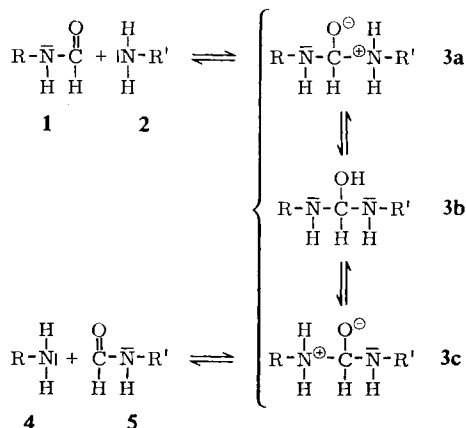


Rolf Geiger und Walter Siedel †

Notiz zur Abspaltung der *N*-Formylgruppe durch Anilin und substituierte Aniline

Aus den Farbwerken Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning, Frankfurt/Main
(Eingegangen am 27. Januar 1969)

Die Beobachtung, daß *N*-formylierte Aminosäuren, Peptide und aliphatische Amine die Formylgruppe auf die schwachen Basen Hydrazin, Hydroxylamin und zahlreiche Hydrazinderivate wie zum Beispiel Acylhydrazine übertragen¹⁾, bewog uns, unter schwach basischen Aminen nach weiteren *N*-Formyl-Acceptoren zu suchen.



Nimmt man für die Übertragung der *N*-Formylgruppe eine Reaktionsfolge an, in der über ein Primäraddukt **3a** des nucleophilenamins **2** die *N*-Formylverbindung **1** ein Diamino-carbinol **3b** gebildet wird, so wird **3c** die den Zerfall einleitende Zwischenstufe sein, in welcher das Proton vom stärker basischen Stickstoff übernommen wurde.

Als Acceptoren für *N*-Formylgruppen kommen somit Amine in Frage, welche die Addition an die Formylgruppe leicht eingehen, aber schwächer basisch sind als das zunächst die *N*-Formylgruppe tragende Amin. Das Experiment ergab, daß Anilin und einige substituierte Aniline geeignete Reagentien für die Abspaltung der *N*-Formylgruppe von *N*-formylierten Aminosäuren, Peptiden und aliphatischen Aminen sind. Hierbei erleichtert der Zusatz einer schwachen Säure wie Essigsäure die Addition von **2** an **1** wie auch die Abspaltung von *N*-Formyl-anilin aus **3c**.

Die Ausbeuten bei der Spaltung von *N*-Formyl-phenylalanin durch aromatische Amine (Tab. 1) wurden wie früher¹⁾ für Hydrazinderivate und Hydroxylamin ermittelt. Sie liegen niedriger als für Hydrazin, wobei die sterischen Einflüsse beträchtlich sind (Tab. 1). Nach den bisherigen Erfahrungen verläuft die Abspaltung der *N*-Formylgruppe aus höheren Peptiden gelegentlich sehr langsam. Berücksichtigt man jedoch, daß sich Aniline gegen die

1) R. Geiger und W. Siedel, Chem. Ber. 101, 3386 (1968).

funktionellen Gruppen in Peptiden indifferent verhalten als z. B. Hydrazin, so können sie bei der präparativen Spaltung durchaus von Vorteil sein; dabei sollte man Formamid und Dimethylformamid als Lösungsmittel vermeiden.

Tab. 1. Spaltung von *N*-Formyl-phenylalanin durch substituierte Aniline
Reaktionsbedingungen: 1 mMol *N*-Formyl-phenylalanin + 3 mMol substituiertes Anilin in
3 ccm 90proz. Äthanol 4 Stdn. bei 60°

