

Fragmentierungen mit Supernukleophilen, VIII<sup>1)</sup>

## Spaltung $\beta$ -halogenerter Urethane mit Kobalt(I)-phthalocyanin; eine neue Schutzgruppentechnik für Peptid-Synthesen \*\*)

Heiner Eckert\*) und Ivar Ugi

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München,  
Lichtenbergstraße 4, 8046 Garching

Eingegangen am 8. Mai 1978

---

Eine neue Schutzgruppentechnik unter Verwendung von  $\beta$ -Halogenalkoxycarbonyl-Gruppen wird vorgestellt und ihre Nützlichkeit anhand zweier Peptidsynthesen bewiesen. Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt selektiv mit supernukleophilem Kobalt(I)-phthalocyanin über einen Alkylierungs-, Fragmentierungsmechanismus unter sehr schonenden Bedingungen.

**Fragmentations with Supernucleophiles, VIII<sup>1)</sup>. – Cleavage of  $\beta$ -Halogenated Urethanes by Cobalt(I)-phthalocyanine; a New Amino Protecting Group Technique for Peptide Syntheses \*\*)**

A new protecting group technique, using  $\beta$ -haloalkoxycarbonyl groups is presented and tested in two peptide syntheses. These protection groups are removed selectively and under mild conditions by the supernucleophilic cobalt(I)-phthalocyanine. The mechanism of this reaction consists in an alkylation step, followed by fragmentation.

---

Die erfolgreichen Bemühungen in den letzten 15 Jahren um schonende Deblockierung der Aminofunktion bei Peptidsynthesen<sup>2)</sup>, wie sie in der Kreation von Bpoc<sup>-3,4)</sup>, Ddz<sup>-5)</sup>, 2-halogenierten Boc<sup>-6)</sup>, Acylvinyl<sup>-7)</sup>, Nps<sup>-8)</sup>, Pentacarbonyl(organylcarben)metall<sup>-9)</sup>, Trimethylsilyl<sup>-10)</sup>, (*p*-Phenylazophenyl)isopropylloxycarbonyl<sup>-11)</sup>, Vinylloxycarbonyl<sup>-12)</sup>, und ähnlichen<sup>13)</sup> (sauer abspaltbar), Tsoc<sup>-14)</sup>, Msc<sup>-15)</sup>, 2-(Methylthio)ethoxycarbonyl<sup>-16)</sup>, Peoc<sup>-17,18)</sup>, 1,2-Diphenylmaleyl<sup>-19)</sup> (alkalisch abspaltbar), Tfa<sup>-20)</sup>, Teoc<sup>-21–23)</sup>, Jeoc<sup>-24)</sup>, Beoc<sup>-24,25)</sup>, und Isonicotinyl-Resten<sup>26)</sup> (reduktiv spaltbar) zum Ausdruck kommen, basieren auf nur drei Arten der Spaltungstechnik, vornehmlich der acidolytischen Spaltung, und gehen auf Kosten der Selektivität der Spaltreagenzien sowie der eigentlichen Schutz-Funktion einiger dieser Reste. Für die Synthese vieler Peptide mit trifunktionellen Aminosäuren, insbesondere verzweigter Peptide, sowie für die Fragmentstrategie<sup>27)</sup> wäre als Ergänzung des bestehenden Sortimentes von Schutzgruppen ein Rest erforderlich, welcher die Spaltbedingungen der anderen Schutzgruppen übersteht und selbst selektiv abspaltbar ist unter Bedingungen, welche die anderen Schutzgruppen nicht angreifen.

Unter Verwendung supernucleophiler Vitamin-B<sub>12</sub>-Modelle mit formal (+1)-wertigem Kobalt, wie den Pyridinocobaloxim(I)<sup>-28)</sup> und Kobalt(I)-phthalocyanin-

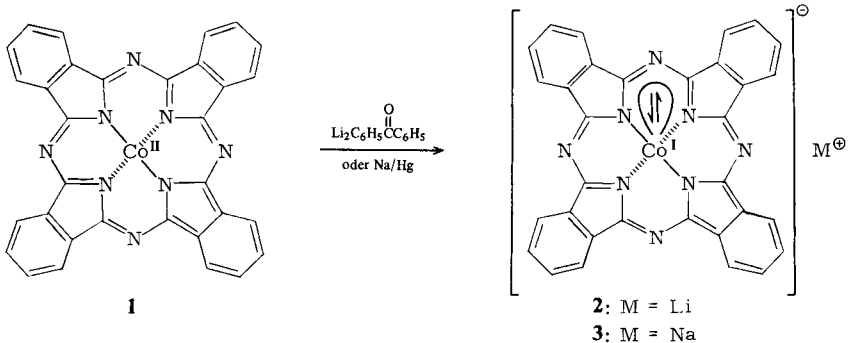
\*) Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

\*\*\*) Herrn Prof. Dr. Otto Bayer in Verehrung zum 75. Geburtstag gewidmet.

Anionen<sup>29)</sup> können  $\beta$ -halogenierte Urethangruppen reaktiv gespalten werden<sup>1,30,31)</sup>. Für die Abspaltung des 2-Chlorethoxycarbonyl-Restes mit Pyridinocabaloxim(I)-Anion<sup>30)</sup> wurde ein Alkylierungs-, Fragmentierungsmechanismus nachgewiesen, wobei die isolierbaren Alkylierungsprodukte eine sehr starke Fragmentierungsneigung, z. B. bereits in Essigsäure, zeigen<sup>30-32)</sup>. Die Abspaltreaktionen verlaufen unvollständig und sind nicht optimierbar, was wohl in der Natur des nicht isolierbaren, in wenigen Stunden zersetzlichen und zu Nebenreaktionen am Liganden<sup>33)</sup> neigenden Cobaloxims(I) liegt.

### Kobalt(I)-phthalocyanin

Durch Reduktion von Kobalt(II)-phthalocyanin **1** mit Lithium, Natrium, Dilithiumbenzophenon oder Natrium-naphthalin in Tetrahydrofuran<sup>34,35)</sup>, Natriumtetrahydroborat, Natriumsulfid oder Hydrazin in *N,N*-Dimethylacetamid<sup>36)</sup>, elektrochemisch<sup>37,38)</sup> oder, wie in dieser Arbeit gezeigt wird, mit Natriumamalgam in Acetonitril oder Aceton<sup>49)</sup> erhält man anionisches Kobalt(I)-phthalocyanin **2**, **3**. Die Oxidationsstufe +1 des Kobalts und seine  $d^8$ -Konfiguration mit überwiegend vom spingepaarten  $3d_{z^2}$ -Orbital gebildeten  $2a_{1g}$ -Orbital sind belegt durch die Ergebnisse aus magnetischen<sup>34)</sup>, elektrochemischen<sup>37)</sup> und spektroskopischen Untersuchungen<sup>39)</sup>, welche auch einfachen LCAO-MO-Berechnungen nach der Hückel-Methode<sup>40)</sup> entsprechen.



Das extrem sauerstoffempfindliche Kobalt(I)-phthalocyanin-Anion zeigt mit einem Wert von 10.8<sup>29)</sup> auf der Pearson-Skala<sup>41)</sup> supernukleophile Eigenschaften und bildet mit primären Alkylhalogeniden in einer Reaktion 2. Ordnung<sup>42)</sup> stabile Alkyl- $\sigma$ -Kobalt(III)-phthalocyanine<sup>4)</sup>. Außerdem ist es befähigt, (2-Benzoyloxyethyl)kobalt(III)-phthalocyanin unter Bildung von Benzoat-Anion, Ethylen und Kobalt(II)-phthalocyanin reaktiv zu fragmentieren<sup>44)</sup>. Aus der Kombination dieser beiden Reaktionen ergibt sich die Anwendung von Kobalt(I)-phthalocyanin-Anion als Spaltreagens für 2-Halogenalkyl- und 2-Halogenalkoxycarbonyl-Schutzgruppen. Die Alkylierungsprodukte dieser Reaktion sind nicht isolierbar, ihre Bildung als Zwischenprodukte ist gemäß der kinetischen Untersuchungen<sup>42)</sup> wahrscheinlich.

