

48. Selektive Umfunktionalisierung der terminalen Amidgruppe offenkettiger Polyamide *via* 2-Oxazolin-5-one als Zwischenstufen¹⁾

Vorläufige Mitteilung²⁾

von Daniel Obrecht und Heinz Heimgartner³⁾

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(10.II.81)

Selective Modification of the Terminal Amide Group of Linear Polyamides *via* 2-Oxazolin-5-ones as Intermediates

Summary

Treatment of aqueous or alcoholic solutions of diamides of type **2** with HCl leads to the formation of amide-acids and amide-esters of type **3** (*Scheme 1* and *Table*). It has been shown, that 2-oxazolin-5-ones of type **4** are intermediates of this selective transformation of the disubstituted terminal amide group. The selectivity of the transformation is demonstrated by the reaction sequence shown in *Scheme 3*. No selectivity has been observed in the acid-catalyzed hydrolysis of triamide **9** with a monosubstituted terminal amide group (*Scheme 4*). Hydrolysis of the optically active dipeptide derivatives (+)-(L)-**13** and (+)-(L)-**15** with HBr in nitromethane at 60–80° yields the pure enantiomer (+)-(L)-**14** and (+)-(L)-**16**, respectively (*Scheme 5*), *i.e.*, no racemization takes place under the reaction conditions.

These results show the usefulness of the dimethylamide group as a protecting group for carboxylic acids for example in the peptide synthesis.

Wie schon vor längerer Zeit berichtet worden ist [1], reagiert 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) mit Carbonsäuren schon unterhalb Raumtemperatur zu Diamiden des Typs **2** (*Schema 1*). Die glatte und nahezu quantitative Bildung von **2** wird *via* das Primäraddukt **a** und dessen Umwandlung zum Zwitterion **b** formuliert.

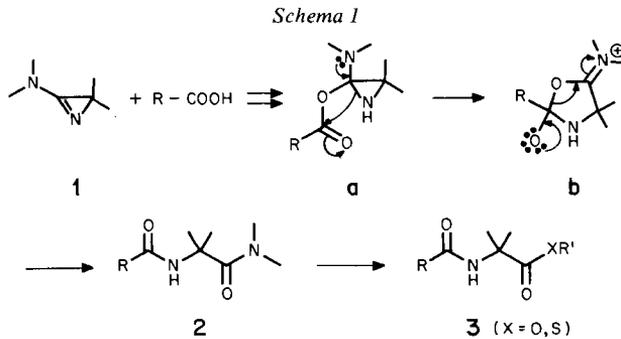
In Zusammenhang mit der Verwendung von Aminoazirinen des Typs **1** als Bausteine für die Synthese von Heterocyclen (vgl. [2] [3]) stellte sich das Problem, die terminale Amidgruppierung in Molekeln des Typs **2** selektiv in eine Ester- bzw. Thioesterfunktion unter Bildung von **3** überzuführen.

Beim Einleiten von getrocknetem HCl-Gas in eine äthanolische Lösung des aus **1** und Benzoesäure erhaltenen *N,N*-Dimethyl-2-benzoylamino-2-methyl-

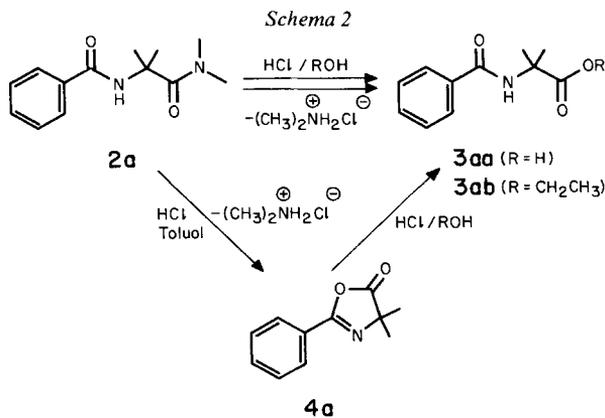
¹⁾ Zum Teil aus der Diplomarbeit von D. O., Universität Zürich 1980.

²⁾ Eine vollständige Mitteilung soll in dieser Zeitschrift erscheinen.

