

Schutzgruppen

Chelatbildende Carbonsäureamide als stabile Relay-Schutzgruppen für Carbonsäuren und ihre Spaltung unter milden Bedingungen**

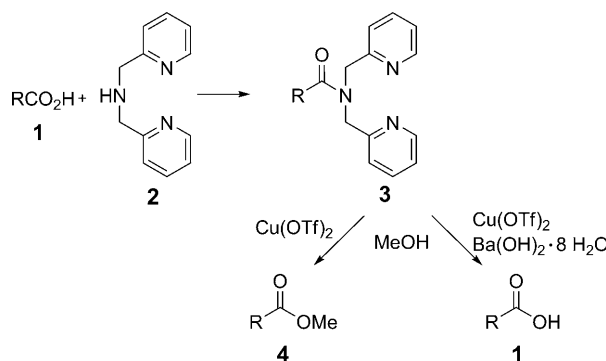
Manuel C. Bröhmer, Stephan Munding, Stefan Bräse und Willi Bannwarth*

In der modernen organischen Synthese ist der Einsatz von Schutzgruppen meist unumgänglich.^[1,2] Besonders in vielstufigen Synthesen sind die Ansprüche an eine Schutzgruppe vielfältig. Dazu gehören insbesondere ihre leichte Einführung, ihre Beständigkeit unter zahlreichen unterschiedlichen Reaktionsbedingungen sowie ihre selektive Abspaltung unter milden Bedingungen in guter Ausbeute. Es ist zudem vorteilhaft, wenn die Abspaltungsbedingungen orthogonal zu denen anderer bekannter Schutzgruppen sind.

Kürzlich haben wir zwei neue Linker für die Festphasensynthese entwickelt, die die Anbindung von Carbonsäuren an die Festphase über eine stabile Amidbindung ermöglichen und zugleich durch eine ungewöhnliche Komplexierung von Cu^{2+} an das Amid-Stickstoffatom eine Abspaltung als Methylester durch Methanolyse ermöglichen.^[3,4] Trotz der ausgesprochenen Stabilität des Linkers unter stark basischen, sauren und einer ganzen Reihe weiterer Bedingungen konnte die Abspaltungsreaktion auf sehr milde Art und Weise erreicht werden. Neben zahlreichen Modifikationen am ursprünglichen Carbonsäureteil konnten wir auch vielstufige Synthesen durchführen.

Aus unseren Ergebnissen folgerten wir, dass sich die Chelateinheiten der Linker auch als „Relay“-Schutzgruppen^[1] für Carbonsäuren anwenden ließen. Dies ist in Schema 1 für Bispicolylamin (Bpa, **2**) dargestellt. Definitionsgemäß wird bei einer Relay-Schutzgruppe eine stabile Schutzgruppe in ein labiles Intermediat überführt, das am Abspaltungsprozess unter milden Bedingungen teilnimmt. Nach unserem Kenntnisstand würde diese Strategie das erste Beispiel für eine Relay-Schätzung von Carbonsäuren als Amide darstellen. Die Spaltung von Amididen wird normalerweise durch die hohe Resonanzenergie verhindert.

Wie in Schema 1 dargestellt, könnten für die Schätzung herkömmliche Kupplungsbedingungen zwischen einer Car-



Schema 1. Kupplung der Bpa-Gruppe und Entschätzung zum Methylester (**4**) oder zur Carbonsäure (**1**).

bonsäure **1** und Bpa (**2**) verwendet werden. Nach Modifikationen durch nachfolgende Reaktionen könnte man durch Behandlung mit Cu^{2+} den Methylester der Carbonsäure (**4**) erhalten. Genau wie bei den zuvor erwähnten Linkersystemen würde die Aktivierung der Methanolyse über eine ungewöhnliche Komplexierung unter Einbeziehung des Amid-Stickstoffatoms ablaufen.^[5] Alternativ könnte die durch die Komplexierung ausgelöste Methanolyse auch in Gegenwart von $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ^[6–8] durchgeführt werden und nach Aufarbeitung unter sauren Bedingungen direkt zur Carbonsäure **1** führen. Die Aktivierung durch Komplexierung wurde bisher nur spärlich in der Schutzgruppenchemie genutzt, obwohl sich dadurch ein weiterer Grad an Orthogonalität zu herkömmlichen Entschätzungsmethoden realisieren ließe. Zusätzliche Vorteile wären die Stabilität der Schutzgruppe, die Einfachheit der Methode sowie die sehr milden Reaktionsbedingungen.