Wegen der extrem hohen Stabilität des Metall-Ligand-Systems Kobaltphthalocyanin<sup>45)</sup> und der hohen Gitterenergie des Kobalt(II)-phthalocyanins, welche in seiner Un-

löslichkeit in allen gängigen Lösungsmitteln zum Ausdruck kommt, konnten Nebenreaktionen koordinationschemischer Art nicht beobachtet werden. Das Reduktionspotential des Kobalt(I)-phthalocyanins von  $-0.37\text{V}^{37)}$  ist bereits ziemlich positiv und liegt weit unter den Reduktionspotentialen sowohl ähnlicher Metall(I)-phthalocyanine ( $-0.77$  bis  $-1.12\text{V}^{37,38)}$ , als auch anderer strukturverwandter Kobalt(I)-komplexe, wie dem Vitamin B<sub>12</sub>, den Porphyrinen und Cobaloximen ( $-1.0$  bis  $-1.2\text{V}^{38,46,47}$ ). Diese äußerst milde Reduktionskraft in Verbindung mit seiner Supernukleophilie<sup>29)</sup> lassen das Kobalt(I)-phthalocyanin als Spaltreagens als am geeignetsten erscheinen. Die Spaltreaktionen verlaufen so schonend, daß selbst das Penicillin-Gerüst nicht angegriffen wird<sup>48,49)</sup>.

Kobalt(I)-phthalocyanin ist in Ausbeuten über 90% in kristalliner Form erhältlich und kann so, oder gelöst in Alkoholen oder Acetonitril ohne Änderung seiner Eigenschaften, wie Oxidationswert oder Reaktivität in Spaltreaktionen, bei Raumtemperatur monatelang aufbewahrt werden. Außerdem ist es gut löslich in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Aceton und Pyridin, weniger gut in Tetrahydrofuran und Polyethylen-glykoldimethylethern, aus welchen es umkristallisiert werden kann. Zusatzlösungsmittel beliebiger Art, auch Wasser und Phenole, jedoch nicht Halogen- oder Nitro-Verbindungen können verwendet werden. Außer dem Nachteil der starken Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff weist Kobalt(I)-phthalocyanin einige praktische Vorteile auf: Es hat als großtechnisch hergestellter Farbstoff (als Vorstufe für Kobalt(II)-phthalocyanin) einen relativ niedrigen Preis, es ist nicht toxisch<sup>50)</sup>, es fällt nach der Spaltreaktion quantitativ als Kobalt(II)-phthalocyanin an, welche in allen gängigen Lösungsmitteln unlöslich und damit gut abtrennbar ist und es kann daraus durch Reduktion vollständig regeneriert werden.

#### Einführung und Stabilität der Schutzgruppen

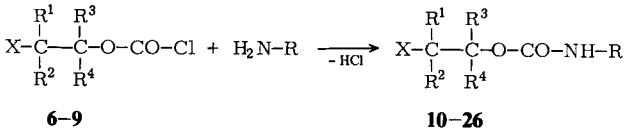
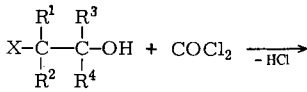
Die Verwendung  $\beta$ -Halogenalkoxycarbonylgruppen sind gemäß den IUPAC-IUB-Empfehlungen<sup>3)</sup> und Lit.<sup>2)</sup> abgekürzt:

- Beoc- = 2-Bromethoxycarbonyl-
- Ceoc- = 2-Chlorethoxycarbonyl-
- Dbpoc- = 2,2-Dibrompropoxycarbonyl-
- Teoc- = 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-

Die Blockierung der Aminogruppen von  $\alpha$ -Aminosäuren und deren Derivate, sowie von Anilin als Modell, erfolgt unter üblichen Bedingungen mit den destillierbaren, bei 0°C lagerfähigen Chlorformiaten **6–9**. 2,2-Dibrompropanol (**5**) wird aus 2,2-Dibrompropionaldehyd (**4**) hergestellt. Beoc-Cl<sup>24)</sup> (**6**), Ceoc-Cl<sup>24)</sup> (**8**), und Teoc-Cl<sup>51)</sup> (**9**) sind bekannt; die Herstellung von Dbpoc-Cl (**7**) wird im folgenden beschrieben.

Die unpolaren  $\beta$ -halogenierten Alkoxycarbonyl-Reste verleihen den Urethanen gute Löslichkeit in organischen Solvenzien wie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. In den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren geben sie sich durch die in Tabelle 1 aufgeführten chemischen Verschiebungen zu erkennen.

Primäre 2-Halogenalkoxycarbonyl-Gruppen, wie der Teoc-Rest<sup>21)</sup>, sind gegenüber Säuren stabil. Ceoc-Anilin (**20**) erhält man nach 24 Stunden in siedender Trifluoressigsäure zu 92% unverändert zurück.

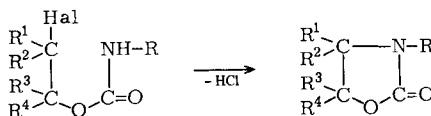


X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup>	H <sub>2</sub> N-R	10-26	Ausbeute an Urethan (%)
Br	H	H	H	Anilin	<b>10</b> Beoc-Anilin	91
Br	H	H	H	Ala	<b>11</b> Beoc-Ala-OH	71
Br	H	H	H	H-Ala-OMe	<b>12</b> Beoc-Ala-OMe	71
Br	H	H	H	H-Ala-OtBu	<b>13</b> Beoc-Ala-OtBu	86
Br	H	H	H	H-Gly-OMe	<b>14</b> Beoc-Gly-OMe	32
Br	H	H	H	H-Val-OMe	<b>15</b> Beoc-Val-OMe	82
Br	H	H	H	H-Val-OtBu	<b>16</b> Beoc-Val-OtBu	83
Br	Br	CH <sub>3</sub>	H	D-Phg	<b>17</b> Dbpoc-D-Phg-OH	90
					Dbpoc   O	
Br	Br	CH <sub>3</sub>	H	DL-Phg	<b>18</b> Dbpoc-DL-Phg-OH	76
Br	Br	CH <sub>3</sub>	H	H-Val-OtBu	<b>19</b> Dbpoc-Val-OtBu	83
Cl	H	H	H	Anilin	<b>20</b> Ceoc-Anilin	93
Cl	H	H	H	H-Ala-OMe	<b>21</b> Ceoc-Ala-OMe	71
Cl	H	H	H	H-Gly-OEt	<b>22</b> Ceoc-Gly-OEt	87
Cl	H	H	H	H-Leu-OMe	<b>23</b> Ceoc-Leu-OMe	79
Cl	H	H	H	H-Val-OtBu	<b>24</b> Ceoc-Val-OtBu	85
Cl	Cl	Cl	H	D-Phg	<b>25</b> Teoc-D-Phg-OH	73
Cl	Cl	Cl	H	H-Val-OtBu	<b>26</b> Teoc-Val-OtBu	95

Phg = Phenylglycin

Tabelle 1. Typische <sup>1</sup>H-NMR-Daten der verwendeten Schutzgruppen

Schutzgruppe	δ-Werte
Beoc	3.2(t) und 4.5(t)
Dbpoc	2.4(s) und 4.5(s)
Ceoc	3.6(t) und 4.4(t)
Teoc	4.8(s)



Im stark alkalischen Milieu können 2-Halogenalkoxycarbonyl-Gruppen zum 2-Oxazolidinon cyclisieren<sup>24)</sup>. Diese Reaktion wird durch acidifizierende Reste R so stark begünstigt, daß **20** in 0.1 M ethanolischem NaOH bei 20°C in 1 h vollständig und in 1 M ethanolischer NaBH<sub>4</sub>-Lösung bei 20°C in 24 h zu 46% zum *N*-Phenyl-2-oxazolidinon cyclisiert. In urethangeschützten Aminosäureester sind 2-Halogenalkoxycarbonyl-Reste weitaus stabiler gegenüber Basen, so daß in vielen Fällen Methylesterhydrolysen durchgeführt werden können, ohne daß dabei die Urethan-Gruppen in größerem Ausmaß angegriffen würden. Auf die Acceptoreigenschaften von R ist es wohl auch zurückzuführen, daß bei der *N*-Acylierung von Phenylglycin mit **6** kein einheitliches Produkt erhalten werden konnte, womit die Grenzen der Anwendung des Beoc-Schutzes aufgezeigt sind. Die Basenlabilität des Teoc-Restes<sup>52)</sup> geht auch daraus hervor, daß *p*-Hydroxy-DL-phenylglycin O-terminal nicht mit **9** acyliert werden konnte, während die Einführung des Dbpoc-Restes zu **18** mit 76proz. Ausbeute glatt verläuft. Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2. Alkalistabilität von 2-Halogenalkoxycarbonyl- $\alpha$ -aminoesteren (A: 0.1 M NaOH, 20°C, 2 h; B: 1 M NaOH, 40°C, 2 h)

2-Halogenalkoxycarbonyl- $\alpha$ -aminoester	Methode	Stabilität des Urethans	Hydrolyse des Methylesters
<b>14</b> Beoc-Gly-OMe	A	(+) <sup>a)</sup>	+
<b>12</b> Beoc-Ala-OMe	A	+	+
<b>15</b> Beoc-Val-OMe	A	+	-
<b>15</b> Beoc-Val-OMe	B	- <sup>b)</sup>	+
<b>21</b> Ceoc-Ala-OMe	A	+	+
<b>26</b> Teoc-Val-OtBu	A	(+) <sup>c)</sup>	
<b>26</b> Teoc-Val-OtBu	B	-	

a) Ca. 60% **14** und ca. 40% 2-Oxazolidinon-*N*-essigsäure.

b) 88% 2-Oxazolidinon-*N*- $\alpha$ -isovaleriansäure.

c) 60% **26**.