³⁾ Korrespondenzautor.



propionamids (**2a**) [1] erwärmt sich das Gemisch auf *ca.* 50°. Dabei bildet sich in einer Ausbeute von 96,5% 2-Benzoylamino-2-methyl-propionsäureäthylester (**3ab**, *Schema 2*)⁴⁾⁵⁾. In wässriger HCl-Lösung von **2a** entsteht die **3a** entsprechende 2-Benzoylamino-2-methyl-propionsäure (**3aa**) in 85% Ausbeute⁶⁾. In analoger Weise sind auch die Azirinaddukte **2b** und **2d-2g** in die Ester, Thioester und Carbonsäuren **3b** und **3d-3g** (*Tab.*) übergeführt worden. Die dabei erzielten Amidspaltungen verlaufen unter den gewählten Bedingungen mit guten bis sehr guten



Ausbeuten und selektiv, d.h. es wird ausschliesslich die terminale, disubstituierte Amidgruppe in die erwähnten Carboxylderivate umgewandelt.

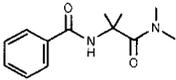
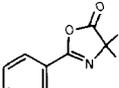
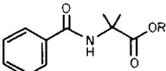
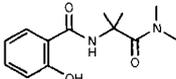
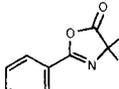
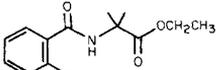
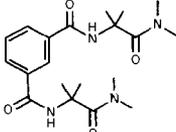
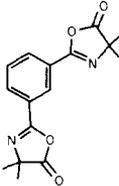
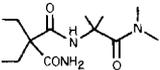
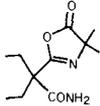
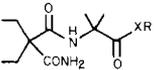
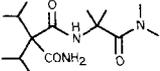
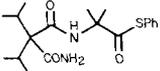
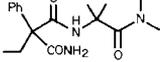
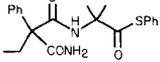
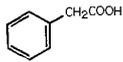
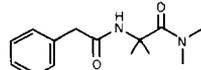
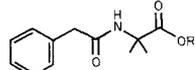
Da einfache Carbonsäuredimethylamide in äthanolischer HCl-Lösung bei Temperaturen von 30–50° stabil sind und keine Spaltung der Amidbindung erleiden, muss für die selektive Umfunktionalisierung der Di- und Triamide **2a-2g** ein spezieller Mechanismus in Betracht gezogen werden. Dabei ist die

4) Farblose Kristalle (Toluol) vom Smp. 121–121,5° [IR. (KBr): 1735 (Ester), 1630 (Amid); ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,85–7,25 (*m*, 5 arom. H), 6,87 (*br. s.*, NH), 4,22 (*qa*, OCH₂CH₃), 1,70 (*s*, (CH₃)₂C), 1,27 (*t*, OCH₂CH₃)].

5) Alle erwähnten Verbindungen ergaben korrekte C, H, N- und S-Analysen (± 0,3%).

6) Farblose Kristalle (CHCl₃) vom Smp. 200,5–201,5° [IR. (KBr): 1710 (Carbonsäure), 1630 (Amid); ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 8,0–7,25 (*m*, 5 arom. H), 1,48 (*s*, (CH₃)₂C)].

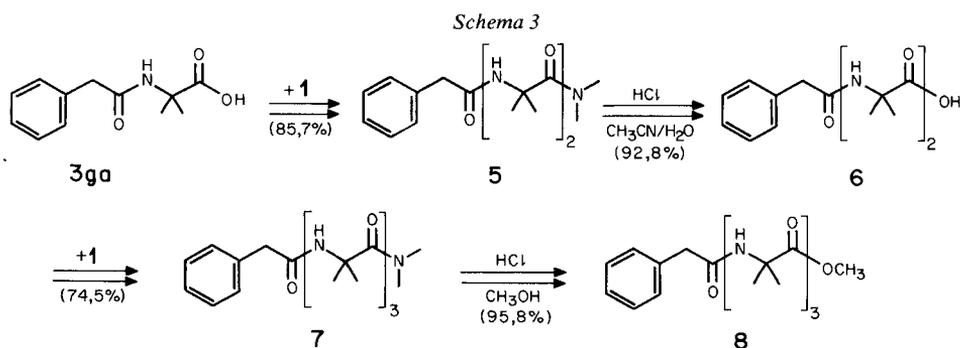
Tabelle. 2-Oxazolin-5-one sowie Carbonsäuren, Ester und Thioester durch säurekatalysierte Umsetzung von Azirinaddukten

