

Selektive, acidolytische Abspaltung der *tert*-Butoxycarbonyl-Gruppe^[1]

Von Helmut Vorbrüggen und Konrad Krolkiewicz^[*]

Die *tert*-Butoxycarbonyl-(BOC)-Gruppe läßt sich acidolytisch neben dem Benzylloxycarbonylrest (Z) und speziell *tert*-Butylestern nur mit Komplikationen selektiv entfernen^[2].

Da wir kürzlich bei einer Nucleosidsynthese beobachteten, daß BOC-Gruppen durch $(CH_3)_3SiClO_4$ abgespalten werden^[3], haben wir die Peptide (1)–(4)^[4], welche außer der BOC-Gruppe andere Schutzgruppen enthalten, in unpolaren Lösungsmitteln wie Benzol, CH_2Cl_2 oder Benzol/Acetonitril bei 24 °C mit äquivalenten Mengen einer benzolischen Lösung von $(CH_3)_3SiClO_4$ ^[5] versetzt. Dabei fiel das Peptid unter Abspaltung der BOC-Gruppe sofort als kristallines oder öliges Perchlorat aus. Dünnsschichtchromatographisch^[6] war nach 5 min/24 °C neben Spuren Ausgangsmaterial nur ein Hauptprodukt nachweisbar. Die 1H -NMR-Spektren der erhaltenen Perchlorate in $[D_5]$ -Pyridin zeigten, daß die BOC-Gruppe quantitativ entfernt worden war, während der Z-Rest in (3) sowie der Benzyl- und *tert*-Butylester in (4) nicht angegriffen worden waren (Tabelle 1).

Tabelle 1. Selektive Abspaltung der *tert*-Butoxycarbonyl-Gruppe mit $(CH_3)_3SiClO_4$.

Peptid	Lösungsmittel	Produkt	Ausb. [%]
(1) BOC-Ala-Phe-OCH ₃	C_6H_6	H-Ala-Phe-OCH ₃ ·HClO ₄	87 [a]
(2) BOC-Val-Leu-OCH ₃	C_6H_6	H-Val-Leu-OCH ₃ ·HClO ₄	≈ 100
(3) Z-Lys-(BOC)Arg-(NO ₂)OCH ₃	C_6H_6/CH_3CN	Z-Lys-Arg(NO ₂)-OCH ₃ ·HClO ₄ [b]	≈ 100
(4) BOC-Gly-Ile-Val-Glu(OtBu)-OBZL	C_6H_6/CH_3CN 1:1	H-Gly-Ile-Val-Glu(OtBu)-OBZL ·HClO ₄ [c]	≈ 100

[a] Nach Umkristallisation aus Methanol $F_p = 189$ –191 °C.

[b] NMR: Z-Gruppe $\delta = 5.25$ ppm (q, $J = 13$ Hz).

[c] NMR: $—O—C(CH_3)_3$ $\delta = 1.40$ ppm (s); $O—CH_2—C_6H_5$ $\delta = 5.30$ ppm (s).

Es wäre interessant, diese neue acidolytische Spaltung bei tieferer Temperatur auf größere, evtl. Tryptophan enthaltende Peptide sowie auf andere Aminoschutzgruppen, z. B. die BPOC- oder die NPS-Gruppe, anzuwenden^[7].

Arbeitsvorschrift:

Zu 165.7 mg (0.25 mmol) BOC-Gly-Ile-Val-Glu(OtBu)-OBZL (4) in 4 ml Benzol/Acetonitril (1:1) gab man bei 24 °C 0.25 mmol $(CH_3)_3SiClO_4$ in Benzol (1.67 ml einer Standardlösung). Die Lösung trübe sich sofort und wurde gelartig. Die DC^[6] zeigte nach 5 min nur noch Spuren (4). Aus Äthanol/ H_2O wurde ein amorphes Perchlorat (167 mg) erhalten, das gemäß DC und NMR einheitlich war.

Eingegangen am 25. September 1975 [Z 320]

[*] Dr. H. Vorbrüggen und K. Krolkiewicz
Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen
1 Berlin 65, Postfach 650311

[1] Reaktionen mit Silylestern starker Säuren, 2. Mitteilung. – 1. Mitteilung: H. Vorbrüggen u. K. Krolkiewicz, Angew. Chem. 87, 417 (1975); Angew. Chem. internat. Edit. 14, 421 (1975).