Die in der Peptidchemie üblichen Schutzgruppen wie Z-, Boc-, Me-, tBu- und Bzl-Reste sind gegenüber Kobalt(I)-phthalocyanin-Anion inert. Aus methanolischer Lösung von **2** bei 20°C kann Z-Val-OMe nach 200 h mit 98proz. Ausbeute unverändert zurückerhalten und H-Val-OBzl nach 1 h mit 93proz. Ausbeute freigesetzt werden<sup>1)</sup>. Dagegen werden Nitrogruppen enthaltende Reste, wie sie in manchen aktivierten Estern vorliegen, von **2** sofort angegriffen.

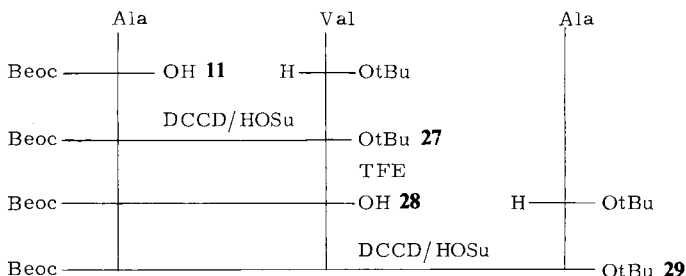
### Peptidsynthesen

Peptidsynthesen nach der Dicyclohexylcarbodiimid/*N*-Hydroxysuccinimid-Methode<sup>2)</sup> liefern in Ausbeuten von 74 bis 92% die Di- und Tripeptid-Derivate **27**, **29** und **31**. Die während der Synthese erforderlichen Solvolysen der Methoxy- und *tert*-Butyl-Reste mit 0.1 M NaOH oder Trifluoressigsäure ergeben die *N*-Acyllamminosäuren und -dipeptide mit Ausbeuten von 86 bis 96%.

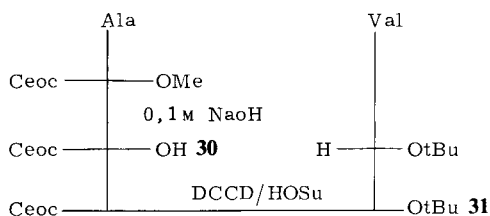
### Abspaltung der Schutzgruppen

Die Abspaltung von  $\beta$ -Halogenalkoxycarbonyl-Resten wurde am Modell qualitativ und quantitativ auf die Produktverteilung hin untersucht.

Syntheseplan zur Darstellung von Beoc-Ala-Val-Ala-OtBu



Syntheseplan zur Darstellung von Ceoc-Ala-Val-OtBu

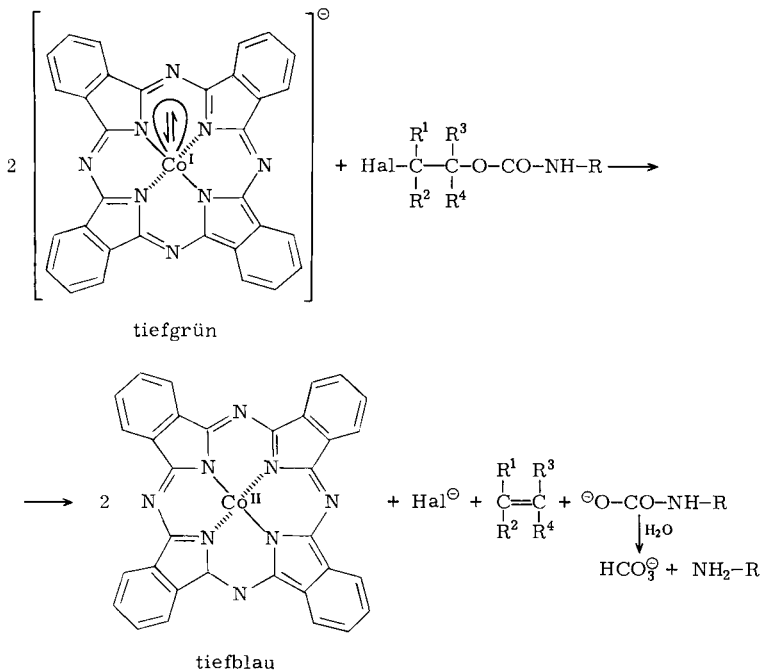


Peptid-Derivat	Ausb. (%)
<b>27</b> Beoc-Ala-Val-OtBu	92
<b>28</b> Beoc-Ala-Val-OH	86
<b>29</b> Beoc-Ala-Val-Ala-OtBu	78
<b>31</b> Ceoc-Ala-Val-OtBu	74

<sup>a</sup>)DCCD = Dicyclohexylcarbodiimid, HOSu = *N*-Hydroxy-succinimid, TFE = Trifluoressigsäure.

So erhält man bei der Spaltung von Beoc-Anilin (**10**) mit der doppelten molaren Menge Natrium-kobalt(I)-phthalocyanin (**3**) in Methanol bei 20°C zu 97% Kobalt(II)-phthalocyanin, zu 90% Ethylen, zu 99% NaBr, zu 96% NaHCO<sub>3</sub>, zu 73% Anilin und zu 4% *N*-Phenyl-2-oxazolidinon. Letzteres bildet sich basenkatalysiert und kann durch Zusatz von Phenol in seiner Entstehung vollständig unterdrückt werden; dann erhält man zu 86% Anilin.

Setzt man **10** und **2** äquimolar um, so erhält man zu 58% Br<sup>⊖</sup> und kein primär entstandenes 2-Acyloxyalkylierungsprodukt; dieses fragmentiert also schon bei seiner Entstehung unter Verbrauch einer weiteren äquimolaren Menge **2**. Deshalb läuft die Alkylierungsreaktion – erkennbar durch das freigesetzte Br<sup>⊖</sup> – nur etwa zur Hälfte ab; Alkylierungs- und Fragmentierungsgeschwindigkeiten sind vergleichbar groß. Die kinetischen Untersuchungen<sup>42)</sup> hierzu liefern das gleiche Ergebnis. Bei der Abspaltung des Teoc-Restes von **26** mit einem großen Überschuß an **2** erhält man zu 111% Cl<sup>⊖</sup>, woraus folgt, daß das supernukleophile Kobalt(I)-phthalocyanin-Anion mit dem ent-



stehenden 1,1-Dichlorethylen kaum reagiert und deshalb zur Abspaltung geminal polyhalogenerter Alkoxycarbonyl-Reste kein zusätzlicher Überschuß an Kobalt(I)-phthalocyanin-Anion notwendig ist.

Tabelle 3. Geschwindigkeiten der Abspaltung der Schutzgruppen (ca. 0.1 M Lösungen, Temp. 20°C)

	$\beta$ -Halogenalkoxycarbonyl-Schutzgruppen	Spaltreaktionszeit in	
		Methanol	Aceton
Ceoc	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CO-	40-125 h	—
Beoc	Br-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CO-	30-90 min	20 h
Dbpoc	CH <sub>3</sub> -CBr <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CO-	1 min	3 min
Teoc	Cl <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -O-CO-	1 min	5 min

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Abspaltung der  $\beta$ -Halogenalkoxycarbonyl-Gruppen mit Kobalt(I)-phthalocyanin-Anion zeigt eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Konstitution der Schutzgruppen. Während für monohalogenierte Alkylgruppen als erster Schritt eine Alkylierungsreaktion 2. Ordnung gefunden wurde, welche sehr wahrscheinlich vom S<sub>N</sub>2-Typ ist<sup>42)</sup>, weichen davon die Spaltreaktionen der polyhalogenierten, insbesondere der trihalogenierten Alkylreste grundsätzlich ab, wie die Folge der relativen Abspaltgeschwindigkeiten zeigt:



Die Spaltung der  $\beta$ -halogenierten Urethan-Schutzgruppen verläuft unter milden Bedingungen bei konstitutionell recht verschiedenartigen Verbindungen mit Ausbeuten von 70 bis 91%. Dabei greift das Supernukleophil die anderen Schutzgruppen wie Me-, Bzl-, tBu-, Z- und Boc-Reste nicht an. Auch zeigen die befriedigenden Ausbeuten an Peptid-Derivaten (Tabelle 4), daß eine Metallkoordination durch diese nicht stattfindet, was eine Folge der hohen Stabilitätskonstanten des ausgedehnten Phthalocyanin-Liganden in Verbindung mit der hohen Gitterenergie des nach der Spaltreaktion quantitativ anfallenden Kobalt(II)-phthalocyanins ist. überraschenderweise gelingt auch noch die Abspaltung des Ceoc-Restes an **20** und **31** mit befriedigenden Ausbeuten, ohne daß während der langen Reaktionszeit eine Alkylierung der freigesetzten Aminogruppen durch die noch nicht umgesetzten Ceoc-Derivate festgestellt werden konnte. Dieses Verhalten ist wohl auf die Solvatisierung des Kobalt(I)-phthalocyanin-Anions zurückzuführen, welches bis zum Ende der Spaltreaktion vorhanden ist. Dabei fungiert freies  $\text{NH}_2 - \text{R}$  wahrscheinlich als axiale Base am Metall.