Carbonsäure	Azirinaddukt	2-Oxazolin-5-on ^{a)}	Carbonsäuren, Ester und Thioester ^{a)}
	 2a [1]	 4a [4] (90,1%)	 3aa (R=H; 84,8%) 3ab (R=CH ₂ CH ₃ ; 96,6%)
	 2b	 4b (85,3%)	 3b (95,6%)
	 2c	 4c [5] (84,5%)	
	 2d	 4d (85,1%)	 3da (XR=OH; 85,6%) 3db (XR=OCH ₃ ; 97,5%) 3dc (XR=OCH(CH ₃) ₂ ; 88,3%) 3dd (XR=OCH ₂ Ph; 94,0%) 3de (XR=SPh; 75,0%)
	 2e		 3e (73,2%)
	 2f		 3f (80,0%)
	 2g		 3ga (R=H; 97,0%) 3gb (R=CH ₃ ; 95,6%)

a) Ausbeuten bezogen auf eingesetztes Azirinaddukt des Typs 2.

primäre Bildung eines 2-Oxazolin-5-ons vom Typ **4** (vgl. dazu [6]) durch Nachbargruppenbeteiligung der zweiten Amidfunktion und Abspaltung von Dimethylaminhydrochlorid eine naheliegende Hypothese; beim Arbeiten in nichtnucleophilen Lösungsmitteln gelingt es tatsächlich, das postulierte Zwischenprodukt zu isolieren. So wird z. B. bei der Behandlung einer Suspension des Diamids **2a** in Toluol mit HCl-Gas Dimethylaminhydrochlorid als farbloser Niederschlag gebildet, der durch Filtrieren über eine kurze Kieselgel-Säule abgetrennt wird. Aus dem Filtrat wird nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und nach Umkristallisation aus Hexan/Äther 4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (**4a**⁷), *Schema 2* und *Tab.*) in einer Ausbeute von 90% erhalten. Die 2-Oxazolin-5-one **4b-4d** werden in analoger Weise aus den Azirinaddukten **2b-2d** gewonnen. Behandlung einer äthanolischen Lösung von **4a** mit HCl-Gas bei Raumtemperatur liefert unter nucleophilem Angriff des Äthanolis am Carbonyl-C-Atom und Spaltung der O(1), C(5)-Bindung den Äthylester **3a b** (*Schema 2*) in 84,5% Ausbeute.

Einige Versuche zur Abklärung der Selektivität der säurekatalysierten Spaltung der endständigen Amidgruppe in offenkettigen Polyamiden sind in *Schema 3*

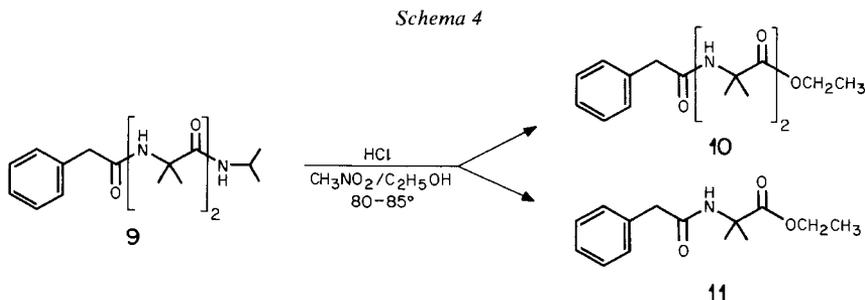


zusammengestellt. Umsetzung der Carbonsäure **3ga** mit dem Aminoazirin **1** führt in 85,7% Ausbeute zum Triamid **5**, welches in Acetonitril/Wasser 4:1 bei 30–50° mit HCl-Gas in einer Ausbeute von 92,8% die Carbonsäure **6** (= 5-Phenylacetyl-amino-3-aza-2,2,5-trimethyl-4-oxo-hexansäure) liefert. Dabei verläuft die Amidspaltung wiederum vollständig selektiv: nur die terminale, disubstituierte Amidfunktion wird hydrolysiert. Die allenfalls durch nichtselektive Amidspaltung gebildete Carbonsäure **3ga** und Phenylessigsäure treten im Reaktionsgemisch nicht auf.

