

Preliminary communication

FRAGMENTIERUNG MIT SUPERNUKLEOPHILEN

II*. LIGANDENBEDINGTE GRUNDLEGENDE UNTERSCHIEDE IM REAKTIONSVERHALTEN VON KOBALT(I)-SUPERNUKLEOPHILEN BEIM UMSETZEN MIT *N*-PHENYL-*O*-[β -HALOGENÄTHYL]-URETHAN BZW. DESSEN *N*-METHYL-DERIVAT

HEINER ECKERT und IVAR UGI*

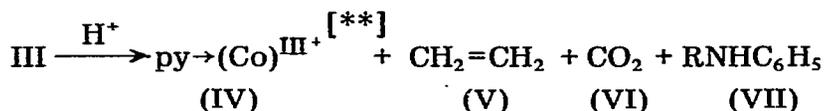
Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München, Arcisstr. 21, D-8000 München 2 (B.R.D.)

(Eingegangen den 8. Juli 1976)

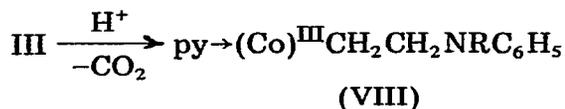
Im Rahmen unserer Modell-Versuche für eine neue Klasse von Schutzgruppen [1—3] für Peptid-Synthesen untersuchten wir die Umsetzung von *N*-Phenyl-*O*-[β -halogenäthyl]-urethan (II a, c) bzw. dessen *N*-Methyl-Derivat (IIb) mit supernukleophilen Kobalt(I)-Komplexen, wie I und X mit Li⁺ oder Na⁺ als Gegenion.

Aus I und IIa bzw. IIb entstehen in 0.3 *M* äthanolischer Lösung bei 10—15°C innerhalb 10 min die isolierbaren Kobalt(III)-Komplexe IIIa und IIIb mit 21% d. Th. Ausbeute (Schema 1).

Beim Behandeln mit Säuren wie Salzsäure, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 20°C fragmentieren IIIa und IIIb innerhalb 5 sec bis 10 min unter Bildung von IV bis VII, wobei die Fragmentierungsausbeute je nach Bedingungen bei 86—98% d. Th. liegt.

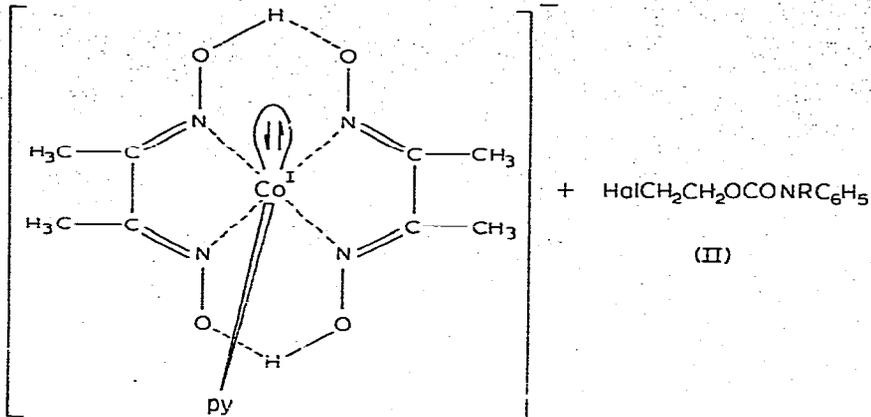


In Essigsäure, einer erheblich schwächeren Säure, hingegen entstehen bei 20°C innerhalb 1 bis 3 Stdn. aus IIIa und IIIb 25% d. Th. VIIIa bzw. 85% d. Th. VIIIb.

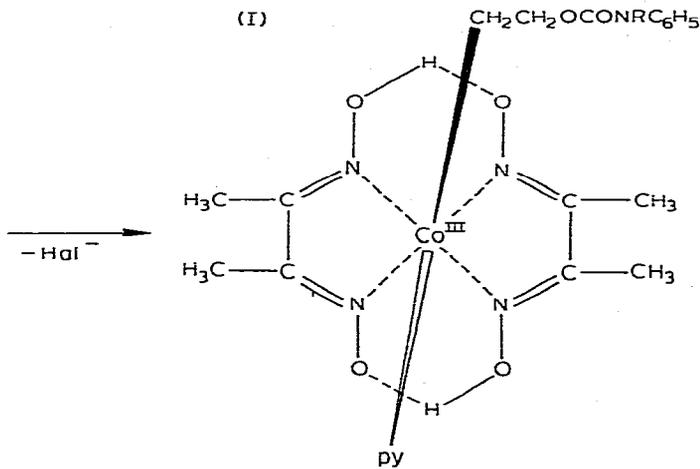


*I. Mitt. siehe Ref. 1

**py→(Co) ≡ Pyridino-cobaloxim ≡ Pyridino-bis-dimethylglyoximato-kobalt.



(II)