Tabelle 4. Ausbeuten bei der Abspaltung der Schutzgruppen (ca. 0.1 M Lösungen in Methanol, Temp. 20°C)

	X	R <sup>1</sup>	$\beta$ -Halogenalkylurethan			NH <sub>2</sub> - R	Ausbeute (%) an NH <sub>2</sub> - R
			R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		
<b>10</b>	Br	H	H	H	H	Anilin	70 - 86
<b>13</b>	Br	H	H	H	H	H-Ala-OtBu	81
<b>15</b>	Br	H	H	H	H	H-Val-OMe	76
<b>16</b>	Br	H	H	H	H	H-Val-OtBu	89
<b>27</b>	Br	H	H	H	H	H-Ala-Val-OtBu	82
<b>29</b>	Br	H	H	H	H	H-Ala-Val-Ala-OtBu	80
<b>19</b>	Br	Br	CH <sub>3</sub>	H	H	H-Val-OtBu	77
<b>20</b>	Cl	H	H	H	H	Anilin	83
<b>31</b>	Cl	H	H	H	H	H-Ala-Val-OtBu	59
<b>26</b>	Cl	Cl	Cl	H	H	H-Val-OtBu	91

Während der Abspaltung der  $\beta$ -Halogenalkoxycarbonyl-Schutzgruppen tritt keine Racemisierung auf, die Drehwerte der freigesetzten Aminosäureester entsprechen innerhalb einer Fehlergrenze von 3% denjenigen der Ausgangsverbindungen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Optische Drehwerte der Spaltprodukte

Schutzgruppe	NH <sub>2</sub> - R	Drehwert $[\alpha]_D^{25}$ [°] von Spaltprodukt . . . Vergleichsprobe	
Beoc	H-Ala-OtBu	+ 3.2	+ 3.3
Beoc	H-Val-OMe	+ 42.2	+ 43.4
Beoc	H-Val-OtBu	+ 32.5	+ 32.7
Teoc	H-Val-OtBu	+ 32.2	+ 32.7



Sollen Aminogruppen an besonders empfindlichen Stoffen, wie den Derivaten der  $\beta$ -Lactam-Antibiotica<sup>48,49</sup>, deblockiert werden, empfiehlt sich der Zusatz von Phenolen, wie Phenol selbst oder 2,6-Di-*tert*-butylphenol als schwache Säuren, um die Alkalibasen zu neutralisieren, welche über die spurenweise Oxidation von Kobalt(I)-phthalocyanin-Anion durch Sauerstoffspuren im Inertgas freigesetzt werden.

Das im Überschuß eingesetzte Kobalt(I)-phthalocyanin-Anion wird nach beendeter Spaltreaktion mit Säuren und/oder Luftsauerstoff zu Kobalt(II)-phthalocyanin oxidiert. Dieses ist in allen gängigen Lösungsmitteln unlöslich und kann leicht durch Filtrieren oder besser Zentrifugieren entfernt werden. Bei den manchmal auftretenden grünen bis blauen Lösungen handelt es sich um feindisperse Systeme oder um Spuren von alkyliertem Kobalt(III)-phthalocyanin, welches nicht fragmentiert. Das gesamte, annähernd quantitativ anfallende Kobalt(II)-phthalocyanin wird nach der Reinigung (Auswaschen mit Säure, Base und Ethanol) zur Darstellung von Kobalt(I)-phthalocyanin-Anion wiederverwendet.

#### Ausblick

Die weiteren Arbeiten auf dem Gebiet der neuen Schutzgruppentechnik sind auf 2 Ziele ausgerichtet: 1) Einsatz des Kobalt(I)-phthalocyanins in katalytischen Mengen unter laufenden Nachreduzieren mit einem geeigneten Reduktionsmittel. 2) Entwicklungen einer weitestgehend basenstabilen und möglichst leicht zugänglich  $\beta$ -Halogenalkoxycarbonyl-Schutzgruppe.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, sowie dem *Fond der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung der Arbeit, der *Fa. Bayer AG* für die Überlassung von Chemikalien.

## Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian A 60 und EM 360, Jeol C-60 HL; TMS interner Standard (Pc = Phthalocyanin). IR-Spektren: Perkin-Elmer 257 und 157; Feststoffe in Kaliumbromid, Flüssigkeiten als Film. Massenspektren: AEI MS 9. Polarimetrie: Rousel Jouan Digital 71; 2- und 7-cm-Küvetten;  $c = 1$ , in Ethanol. – DC: Fertigplatten mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Merck 5714. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Organisch Chemischen Institutes der Technischen Universität München; Genauigkeit der Bestimmungen  $\pm 0.3\%$ . – Alle Arbeiten mit Kobalt(I)-phthalocyanin werden in geschlossenen Apparaturen unter N<sub>2</sub> und mit N<sub>2</sub>-gesättigten Lösungsmitteln durchgeführt. Sämtliche Reagenzien, welche mit Kobalt(I)-phthalocyanin in Kontakt kommen, werden mit N<sub>2</sub> gespült. – Die Verbindungen **6**<sup>24</sup>), **8**<sup>24</sup>) und **9**<sup>51</sup>) werden analog **7**, die Verbindungen **17** und **25** analog der Vorschrift in Lit.<sup>54</sup>) dargestellt. D-Phg, p-Hydroxy-DL-Phg, sowie Kobalt(II)-phthalocyanin wurden von der *Fa. Bayer AG* zur Verfügung gestellt. – Alle aufgeführten Stoffe sind durch ihre <sup>1</sup>H-NMR- und IR-Spektren charakterisiert. Die Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Produkte.

#### Reagenzien

*Kobalt(II)-phthalocyanin*<sup>53</sup>) (**1**): 100 g gepulvertes Phthalsäureanhydrid, 135 g Harnstoff, 24 g wasserfreies Kobalt(II)-chlorid und 1 g Ammoniummolybdat werden in 500 ml Nitrobenzol auf 190–200°C erhitzt, bis nach ca. 4 h die Gasentwicklung beendet ist. Man filtriert heiß und wäscht mit Nitrobenzol sowie Ethanol aus. Das Rohprodukt wird mit Ethanol, 1 N Salzsäure und 1 N Natronlauge jeweils 2 h unter Rückfluß gekocht, nach Neutralwaschen mit Wasser nochmals

mit Ethanol gekocht und abschließend bei 100°C getrocknet. Man erhält 53 g (47%) violettes kristallines **1**.

$C_{32}H_{16}N_8$  (571.47) Ber. C 67.26 H 2.82 N 19.61 Gef. C 67.13 H 2.76 N 19.20

*Reinigung des bei den Deblockierungsreaktionen anfallenden Kobalt(II)-phthalocyanins (1):* 380 g des bei den Deblockierungsreaktionen anfallenden rohen Kobalt(II)-phthalocyanins werden nacheinander mit je 1 l Ethanol, 1 N Salzsäure, Wasser, 1 N Natronlauge und 3mal mit Ethanol jeweils 2 h unter Rückfluß gekocht und dann bei 100°C getrocknet. Man erhält so 355 g (93%) violettes kristallines **1**, welches IR-spektroskopisch identisch mit dem dargestellten ist.