Das durch erneute Umsetzung von **6** mit dem Aminoazirin **1** gebildete Tetramid **7** wird bei der Behandlung mit HCl-Gas in Methanol in sehr guter Ausbeute in den Carbonsäureester **8** (= 8-Phenylacetyl-amino-3,6-diaza-2,2,5,5,8-pentamethyl-4,7-dioxononansäure-methylester) übergeführt. Diese Versuchsreihe zeigt deutlich, dass in einem Polyamid des Typs **5** oder **7**, mit *N*-monosubstituierten nichtterminalen Amidgruppen und einer *N,N*-disubstituierten terminalen Amidgruppe letztere selektiv umfunktionalisiert werden kann.

⁷) Farblose Kristalle (Hexan/Äther) vom Smp. 30–32°; Charakterisierung durch Vergleich mit authentischem Material [4].

Es stellte sich nun die Frage nach dem Einfluss der Substitution am endständigen Amid-N-Atom sowie am sp^3 -hybridisierten C-Atom auf die Selektivität der Amidspaltung von Polyamiden des Typs **5**. Als Testmolekeln wurden das Triamid **9** sowie die Diamide **13** und **15** gewählt. Die Spaltung der endständigen *N*-monosubstituierten Amidgruppe in **9** erfolgt erst unter energischeren Bedingungen, so z. B. mit HCl-Gas in Nitromethan/Äthanol bei 80–85° (*Schema 4*). Nach 45 Min.

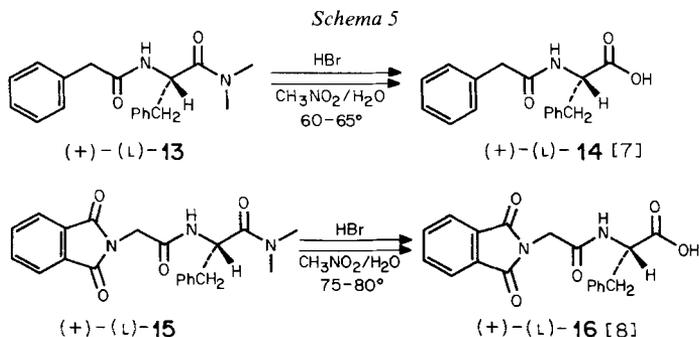


liegen noch 33% des Triamids **9** vor. Im Reaktionsgemisch werden die beiden Ester **10** und **11** in einer Gesamtausbeute von 66% und im Verhältnis von *ca.* 1:1 nachgewiesen. Dagegen ist kein Phenylessigsäureäthylester nachweisbar. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen ist somit eine über Oxazolinon-Zwischenstufen verlaufende Äthanolyse von *N*-monosubstituierten Amidgruppen möglich, dabei ist aber keinerlei Selektivität zwischen terminalen und nichtterminalen Amidgruppen zu beobachten. Das Fehlen von Phenylessigsäureäthylester zeigt, dass die direkte, d. h. nicht *via* Oxazolinone verlaufende, Äthanolyse unter den erwähnten Bedingungen nicht konkurrieren kann.

Zur Abklärung des Einflusses der Substituenten am sp^3 -C-Atom der Amidkette ist die saure Hydrolyse der Diamide (+)-(L)-**13** und (+)-(L)-**15** (*Schema 5*) mit 13proz. HBr-Lösung in mit Wasser gesättigtem Nitromethan untersucht worden. Aus (+)-(L)-**13** wird bei 60–65° nach 2,5 Std. im Bombenrohr in 50% Ausbeute *N*-Phenylacetyl-phenylalanin ((+)-(L)-**14** [7]) vom Smp. 136,8–137,2° erhalten, nach 15 Std. beträgt die Ausbeute *ca.* 75% und nach 2 Std. bei 75–80° 90%⁸⁾9). Dabei tritt wiederum nur die Hydrolyse der endständigen, *N,N*-disubstituierten Amidgruppe auf. Analoge Resultate werden bei der sauren Hydrolyse des *N*-(*N*-Phthaloyl-glycyl)-phenylalanin-dimethylamids ((+)-(L)-**15**) bei 75–80° erhalten: als einzige Carbonsäure wird (+)-(L)-**16** [8] vom Smp. 193,8–195,8° in 66% Ausbeute isoliert. Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass die Hydrolyse von (+)-(L)-**13** und (+)-(L)-**15** unter den erwähnten Bedingungen ohne Racemisierung verläuft. Die in Äthanol gemessenen $[\alpha]_D^{25}$ -Werte der isolierten Säuren **14** betragen $+ (30,3 \pm 0,2)^\circ$, was dem Wert für das reine (L)-Enantiomere entspricht ($[\alpha]_D^{25}$

