

Kinetik der Spaltung von *N*-geschützten Aminosäure-phenacylestern

von Günter Losse und Gunda Berndsen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden

Eingegangen am 26. Oktober 1967

Die Hydrogenolyse *N*-geschützter Aminosäure-phenacylester und ihre Spaltung mit Natriumthiophenolat werden am Modell Hippursäure in Abhängigkeit von Substituenten an der Phenacyl-Gruppe kinetisch verfolgt. Anwendungsmöglichkeiten der gefundenen Reaktivitätsdifferenzen für die selektive Entblockierung von Carboxylgruppen bei Peptid-Synthesen werden erörtert.

Als Carboxyl-Schutz bei Peptid-Synthesen werden heute weitgehend der Benzyl- und der tert.-Butyl-Rest eingesetzt. Kürzlich wurde gezeigt¹⁾, daß auch die Diphenylmethyl(Dpm)-Gruppe als C-Schutz in Kombination mit dem *N*-Formyl-, *N*-*o*-Nitrophenylsulfenyl(Nps)- und *N*-Trityl(Tri)-Rest ein größeres Anwendungsgebiet erschließt. Für den Schutz der Carboxyl-Funktion kommen nur solche Reste in die engere Wahl, welche neben der hydrogenolytischen noch eine weitere, die Peptid-Bindung schonende Abspaltungsmöglichkeit sowie eine von den wichtigsten *N*-Schutzgruppen [Benzyloxycarbonyl(Cbo), tert.-Butyloxycarbonyl(Boc) und Nps] unabhängige Reaktivität besitzen.

In dieser Hinsicht noch wenig untersucht sind die Phenacylester²⁾. Sie lassen sich durch katalytische Hydrierung¹⁾ wie auch mit Na-thiophenolat in inerten Lösungsmitteln²⁾ spalten und durch Einführung geeigneter Substituenten in ihrer Reaktivität weitgehend beeinflussen. Benzyl- und tert.-Butylester sind im Gegensatz dazu mit Na-thiophenolat nicht spaltbar. Die Phenacyl-Gruppe ist andererseits gegenüber Bromwasserstoff/Eisessig¹⁾ und Trifloressigsäure beständig.

Um die Anwendungsmöglichkeiten der Phenacyl-Gruppe bei der Peptid-Synthese kennenzulernen, haben wir ihre Reaktivität sowie die ihrer Substitutionsprodukte bei der hydrogenolytischen oder Thiophenolat-Spaltung am Benzoylglycin untersucht.

Hydrogenolyse der Hippursäure-phenacylester

In Tabelle 1 ist der Wasserstoff-Verbrauch bei verschiedenen Reaktionszeiten für die Spaltung einiger Ester aufgeführt.

¹⁾ G. C. Stelaktos, A. Paganou und L. Zervas, J. chem. Soc. [London] 1966, 1191.

²⁾ J. C. Sheehan und G. D. Davis, J. org. Chemistry 29, 2006 (1964).

Die Angaben beziehen sich auf $6-7 \cdot 10^{-2}$ mMol Ester in 15 ccm Methanol und 0.32 g 5% Palladium enthaltende Tierkohle im geschlossenen System bei 20°.

Tabelle 1. Hydrogenolyse von Hippursäureestern in Methanol

Hippursäure-ester	H ₂ -Aufnahme in % d. Th. nach							
	0.33	0.5	1	2	5	10	20	40 Min.
Acetonyl	—	—	—	—	—	5	6	20
Benzyl	—	40	56	62	85	90	90	96
Phenacyl	—	87	104	133	171	186	198	199
<i>p</i> -Chlor-phenacyl	49	—	90	104	139	168	192	199
<i>p</i> -Methyl-phenacyl	46	—	76	98	130	160	186	198
<i>p</i> -Methoxy-phenacyl	35	—	64	80	111	153	174	187
2.4.5-Trichlor-phenyl	—	—	11	22	40	66	101	143

Die Phenacylester erfordern danach bis zur völligen Abspaltung 2 Mol Wasserstoff, da gleichzeitig mit der Spaltung eine Hydrierung der Carbonylgruppe stattfindet. Innerhalb dieser Gruppe liegen von polaren Substituenteneinflüssen unabhängige Reaktivitätsdifferenzen vor, die jedoch für eine präparative Nutzung nicht ausreichen. Die Phenacyl-Gruppe benötigt bis zur vollständigen Abspaltung etwa die gleiche Zeit wie der 1 Mol H₂ erfordernde Benzyl-Rest und verhält sich somit bei der Hydrogenolyse weitgehend analog. Demgegenüber verläuft die Spaltung des Acetonylesters bei dem angewendeten Katalysator sehr langsam und ist erst nach mehreren Stunden unter Aufnahme von 1 Mol H₂ vollständig.

Spaltung mit Na-thiophenolat

Eine stärkere Reaktivitätsabstufung in Abhängigkeit von den Substituenten zeigt sich bei der Spaltung der Phenacylester mit Na-thiophenolat. Die Reaktion verläuft normalerweise nach



durch Spaltung der Alkyl-Sauerstoff-Bindung und elektrophiler Übertragung des Phenacyl-Restes auf das Thiophenolat-Ion. Der zu Acyl-thiolen führende Angriff des Mercaptid-Ions auf die Estercarbonyl-Gruppe ist nur bei sperrigen Resten R' zu erwarten³⁾.

