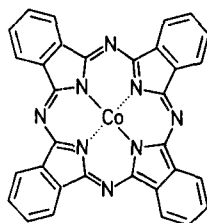


Redox-Katalysator Kobalt-phthalocyanin: Deblockierung von 2-Halogenoalkyl-Verbindungen

Heiner ECKERT*, Yvonne KIESEL

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching, Federal Republic of Germany

Nachstehender Bericht beschreibt erstmalig den Einsatz des extrem stabilen und großtechnisch hergestellten Blaufarbstoffes Kobalt-phthalocyanin (CoPc) als Katalysator in Reduktionsreaktionen (zur Abspaltung von Schutzgruppen) unter „Normalbedingungen“ (Raumtemperatur, atmosphärischer Druck). Hochtemperatur-Hydrierungen in der Gasphase unter CoPc-Beteiligung sind beschrieben worden¹. Auch über redox-katalytische Eigenschaften des struktur-analogen, jedoch komplizierten Vitamins B₁₂ bei der Reduktion von Nitrilen und Olefinen ist berichtet worden². 2-Haloalkyl-Gruppen, welche zum Schutz von Amino- (als Carbamate)³⁻⁷, Carboxy-^{4,6,8-11} und Phosphoryl-Funktionen^{12,13,14} in zunehmendem Umfang verwendet werden, können durch Reduktion mit einem Metall^{3,4,7,12,13} (wie Zink) unter milden Bedingungen abgespalten werden. In Synthesen, bei denen das im allgemeinen schwach saure Reaktionsmedium oder die Koordination des bei der Reduktion entstehenden ungebundenen Metallions durch das Substrat-Molekül sich störend auswirken, ist die schonende Abspaltung der 2-Haloalkyl-Gruppen nach einem substitutiven Reduktionsmechanismus^{5-11,14} mittels eines starken Nucleophils vorzuziehen. Die Deblockierung von 2-Haloalkyl-Estern mit Ethandithiolat-Dianion⁸ bzw. (toxischem) Hydrogenselenid-Anion⁹ wurde jedoch nur für die alkylierend wirkenden und damit zu Nebenreaktionen neigenden 2-Monohaloalkyl-Gruppen, insbesondere die 2-Bromoalkyl-Gruppe beschrieben.



Kobalt-phthalocyanin
CoPc

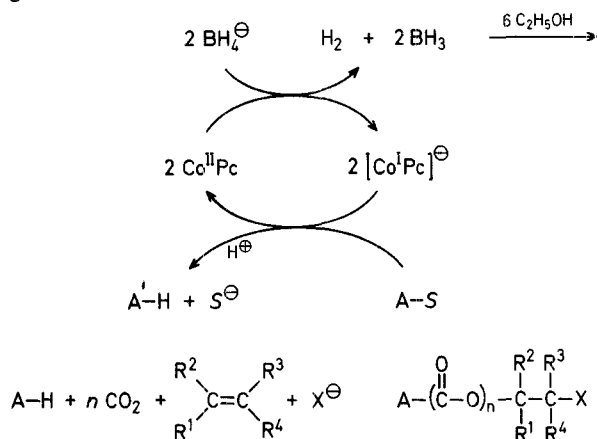
Die Abspaltung von 2-Haloalkyl-Gruppen, insbesondere der nicht-alkylierenden, säure- und base-stabilen 2,2,2-Trichloro-*t*-butyl-Gruppe^{7,10,14} [Schutzgruppe von Amino- (als Carbamat-Gruppe), Carboxy- und Phosphoryl-Gruppen] mittels stabilem Kobalt(I)-phthalocyanin-Anion [Co^IPc]^{⊖15} in der Peptid-^{5,6,7,11} und Nucleotid-Chemie¹⁴ zeichnet sich durch hohe Selektivität¹⁶ und schonende Bedingungen aus, wodurch selbst Semisynthesen empfindlicher β -Lactam-Antibiotica vorgenommen werden können¹⁷. Eine Einschränkung der Verwendung erfuhr diese Schutzgruppen-Technik bisher durch den stöchiometrisch notwendigen Einsatz großer Mengen des an sich leicht zugänglichen und unter Sauerstoff-Ausschluß stabilen Spaltungsreagenzes Lithium-kobalt(I)-phthalocyanin · 4,5 THF (~ 2 kg pro mol abzusplattendes Schutzgruppe S).

