

Zur Reaktion 2,2-disubstituierter 3-Hydroxypropionsäuren mit aliphatischen Carbodiimiden

Detlef Geffken* und Gerwalt Zinner

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
D-3300 Braunschweig, Beethovenstr. 55

Eingegangen am 24. April 1975

Die Reaktion 2,2-disubstituierter 3-Hydroxypropionsäuren mit aliphatischen Carbodiimiden in Tetrahydrofuran führt zu Verbindungen vom Typ **3**, **4** und **7** sowie zu den bekannten β -Lactonen **6a–c**. In Gegenwart katalytischer Mengen Natriumhydroxid läßt sich **3a** in das Strukturisomere **4a** überführen, das auch bei der alkalischen Hydrolyse von **7a** entsteht.

The Reaction of 2,2-Disubstituted 3-Hydroxypropionic Acids with Aliphatic Carbodiimides

The reaction of 2,2-disubstituted 3-hydroxypropionic acids with aliphatic carbodiimides in tetrahydrofuran yields products like **3**, **4**, and **7** besides the already known β -lactones **6a–c**. In the presence of catalytic amounts of sodium hydroxide **3a** rearranges to the isomeric product **4a** which is also formed by alkaline hydrolysis of **7a**.

Im Rahmen unserer Untersuchungen an bifunktionellen Carbonsäuren hatten wir vor einiger Zeit Verbindungen vom Typ **2**, **3** und **4** als Nebenprodukte der Kondensationsreaktion 2,2-disubstituierter 3-Hydroxypropionsäuren (**1**) mit Alkoxyaminen in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid beschrieben (Reaktion A)¹⁾. Uns interessierte nun das Reaktionsverhalten der Säuren **1a–c** gegenüber Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und Diisopropylcarbodiimid (IPC) in Abwesenheit einer basischen Komponente, da ein Einfluß des Alkoxyamins auf die Produktbildung entsprechend **2**, **3** und **4** nicht auszuschließen war (Reaktion B).

Am Beispiel der Reaktion von Salicylsäure mit Dicyclohexylcarbodiimid läßt sich nämlich eine solche Abhängigkeit vom Reaktionsmedium eindrucksvoll nachweisen: während die Umsetzung im Molverhältnis 1 : 2 in Tetrahydrofuran zum Oxazin-Derivat **8** führt²⁾, erhält man in Gegenwart eines schwach basischen Amins das dem Typ **2** entsprechende Produkt **9**³⁾.

In Anlehnung an May²⁾ brachten wir die Säuren **1a–c** mit Dicyclohexyl- bzw. Diisopropylcarbodiimid im Molverhältnis 1 : 2 zur Reaktion, in der Erwartung, dabei die zum Typ **8** analogen Derivate **5** isolieren zu können.

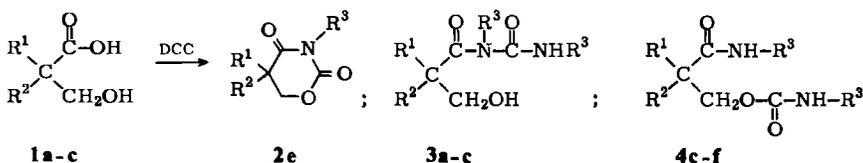
Aus den Reaktionsgemischen erhielt man stets ölige Substanzgemische, in denen sich nach Auftrennung durch fraktionierte Kristallisation oder präparative Schichtchromatographie weder Verbindungen vom Typ **5** noch vom Typ **2** fanden. Dieser Befund erhellt, daß zumindest die Bildung von **2** durch Anwesenheit eines schwach basischen Amins

¹⁾ D. Geffken und G. Zinner, Chem. Ber. 106, 2246 (1973).