Um die Brauchbarkeit als Schutzgruppe zu testen, wurde Bpa nach Schema 1 an eine Reihe von Carbonsäuren mit TBTU als Kupplungsreagens^[9] angebunden. Die erhaltenen Amide wurden mit einer Lösung von $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ in Methanol bei Raumtemperatur behandelt, wobei die Methylester **4a–g** gebildet wurden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ konnten die Carbonsäuren **1a–f** erhalten werden (Tabelle 1). Deren Ausbeute konnte gesteigert werden, wenn $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ direkt nach der Spaltung zum Methylester in einer Eintopfreaktion zugegeben wurde. Alle Reaktionen konnten mit guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden, was das Potenzial dieses Schutzgruppenprinzips aufzeigt. Ebenfalls erwähnenswert ist, dass die Überführung in die Carbonsäure nur 20 Äquivalente $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ benötigt statt den in Lit. [5–7] verwendeten 400 Äquivalenten. Die Ergebnisse zeigen gleichzeitig die Kompatibilität mit aromatischen (Tabelle 1, **a–c**) und aliphatischen Carbonsäuren (**d, e**) sowie mit Aminosäuren (**f, g**).

[*] Dipl.-Chem. M. C. Bröhmer, Prof. Dr. S. Bräse
Institut für Organische Chemie, KIT-Campus Süd
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)

S. Munding, Prof. Dr. W. Bannwarth
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-8705
E-Mail: willi.bannwarth@organik.chemie.uni-freiburg.de

[**] Wir danken Prof. Dr. C. C. Tzschucke für hilfreiche Diskussionen. M.C.B. dankt der Landesgraduiertenförderung Baden-Württemberg für ein Promotionsstipendium und „Feasibility Studies of Young Scientists – KIT“ für die großzügige finanzielle Unterstützung des Forschungsprojekts.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201100271> zu finden.

Tabelle 1: Schützung und Entschützung von Carbonsäuren mit Bis-picolylamin.

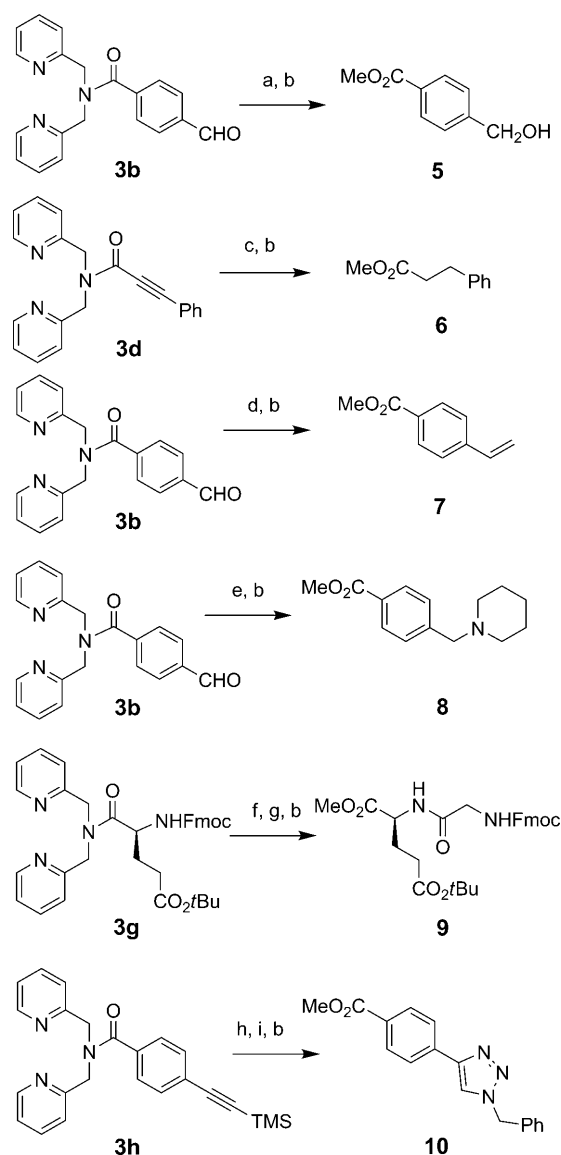
	R ^[a]	Ausbeute [%] ^[b]		
		3	4	1
a		68	96	95
b		84	91	> 99
c		65	95	72
d		95	76	90
e		> 99	74 ^[c]	87 ^[c]
f		71	74	76
g		73	71	— ^[d]

[a] Siehe Schema 1. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Langsame Methanolyse bei RT; die Lösung wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. [d] Schutzgruppen nicht kompatibel mit den Reaktionsbedingungen.