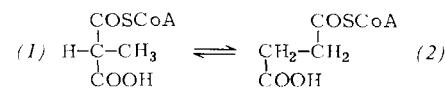
- [2] Siehe z. B. E. Wünsch in Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1974, Bd. XV/1, S. 126ff.; H. Kinoshita u. H. Kotake, Chem. Lett. 1974, 631.
- [3] H. Vorbrüggen u. K. Krolkiewicz, Angew. Chem. 87, 251 (1975); Angew. Chem. internat. Edit. 14, 255 (1975).
- [4] Wir danken Dr. K. Lübeck und Fräulein I. Beetz für die Peptide.
- [5] C. Eaborn, J. Chem. Soc. 1955, 2517; U. Wannagat u. W. Liehr, Angew. Chem. 69, 783 (1957); $(CH_3)_3SiSO_3CF_3$ [H. C. Marsmann u. H.-G. Horn, Z. Naturforsch. 27b, 1448 (1972)] reagiert analog.
- [6] n -BuOH:AcOH:5% NH₃ (65:30:15) an SiO₂-G-Platten, E. Merck, Darmstadt.
- [7] P. Sieber u. B. Iselin, Helv. Chim. Acta, 51, 614, 622 (1968); W. Kessler u. B. Iselin, ibid. 49, 1330 (1966).

Eine nicht-enzymatische Modellreaktion für die coenzym-B₁₂-katalysierte Umlagerung von Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA^[**]

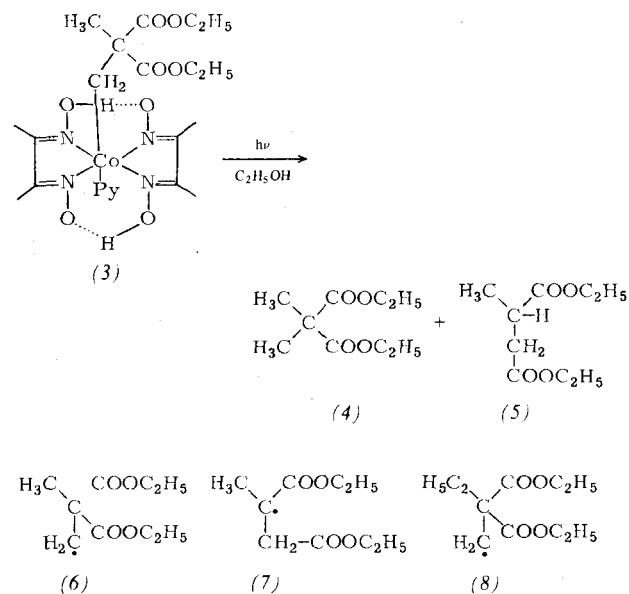
Von Gisela Bidlingmaier, Helmut Flohr, Uwe M. Kempe, Traute Krebs und János Rétey^[*]

Die coenzym-B₁₂-abhängigen enzymatischen Reaktionen können bis heute mit keinem chemisch plausiblen Mechanismus erklärt werden. Vor allem stehen die biochemischen Befunde^[1] im Widerspruch zu Erklärungsversuchen, welche sich auf die metallorganische Chemie von Kobaltkomplexen als Modelle stützen^[2].

Ein Beispiel für eine coenzym-B₁₂-abhängige Reaktion ist die reversible Umwandlung von Methylmalonyl-CoA (1) in Succinyl-CoA (2), welche sowohl in Bakterien als auch im Tierkörper stattfindet.



Experimente mit ¹⁴C-markierten Substraten zeigten, daß bei der enzymatischen Reaktion die COSCoA-Gruppe von (2) an das Methyl-C-Atom des Methylmalonyl-CoA (1) verschoben wird^[3]. Während diese Verschiebung intramolekular



[*] G. Bidlingmaier, Dipl.-Chem. H. Flohr, Dr. U. M. Kempe, T. Krebs und Prof. Dr. J. Rétey
Lehrstuhl für Biochemie im Institut für Organische Chemie der Universität
75 Karlsruhe, Richard-Willstätter-Allee

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

verläuft^[4], ist die entgegengesetzte Wanderung des H-Atoms nach außen hin intermolekular^[5], wobei die kobaltgebundene Methylengruppe des Coenzym-B₁₂ als Umschlagplatz für das wandernde H-Atom wirkt^[6].