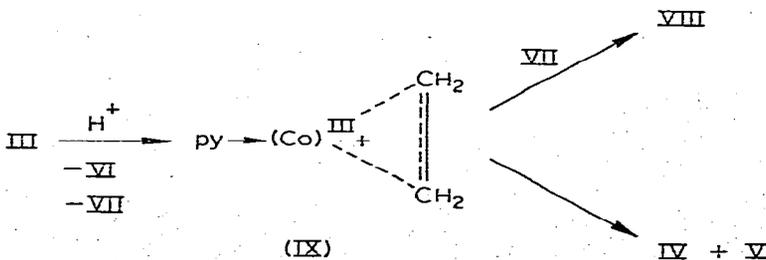


- a: R = H, Hal = Cl
 b: R = CH₃, Hal = Cl
 c: R = H, Hal = Br

SCHEMA 1

(III) (py = Pyridin)

Zur Deutung dieses Verhaltens von III nehmen wir an, dass es bei der Protonierung an der Urethangruppe zum Olefin- π -Komplex IX sowie VI und VII zerfällt. Der Olefin- π -Komplex IX reagiert mit dem in schwach saurer Lösung weitgehend unprotonierten Anilin VIIa bzw. *N*-Methylanilin VIIb zu VIII. Liegt infolge hoher Acidität des Reaktionsmediums kein freies VII vor, so zerfällt IX zu IV und V. Cobaloxim(III)- π -Olefin-Komplexe sind bereits als Zwischenstufen bei sauer katalysierten Umlagerungen an Alkyl-cobaloximen beschrieben worden [4,5].

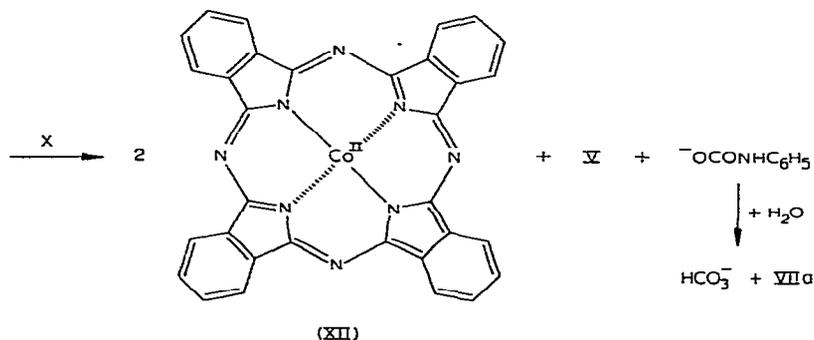
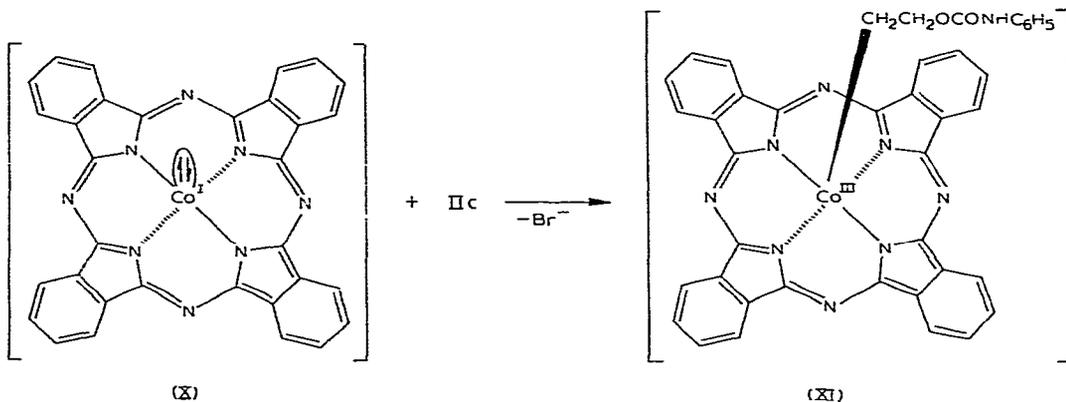


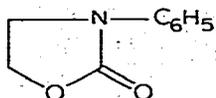
Auch sei hier auf die Reaktion von Platin- π -Olefin-Komplexen mit Nukleophilen unter Bildung von Alkyl- σ -Platin-Komplexen [6] verwiesen.