*Lithium-kobalt(I)-phthalocyanin<sup>35</sup> (2):* In einer geschlossenen, zu einem Tropftrichter ausgezogenen Glasfilternutsche (GO-Fritteneinsatz) mit Hahnansatz werden unter  $N_2$  36 g (0.2 mol) Benzophenon und 10 g kleingeschnittenes Lithium in 600 ml absol. THF 4 h bei 20°C geschüttelt. Die tiefrote Lösung von Dilithium-benzophenon läßt man aus der Fritte in eine gut gerührte Suspension von 171 g (0.3 mol) **1** in 500 ml absol. THF fließen (unter Druckausgleich, innerhalb ca. 10 min) und die Mischung auf 20°C abkühlen. Die abgeschiedenen dunkelgrünen Kristalle aus **2** werden auf einer Glasfilternutsche (G2-Fritte) abfiltriert, 3mal mit je 200 ml absol. THF gewaschen und bei 0.1 Torr getrocknet. Ausbeute 245 g (91%). Li-Gehalt ber. 0.774%, gef. 0.77% (acidimetrische Bestimmung aus dem Hydrolyseprodukt von **2**). Oxidationswert 1.02 Reduktionsäquivalente (iodometrische Bestimmung). THF-Gehalt 4.5 Äquiv. ( $^1H$ -NMR-spektroskopische Bestimmung). –  $^1H$ -NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  = 1.98 (quint; THF), 3.87 (t; THF), 8.33 (q,  $J$  = 3 Hz; Pc), 9.38 (q,  $J$  = 3 Hz; Pc). – **2** ist löslich in Methanol (zu ca. 20%), Ethanol, Isopropylalkohol, Acetonitril (6%), DMF, Aceton (14%), Pyridin, wenig löslich in THF, Monoglyme und Diglyme (mit tiefgrüner Farbe). Nach 1jähriger Lagerung von **2** bei 20°C bleiben sowohl der Oxidationswert, als auch die chemischen Eigenschaften erhalten, ebenso bei einer methanolischen Lösung von **2** unter Zusatz von Phenol nach 14 Tagen. Oxidation erfolgt durch Luftsauerstoff (extrem schnell), Säuren, Halogen- und Nitroverbindungen.

*Natrium-kobalt(I)-phthalocyanin (3)*

1) 35 g (61 mmol) **1** und 23 g 5proz. Natriumamalgam (50 mmol Natrium) in 300 ml absol. Acetonitril werden 2 h bei 20°C gut gerührt. Man läßt 12 h Quecksilber, **1** und ungelöstes **3** absitzen und dekantiert die tiefgrüne Lösung von **3**. Na-Gehalt 0.07 mol/l (acidimetrische Bestimmung aus dem Hydrolyseprodukt von **3**). – **3a** behält nach 1 Monat bei 20°C unverändert seine chemischen Eigenschaften.

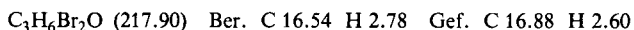
2) 200 ml Lösung von **3a** nach 1) werden eingengt, und der Rückstand wird aus absol. THF umkristallisiert. Nach Trocknung bei 0.1 Torr erhält man 10.5 g dunkelgrünes kristallines **3**. THF-Gehalt 3 Äquiv. ( $^1H$ -NMR-spektroskopische Bestimmung).

*2,2-Dibrompropionaldehyd 4:* 174 g (3.0 mol) Propionaldehyd in 300 ml Dichlormethan werden bei 10–15°C innerhalb 4 h in eine Lösung aus 960 g (306 ml, 6.0 mol) Brom, 1 ml Bromwasserstoff/Eisessig und 300 ml Dichlormethan getropft. Die Lösung wird anschließend noch 16 h bei 20°C gerührt und bei 0°C eingengt. (Die angegebene Reaktionszeit soll nicht unterschritten werden, da sonst 2-Brompropionaldehyd mit aufgearbeitet wird, welcher nur schwer abtrennbar ist!) Man nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, der etwas Natriumthiosulfat beigefügt ist (zur Reduktion von Brom) und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt bei 0°C ein. Die erste Fraktion der Destillation des Öls i. Vak. ergibt 235 g (36%) farbloses flüssiges **4** mit Sdp. 24–26°C/10 Torr.

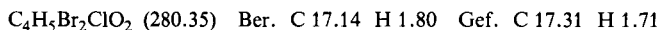
$C_3H_4Br_2O$  (215.88) Ber. C 16.69 H 1.87 Gef. C 16.87 H 1.86

*2,2-Dibrompropanol 5:* In eine gut gerührte Suspension aus 15 g (0.4 mol) feingepulvertem Natriumtetrahydroborat in 100 ml THF, welchem ein paar Tropfen Triethylamin beigefügt sind, tropft man bei 0°C 43.2 g (0.2 mol) **4** in 20 ml THF. Danach fügt man 10 ml Aceton und vorsich-

tig unter Methanol/Trockeneis-Kühlung 100 ml 2 N Schwefelsäure zu (Gasentwicklung). Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat mit viel Dichlormethan extrahiert. Man wäscht die Extrakte mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Die Destillation des Rückstandes i. Vak. liefert 34 g (78%) **5** farblos als Flüssigkeit/Feststoff, Sdp. 64–66°C/10 Torr, Schmp. 27–28°C.



*Dbpoc-Cl (7)*: In einer Lösung aus 33 g (0.15 mol) **5** in 150 ml Dichlormethan kondensiert man bei –20°C 16 ml (0.22 mol) Phosgen, tropft hierzu bei –20°C bis –5°C 12 ml (0.15 mol) Pyridin in 15 ml Dichlormethan und rührt anschließend noch 2 h bei 20°C. Man wäscht bei 0°C mit Wasser, 2 N Schwefelsäure und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Destillation des Rückstandes i. Vak. liefert 36,3 g (88%) **7** als farblose Flüssigkeit mit Sdp. 81–86°C/10 Torr.



### Darstellung und Untersuchung der Stabilität der 2-Halogenalkylurethane

*Darstellung von Beoc-Ala-OH (11)*: 8.9 g (0.1 mol) Alanin und 12 g (0.11 mol) Natriumcarbonat werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 20.7 g (0.11 mol) **6** in 50 ml Ether bei 15–20°C emulgiert. Nach 4 h (dann keine CO<sub>2</sub>-Entwicklung mehr) trennt man die Phasen, wäscht die wäßrige Phase mit Ether, säuert sie mit 2 N Schwefelsäure an und extrahiert mit Dichlormethan. Einengen der Extrakte und Trocknen des Rückstandes bei 0.1 Torr liefern 17 g (71%) farbloses wachsartiges **11**.

*Darstellung von N,O-Di-Dbpoc-DL-p-Hydroxy-Phg-OH (18)*: 1.7 g (10 mmol) DL-p-Hydroxy-Phg werden in 20 ml Wasser und 22 ml 1 N Natronlauge gelöst und mit 10 ml Ether versetzt. Zu der gut gerührten Emulsion tropft man bei 0°C 6.2 g (22 mmol) **7** in 12.5 ml Dioxan und gleichzeitig 10 ml 1 N Natronlauge innerhalb 30 min und rührt noch 4 h bei 20°C. Das Reaktionsgemisch (pH = 6.5) wird mit viel Ether/Petrolether (40–80°C) 1:1 gewaschen, mit Dichlormethan unterschichtet und mit 5 N Salzsäure bei 0°C bis pH = 2.0 angesäuert. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Das Umfällen des Rückstandes aus Methanol mit Wasser liefert 5.0 g (76%) **18** als farblose Kristalle.

*Darstellung der 2-Halogenalkoxycarbonylamino-säure-n-alkylester. – Allgemeine Vorschrift (siehe Tabelle 6)*: 20 mmol Aminosäure-n-alkylester-hydrochlorid und 21 mmol Chlorameisensäure-2-halogenalkylester **6** oder **8** in 40 ml Dichlormethan werden bei 0–5°C tropfenweise mit 3.4 g (42 mmol) Pyridin in 5 ml Dichlormethan versetzt und noch 30 min bei 20°C gerührt. Man wäscht das Reaktionsgemisch mit 5proz. Citronensäure, Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird aus Pentan/Ether (5:1) umkristallisiert.

*Darstellung der 2-Halogenalkoxycarbonylamino-säure-tert-butylester und -aniline. – Allgemeine Vorschrift (siehe Tabelle 6)*: 20 mmol Aminosäure-tert-butylester und 2 g (25 mmol) Pyridin in 50 ml Dichlormethan werden bei 0–5°C tropfenweise mit 20 mmol Chlorameisensäure-2-halogenalkylester **6–9** versetzt und noch 30 min bei 20°C gerührt. Man wäscht mit 5proz. Citronensäure, Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird aus Pentan/Ether (1:10) umkristallisiert.