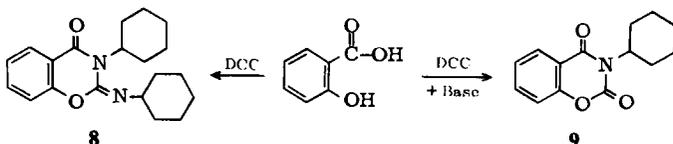
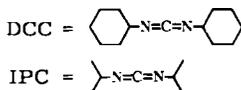
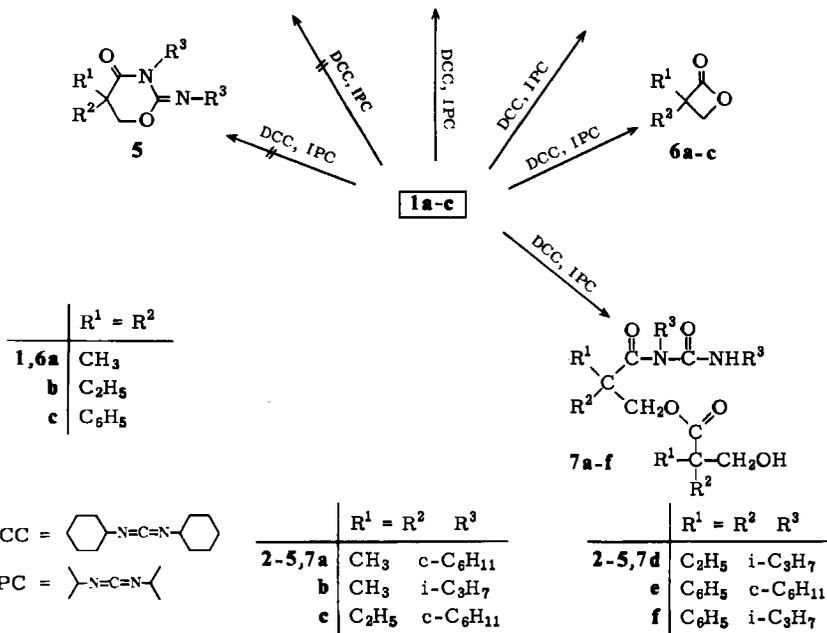
²⁾ E. L. May, J. Med. Chem. 10, 506 (1967).

³⁾ M. Miyano, J. Amer. Chem. Soc. 87, 3958 (1965).

Reaktion A (in Anwesenheit von Alkoxyaminen¹⁾)



Reaktion B (in Abwesenheit von Alkoxyaminen)



begünstigt wird (Reaktion A). Übereinstimmend führten alle vorgenommenen Umsetzungen dagegen zu den bekannten β -Lactonen **6a-c**⁴⁾, die sich im IR-Spektrum durch eine ausgeprägte C=O-Valenzschwingung bei 1820 cm⁻¹ zu erkennen geben. Wir beschränkten uns im Rahmen dieser Untersuchungen auf die Reindarstellung von **6c**, das aus der Umsetzung von **1c** mit DCC in 20proz. Ausbeute anfiel. Als Existenzbeweis für die β -Lactone **6a, b** zogen wir die IR-Spektren der Rohöle heran, da ihre Isolierung in Gegenwart der übrigen Reaktionsprodukte auf erhebliche Schwierigkeiten stieß.

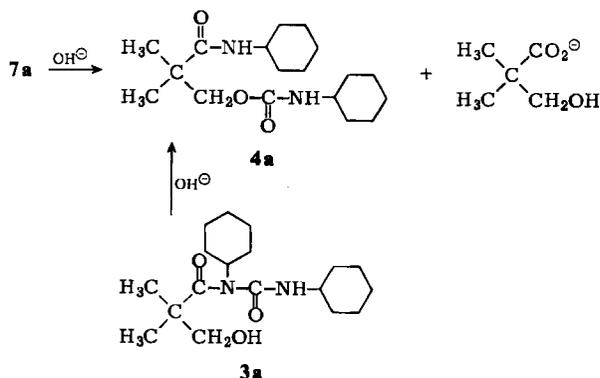
⁴⁾ Y. Etienne und N. Fischer in *Heterocyclic Compounds with Three- and Four-Membered Rings*, Part 2, Interscience Publishers, New York, London, Sydney 1964.

Die intramolekulare Veresterung von 3-Hydroxypropionsäuren wurde erstmals von Sheehan⁵⁾ beschrieben, präparative Bedeutung besitzt diese Methode allerdings nur in untergeordnetem Maße⁶⁾.

Nach Abtrennung der β -Lactone und überschüssigen Carbodiimids isolierte man als Ergebnis einer weiteren Kondensationsreaktion einheitlich Produkte vom Typ 7 mit sowohl Ester- als auch *N*-Acylharnstoffstruktur.