Wir entwickelten nun ein katalytisch wirksames System, Co^{II}Pc/NaBH₄/Ethanol, welches den Anforderungen der Praxis gerecht wird. Als Reduktionsmittel zur schnellen Reduktion von Co^{II}Pc kommen (außer Natrium-amalgam⁵ und Dilithiobenzophenon^{5,15}) die komplexen Hydride Li-

thiumalanat (LiAlH_4 ; ungünstig wegen starker Einschränkung bei der Wahl des Solvens) und Natriumborant (NaBH_4) in Betracht; als Solvens hat sich Ethanol bewährt, Zusatz von Co-solventien, auch Wasser, ist ohne weiteres möglich.

Die zur CoPc-katalysierten reduktiven Fragmentierung von 2-Haloalkyl-Verbindungen

$\text{A-S} = \text{A}-(\text{CO}_2)_n-\text{CR}^1\text{R}^2-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{X}$ (siehe Schema) erforderlichen Äquivalente Natriumborant sind in Tabelle 1 angegeben. Die bei vollständig ablaufender Reaktion $\text{A-S} \rightarrow \text{A-H}$ auftretende Gas-Entwicklung beträgt 7 mol Wasserstoff pro mol A-S . Aus der Quantität der Gas-Entwicklung und der Abhängigkeit der Ausbeute an A-H von den Reduktionsäquivalenten Natriumborant (siehe Tabelle 1) wird der folgende Reaktionsmechanismus abgeleitet.



$\text{A-H} = \text{C}_6\text{H}_5-\text{COOH}$, Z-Val-OH, Boc-Ala-OH, H-Phe-O-C₄H₉-t, H-Val-Ala-Phe-O-C₄H₉-t¹⁸
 $n = 0$ (bei Carboxy- und Phosphoryl-Funktion), 1 (bei Amino-Funktion)

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CO}-\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_9\text{-t}^{18}$

$\text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{X}; \text{R}^4 = \text{X}$

$\text{S} = \text{Schutzgruppe}$

$\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$

Tabelle 1. Ausbeute an A-H in Abhängigkeit vom Mol-Verhältnis $\text{NaBH}_4/\text{A-S}$ in Reaktionen nach dem angegebenen Schema mit $\text{A-S} = \text{TCBOC-Phe-O-C}_4\text{H}_9\text{-t}$ bei 0 °C in Ethanol

Molverhältnis $\text{NaBH}_4/\text{A-S}$	0	1	1.5	≥ 2
Ausbeute an A-H [%]	0	43	59	80-90

Tabelle 2. Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Katalysator-Konzentration in Reaktionen nach dem angegebenen Schema in Ethanol bei 0 °C

A-S ¹⁸	Mol-Verhältnis		O ₂ -Spur + / -	t _{1/2} ^a [min]	Ausbeute [%]	
	NaBH ₄ / A-S	CoPc/ A-S			H ₂	A-H
1 TCBOC-Phe-O-C ₄ H ₉ -t	2.5	0.1	+	0.5	89	90
	2.5	0.01	+	20	79	79
	2.5	0.01	-	0.6-6.5	92-94	77
	2.5	0.001	-	52	109 ^b	68
2 TCBOC-Val-Ala-Phe-O-C ₄ H ₉ -t	2.5	0.01	-	16	94	84

^a Halbwertszeit, ermittelt aus der Gas-Entwicklung (NaBH_4 reagiert mit Ethanol bei 0 °C kaum).

^b Bei langer Rührzeit (~20 h) ist die Zersetzung des überschüssigen NaBH_4 zu beachten.

Aus Tabelle 2 folgt in etwa die lineare Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit (repräsentiert durch die Halbwertszeit der Gas-Entwicklung) von der Katalysator-Konzentration. Außerdem zeigt sich, daß Sauerstoff inhibierend auf die Reaktion wirkt, die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt um den Faktor ~10 ab.

Bemerkenswert ist, daß die CoPc-katalysierte Deblockierung der aus einer Passerini-Reaktion hervorgegangenen Produkte 4 und 5 mit besserer Ausbeute verläuft, als mittels $[\text{Co}^{\text{I}}\text{Pc}]^-$ allein¹¹ (Tabelle 3).

Bei größeren Ansätzen lohnt es sich, den Katalysator $\text{Co}^{\text{II}}\text{Pc}$ zurückzugewinnen. Dieser fällt völlig unverändert und quantitativ bei der Aufarbeitung der Umsetzungen an und wird am besten durch Auskochen mit Ethanol, 1 normaler Salzsäure, 1 normaler Natronlauge und Ethanol ge-

reinigt wie in Lit.⁵ beschrieben. Eine besondere Vorbehandlung des Katalysators vor seiner Verwendung ist nicht erforderlich, er sollte nur fein gepulvert sein und kann so ohne Aktivitätsverlust beliebig lange gelagert werden.