*Stabilität von Ceoc-Anilin (20) gegenüber Trifluoressigsäure*: Jeweils 998 mg (5.00 mmol) **20** werden in 10 ml Trifluoressigsäure unter Rückfluß erhitzt. Man gießt in 50 ml Wasser und extrahiert mit Tetrachlormethan. Die Extrakte werden mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogen-

Tabelle 6. Ausbeuten und charakteristische Daten der 2-Halogenalkoxycarbonylaminosäureester und -aniline

Urethan	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	Drehwert <sup>a)</sup> [ $[\alpha]_D^{25}$ °]	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
					C	H	N	
10	91	74	—	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>2</sub> (243.98)	Ber.	44.30	4.10	5.74
					Gef.	44.31	4.26	5.78
11	71	Wachsartig	-20.0	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>4</sub> (240.06)	Ber.	30.02	4.20	5.83
					Gef.	30.24	4.33	6.05
12	71	47-48	-31.8	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>4</sub> (254.09)	Ber.	33.09	4.76	5.51
					Gef.	33.33	5.08	5.54
13	86	67	-29.9	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>4</sub> (296.17)	Ber.	40.55	6.13	4.73
					Gef.	40.78	6.01	4.70
14	32	65-66	—	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>4</sub> (240.06)	Ber.	30.02	4.20	5.83
					Gef.	30.04	4.21	5.80
15	82	79	-17.9	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> BrNO <sub>4</sub> (282.14)	Ber.	38.31	5.72	4.96
					Gef.	38.46	5.52	5.01
16	83	59	-16.0	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>4</sub> (323.99)	Ber.	44.48	6.79	4.32
					Gef.	44.54	6.79	4.21
17	90	34	-86.7	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> (395.06)	Ber.	36.48	3.32	3.55
					Gef.	36.68	3.06	3.54
18	76	85-87	—	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>4</sub> NO <sub>7</sub> (654.95)	Ber.	29.34	2.62	2.14
					Gef.	29.42	2.49	2.09
19	83	44-46 <sup>b)</sup>	-15.3	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> (417.15)	Ber.	37.43	5.56	3.36
					Gef.	37.25	5.47	3.01
20	93	50	—	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>4</sub> (199.64)	Ber.	54.15	5.05	7.02
					Gef.	54.12	5.05	6.75
21	71	51	-39.9	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>4</sub> (209.63)	Ber.	40.11	5.77	6.68
					Gef.	40.29	5.72	6.65
22	87	62	—	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>4</sub> (209.63)	Ber.	40.11	5.77	6.68
					Gef.	40.30	5.55	6.65
23	79	Öl <sup>c)</sup>	-44.2	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>4</sub> (251.7)	Ber.	47.72	7.19	5.56
					Gef.	47.57	6.94	5.40
24	85	47	-18.0	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>4</sub> (279.77)	Ber.	51.52	7.93	5.01
					Gef.	51.46	7.68	4.86
25	73	145	-109	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> (326.56)	Ber.	40.46	3.09	4.29
					Gef.	40.68	3.25	4.37
26	95 <sup>b)</sup>	31	-20.0	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> (348.66)	Ber.	41.34	5.78	4.02
					Gef.	41.18	5.73	3.78

<sup>a)</sup> c = 1.0, in Ethanol.

<sup>b)</sup> Ohne Umkristallisation (wegen zu guter Löslichkeit in allen organischen Lösungsmitteln).

<sup>c)</sup> Sdp. 130°C/0.05 Torr.

carbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt, wobei DC-reines **20** anfällt.

Reakt.-Zeit [h]:	1	3	6	24
mg <b>20</b> :	996	978	958	918
mol-% <b>20</b> :	100	98	96	92

*Stabilität von 20 gegenüber 0.1 M Natronlauge:* Jeweils 1.0 g (5.0 mmol) **20** wird in 100 ml 0.1 M ethanolscher Natronlauge bei 20°C gerührt. Man neutralisiert bei 0°C mit 5 N Salzsäure, engt ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht mit Wasser und engt ein. Der Rückstand wird mit Ether digeriert, wobei farbloses, festes *N*-Phenyl-2-oxazolidinon zurückbleibt [Schmp. 116°C (Lit.<sup>55</sup>): 122°C]. Einengen der Etherphase liefert nicht umgesetztes **20** als farblosen Feststoff (Schmp. 45°C).

Reakt.-Zeit [min]:	5	10	20	30	60
mg <b>20</b> :	620	360	100	50	0
mol-% <b>20</b> :	62	36	10	5	0
mg <i>N</i> -Phenyl-2-oxazolidinon:	290	530	770	700	—
mol-% <i>N</i> -Phenyl-2-oxazolidinon:	36	66	94	94	—

*Stabilität von 20 gegenüber 1 M Natriumtetrahydroborat:* Jeweils 1.0 g (5.0 mmol) **20** wird in 50 ml 1 M ethanolscher Natriumtetrahydroboranat-Lösung bei 20°C umgesetzt und das Reaktionsgemisch wie voranstehend beschrieben aufgearbeitet.

Reakt.-Zeit [h]:	1	3	6	24
mg <b>20</b> :	1000	1000	800	480
mol-% <b>20</b> :	100	100	80	48
mg <i>N</i> -Phenyl-2-oxazolidinon:	—	0	120	380
mol-% <i>N</i> -Phenyl-2-oxazolidinon:	—	0	15	46

*Stabilität der 2-Halogenalkoxycarbonylaminosäureester (siehe Tabelle 7):* 3.0 mmol 2-Halogenalkoxycarbonylaminosäure-ester in 50 ml THF und 50 ml 0.1 N (Methode A) oder 1 N (Methode B) Natronlauge werden 2 h bei 20°C (A) oder 40°C (B) gerührt. Man neutralisiert mit 5 N Salzsäure bis pH = 7, zieht das THF ab und wäscht die wäßrige Phase mit Ether. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen erhält man das den Etherextrakten gegebenenfalls nicht umgesetzten 2-Halogenalkoxycarbonylaminosäure-ester zurück (DC-Vergleich). Die wäßrige Phase wird mit 5 N Salzsäure bis pH = 2 angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der Extrakte über Natriumsulfat und Einengen erhält man die 2-Halogenalkoxycarbonylaminosäure und/oder gegebenenfalls die entsprechende 2-Oxazolidinon-*N*-alkansäure.

## Peptidsynthesen

*Darstellung der Di- und Tripeptid-Derivate. — Allgemeine Vorschrift (siehe Tabelle 8):* 20 mmol 2-Halogenalkoxycarbonylaminosäure **11** oder **30** oder -dipeptid **28** und 5.05 g (44 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dichlormethan werden bei 0°C mit 4.95 g (24 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid 1 h gerührt. Man tropft 24 mmol Aminosäure-*tert*-butylester in 50 ml Dichlormethan zu und rührt noch 4 h bei 20°C. Man filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab, wäscht das Filtrat mit 5proz. Citronensäure, Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird in 20 ml Dichlormethan aufgenommen, die Lösung vom restlichen Dicyclohexylharnstoff filtriert und eingeengt. Man kristallisiert das Rohprodukt aus Dichlormethan/Ether 1:3 für (**29**) oder Hexan für (**31**) um.

Tabelle 7. Stabilität der 2-Halogenalkoxy-carbonylamino-säuren gegenüber Natronlauge (Einzelheiten im Text)

2-Halogenalkoxy-carbonylamino-säureester	Me-thode	2-Halogenalkoxy-carbonylamino-säureester Ausb. (%)	Schmp. [°C]	2-Halogenalkoxy-carbonylamino-säure Ausb. (%)	$[\alpha]_D^{25}$ [°]	2-Halogenalkoxy-carbonylamino-säure Ausb. (%)	2-Oxazolidinon- <i>N</i> -alkansäure Schmp. [°C]	Analyse C	H	N
<b>12</b>	A	0	—	90	-11.8	0	—			
<b>14</b>	A	—	—	ca. 60 <sup>a)</sup>	—	ca. 40 <sup>a)</sup>	—			
<b>15</b>	A	95	79	—	—	—	—			
<b>15</b>	B	0	—	0	—	88	140 (Zers.)	Ber. 51.31	6.99	7.51
<b>21</b> → <b>30</b>	A	86	Öl	—	—	—	—	Gef. 51.94	6.94	7.43
<b>26</b>	A	60	Öl	—	—	—	—			
<b>26</b>	B	0	—	— <sup>b)</sup>	—	— <sup>b)</sup>	—			

a) Abschätzung aufgrund der unterschiedlichen <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen chemischen Verschiebungen der Signale der beiden CH<sub>2</sub>-Gruppen im Beoc-Rest ( $\delta = 3.57$  und 4.50) und in 2-Oxazolidinon ( $\delta = 4.02$  und 4.47).

b) Unbekanntes Produkt.