In Abhängigkeit von der Substitution der 3-Hydroxypropionsäuren konnten darüber hinaus die *N*-Acylharnstoffe 3a–c oder deren isomere *N*-Alkyl-3-(alkylcarbamoyloxy)propionamide 4d–f gewonnen werden, die zum Teil auch als Nebenprodukte der Reaktion A angefallen waren. Den Strukturbeweis für 4c hatten wir durch authentische Synthese geführt¹⁾.

Zur Sicherung der Struktur von 7 unterwarfen wir 7a einer schonenden Esterhydrolyse, um dabei zu 3a zu gelangen. Das Hydrolyseprodukt 4a zeigte indes einen erheblich höheren Schmelzpunkt; das IR-Spektrum war gänzlich von 3a verschieden und zeigte vielmehr deutliche Analogien zum Typ 4. Dieser Befund stand jedoch in Gegensatz zur Struktur 7, so daß zu prüfen war, ob möglicherweise unter dem Einfluß katalytischer Mengen Hydroxid-Ionen eine Wanderung der Cyclohexylcarbamoylgruppe zum alkoholischen Hydroxyl erfolgt sein konnte. Tatsächlich ergab die Behandlung von 3a mit einigen Tropfen 1 N KOH in äthanolisch-wäßrigem Medium eine Verbindung, die sowohl im Schmelzpunkt als auch im IR-Spektrum mit dem Hydrolyseprodukt übereinstimmte.



Die *N*-Acylharnstoffe 3 zeigen im IR als KBr-Preßling eine breite OH-Bande bei 3460–3500, eine NH-Bande bei 3300–3350 und Carbonylbanden bei 1625 und 1670 bis 1685 cm^{-1} . Ihre isomeren Produkte 4 unterscheiden sich hiervon außer durch die fehlende OH-Valenzschwingung vornehmlich durch die nach höheren Frequenzen verschobenen C=O-Banden (1700 und 1640–1660 cm^{-1}).

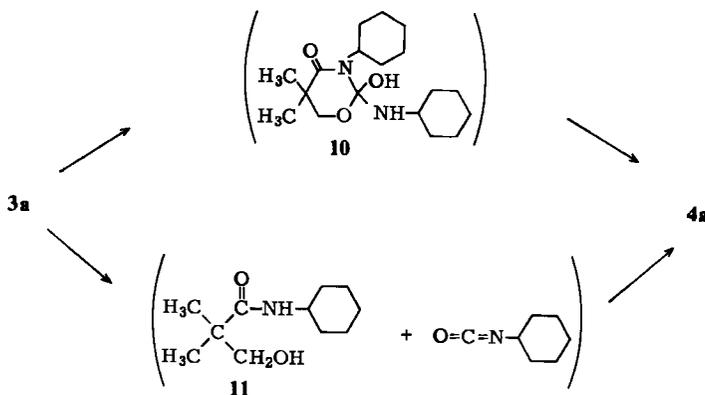
Für 7a, b und 7c, d findet man neben drei scharfen Carbonylbanden bei 1730, 1700 und 1620 cm^{-1} breite Absorption im 3 μ -Bereich. Abweichend davon zeigen 7e, f nur zwei Carbonylbanden bei 1720 und 1630 cm^{-1} sowie zwei scharfe Absorptionsbanden bei 3500 (OH) und 3380 cm^{-1} (NH).

⁵⁾ J. C. Sheehan, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 6086 (1959).

⁶⁾ W. Adam, J. Baeza und Ju-Chao-Liu, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 2000 (1971).

Zur Deutung der Acylgruppenwanderung

Die basenkatalysierte Umlagerung von **3a** in **4a** findet eine plausible Erklärung, wenn als instabile Zwischenstufe das von uns schon früher¹⁾ in Einklang mit Literaturbefunden⁷⁾ formulierte Cycloaddukt **10** angenommen wird. Einen entsprechenden Mechanismus schlägt auch Khorana⁸⁾ für die Verseifung von *N*-Acylharnstoffen mit Aminoacylfunktion vor. Zwar ließe sich die Acylgruppenwanderung alternativ auch über eine Dissoziation von **3a** in das Cyclohexylamid **11** und Cyclohexylisocyanat und dessen anschließender Addition an das alkoholische Hydroxyl erklären, doch spricht gegen eine solche Formulierung die Tatsache, daß keine Reaktionsprodukte des Isocyanats mit dem als Lösungsmittel verwendeten Äthanol-Wasser-Gemisch gefunden werden; vielmehr erhält man **4a** nach erfolgter Umlagerung in quantitativer Ausbeute.



Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Linström-Block, unkorrigiert. – IR-Spektren: Leitz-Unicam-Gerät SP 200 G. – Präparative Schichtchromatographie: Kieselgel HF₂₅₄ Merck, Schichtdicke 1.75 mm, Fließmittel Benzol (20 ml), CCl₄ (40 ml), Chloroform (20 ml).

1. *Umsetzung von 1a mit Dicyclohexylcarbodiimid*: 20 mmol (2.36 g) **1a** in 50 ml absol. Tetrahydrofuran werden mit 40 mmol (8.24 g) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man schüttelt bis zur beginnenden Harnstoffabscheidung und läßt 48 h bei Raumtemp. stehen. Nach Abtrennung vom Dicyclohexylharnstoff wird das Filtrat i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand mit 50 ml Petroläther angerieben, wobei überschüssiges Carbodiimid und das β -Lacton **6a** gelöst bleiben. Das Kristallisat wird insgesamt 4 mal mit je 15 ml Aceton eluiert, die vereinigten Auszüge werden i. Vak. eingedampft und der feste Rückstand mehrmals umkristallisiert. Man erhält 1.6 g (25%, ber. auf **1a**) *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[3-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropionyl)harnstoff] (**3a**), Schmp. 144°C (aus Äther/Chloroform) (Lit.¹⁾ 144°C). – IR (KBr): 1680, 1625 (C=O), 3500 (OH), 3300 cm⁻¹ (NH).

Der ungelöste Rückstand der Elution mit Aceton wird aus Methanol umkristallisiert. Man gewinnt 2.2 g *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[3-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropionyloxy)-2,2-dimethylpropionyl]harnstoff (**7a**), Ausb. 51% (ber. auf **1a**). Farblose Kristalle vom Schmp. 168°C (aus Methanol). – IR (KBr): 1730, 1700 und 1620 cm⁻¹ (C=O).

C₂₃H₄₀N₂O₅ (424.6) Ber. C 65.06 H 9.50 N 6.60 Gef. C 65.19 H 9.05 N 6.70

⁷⁾ M. Robba und D. Maume, C. R. Acad. Sci., Ser. C **272**, 475 (1971).

⁸⁾ H. G. Khorana, J. Chem. Soc. **1952**, 2081.

2. *Umsetzung von 1 a mit Diisopropylcarbodiimid*: 2.36 g (20 mmol) **1 a** werden analog Vorschrift 1 mit 5.05 g (40 mmol) Diisopropylcarbodiimid umgesetzt. Nach 48 h wird vom Diisopropylharnstoff abgetrennt, das Filtrat eingedampft und der ölige Rückstand in Äther/Petroläther gelöst. Man stellt über Nacht in den Kühlschrank und gewinnt anderntags ein kristallines Substanzgemisch, das mit Äther/Aceton (10:1) mehrmals eluiert wird. Die vereinigten Auszüge werden eingedampft, der feste Rückstand wird aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Man erhält 0.70 g (14%, ber. auf **1 a**) *N*-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropionyl)-*N,N'*-diisopropylharnstoff (**3b**), Schmp. 111°C. – IR (KBr): 1680, 1625 (C=O), 3500 (OH), 3350 cm⁻¹ (NH).

C₁₂H₂₄N₂O₃ (244.3) Ber. C 59.00 H 9.90 N 11.45 Gef. C 59.10 H 9.68 N 11.60

Der Rückstand der Äther/Aceton-Elution wird mehrmals aus Äther/Chloroform umkristallisiert. Man erhält 1.6 g (46%) farblose Kristalle von *N*-[3-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropionyloxy)-2,2-dimethylpropionyl]-*N,N'*-diisopropylharnstoff (**7b**), Schmp. 107°C. – IR (KBr): 1730, 1700 und 1620 cm⁻¹ (C=O).

