

Notizen

Reaktionen von Oxazolin-5-on-Anionen, IX¹⁾

Ein einfaches Verfahren zur Darstellung von Derivaten der δ -Aminolävulinsäure und verwandter Verbindungen

Günter Schulz und Wolfgang Steglich *

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn

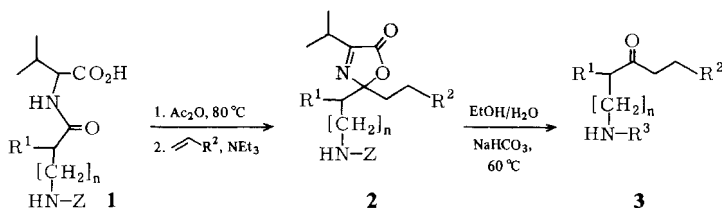
Eingegangen am 29. Mai 1979

Reactions of Oxazolin-5-one Anions, IX¹⁾

A Simple Procedure for the Preparation of δ -Aminolevulinic Acid Derivatives and Related Compounds

Cyclization of Z-dipeptides **1** with acetic anhydride leads to 2-oxazolin-5-ones, which yield the corresponding 3-oxazolin-5-ones **2** by base-catalyzed addition of ethyl acrylate or acrylonitrile. Hydrolysis of **2a** gives ethyl δ -(benzyloxycarbonylamino)levulinate (**3a**), which may be converted into several N-protected derivatives **3e-i**. Via the same procedure the homologue **3b** and the nitriles **3c, d** are easily obtained.

Für δ -Aminolävulinsäure, den Vorläufer der natürlichen Porphyrine²⁾, sind zahlreiche Synthesen bekannt³⁾. Wir berichten im folgenden über eine variationsfähige Methode zur Darstellung ihrer Derivate, die auch für länger-kettige oder verzweigte Verbindungen dieses Typs geeignet ist.



1	2	3	a	b	c	d	R ³	
R ¹	H	H	H	CH ₃	3e	COCH ₃		
R ²	CO ₂ Et	CO ₂ Et	CN	CN	f	COC(CH ₃) ₃		
n	0	1	9	0	g	COC ₆ H ₄ NO ₂ -(4)		
					h	C(C ₆ H ₅) ₃		
					i	C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ -(2,4)		

a-d: R³ = CO₂CH₂C₆H₅
e-i: R¹ = H, R² = CO₂Et, n = 0

Die basenkatalysierte Addition von Acrylsäure-ethylester oder Acrylonitril an 2-Oxazolin-5-one⁴⁾ aus *N*-Acyldipeptiden **1**⁵⁾ eröffnet einen einfachen Zugang zu 3-Oxazolinonen **2**, deren schonende Hydrolyse glatt die Ketone **3a–d** liefert⁶⁾. Beispielsweise ergibt Z-Gly-Val-OH (**1a**) auf diesem Wege in 78proz. Gesamtausbeute δ -(Benzyloxycarbonylamino)lävulinsäure-ethylester (**3a**).

Durch Variation der *N*-terminalen Aminosäure im *N*-Acyldipeptid **1** können entsprechend homologe (**3b, c**) oder verzweigte (**3d**) (Acylamino)oxosäure-ester bzw. -nitrile dargestellt werden. Im Falle von **3d** ließ sich bei der Hydrolyse des 3-Oxazolinons **2d** eine Racemisierung des der Carboxylgruppe benachbarten Chiralitätszentrums nicht vermeiden.

Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe mit HBr/AcOH⁷⁾ ermöglicht die einfache Überführung von **3a** in die entsprechenden Acetyl-, Pivaloyl-, 4-Nitrobenzoyl-, Trityl- und 2,4-Dinitrophenyl-Derivate **3e–i**.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Spektrometer SP 1100, Pye Unicam. – ¹H-NMR-Spektren: Spektrometer EM 390, Varian (90 MHz; CDCl₃ als Lösungsmittel, TMS als innerer Standard, δ -Werte). – Schmelzpunkte: Heitzschmikroskop, Reichert; unkorrigierte Temperaturwerte. – Optischer Drehwert: Polarimeter 241, Perkin-Elmer; Na-Dampf Lampe. – Säulenchromatographie/Filtration: Kieselgel (0.06–0.1 mm) oder Polyamid SC 6 (0.07 mm), Macherey und Nagel. – Die Elementaranalysen verdanken wir dem analytischen Labor des Instituts.