Tabelle 8. Ausbeuten und charakteristische Daten der Di- und Tripeptidderivate

Peptid-Derivat	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	Drehwert $[\alpha]_D^{25}$ [°]	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
					C	H	N	
27	92	– a)	– 40.6	$C_{15}H_{27}BrN_2O_5$ (395.30)	Ber.	45.58	6.88	7.09
					Gef.	45.73	6.61	7.17
28	86	140–142	– 18.4	$C_{11}H_{19}BrN_2O_5$ (339.19)	Ber.	38.95	5.65	8.26
					Gef.	38.74	5.84	7.99
29	78	181	– 58.7	$C_{18}H_{32}BrN_3O_6$ (466.38)	Ber.	46.36	6.92	9.01
					Gef.	46.21	6.88	8.87
31	74	76	– 39.0	$C_{15}H_{27}ClN_2O_5$ (350.85)	Ber.	51.35	7.76	7.98
					Gef.	51.40	7.77	7.89

a) Öl (aus Hexan).

*Darstellung von Beoc-Ala-Val-OH (28):* 4.4 g (11 mmol) **27** werden bei 20°C in 20 ml Trifluoressigsäure gelöst; die Trifluoressigsäure wird nach 10 min abgezogen. Man löst den Rückstand in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, filtriert die Lösung und wäscht das Filtrat mit Ether. Die wäßrige Phase wird mit 1 N Salzsäure angesäuert und mit viel Dichlormethan extrahiert. Man trocknet die Extrakte über Natriumsulfat und engt sie ein, wobei farbloses **28** auskristallisiert. Ergebnisse in Tabelle 8.

#### Abspaltung der Schutzgruppen

*Abschätzung der Abspaltgeschwindigkeiten:* Die Abschätzung der Geschwindigkeiten der Abspaltungen der Beoc- und Ceoc-Reste mit **2** bzw. **3** erfolgte durch die zeitliche Verfolgung der Ethylenbildung, die der Dbpoc- und Teoc-Reste durch die zeitliche Beobachtung des Verschwindens der tiefgrünen Lösungsfarbe in Ansätzen mit Substratüberschuß (Ansatz ca. 1 mmol Urethan).

#### Deblockierung von Beoc-Anilin

a) 9.0 g (11.1 mmol) **3** in 25 ml Methanol und 1.22 g (5.0 mmol) **10** werden bei 20°C 30 min gerührt. Dabei entweichen innerhalb 15 min 100 ml Gas, welches in einer Gasbürette aufgefangen wird und nach beendeter Reaktion im schwachen  $N_2$ -Strom über eine Kühlfalle von –78°C in einer Mikrokühlfalle bei –196°C kondensiert und anschließend durch Verdampfen über eine Gaswurst in eine Gasbürette geleitet wird, wobei man 100 ml Gas erhält. Dieses ist nach seinem hochaufgelösten Massenspektrum ( $M^+ : m/e = 28.055$ ) alkanfreies Ethylen (90%). Das tiefgrüne Reaktionsgemisch versetzt man bei 0°C mit 50 ml Wasser, rührt 5 min an der Luft und erhält eine klare, farblose Lösung über tiefblauem Niederschlag. Dieser wird abfiltriert und mit Wasser und Ether gewaschen. Trocknung bei 60°C liefert 615 mg (97%) violettes kristallines Kobalt(II)-phthalocyanin (IR-Vergleich). Das wäßrige Filtrat extrahiert man mit Ether und engt die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten Etherextrakte ein. Digerieren des Rückstandes mit Pentan/Ether (3:1) ergibt 30 mg (4%) farblose Blättchen aus *N*-Phenyl-2-oxazolidinon. Abziehen von Pentan und Ether liefert 340 mg (73%) grünliches Anilin mit Sdp. 181–183°C. – Man engt das wäßrige Filtrat ein und erhält 970 mg farblores Pulver. Digerieren mit Ethanol liefert 420 mg (100%) farblores Pulver aus  $Br^-$ -freiem (Silbernitrat-Probe) Natriumhydrogencarbonat (IR-Vergleich). Dieses entwickelt mit Ameisensäure 113 ml (5.05 mmol) Kohlendioxid, welches in Barytwasser geleitet 950 mg (96%) Bariumcarbonat bildet. Abziehen des Ethanols liefert 530 mg farblores Pulver aus Natriumhydrogencarbonat-freiem (keine Gasentwicklung mit Ameisensäure) Natriumbromid. Bestimmung des Gehaltes an freiem  $Br^-$  nach Mohr ergibt 4.95 mmol (99%)  $Br^-$ .

Tabelle 9. Ergebnisse der Deblockierung von 2-Halogenalkoxycarbonylaminoverbindungen mit **2** (0.1 M methanolische Lösung)

Urethan	Ethylen-Ausb. (%)	Reak.-Zeit <sup>a)</sup> [min]	NH <sub>2</sub> -R	Ausb. (%)	Deblockierte Amino-Verbindung Schmp. [°C]	Drehwert [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> [°]	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
<b>10</b>	86	45	Anilin	86	180 – 182/760	–		
<b>10</b>	82 <sup>b)</sup>	1200 <sup>b)</sup>	Anilin	70	181 – 184/760	–		
<b>13</b>		120	H-Ala-OtBu	81	52/10	+ 3.2	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (145.20)	Ber. 57.90 10.41 9.65 Gef. 57.78 10.26 9.84
<b>15</b>	73	120	H-Val-OMe	76	53/10	+ 42.2	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (173.26)	Ber. 62.39 11.05 8.08 Gef. 62.62 11.06 8.39
<b>16</b>		60	H-Val-OtBu	89	45/1	+ 32.5	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (244.34)	Ber. 58.99 9.90 11.47 Gef. 58.64 9.55 11.35
<b>27</b>		50	H-Ala-Val-OtBu	82	31 – 33	– 21.0	C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (315.42)	Ber. 57.12 9.27 13.32 Gef. 57.22 9.13 13.35
<b>29</b>	86	60	H-Ala-Val-Ala-OtBu	80	88 <sup>f)</sup>	– 59.0		
<b>19</b>	–	15 <sup>c)</sup>	H-Val-OtBu	77	74/10	+ 32.6		
<b>20</b>	80	3600	Anilin	83	180 – 185/760			
<b>31</b>	52	7500	H-Ala-Val-OtBu	59				
<b>26</b>	–	5 <sup>d)</sup>	H-Val-OtBu	91	73/10	+ 32.2	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (173.26)	Ber. 62.39 11.05 8.08 Gef. 62.32 10.89 8.35
<b>26</b>	–	60 <sup>b,e)</sup>	H-Val-OtBu	75	25/0.2			

a) Gesamtdauer der Ethylenentwicklung.

b) Reaktion in Aceton als Lösungsmittel.

c) Geschätzte Reaktionszeit 1 min (siehe Text).

d) Geschätzte Reaktionszeit 1 min (siehe Text).

e) Geschätzte Reaktionszeit 5 min (siehe Text).

f) Aus Essigester/Hexan.



b) 2.43 g (2.69 mmol) **2** in 10 ml Methanol werden mit 1.32 g (5.4 mmol) **10** 90 min bei 20°C gerührt. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit Wasser, filtriert den tiefblauen Niederschlag ab und wäscht ihn mit Wasser. Das klare, farblose Filtrat (100 ml) hat den pH = 7.7. Die Bestimmung des Gehaltes an freiem Br<sup>⊖</sup> nach Mohr ergibt 1.56 mmol (58% bez. auf **2**) Br<sup>⊖</sup>.

*Deblockierung von Teoc-Val-OtBu:* 5.4 g (6.0 mmol) **2** in 30 ml Aceton, 1 g (10 mmol) Phenol und 700 mg (2.0 mmol) **26** werden 1 h bei 20°C gerührt. Das tiefgrüne Reaktionsgemisch wird bei 0°C mit 10 ml Wasser versetzt. Dann wird 5 min Kohlendioxid und Luft eingeleitet. Der tiefblaue Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser sowie Aceton ausgespült. Man zieht aus dem Filtrat das Aceton ab und extrahiert die wäßrige Lösung mit Ether. Die Bestimmung von freiem Cl<sup>⊖</sup> in der wäßrigen Phase in 4 aliquoten Teilen nach Mohr ergibt 2.22 mmol (111% bez. auf **26**) Cl<sup>⊖</sup>. – Einengen der Etherphase liefert 1.2 g grüne Flüssigkeit aus Deblockierungsprodukt und 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone. Man nimmt in 5proz. Citronensäure auf, wäscht die Lösung mit viel Ether, macht mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch und extrahiert mit Dichlormethan. Einengen der über Natriumsulfat getrockneten Extrakte liefert 260 mg (75%) farbloses H-Val-OtBu als Öl.