Zur Demonstration der Vielseitigkeit der neuen Schutzgruppe führten wir kurze Reaktionssequenzen unter verschiedenen Bedingungen durch (Schema 2). Die Experimente zeigten die Kompatibilität der Schutzgruppe unter reduktiven Bedingungen (a, e). Heterogenkatalytische Hydrierungen (c) gelingen ebenso wie Cu-katalysierte Reaktionen (i) ohne Abspaltung der Schutzgruppe. Zusätzlich wurde die Stabilität des Linkers auch unter den Bedingungen von Wittig-Olefinierung, reduktiver Aminierung, Peptid- und Klick-Chemie bestätigen, wie dies durch die Überführung in die entsprechenden Methylester, die in den meisten Fällen in guten bis exzellenten Ausbeuten gelang, gezeigt wurde.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Überführung von Bpa-geschützter 4-Iodobenzoesäure (**3a**) in den Methylester durch Behandlung mit verschiedenen Metallsalzen untersucht (16 h bei RT; Tabelle 2). Dabei fand sowohl mit Cu(OTf)₂ als auch mit FeCl₃ eine quantitative Spaltung statt. Interessanterweise hing der Grad der Methanolyse nicht nur vom Metallion, sondern auch vom Gegenion ab, wie man durch die deutliche Differenz zwischen Cu(OTf)₂ und CuCl₂ sehen konnte, wobei letzteres nur schlechte Ausbeuten ergab.

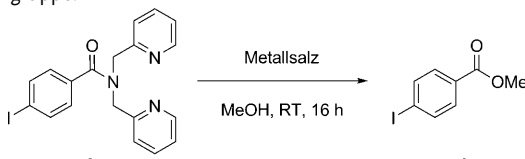
Zum Vergleich führten wir die gleichen Abspaltungsreaktionen mit festphasengebundener 4-Iodobenzoesäure (**11a**) durch und verwendeten für die Anbindung unser dreizähliges Linkersystem (Tabelle 3). Vergleichbare Raten für die Spaltung in Lösung und die Abspaltung von der Festphase wurden mit Cu(OTf)₂, CuCl₂ und CuCl erhalten, wohingegen mit ZnCl₂ und Zn(OTf)₂ zwar eine gute Spaltung in Lösung erfolgte, aber keine Abspaltung von der festen Phase beobachtet wurde. Letzteres Ergebnis könnte ein Hinweis darauf sein, dass an der Festphase und in Lösung verschiedene Arten von Zn²⁺-Komplexen gebildet wurden. Die Untersuchung dieses Effekts ist Gegenstand unserer derzeitigen Forschung.



Schema 2. Reagentien und Bedingungen: a) NaBH₄ (1.3 Äquiv.), MeOH, RT, 10 min, 99%; b) Cu(OTf)₂ (1.2 Äquiv.), MeOH, RT, 16 h, > 99% (**5**); 60% (**6**); 83% (**7**); 96% (**8**); 54% (**9**); 75% (**10**); c) H₂, PtO₂ (10 Mol-%), EtOAc, RT, 16 h, 67%; d) MePPh₃Br (2.2 Äquiv.), KOtBu (2.2 Äquiv.), THF, −78 °C → RT, 12 h, quant.; e) NaBH(OAc)₃ (1.4 Äquiv.), Piperidin (1.2 Äquiv.), 1,2-DCE, RT, 24 h, 71%; f) DMF/Piperidin 4:1 (v/v), RT, 5 h, 72%; g) TBTU (1.4 Äquiv.), DIPEA (6.0 Äquiv.), Fmoc-Glycin (1.5 Äquiv.), DMF, RT, 12 h, 56%; h) TBAF (1.1 Äquiv.), THF, RT, 24 h, 75%; i) CuSO₄·5 H₂O (5 Mol-%), Natriumascorbat (10 Mol-%), Benzylazid (1.1 Äquiv.), tBuOH/H₂O (1:1), RT, 3 d, 89%. DIPEA = Ethyldiisopropylamin, Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, TBTU = 2-(1*H*-Benzo-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylammonium-tetrafluoroborat.

Da die Spaltung von **3a** in Lösung sowohl mit Cu(OTf)₂ als auch mit FeCl₃ vollständigen Umsatz erbrachte, untersuchten wir außerdem die Abspaltung mit dem weniger toxischen und billigeren FeCl₃ (Tabelle 4). Es zeigte sich, dass die Methanolysegeschwindigkeit bei Raumtemperatur stark substratabhängig war, weshalb wir für alle Abspaltungsreaktionen unter Rückfluss erhitzten. Die Ausbeuten an isolierten Produkten waren etwas niedriger als bei Verwendung von

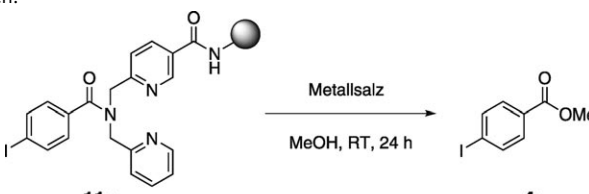
Tabelle 2: Screening von Metallsalzen für die Abspaltung der Bpa-Schutzgruppe.