C₁₇H₃₂N₂O₅ (344.5) Ber. C 59.28 H 9.37 N 8.13 Gef. C 59.96 H 9.05 N 8.20

3. *Umsetzung von 1 b mit Dicyclohexylcarbodiimid*: 2.96 g (20 mmol) **1 b** werden analog Vorschrift 1 mit 8.24 g (40 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Nach Abtrennen vom Harnstoff und Eindampfen des Filtrates erhält man einen öligen Rückstand, der in Äther/CCl₄ gelöst wird. Man bewahrt mehrere Tage im Kühlschrank auf und erhält eine kristalline Substanz, die mehrmals aus Wasser/Äthanol umkristallisiert wird: *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[2,2-diäthyl-3-(2,2-diäthyl-3-hydroxypropionyloxy)propionyl]harnstoff (**7c**), Ausb. 1.8 g (45%), Schmp. 158°C. – IR (KBr): 1730, 1700 und 1620 cm⁻¹ (C=O).

C₂₇H₄₈N₂O₅ (480.7) Ber. C 67.46 H 10.07 N 5.83 Gef. C 67.41 H 10.22 N 6.18

Die Mutterlauge von **7c** wird eingengt und der Rückstand in Benzol/Petroläther gelöst. Nach mehrtägigem Stehenlassen im Kühlschrank erhält man 0.5 g (7%, ber. auf **1 b**) farblose Kristalle von *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[2,2-diäthyl-3-hydroxypropionyl]harnstoff (**3c**), Schmp. 120°C (aus Benzol/Petroläther). – IR (KBr): 1670, 1625 cm⁻¹ (C=O).

C₂₀H₃₆N₂O₃ (352.5) Ber. C 68.15 H 10.29 N 7.94 Gef. C 67.64 H 9.81 N 7.95

In der Mutterlauge von **3c** kann infrarotspektroskopisch das β-Lacton **6b** nachgewiesen werden (1820 cm⁻¹, C=O).

4. *Umsetzung von 1 b mit Diisopropylcarbodiimid*: 2.96 g (20 mmol) **1 b** werden analog Vorschrift 1 mit 5.05 g (40 mmol) Diisopropylcarbodiimid behandelt. Nach Abtrennen vom Harnstoff und Eindampfen des Filtrats verbleibt ein Öl, das man in Äther/Petroläther löst. Nach mehrtägigem Stehenlassen bei tiefer Temperatur erhält man 2.2 g kristallinen *N*-[2,2-Diäthyl-3-(2,2-diäthyl-3-hydroxypropionyloxy)propionyl]-*N,N'*-diisopropylharnstoff (**7d**), Ausb. 55%, Schmp. 113°C (aus Äthanol/Wasser). – IR (KBr): 1730, 1700 und 1620 cm⁻¹ (C=O).

C₂₁H₄₀N₂O₅ (400.6) Ber. C 62.97 H 10.07 N 7.00 Gef. C 63.17 H 10.12 N 7.39

Die Mutterlauge von **7d** versetzt man mit Tetrachlorkohlenstoff und stellt erneut in den Kühlschrank. Man erhält 0.8 g (15%, ber. auf **1 b**) 2,2-Diäthyl-*N*-isopropyl-3-(isopropylcarbamoxyloxy)propionamid (**4d**), Schmp. 146°C (aus Benzol/Petroläther). – IR (KBr): 3350 (NH), 1700, 1640 cm⁻¹ (C=O).

C₁₄H₂₈N₂O₃ (272.4) Ber. C 61.73 H 10.36 N 10.28 Gef. C 61.68 H 9.82 N 10.58

5. *Umsetzung von 1 c mit Dicyclohexylcarbodiimid*: 2.42 g (10 mmol) **1 c** werden analog Vorschrift 1 mit 4.12 g (20 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Vom Harnstoff wird abgetrennt, das Filtrat eingedampft, und 200 mg des verbleibenden Öls werden chromatographiert. Aus der obersten

Zone gewinnt man durch Elution mit Chloroform 21 mg (20%) 2,2-Diphenyl-3-propanolid (6c), Schmp. 90–91°C (Lit.⁹⁾ 91–92°C). — IR (KBr): 1820 cm⁻¹ (C=O).