Bei der Suche nach Modellreaktionen fanden wir, daß die photochemische Zersetzung von 2,2-Diäthoxycarbonylpropyl-pyridinato-cobaloxim (3) neben Dimethylmalonsäure-diäthylester (4) auch Methylbernsteinsäure-diäthylester (5) liefert.

Die Produkte wurden nicht nur gaschromatographisch, sondern auch durch die Identität ihres Fragmentationsmusters im Massenspektrometer mit demjenigen authentischer Proben nachgewiesen. Bestrahlung von (3) in wasserfreiem Äthanol gab in einigen Fällen (5) in guter Ausbeute (maximal 80% der flüchtigen Produkte), doch waren die Versuche erst bei Zusatz kleiner Mengen Essigsäure reproduzierbar. Der Zusatz von Pyridin unterdrückte die Umlagerung.

Eine Fülle von Arbeiten belegt^[7], daß die Photolyse von Alkylkobaltkomplexen zu einer homolytischen Spaltung der Kobalt-Kohlenstoff-Bindung führt. Im Prinzip könnte sich das so entstandene Alkyl-Radikal (6) spontan in das Radikal (7) umlagern. Erzeugt man aber das homologe Radikal (8) durch Decarbonylierung des entsprechenden Aldehyds, erfolgt keine Umlagerung^[8].

Von welcher Art auch die Rolle des zentralen Kobaltatoms und dessen *trans*-Liganden (Pyridin) bei der Umlagerung von (3) sein mag, eine Analogie mit der coenzym-B₁₂-abhängigen Umwandlung von Methylmalonyl-CoA (1) in Succinyl-CoA (2) drängt sich auf. Ob sich diese Analogie noch vertieft, wird die weitere Charakterisierung der Modellreaktion zeigen.

Nach Vorliegen der hier beschriebenen Resultate erfuhren wir, daß Dowd et al.^[9] in einem anderen System eine ähnliche Umlagerung beobachtet haben^[11].

2,2-Diäthoxycarbonylpropyl-pyridinato-cobaloxim (3)

Zu einer Lösung von 1 mmol CoCl₂·6H₂O und 2 mmol Biacetylidoxim in wasserfreiem Äthanol gibt man 2 mmol Kaliumhydroxid und 1 mmol Pyridin, beide in Form 1 M alkoholischer Lösungen. Nach 15 min Röhren bei 25°C wird die Lösung mit Argon gespült und auf -10°C abgekühlt. Unter Argon und in der Dunkelheit gibt man nochmals 1 mmol Kaliumhydroxid und 2 mmol NaBH₄ zu, tauscht Argon durch Wasserstoff aus und läßt 1 h bei -10°C reagieren. Nach Erwärmen auf 25°C gibt man unter Röhren 5 mmol 2-Brommethylethyl-2-methylpropandisäure-diäthylester^[10] zu. Die schwarze Lösung färbt sich hellorange. Nach 15 min wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und von Unlöslichem unter Stickstoff filtriert. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Äthylacetat als Eluiermittel erhält man 393 mg (0.71 mmol) (3). (Schöne orangefarbene Nadeln aus Methanol/Wasser + ein Tropfen Pyridin.) NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 t (6H); 1.30 s (3H); 2.00 s (2H); 2.12 s (12H); 4.09 doppeltes Sextett (4H); 7.32 m (2H); 7.75 t (1H); 8.56 d (2H). (3) lieferte eine korrekte Elementaranalyse.

Beispiel für die photochemische Umsetzung von (3)

4 mg (7.2 μmol) (3) werden in 1 ml wasserfreiem Äthanol, der 1% Essigsäure enthält, unter halbstündigem Röhren in der Dunkelheit unter Argon aufgelöst. Die auf 15–20°C gekühlte Lösung wird mit einer Quecksilberhochdrucklampe (125 Watt, Philips) während 90 min aus einer Distanz von 8 cm bestrahlt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Pentan extrahiert und der Extrakt gaschromatographisch und massenspektrometrisch

analysiert. In dem mit Pentan nicht extrahierbaren Rückstand befindet sich meistens noch nicht umgesetztes (3).