In Verbindung mit dem säure- und base-stabilen 2,2,2-Trichloro-*t*-butyl-Rest^{7,10,14} (zum Schutz von Phosphoryl-Gruppen¹⁴), insbesondere dem TCBOC-Rest⁷ (als Amin-Schutz), bewirkt die Einführung der beschriebenen katalytischen Methode in die Schutzgruppen-Technik deren leichte Handhabung.

Für die Ausgangssubstanzen sind die Syntheseangaben und physikalischen Daten in Tabelle 4 aufgeführt.

Günstigste Reaktionsbedingungen bei den Deblockierungsreaktionen nach dem angegebenen Schema:

Mol-Verhältnis $\text{NaBH}_4/\text{A-S} \geq 2.5$.

Mol-Verhältnis $\text{Co}^{\text{II}}\text{Pc}/\text{A-S} \approx 0.01$.

Reaktionstemperatur 0-20 °C.

Luftausschluß [Lösungsmittel mit Stickstoff sättigen. Apparaturen mit Stickstoff spülen und mit einem Ventil (z. B. Blasenähler) verschließen]. Bei Umsetzungen an Luft ist ein Mol-Verhältnis $\text{NaBH}_4/\text{A-S} > 10$ erforderlich.

Deblockierung von TCBOC-Val-Ala-Phe-O-C₄H₉-t (2):

Natriumborant (95 mg, 2.5 mmol) wird unter Rühren in Ethanol (10 ml) innerhalb 5 min gelöst und die Lösung eisgekühlt. Hierzu gibt man den Katalysator Kobalt-phthalocyanin (5 mg, ~0.01 mmol), wobei die Lösung sofort tiefgrün gefärbt wird. Nach Zugabe des Substrates 2 (595 mg, 1.0 mmol) kann sich das Reaktionsgemisch grünblau färben. Man rührt noch 90 min unter Eiskühlung und versetzt anschließend nacheinander mit Aceton (10 ml) und 2 molarer Citronensäure (10 ml), wobei Blaufärbung des Reaktionsgemisches eintritt. Dieses wird filtriert, das Filtrat mit

Tabelle 3. Reaktion nach angegebemem Schema in Ethanol; Katalysator-Konzentration CoPc/A—S=0.01

A—S ¹⁸	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [min]	A—H ¹⁸	Ausbeute [%]	F [°C]	
					gefunden	berichtet
1 TCBOC—Phe—O—C ₆ H ₅ -t	0	30	H—Phe—O—C ₆ H ₅ -t	77	(b.p. 100–103°/ 0.15 torr)	(b.p. 107°/ 0.25 torr) ¹⁹
2 TCBOC—Val—Ala—Phe—O—C ₆ H ₅ -t	0	90	H—Val—Ala—Phe—O—C ₆ H ₅ -t	84	111–113°	—
3 C ₆ H ₅ —CO—O—CH ₂ —CCl ₃	0	30	C ₆ H ₅ —CO—OH	82	120–121°	122°
4 Z—Val—O—CH—CBr ₂ —CH ₃ OC—NH—C ₆ H ₅ -t	20	60	Z—Val—OH	64	64–66°	66–67° ¹⁹
5 Boc—Ala—O—CH—CCl ₃ OC—NH—C ₆ H ₅ -t	20	90	Boc—Ala—OH	79–87	83°	83–84° ¹⁹

Tabelle 4. Syntheseangaben und physikalische Daten der Ausgangsverbindungen

A—S	Syntheseangabe	F [°C]	[α] _D ²⁵ (c=1, Ethanol)	Summenformel ^a
1	aus TCBOC—Cl ⁷ und H—Phe—O—C ₆ H ₅ -t nach Lit. ⁵	57–59°	– 4.2°	C ₁₈ H ₂₄ Cl ₃ NO ₄ (424.8)
2	Peptid-Synthese aus TCBOC—Val—OH ⁷ nach der Dicyclohexylcarbodiimid/ N-Hydroxysuccinimid-Methode ¹⁹ nach Lit. ⁵	91–93°	– 25.4°	C ₂₆ H ₃₈ Cl ₃ N ₃ O ₆ (595.0)
3	Lit. ²⁰	25–27°	—	C ₅ H ₇ Cl ₃ O ₂ (253.5)
4	nach Lit. ¹¹	140–143°	– 19.2°	C ₂₁ H ₃₀ Br ₂ N ₂ O ₅ (550.3)
5	nach Lit. ¹¹	116–119°	– 26.8°	C ₁₅ H ₂₅ Cl ₃ N ₂ O ₅ (419.7)

^a Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.13 (Ausnahme: 5, +0.41); H, ±0.25; N, ±0.15.