Metallsalz	Ausbeute 4a [%] ^[a]	Metallsalz	Ausbeute 4a [%] ^[a]
Cu(OTf) ₂	> 99	Ag(OTf)	< 1
CuCl ₂	39	NiCl ₂	52
CuCl	48	FeCl ₃	> 99
ZnCl ₂	61	Fe(OTf) ₃	14
Zn(OTf) ₂	82		

[a] Bestimmt durch GC-Analyse mit Dodecan als internem Standard.

Tabelle 3: Abspaltung von der Festphase mit verschiedenen Metallsalzen.



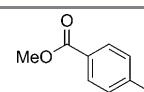
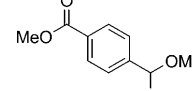
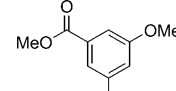
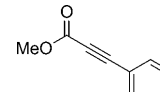
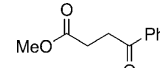
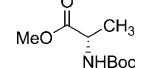
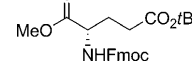
Metallsalz	Ausbeute 4a [%] ^[a]	Metallsalz	Ausbeute 4a [%] ^[a]
Cu(OTf) ₂	93	Ag(OTf)	2
CuCl ₂	31	NiCl ₂	69
CuCl	69	FeCl ₃	35
ZnCl ₂	5	Fe(OTf) ₃	3
Zn(OTf) ₂	3		

[a] Bestimmt durch GC-Analyse mit Dodecan als internem Standard.

Cu(OTf)₂, in einem Fall (**4f**) sogar deutlich. Im Fall von Aldehyd **3b** (Tabelle 4, **b**) führte die Lewis-Säure-Eigenschaft von FeCl₃ zur Acetalbildung. Trotzdem stellt die Verwendung von FeCl₃ für große Ansätze und für den Fall, dass der Einsatz toxischer Kupferionen vermieden werden muss, eine nützliche Alternative dar.

Zusammenfassend haben wir durch die Verwendung chelatbildender Bispicolylamin(Bpa)-Amide ein neues Relay-Schutzgruppenprinzip für Carbonsäuren eingeführt. Die Robustheit der Amide unter verschiedenen Reaktionsbedingungen wurde anhand zahlreicher Beispiele aufgezeigt. Die Schützung der Carbonsäuren mit Bpa gelingt mithilfe von Standard-Amidkupplungsreagentien wie TBTU. Der Entschützungsprozess findet unter sehr milden Reaktionsbedingungen statt, beinhaltet eine ungewöhnliche Komplexbildung des Amid-Stickstoffatoms und führt wahlweise zur Carbonsäure oder zu ihrem Methylester. Die Abspaltungsbedingungen sind orthogonal zu denen anderer Schutzgruppen. Da das hier vorgestellte Schutzgruppenprinzip alle allgemeinen Voraussetzungen für Schutzgruppen erfüllt, sollte es verbreitete Anwendung in der organischen Synthese finden.

Tabelle 4: Entschützungen der Bpa-geschützten Carbonsäuren **3** mit FeCl₃ unter Bildung der Methylester **4**.^{[10][a]}

	Produkt 4	Ausbeute [%] ^[b]
a		85
b ^[c]		70
c		85
d		67
e		41
f		34
g		52

[a] Reaktionsbedingungen: FeCl₃ (1.2 Äquiv.), MeOH, Rückfluss, 16 h.

[b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Mit der Spaltung von **3b** geht eine Acetalisierung einher.

Eingegangen am 12. Januar 2011,
veränderte Fassung am 28. März 2011
Online veröffentlicht am 30. Mai 2011

Stichwörter: Abspaltungsreaktionen · Amide · Carbonsäuren · Kupfer · Schutzgruppen

- [1] P. J. Kociński, *Protecting Groups*, 3. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart, **2003**.
- [2] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. Aufl., Wiley-Interscience, New York, **2007**.
- [3] M. C. Bröhmer, W. Bannwarth, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4412–4415; M. C. Bröhmer, W. Bannwarth, *Synfacts* **2008**, 11, 1226–1226.
- [4] R. A. Kramer, M. C. Bröhmer, N. V. Forkel, W. Bannwarth, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4273–4283.
- [5] N. Niklas, R. Alsasser, *Dalton Trans.* **2006**, 3188–3199.
- [6] K. Inoue, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4063–4066.
- [7] I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cumming, S. Lamboley, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9467–9486.
- [8] M. Nambu, J. D. White, *Chem. Commun.* **1996**, 1619–1620.
- [9] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillissen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1927–1930.
- [10] Eine Übersicht zur Verwendung von Eisen in der organischen Chemie: B. Plietker, *Iron Catalysis in Organic Chemistry. Reactions and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.