*Deblockierung von 2-Halogenalkoxycarbonylaminosäuren und -anilin mit Kobalt(I)-phthalocyanin.* – *Allgemeine Vorschrift:* (Siehe Tabelle 9): Ca. 12 g (ca. 13 mmol)<sup>a)</sup> **2**<sup>b)</sup> in 70 ml Methanol<sup>c)</sup> werden bei 20°C mit 5.0 mmol 2-Halogenalkoxycarbonyl-Derivat<sup>d)</sup> gerührt (im Falle von Beoc- und Ceoc-Resten wird das gebildete Ethylen in einer Gasbürette aufgefangen). Nach beendeter Reaktion<sup>e)</sup> wird das tiefgrüne Reaktionsgemisch bei 0°C mit 6 g (30 mmol) Citronensäure<sup>f)</sup> in 50 ml Wasser versetzt und noch 5 min gerührt (Kohlendioxidentwicklung). Man zentrifugiert<sup>g)</sup> den tiefblauen Niederschlag aus Kobalt(II)-phthalocyanin ab, spült ihn 2mal mit Wasser und zieht das organische Lösungsmittel aus den vereinigten Zentrifugaten ab. Die wäßrige Lösung wird mit Ether gewaschen<sup>h, i)</sup>, mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gemacht und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei die freie Amino-Verbindung anfällt.

a) Da die Spaltreaktion zweckmäßigerweise mit überschüssigem Kobalt(I)-phthalocyanin durchgeführt wird, braucht dieses nicht in einem genauen Verhältnis zum Urethan eingewogen zu werden, jedoch sollte ein Molverhältnis Kobalt(I)-phthalocyanin/Urethan von 2.1 nicht unterschritten werden.

b) Entsprechend 10.5 g **3**.

c) Oder Aceton oder Acetonitril.

d) Bei Umsetzungen besonders baselabiler Verbindungen werden ca. 2.5 g (ca. 26 mmol) Phenol (Verhältnis Phenol/Kobalt(I)-phthalocyanin ca. 2) zugesetzt, außerdem ist dann das Lösungsmittel Acetonitril vorzuziehen.

e) Beoc- und Ceoc-Reste: Ende der Ethylenentwicklung; Dbpoc- und Teoc-Reste: nach ca. 15 min.

f) 2-bis 3facher Überschuß bez. auf Kobalt(I)-phthalocyanin.

g) Die auf der Zentrifugatoberfläche schwimmende dünne Schicht von Kobalt(II)-phthalocyanin kann leicht abfiltriert werden.

h) Im Falle eines Zusatzes von Phenol (siehe<sup>d)</sup>) wird öfter extrahiert.

i) Falls die wäßrige Phase noch (grünlich) gefärbt sein sollte, wird über Aktivkohle filtriert.

1) VII. Mitteilung: H. Eckert, M. Listl und I. Ugi, *Angew. Chem.*, **90**, 388 (1978) *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 361 (1978); VI. Mitteilung: H. Eckert, *Synthesis*, **1977**, 332.

2) E. Wünsch in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. 15, Thieme, Stuttgart 1974.

3) IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature; Symbols for Amino Acid Derivatives and Peptides, *J. Biol. Chem.* **247**, 977 (1972).

- 4) P. Sieber und B. Iselin, *Helv. Chim. Acta*, **51**, 622 (1968).
- 5) C. Birr, W. Lochinger, G. Stahnke und P. Lang, *Liebigs Ann. Chem.* **763**, 162 (1972).
- 6) L. A. Carpino, K. N. Parameswaran, R. K. Kirkley, J. W. Spiewak und E. Schmitz, *J. Org. Chem.* **35**, 3291 (1970).
- 7) E. Dane und T. Dockner, *Chem. Ber.* **98**, 789 (1965).
- 8) J. Goerdeler und A. Holst, *Angew. Chem.* **71**, 775 (1959).
- 9) K. Weiß und E. O. Fischer, *Chem. Ber.* **109**, 1868 (1976).
- 10) L. Birkofer und A. Ritter, *Chem. Ber.* **93**, 424 (1960).
- 11) A. Tun-Kyi und R. Schwyzer, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1642 (1976).
- 12) R. A. Olofsen, Y. S. Yamamoto und D. J. Wancowicz, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1563.
- 13) <sup>13a</sup>) S. F. Brady, R. Hirschmann und D. F. Veber, *J. Org. Chem.* **42**, 143 (1977). – <sup>13b</sup>) T. Fukuda, C. Kitada und M. Fujino, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 220.
- 14) A. T. Kader und C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc.* **1964**, 258.
- 15) R. Geiger, R. Obermaier und G. J. Tesser, *Chem. Ber.* **108**, 2758 (1975).
- 16) H. Kunz, *Chem. Ber.* **109**, 3693 (1976).
- 17) H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1674.
- 18) H. Kunz, *Chem. Ber.* **109**, 2670 (1976).
- 19) U. Zehavi, *J. Org. Chem.* **42**, 2819 (1977).
- 20) F. Weygand und R. Geiger, *Chem. Ber.* **89**, 647 (1956).
- 21) R. B. Woodward, K. Heusler, S. Gosteli, D. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan und H. Vorbrüggen, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 852 (1966).
- 22) T. B. Windholz und D. B. R. Johnston, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2555.
- 23) G. Just und K. Grozinger, *Synthesis* **1976**, 457.
- 24) J. Grimshaw, *J. Chem. Soc.* **1965**, 7136.
- 25) H. Büchi, Dissertation ETH Zürich 1965.
- 26) D. F. Veber, W. J. Paleveda, Y. C. Lee und R. Hirschmann, *J. Org. Chem.* **42**, 3286 (1977).
- 27) E. Wünsch, *Angew. Chem.* **83**, 773 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 786 (1971).
- 28) G. N. Schrauzer und E. Deutsch, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3341 (1969).
- 29) H. Eckert und I. Ugi, *Angew. Chem.* **87**, 847 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 825 (1975).
- 30) H. Eckert, G. N. Schrauzer und I. Ugi, *Tetrahedron*, **31**, 1399 (1975).
- 31) H. Eckert und I. Ugi, *J. Organomet. Chem.* **118**, C55 (1976).
- 32) H. Eckert und I. Ugi, Veröffentlichung in Vorbereitung.
- 33) R. B. Silverman und D. Dolphin, *Can. J. Chem.* **54**, 1425 (1976).
- 34) R. Taube, M. Zach, K. A. Stauske und S. Heidrich, *Z. Chem.* **3**, 392 (1963).
- 35) R. Taube, Habilitationsschrift Univ. Greifswald 1965.
- 36) P. Day, H. A. O. Hill und M. G. Price, *J. Chem. Soc. A*, **1968**, 90.
- 37) D. W. Clack, N. S. Hush und J. S. Woolsey, *Inorg. Chem. Acta*, **19**, 129 (1976).
- 38) A. B. P. Lever und J. P. Wilshire, *Can. J. Chem.* **54**, 2514 (1976).
- 39) D. W. Clack und J. R. Vandle, *Inorg. Chem.* **11**, 1738 (1972).
- 40) R. Taube, *Z. Chem.* **6**, 8 (1966).
- 41) R. G. Pearson, H. Sobel und J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 319 (1968).
- 42) H. Eckert, I. Lagerlund und I. Ugi, *Tetrahedron*, **33**, 2243 (1977).
- 43) R. Taube, H. Drens und T. Duc-Hiep, *Z. Chem.* **9**, 115 (1969).
- 44) H. Eckert und I. Ugi, *J. Organomet. Chem.* **118**, C59 (1976).
- 45) A. B. P. Lever, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **7**, 27 (1965).
- 46) H. A. O. Hill, J. M. Pratt und R. J. P. Williams, *Chem. Ind.* **1964**, 197.
- 47) G. N. Schrauzer, R. J. Windgassen und J. Kohnle, *Chem. Ber.* **98**, 3324 (1965).
- 48) H. Eckert und I. Ugi, Veröffentlichung in Vorbereitung.
- 49) Bayer AG (Erf. H. Eckert, I. Ugi und H.-J. Kabbe) DOS 2619247 (10. Nov. 1977) [*Chem. Abstr.* **88**, 61674 (1978)].
- 50) E. Neuzil und J. Bailenger, *Compt. Rend. Soc. Biol.* **146**, 1108 (1952).
- 51) *Farbenfabriken F. Bayer & Co.*, D.R.P. 358125 (4. Sept. 1922) [*Chem. Abstr.* **17**, 2172 (1923)].
- 52) H. Yajima, H. Watanabe und M. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 2185 (1971).
- 53) *Aziende Colori Nazionali Affini*, Ital.-Pat. 393127 (22. Nov. 1941) [*Chem. Zentralbl.* **1943**, II, 2109].
- 54) R. R. Chauvette, P. A. Pennington, C. W. Ryan, R. D. G. Cooper, F. L. Jose, I. G. Wright, E. M. van Heyningen und G. W. Huffman, *J. Org. Chem.* **36**, 1259 (1971).
- 55) Nemirovsky, *J. Prakt. Chem.* **31**, 174 (1893).