Die *N*-(Benzyloxycarbonyl)dipeptide **1** wurden durch Kupplung der *N*-(Benzyloxycarbonyl)aminosäure-phenylthioester⁸⁾ mit Valin in Eisessig⁹⁾ dargestellt.

3-Oxazolin-5-one (2): Die Darstellung erfolgte wie in Lit.⁵⁾, wobei die Ansatzgröße ohne Nachteil vervielfacht werden kann, z. B.:

2-[(Benzyloxycarbonylamino)methyl]-4-isopropyl-5-oxo-3-oxazolin-2-propansäure-ethylester (2a): 61.7 g (0.2 mol) Z-Gly-Val-OH (**1a**) werden 50 min in 150 ml Acetanhydrid auf 80 °C erwärmt. Man dampft i. Vak. ein und entfernt Acetanhydridreste durch dreimaliges Aufnehmen in je 150 ml trockenem Toluol und anschließendes Abdampfen des Lösungsmittels. Nach Mischen mit 150 ml frisch destilliertem Acrylsäure-ethylester tropft man bei –10 °C 27.6 ml (0.2 mol) Triethylamin unter kräftigem Rühren zu, läßt aufwärmen und hält 2.5 d bei 50 °C. Nach Überprüfen auf vollständigen Umsatz (IR-Spektrum⁴⁾) wird i. Vak. eingedampft und das orangefarbene Öl mit Methylenchlorid auf Polyamid aufgezogen. Aufgeben auf eine kurze Polyamidsäule (20 × 5 cm) und kontinuierlich geführte Elution mit Petrolether (40/60 °C, ca. 3.5 l im Kreislauf, 1.5 d) ergibt nach Eindampfen i. Vak. 67 g (86%) **2a**.

Spektroskopische Daten und Ausbeuten von **2a, b, d** siehe Lit.⁵⁾. Bei **2c** betrug die Ausbeute des 10-mmol-Ansatzes 3.19 g (68%). – IR (CCl₄): 3500, 1790, 1735, 1645 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.00–1.59, m [16]; 1.30, d, *J* = 6.5 Hz [6]; 1.70–2.03, m [2]; 2.10–2.37, m [4]; 2.97, sept., *J* = 6.5 Hz [1]; 3.13, q, *J* = 6 Hz [2]; 4.87, s [1] breit; 5.06, s [2]; 7.31, s [5].

Allgemeine Vorschrift zur Hydrolyse der 3-Oxazolin-5-one 2a–d zu den Verbindungen **3a–d**: 10 mmol **2** werden in 20 ml THF (**2b, d**) oder Ethanol (**2a, c**) und 20 ml wäßr. gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung mit Bodenkörper 36–48 h bei ca. 60 °C kräftig gerührt. Nach Abziehen des organischen Lösungsmittels i. Vak. extrahiert man zweimal mit je 50 ml Methylenchlorid und erhält nach Trocknen über MgSO₄ und Eindampfen **3a–d** als farblosen, spektroskopisch reinen Feststoff, der zur Analyse gegebenenfalls aus *n*-Pentan rekristallisiert wird. 10fache Ansatzgröße ist ohne Nachteil möglich (Tab. 2).