Eingegangen am 2. Oktober 1975 [Z 328]

- [1] Übersicht siehe W. Friedrich in R. Ammon u. W. Dirscherl: Vitamin B₁₂ und verwandte Corrinide. Thieme, Stuttgart 1975.
- [2] G. N. Schrauzer, Acc. Chem. Res. 1, 97 (1968); G. N. Schrauzer u. J. W. Sibert, J. Am. Chem. Soc. 92, 1022 (1970).
- [3] H. Eggerer, P. Overath, F. Lynen u. E. R. Stadtman, J. Am. Chem. Soc. 82, 2643 (1960).
- [4] R. W. Kellermeyer u. H. G. Wood, Biochemistry 1, 1124 (1962); E. F. Phares, M. V. Long u. S. F. Carson, Biochem. Biophys. Res. Commun. 8, 142 (1962).
- [5] R. H. Abeles u. B. Zagalak, J. Biol. Chem. 241, 1245 (1966); P. A. Frey, M. K. Essenberg u. R. H. Abeles, ibid. 242, 5369 (1967).
- [6] J. Rétey u. D. Arigoni, Experientia 22, 783 (1966); G. J. Cardinale u. R. H. Abeles, Biochim. Biophys. Acta 132, 517 (1967).
- [7] Zusammenfassung siehe D. G. Brown, Progr. Inorg. Chem. 18, 207 (1973).
- [8] S. N. Lewis, J. J. Miller u. S. Winstein, J. Org. Chem. 37, 1478 (1972).
- [9] P. Dowd, M. Shapiro u. K. Kang, J. Am. Chem. Soc. 97, 4754 (1975). Aus dieser Veröffentlichung geht nicht hervor, ob die Acrylyl- oder die Tetrahydropyranoyloxycarbonylgruppe wandert.
- [10] Hergestellt aus Methylmalonsäure-diäthylester und Dibrommethan mit einem mol Base.
- [11] Anmerkung bei der Korrektur (13. Nov. 1975): Das kürzlich hergestellte 2,2-Diäthoxycarbonylpropylcobalamin war so unbeständig, daß es sich im Dunkeln innerhalb von 2 h unter Bildung von (4) und (5) zersetzte.

Einfache Synthese von 1-Halogenbicyclooctanen^[**][***]

Von Wolfgang Kraus und Hans-Dieter Gräf^[*]

Herrn Professor Eugen Müller zum 70. Geburtstag gewidmet

Wir haben gefunden, daß 1-Halogenbicycloalkane in sehr guten Ausbeuten aus entsprechenden Brückenkopftosylaten mit wasserfreien Metallhalogeniden in Diäthyläther entstehen. In starker solvatisierenden Lösungsmitteln wie THF, Dioxan, Glyme oder HMPT tritt keine Reaktion ein. Zur Darstellung der 1-Chlor-Verbindungen werden die Tosylate mit FeCl₃ oder TiCl₄ in siedendem Diäthyläther umgesetzt, die 1-Brom- und 1-Jod-Verbindungen erhält man mit MgBr₂ bzw. MgJ₂. Im Gegensatz zu früher beschriebenen Verfahren zur Synthese von 1-Halogenbicyclo[2.2.2]octanen^[1] läßt sich diese Methode auch auf Systeme anwenden, die funktionelle Gruppen enthalten (siehe Tabelle 1).

Aus den Tosylaten (3) und (6), welche Substituenten mit negativem induktivem Effekt an C-3 enthalten, entstehen in geringem Umfang auch die zugrundeliegenden Alkohole (5) bzw. (8). Es ist daher anzunehmen, daß die Reaktionen über Brückenkopf-Kationen verlaufen, die nach einem S_N1-Mechanismus^[2] gebildet werden.

Arbeitsvorschrift

5.4 mmol Tosylat werden in 40 ml wasserfreiem Äther gelöst und mit der in Tabelle 1 angegebenen Menge TiCl₄ oder FeCl₃ versetzt; zur Darstellung der Bromide und Jodide gibt man das Tosylat zu der vorher frisch bereiteten Lösung von MgBr₂^[3] bzw. MgJ₂^[4] in Äther. Man erhitzt das Gemisch unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß, kühlt ab, gießt in Eiswasser und trennt die Ätherphase ab. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherphasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers chromatogra-

[*] Prof. Dr. W. Kraus und Dr. H.-D. Gräf
Chemisches Institut der Universität Tübingen
neue Anschrift:
Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität Hohenheim
7 Stuttgart 70, Emil-Wolff-Straße 14

[**] Teil der Dissertation von H.-D. Gräf, Universität Tübingen 1975.

[***] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.