Der übrige Teil des Öls wird in Chloroform/CCl₄ gelöst und 1 Woche bei tiefer Temp. aufbewahrt. Man erhält 1.6 g kristallinen *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[3-(3-hydroxy-2,2-diphenylpropionyloxy)-2,2-diphenylpropionyl]harnstoff (7e), Ausb. 48%, Schmp. 151°C (aus Methanol/Äther). — IR (KBr): 3500 (OH), 3380 (NH), 1720, 1630 (C=O).

C₄₃H₄₈N₂O₅ (672.9) Ber. C 76.77 H 7.19 N 4.16 Gef. C 76.86 H 7.20 N 3.97

Die Mutterlauge von 7e wird i. Vak. eingengt und der Rückstand in Äther gelöst. Man versetzt mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung, läßt mehrere Wochen im Kühlschrank stehen und gewinnt 0.40 g (9%) farblose Kristalle, die aus Äther/Petroläther umkristallisiert werden; *N*-Cyclohexyl-3-(cyclohexylcarbamyloxy)-2,2-diphenylpropionamid (4e), Schmp. 120–121°C (Lit.¹⁾ 120 bis 121°C). — IR (KBr): 1700 und 1640 cm⁻¹ (C=O).

6. Umsetzung von 1c mit Diisopropylcarbodiimid: 2.42 g (10 mmol) 1c werden analog Vorschrift 1 mit 2.52 g (20 mmol) Diisopropylcarbodiimid umgesetzt. Nach Abtrennen vom Harnstoff und Eindampfen des Filtrats wird das verbleibende Öl in Benzol/Ligroin gelöst und zur Kristallisation einige Tage beiseite gestellt. Man erhält 1.2 g (32%) farblose Kristalle vom Schmp. 135°C (aus Methanol/Äther): *N*-Isopropyl-3-(isopropylcarbamyloxy)-2,2-diphenylpropionamid (4f). — IR (KBr): 3350 (OH), 1700 und 1660 cm⁻¹ (C=O).

C₂₂H₂₈N₂O₃ (368.5) Ber. C 71.71 H 7.66 N 7.60 Gef. C 71.71 H 7.49 N 7.59

Die Mutterlauge von 4f wird eingedampft und der Rückstand in wenig Äther/Chloroform gelöst. Nach mehrtägigem Stehenlassen im Kühlschrank erhält man 0.80 g (28%) farblose Kristalle von *N*-[3-(3-Hydroxy-2,2-diphenylpropionyloxy)-2,2-diphenylpropionyl]-*N,N'*-diisopropylharnstoff(7f), Schmp. 137°C (aus Äther/Chloroform). — IR (KBr): 3500 (OH), 3380 (NH), 1720 und 1630 cm⁻¹ (C=O).

C₃₇H₄₀N₂O₅ (592.7) Ber. C 74.97 H 6.80 N 4.73 Gef. C 75.21 H 6.41 N 4.74

7. Alkalische Hydrolyse von 7a: 2.12 g (5.00 mmol) 7a werden in 20 ml Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 5 ml 1 N KOH und 10 ml Wasser sowie etwas Phenolphthalein wird bis zur Entfärbung erwärmt. Anschließend engt man i. Vak. ein und kristallisiert das ausgefallene Produkt aus Benzol/Chloroform um: *N*-Cyclohexyl-3-(cyclohexylcarbamyloxy)-2,2-dimethylpropionamid (4a), Ausb. 1.5 g (93%) farblose Kristalle; Schmp. 158–160°C. — IR (KBr): 3360 und 3300 (NH), 1700 und 1650 cm⁻¹ (C=O).

C₁₈H₃₂N₂O₃ (324.5) Ber. C 66.63 H 9.94 N 8.63 Gef. C 66.48 H 9.75 N 8.54

8. Umlagerung von 3a in 4a: 0.65 g (2.0 mmol) 3a werden in 10 ml Äthanol + 10 ml Wasser gelöst. Man gibt einen Tropfen 1 N KOH hinzu und erwärmt 4 h auf 40°C. Nach dem Abkühlen engt man i. Vak. ein und kristallisiert den festen Rückstand aus Benzol/Chloroform um. Schmp. 158–160°C. IR-Spektrum identisch mit dem von 4a. Ausb. 0.63 g (98%).

⁹⁾ H. E. Zaugg, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2998 (1950).