Tab. 1. Physikalische Daten und Verbrennungsanalysen der 3-Oxazolin-5-one 2

	Name der Verbindung	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Verbrennungsanalyse			
				C	H	N	
2a	2-[(Benzyloxycarbonylamino)methyl]-4-isopropyl-5-oxo-3-oxazolin-2-propansäure-ethylester	58 – 61	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₆ (390.4)	Ber.	61.53	6.71	7.18
				Gef.	61.35	6.69	7.32
b	2-[2-(Benzyloxycarbonylamino)ethyl]-4-isopropyl-5-oxo-3-oxazolin-2-propansäure-ethylester	Öl	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₆ (404.5)	Ber.	62.36	6.98	6.93
				Gef.	62.15	6.80	6.85
c	2-[10-(Benzyloxycarbonylamino)decyl]-4-isopropyl-5-oxo-3-oxazolin-2-propionitril	39 – 39.5	C ₂₇ H ₃₉ N ₃ O ₄ (469.6)	Ber.	69.06	8.37	8.95
				Gef.	68.81	8.36	8.97
d	2-[1-(Benzyloxycarbonylamino)ethyl]-4-isopropyl-5-oxo-3-oxazolin-2-propionitril	Öl	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄ (357.4)	Ber.	63.85	6.49	11.76
				Gef.	63.61	6.41	11.55

Tab. 2. Ausbeuten, physikalische Daten und Verbrennungsanalysen der Verbindungen 3

	Name der Verbindung	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Verbrennungsanalyse			
					C	H	N	
3a	5-(Benzyloxycarbonylamino)-4-oxopentansäure-ethylester	78 ^{a)}	58.5	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ (293.3)	Ber.	61.42	6.53	4.78
					Gef.	61.19	6.45	4.67
b	6-(Benzyloxycarbonylamino)-4-oxohexansäure-ethylester	65 ^{a)}	36	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ (307.3)	Ber.	Lit. ⁵⁾		
					Gef.			
c	14-(Benzyloxycarbonylamino)-4-oxotetradecannitril	61 ^{a)}	78.5	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₃ (372.5)	Ber.	70.94	8.66	7.52
					Gef.	70.95	8.64	7.33
d	5-(Benzyloxycarbonylamino)-4-oxohexannitril ^{b)}	80 ^{a)}	67	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ (260.3)	Ber.	64.60	6.20	10.76
					Gef.	64.37	6.18	10.74
e	5-(Acetylamino)-4-oxopentansäure-ethylester	92 ^{c)}	52.5	C ₉ H ₁₅ NO ₄ (201.2)	Ber.	Lit. ⁵⁾		
					Gef.			
f	4-Oxo-5-(pivaloylamino)-pentansäure-ethylester	68 ^{c)}	Öl	C ₁₂ H ₂₁ NO ₄ (243.3)	Ber.	59.24	8.70	5.76
					Gef.	59.00	8.92	6.06
g	5-(4-Nitrobenzoylamino)-4-oxopentansäure-ethylester	90 ^{c)}	148.5	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₆ (308.3)	Ber.	54.54	5.23	9.09
					Gef.	54.21	5.12	9.03
h	4-Oxo-5-(tritylamino)-pentansäure-ethylester	93 ^{c)}	89 – 90	C ₂₆ H ₂₇ NO ₃ (401.5)	Ber.	77.78	6.78	3.49
					Gef.	78.06	6.80	3.32
i	5-(2,4-Dinitrophenylamino)-4-oxopentansäure-ethylester	91 ^{c)}	121.5	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₇ (325.3)	Ber.	48.00	4.65	12.92
					Gef.	47.88	4.64	12.97

a) Ausb. bezogen auf **1**. – b) Nach 48 h bei 60 °C zeigte eine ausgehend von Z-L-Ala-D,L-Val-OH erhaltene Probe von **3d** einen Drehwert $[\alpha]_{20}^D = -1.1^\circ$ (Methanol, $c = 5$), nach weiteren 12 h war $[\alpha]_{20}^D = 0^\circ$. – c) Ausb. bezogen auf **3a**.