-anilin	Spaltung (%)	-anilin	Spaltung (%)
Unsubstit. Anilin	28	2-Nitro-	7
Unsubstit. Anilin *)	35	3-Nitro-	10
2-Methyl-	9	4-Nitro-	11
3-Methyl-	13	2-Carboxy-	9
4-Methyl-	25	3-Carboxy-	17
2-Methoxy-	8	4-Carboxy-	10
3-Methoxy-	11	4-Carbamoyl-	13
4-Methoxy-	25	4-Sulfamoyl-	12
2-Chlor-	7	4-Carboxymethyl-	17
3-Chlor-	15	2-Hydroxymethyl-	15
4-Chlor-	13	2,4-Dimethoxy-	17
2-Hydroxy-	16	4-Methoxy-2-methyl-	12
3-Hydroxy-	26	2,6-Dimethyl-	8
4-Hydroxy-	50	2-Chlor-6-methyl-	5
2-Amino-	20	2,4,6-Trimethyl-	8
3-Amino-	13	5-Nitro-2-hydroxy-	9
4-Amino-	20	3-Hydroxy-4-carboxy-	11
2-Dimethylamino-	11	<i>N</i> -Methyl-	10
4-Dimethylamino-	30	<i>N</i> -Methyl-2-carboxy-	7
		<i>N</i> -Phenyl-	11

*) Unter Zusatz von 3 mMol Essigsäure.

Außer den in Tab. 1 genannten Anilinderivaten liefern auch α - und β -Naphthylamin, 2-Amino-pyridin und Carbazol eine Spaltung der *N*-Formylbindung, jedoch nur in sehr geringer Ausbeute.

Vergleicht man die pK_a -Werte und die Reaktionsgeschwindigkeit der Umsetzung einiger Aniline mit Benzoylchlorid (Tab. 2), so erkennt man die Parallele zwischen Basizität und Nucleophilie, die auch für die Anlagerung von Aminen an die Aldehydgruppe²⁾ und vermutlich auch für die erste Stufe der *N*-Formylspaltung, die Anlagerung von **2** an **1**, gilt.

Unsere Vorstellungen über den Reaktionsverlauf werden durch die Versuchsergebnisse gestützt: Stark basische Amine versagen als Abspaltungsreagentien trotz ihrer Neigung, die Addition zu **3a** bzw. **3b** einzugehen, da in diesem Falle die Zwischenstufe **3a** gegenüber **3c** bevorzugt wird, was Rückreaktion zu **1** und **2** bedeutet. Die Addukte **3a**—**c** mit sehr schwach basischen Aminen zerfallen zwar über **3c** im gewünschten Sinn, die Tendenz zur Bildung von **3a** aus **1** und **2** ist jedoch gering. Man wird also nur niedrige Spaltungsraten finden. Die besten Spaltungsreagentien sind somit unter den vergleichsweise schwach basischen, aber noch ausreichend nucleophilen Verbindungen zu finden.

²⁾ R. W. Layer, Chem. Reviews **63**, 489 (1963).

Tab. 2. Vergleich zwischen den Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion Benzoylchlorid + substit. Anilin in Benzol³⁾, den pK_a -Werten in wäbr. Äthanol und den Spaltungsraten nach Tab. 1

-anilin	$10^2 k_{25^\circ}$	$pK_a (25^\circ)$	Spaltung (%)
Unsubstit. Anilin	7.48	4.7	28
2-Methyl-	2.81	4.5	9
3-Methyl-	13.8	4.7	13
4-Methyl-	31.6	5.3	25
2-Chlor-	0.049	2.0	7
3-Chlor-	0.436	3.46	15
4-Chlor-	1.57	3.93	13
2-Nitro-	0.0003	0.2	7
3-Nitro-	0.0444	2.6	10
4-Nitro-	0.0042	2.0	11

Beschreibung der Versuche

Zur Spaltung in präparativem Maßstab erhitzt man die *N*-formylierte Verbindung in einem substit. Anilin bzw. dessen Schmelze auf 60–100°. Die Reaktionsdauer beträgt bei 60° etwa 4 Stdn., bei 90–95° 20–30 Minuten. Eine andere Arbeitsweise besteht darin, die Reaktionspartner in z. B. Methanol, Äthanol oder Dimethylacetamid, gegebenenfalls unter Zusatz von einem Äquivalent Essigsäure, bezogen auf Anilin, 4 Stdn. auf 60–65° oder etwa 15 Stdn. auf 50° zu erwärmen. Auch die Phenolschmelze ist ein sehr geeignetes Reaktionsmedium.

