. Acta* **36**, 875 (1953)
- ⁹L. Tschugaeff, *Ber. dt. chem. Ges.* **40**, 3498 (1907)