Allgemeine Vorschrift zum Austausch der Z-Schutzgruppe in **3a** gegen andere Reste R^3 zu **3e-i**: 1.0 g (3.4 mmol) **3a** wird in 10 ml mit HBr gesättigtem Eisessig bis zum Ende der CO_2 -Entwicklung gerührt. Man fällt mit 100 ml trockenem Ether aus, kühlt auf $-20^\circ C$, dekantiert und wäscht zweimal mit je 50 ml trockenem Ether. Nach Aufnehmen in 30 ml trockenem Methylenchlorid versetzt man mit dem Acylierungs- oder Alkylierungsmittel [bei Umsetzung zu **3e**: 1 ml (ca. 3 Äquivalente) Acetanhydrid; **3f**: 1 ml (ca. 2 Äquivalente) Pivaloylchlorid; **3g**: 0.63 g (3.4 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid; **3h**: 0.95 g (3.4 mmol) Tritylchlorid; **3i**: 0.63 g (3.4 mmol) 2,4-Dinitrofluorbenzol], tropft bei $-20^\circ C$ 1 ml (7.3 mmol) Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid zu, läßt aufwärmen und schüttelt nach 3 h mit verd. Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser aus. Reinigung erfolgt durch Rekristallisation aus $CHCl_3$ /Petrolether ($40/60^\circ C$) oder Filtrieren über Kieselgel (**3f**, Eluent: $CH_2Cl_2/2\%$ Methanol) (Tab. 2).

Tab. 3. 1H -NMR-Spektren ($CDCl_3$, δ -Werte, TMS als innerer Standard) und ausgewählte IR-Daten der Verbindungen **3a-d**

	1H -NMR	IR [cm^{-1}]
3a	$\delta = 1.24$, t, $J = 7$ Hz [3]; 2.53–2.87, m [4]; 4.12, d, $J = 5$ Hz [2]; 4.13, q, $J = 7$ Hz [2]; 5.10, s [2]; 5.44, s [1] breit; 7.34, s [5]	3480, 1730, 1698 ^{a)}
b	Lit. ⁵⁾	
c	1.13–1.81, m [16]; 2.40, t, $J =$ ca. 7 Hz [2] verbr.; 2.43–2.83, m [4]; 3.16, q, $J =$ ca. 6 Hz [2] verbr.; 4.77, s [1] breit; 5.10, s [2]; 7.33, s [5]	3465, 1710, 1690 ^{a)}
d	1.33, d, $J = 7$ Hz [3]; 2.40–2.67, m [2]; 2.73–3.00, m [2]; 4.33, pent., $J =$ ca. 7 Hz [1] verbr.; 5.07, s [2]; 5.43, d, $J =$ ca. 7 Hz [1] breit; 7.33, s [5]	3470, 2260, 1725, 1715 ^{b)}

a) Messung in KBr. – b) Messung in $CHCl_3$.

Literatur

- VIII. Mittel.: B. Kübel, P. Gruber, R. Hurnaus und W. Steglich, Chem. Ber. **112**, 128 (1979).
- Vgl. z. B. D. Shemin und C. S. Russell, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4873 (1953).
- Neuere Synthesen: D. A. Evans und P. J. Sidebottom, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1978**, 753; Z. Rykowski, K. Burak und Z. Chabudzinski, Roczn. Chem. **51**, 1675 (1977).
- W. Steglich, P. Gruber, G. Höfle und W. König, Angew. Chem. **83**, 725 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 653 (1971).
- G. Schulz und W. Steglich, Chem. Ber. **113**, 770 (1980), vorstehend.
- Vgl. dazu W. Steglich und P. Gruber, Angew. Chem. **83**, 727 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 655 (1971), und N. Engel, B. Kübel und W. Steglich, Angew. Chem. **89**, 408 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 394 (1977).
- D. Ben-Ishai und A. Berger, J. Org. Chem. **17**, 1564 (1952).
- P. Thamm in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. XV/1, Synthese von Peptiden, S. 412, Thieme, Stuttgart 1974.
- F. Weygand und W. Steglich, Chem. Ber. **93**, 2983 (1960).