Die in Tabelle 2 aufgeführten Meßwerte wurden durch Umsatz von 1.25 mMol Ester und 1.25 mMol Na-thiophenolat in 50 ccm Dimethylformamid unter N₂ bei 20° und jodometrische Verfolgung des Mercaptid-Verbrauches erhalten. Die Reaktion verläuft nach der 2. Ordnung. Ihre Geschwindigkeitskonstanten und Halbwertszeiten wurden nach der graphischen Methode ermittelt.

³⁾ W. R. Vaughan und J. B. Baumann, J. org. C emistry 27, 739 (1962).

Tabelle 2. Spaltung von Hippursäure-phenacylestern mit Na-thiophenolat in Dimethylformamid

Hippursäure- ester	1	Umsatz [% d. Th.] nach					$K_2[I \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{Min.}^{-1}]$ ($\tau_{1/2}[\text{Min.}]$)
		6	30	120	240	360 Min.	
Acetyl	0	—	5.2	13.2	22.0	27.6	0.044 ± 0.001 (910 ± 20)
<i>p</i> -Methoxy-phenacyl	0	—	4.0	12.6	21.8	26.4	0.043 ± 0.001 (930 ± 20)
<i>p</i> -Methyl-phenacyl	0	—	6.4	16.6	25.8	34.4	0.057 ± 0.002 (702 ± 20)
Phenacyl	0	—	7.4	22.6	36.6	47.0	0.093 ± 0.002 (430 ± 10)
<i>p</i> -Chlor-phenacyl	0	—	9.6	29.4	46.6	56.2	0.14 ± 0.003 (286 ± 6)
<i>m</i> -Nitro-phenacyl	0	—	31.4	62.4	75.8	80.0	0.53 ± 0.02 (75 ± 3)
2.4.5-Trichlor- phenacyl	62.8	80.4	—	85.6	—	—	67 ± 3 (0.6 ± 0.03)

Nach unseren Ergebnissen (Tab. 2) läuft die Reaktion selbst bei niedrigen Konzentrationen relativ rasch ab. Sie wird durch Elektronenacceptoren an der Phenacyl-Gruppe stark beschleunigt. Die Hammett-Gleichung ergibt unter Anwendung der σ -Werte nach Jaffé⁴⁾ den für nucleophile Reaktionen positiven ρ -Wert von +1.1. Wie man aus der Tabelle erkennt, verläuft die Abspaltung des Phenacyl-Restes und des 2.4.5-Trichlor-phenacyl-Restes mit einer derart hohen Geschwindigkeitsdifferenz, daß die stufenweise selektive Entblockierung von Peptidcarboxylen bei Anwendung dieser Substituenten möglich erscheint. Wie weitere Versuche gezeigt haben, liefert die im *m*-Nitro-phenacyl- und 2.4.5-Trichlor-phenacyl-Rest erzielte Aktivierung der Estergruppe jedoch keine für die präparative Knüpfung von Peptid-Bindungen ausreichenden Aminolyse-Geschwindigkeiten.

Beschreibung der Versuche

Hippursäurephenacylester. — *Allgemeine Vorschrift:* 0.1 Mol Hippursäure, 0.1 Mol Triäthylamin und 0.15 Mol Phenacylchlorid werden in 50 ccm Essigester erhitzt, bis sich kein Triäthylamin-hydrochlorid mehr abscheidet. Nach Filtration wird mit Wasser, 2*n* H₂SO₄ und NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der feste Rückstand wird aus Äthanol/Wasser (1:1) umkristallisiert; Ausbeute 68–81% d. Th. — Auf diese Weise wurden dargestellt:

⁴⁾ H. H. Jaffé, Chem. Reviews 53, 191 (1953).

Hippursäure-ester	Schmp. [°C]	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysen			
			C	H	N	Cl
Phenacyl	127	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ (297.3)	Ber. 68.76 Gef. 69.07	5.05 5.23	4.72 4.44	— —
<i>p</i> -Chlor-phenacyl	130	C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₄ (331.8)	Ber. 61.53 Gef. 62.27	4.23 4.36	4.23 4.04	10.71 10.84
<i>p</i> -Methyl-phenacyl	114	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄ (311.3)	Ber. 69.45 Gef. 68.78	5.47 5.68	4.50 4.35	— —
<i>p</i> -Methoxy-phenacyl	113	C ₁₈ H ₁₇ NO ₅ (327.3)	Ber. 66.07 Gef. 66.57	5.20 5.39	4.28 4.09	— —
2.4.5-Trichlor-phenacyl	158	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₃ NO ₄ (400.7)	Ber. 50.93 Gef. 51.29	3.00 3.28	3.50 3.56	26.48 26.82
<i>m</i> -Nitro-phenacyl	132	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₆ (342.3)	Ber. 59.65 Gef. 59.97	4.09 4.79	8.19 7.97	— —
Acetonyl	98 ⁵⁾	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ (235.3)	Ber. — Gef. —	— —	— —	— —

Hippursäurebenzylester. — Die Verbindung wurde durch direkte Veresterung der Säure mit Benzylalkohol in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure gewonnen; Schmp. 87–89°.

Natriumthiophenolat. — Es wurde nach Lit.²⁾ dargestellt und unter N₂ aufbewahrt.

⁵⁾ R. Schwyzer, B. Iselin und M. Feurer, Helv. chim. Acta 38, 72 (1955).