Neben anderen, nicht identifizierten Produkten erhält man VII aus III mittels Nukleophilen und zwar mit OH^- 75–98% d. Th., mit CN^- 54–94% d. Th. und mit BH_4^- 81–98% d. Th. Geht man bei letzterer Reaktion nicht von III aus, sondern setzt I mit IIa in Anwesenheit von BH_4^- um, so erhält man 55% d. Th. VIIa neben 40% d. Th. nicht umgesetztem IIa; die Reaktion konnte nicht optimiert werden (z.B. durch Einsatz eines grossen Überschusses an Cobaloxim(I) bzw. dessen mehrmaliger Zugabe zum Reaktionsgemisch). Aus Umsetzungen von I mit IIc kann weder IIIc noch VIIc noch unumgesetztes IIc isoliert werden.

N-Phenyl-*O*-[β -bromäthyl]-urethan IIc reagiert mit 2 Moläquivalenten super-nukleophilem Kobalt(I)phthalocyanin X [2,7,8], weil der Alkylierungsschritt $\text{X} + \text{IIc} \rightarrow \text{XI}$ hier einen Kobalt(III)-Komplex XI ergibt, dessen spontane Fragmentierung gemäss nachstehendem Formelschema ein weiteres Mol X als Reduktionsmittel erfordert [3]. Im Gegensatz zur Umsetzung von I mit II, welche zu einem Kobalt(III)-Komplex als Endprodukt führt, entsteht aus X letztlich der Kobalt(II)-Komplex XII.

Die Umsetzung von IIc mit 2 Moläquivalenten X in 0.2 *M* methanolischer Lösung bei 20°C ergibt innerhalb 15 min 97% d. Th. XII, 99% d. Th. Br^- , 90% d. Th. Äthylen V, 96% d. Th. HCO_3^- und 73% d. Th. isoliertes Anilin VIIa, sowie als Nebenprodukt 4% d. Th. XIII [9], welches wohl durch Cyclisierung des Anions von IIc entsteht. Setzt man dem Reaktionsgemisch von vornherein





(XIII)

Phenol zu, so unterbleibt die Bildung von XIII völlig, vermutlich weil dann das Medium so acid ist, dass das Anion von IIc nicht in nennenswerter Konzentration auftritt, die Ausbeute an VIIa beträgt hier 86% d. Th. Die Reaktionsgeschwindigkeiten der Bildung und der reduktiven Fragmentierung von XI liegen in der gleichen Grössenordnung. Dies folgt aus der Tatsache, dass IIc mit einem Moläquivalent X 58% Br⁻ ergibt.

Die Reaktion von IIa mit 2 Moläquivalenten X in 0.2 M methanolischer Lösung bei 20° C liefert innerhalb 40 h 81% d. Th. V und 83% d. Th. isoliertes VIIa.

Aus diesen und anderen vergleichenden Vorversuchen mit Cobaloxim(I) und Kobalt(I)-phthalocyanin geht hervor, dass Kobalt(I)-phthalocyanin als Abspaltreagens für β -halogenierte Alkyl-Schutzgruppen bei Peptidsynthesen dem Cobaloxim(I) vorzuziehen ist. Der Hauptnachteil des Cobaloxim(I) ist seine ausgeprägte Protonenempfindlichkeit, welche seine Verwendung auf ein relativ stark basisches Milieu einschränkt. Im Gegensatz zu den entsprechenden Reaktionen des Kobalt(I)-phthalocyanins verlaufen die Umsetzungen des Cobaloxim(I) mit II nicht eindeutig, die Umsätze sind unvollständig und die Ausbeuten mässig.

Dank

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Literatur

- 1 H. Eckert, G.N. Schrauzer und I. Ugi, *Tetrahedron*, **31** (1975) 1399.
- 2 H. Eckert und I. Ugi, *Angew. Chem.*, **87** (1975) 847; *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **14** (1975) 825.
- 3 H. Eckert und I. Ugi, *J. Organometal. Chem.*, **118** (1976) C59.
- 4 R.B. Silverman, D. Dolphin, B.M. Babior, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94** (1972) 4028.
- 5 K.L. Brown und L.L. Ingraham, *J. Amer. Chem. Soc.*, **96** (1974) 7681.
- 6 A. Panunzi, A. DeRenzi, R. Palumbo und G. Paiaro, *J. Amer. Chem. Soc.*, **91** (1969) 3879.
- 7 R. Taube, M. Zach, K.A. Stauske und S. Heidrich, *Z. Chem.*, **3** (1963) 392.
- 8 R. Taube, H. Drevs und T. Duc-Hiep, *Z. Chem.*, **9** (1969) 115.
- 9 J. Grimshaw, *J. Chem. Soc.*, (1965) 7136.