Ether (3 ×) gewaschen und mit festem Natriumhydroxid alkaliert. Man extrahiert mit Ether (4 ×), trocknet die Extrakte mit Natriumsulfat und engt die Lösung ein, wobei H—Val—Ala—Phe—O—C₆H₅-t zurück bleibt, welches ¹H-N.M.R.- und I.R.-spektroskopisch charakterisiert wird; Ausbeute: 330 mg (84%). Die Umkristallisation aus Ethylacetat (0.5 ml)/Hexan (5 ml) liefert farblose Kristalle; Ausbeute: 250 mg (64%); F: 111–113°C; [α]_D²⁵: –29° (c=0.3, Ethanol).

C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₄	ber.	C 64.39	H 8.49	N 10.78
(391.7)	gef.	64.43	8.34	10.71

Deblockierung von 5:

Natriumborant (114 mg, 3.0 mmol) wird unter Rühren in Ethanol (20 ml) innerhalb 5 min gelöst und die Lösung eisgekühlt. Hierzu gibt man den Katalysator Kobalt-phthalocyanin (60 mg, 0.1 mmol), wobei die Lösung sofort tiefgrün gefärbt wird. Nach Zugabe von 5 (420 mg, 1.0 mmol) verändert sich die Farbe des nicht mehr gekühlten Reaktionsgemisches innerhalb 30 min nach grünbraun. Man rührt noch 1 h bei 20°C, versetzt anschließend mit Wasser (10 ml) und leitet sofort 5 min lang Kohlendioxid und Luft in das Reaktionsgemisch, wobei ein tiefblauer Niederschlag ausfällt. Dieser wird abzentrifugiert und mit Wasser (3 × 15 ml) ausgewaschen. Die (filtrierten) vereinigten Zentrifugate werden mit Ether (3 ×) gewaschen und mit fester Citronensäure bei 0°C bis pH=2.5 angesäuert. Man extrahiert mit Ether (4 ×) und wäscht die vereinigten Extrakte mit wenig Natriumchlorid-Lösung. Das Einengen der mit Natriumsulfat getrockneten Ether-Phase ergibt Boc—Ala—OH, welches ¹H-N.M.R.- und I.R.-spektroskopisch charakterisiert wird; Ausbeute: 150 mg (79%). Die Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan ergibt farblose Kristalle (120 mg); F: 83°C (Lit.¹⁹, F: 83–84°C); [α]_D²⁵: –21.9° (c=1, AcOH) [Lit.¹⁹, –22.4° (c=2, AcOH)].

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Eingang: 7. Februar 1980
(überarbeitete Fassung: 8. April 1980)

* Korrespondenz-Adresse.

¹ H. Kropf, in: *Katalyse an Phthalocyaninen* (Symposium in Hamburg, 1972), Hrsg. H. Kropf, F. Steinbach, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973.

² A. Fischli, *Helv. Chim. Acta* **62**, 882 (1979).

³ J. Grimshaw, *J. Chem. Soc.* **1965**, 7136.

⁴ R. B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 852 (1966).

⁵ H. Eckert, I. Ugi, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1979**, 278.

⁶ H. Eckert et al., *Pure Appl. Chem.* **51**, 1219 (1979).

⁷ H. Eckert, M. Listl, I. Ugi, *Angew. Chem.* **90**, 388 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 361 (1978). Weitere Publikation in Vorbereitung.

⁸ T. L. Ho, *Synthesis* **1975**, 510.

⁹ T. L. Ho, *Synth. Commun.* **8**, 301 (1978).

¹⁰ H. Eckert, I. Ugi, *Angew. Chem.* **88**, 717 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15**, 681 (1976).

¹¹ H. Eckert, *Synthesis* **1977**, 332.

¹² F. Eckstein, J. Rizk, *Chem. Ber.* **102**, 2362 (1969).

¹³ J. H. van Boom, R. Crea, W. C. Luyten, A. B. Vink, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2779.

¹⁴ H. Kellner, H. Eckert, I. Ugi, Manuskript in Vorbereitung.

¹⁵ R. Taube, *Pure Appl. Chem.* **38**, 427 (1974).

¹⁶ H. Eckert, A. Schier, *Angew. Chem.* **91**, 841 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 794 (1979).

¹⁷ H. Eckert, H. J. Kabbe, I. Ugi, *German Patent (DOS)* 2619247 (1977), Bayer AG; *C. A.* **88**, 61674 (1978).

¹⁸ Ala = L-Alanin; Phe = L-Phenylalanin; Val = L-Valin; Boc = *t*-Butyloxycarbonyl; Z = Benzylloxycarbonyl; TCBOC = 2,2,2-Trichloro-*t*-butyloxycarbonyl⁷.

¹⁹ E. Wünsch, in: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Band 15/1, Hrsg. E. Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

²⁰ H. Eckert, *Dissertation*, Technische Universität München, 1976.