Die Isolierung der Reaktionsprodukte gestaltet sich bei Aminosäuren und Peptiden besonders einfach; sie werden durch Äther aus dem Reaktionsgemisch abgeschieden. Amine lassen sich durch fraktionierte Destillation oder Kristallisation oder aufgrund ihrer gegenüber dem Spaltungsreagens höheren Basizität isolieren.

Bei der präparativen Spaltung wurde die Reinheit der Aminosäuren und Peptide nach der Abspaltung der *N*-Formylgruppe durch *N*-Bestimmung, Chromatographie und Bestimmung der optischen Drehung im Vergleich mit authentischem Material gesichert.

1. *L*-Phenylalanin

a) 386 mg (2 mMol) *N*-Formyl-*L*-phenylalanin werden in 2 ccm Anilin 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Man kühlt ab, gibt 4 ccm Äther zu und isoliert 273 mg *L*-Phenylalanin (82.7%). Nach Digerieren mit 2 ccm absol. Äthanol bleiben 253 mg *L*-Phenylalanin (76.7%) zurück.

b) 386 mg (2 mMol) *N*-Formyl-*L*-phenylalanin werden in 3 g 4-Methoxy-anilin 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Man gibt nach dem Abkühlen 10 ccm Äther zu, filtriert den Niederschlag ab und wäscht ihn mit Äthanol und Äther. Ausb. 288 mg (87.2%).

2. *L*-Prolin: 1.43 g (10 mMol) *N*-Formyl-*L*-prolin werden mit 5 ccm Anilin 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Durch Zugabe von 10 ccm Äther erhält man eine weiche Masse, die mit frischem Äther und Aceton verrieben wird. Dabei erhält man einen leicht filtrierbaren Niederschlag. Ausb. 627 mg (54.5%).

3. *N*^α-Benzyloxycarbonyl-*L*-lysin

a) 308 mg (1 mMol) *N*^α-Benzyloxycarbonyl-*N*^ε-formyl-*L*-lysin und 2 ccm Anilin werden 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Man fällt mit Äther eine harzige Masse aus, die mit frischem Äther verrieben wird. Beim Verreiben mit Äthanol tritt Kristallisation ein. Ausb. 140 mg (50%).

³⁾ K. M. Ibne-Rasa und J. O. Edwards, J. Amer. chem. Soc. **84**, 763 (1962).

b) 308 mg (1 mMol) *N*^α-Benzyloxycarbonyl-*N*^ε-formyl-*L*-lysin und 2 g 4-Methoxy-anilin werden 40 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Man gibt Äther zu und wäscht den kristallinen Niederschlag mit Äther. Ausb. 184 mg (65.7%).

4. *N*^α-Benzyloxycarbonyl-*L*-lysyl-*L*-prolyl-*L*-valin-amid⁴⁾ 100 mg (0.2 mMol) *N*^α-Benzyloxycarbonyl-*N*^ε-formyl-*L*-lysyl-*L*-prolyl-*L*-valin-amid⁴⁾ werden mit 0.5 g 4-Methoxy-anilin 40 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Man fällt mit Äther einen Niederschlag aus, der mit Aceton digeriert und mit Äther gewaschen wird. Ausb. 81 mg (76.3%). *R*_F 0.82 im Laufmittel *n*-Butanol/Essigsäure/Pyridin/Wasser (30 : 6 : 20 : 24), Papierchromatographie 16 Std. aufsteigend bei Raumtemp. auf Papier 2043 b der Firma Schleicher & Schüll (Ausgangsprodukt *R*_F 0.95).

⁴⁾ K. Hofmann, E. Stutz, G. Spühler, H. Yajima und E. T. Schwartz, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3727 (1960).