⁸⁾ Die am sp^3 -C-Atom dimethylierten Polyamide **5** und **7** reagieren mit 13proz. HBr-Lösung in Nitromethan/Wasser schon bei Raumtemperatur nahezu quantitativ zu den entsprechenden Carbonsäuren.

⁹⁾ Zur Aufbereitung wurde das Reaktionsgemisch mit wässriger NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Aus der organischen Phase wurde nicht umgesetzte Ausgangsverbindung isoliert. Nach dem Ansäuern der wässrigen Phase mit HCl wurde die ausgefallene Carbonsäure abfiltriert und bis zum konstanten Drehwert aus Wasser/Äthanol umkristallisiert.



= +30,1° [7])¹⁰). Das aus der Hydrolyse des Phthaloylderivates (+)-(L)-15 erhaltene **16** weist einen $[\alpha]_D^{22}$ -Wert von $+ (78,6 \pm 0,2)^\circ$ auf, was wiederum mit demjenigen des reinen (L)-Enantiomeren übereinstimmt¹¹).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die endständige, *N,N*-disubstituierte Amidgruppe – am besten eignet sich bis jetzt die *N,N*-Dimethylamidgruppe – in Polyamiden vom Typ **2**, **5**, **7** oder **13** und **15** säurekatalysiert selektiv in Carbonsäure-, Ester- oder Thioesterfunktionen übergeführt werden kann. Zwischenprodukt dieser Reaktion ist jeweils ein 2-Oxazolin-5-on. Da bei dieser selektiven Umfunktionalisierung der *N,N*-disubstituierten terminalen Amidgruppe in optisch aktiven Diamiden keine Racemisierung beobachtet wird, eignet sich die Dimethylamidgruppe vortrefflich als Schutzgruppe für die Carboxylfunktion bei der Peptidsynthese.

Wir danken unseren analytischen und spektroskopischen Abteilungen, insbesondere Herrn *E. Vonbank* für NMR.-Spektren, Frl. *J. Ehrat* und Herrn *H. Frohofer* für IR.-Spektren, Elementaranalysen und die Bestimmung der $[\alpha]_D$ -Werte, sowie Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren. Dem Dr.-*Emil-Bindschedler-Fonds*, der Prof.-*Hans-E.-Schmid-Stiftung* und der *Hoffmann-La Roche & Co. AG* sei für die finanzielle Unterstützung gedankt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet & L. Ghosez*, *Tetrahedron* **30**, 3737 (1974).
- [2] *H. Heimgartner*, «3-Amino-2H-azirine, neue Synthone für heterocyclische Verbindungen», Habilitationsschrift Universität Zürich 1979.
- [3] *H. Heimgartner*, *Chimia* **33**, 111 (1979); *ibid.* **34**, 333 (1980).
- [4] *N. Gakis, M. Märky, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, H. Schmid & W.E. Oberhänsli*, *Helv. Chim. Acta* **59**, 2140 (1976).
- [5] *H. Humbert, G. Fuchs & D. Pirck*, *Ger. Pat.* 2.522.192, *Chem. Abstr.* **86**, P18524j (1977).
- [6] *W. Steglich*, *Fortschr. Chem. Forsch.* **12**, 77 (1969); *R. Filler & Y.S. Rao*, *Adv. Heterocycl. Chem.* **21**, 175 (1977); *C.F. Hoyng, M. McKenna & K. Novak*, *Synth. Commun.* **10**, 761 (1980).
- [7] *N. Lustig, H. Spiegelstein-Klarfeld, E. Schneider & N. Lichtenstein*, *Israel J. Chem.* **12**, 757 (1974).
- [8] *F. Weygand, W. Steglich & J. Kaelicke*, *Ger. Pat.* 1.114.200, *Chem. Abstr.* **57**, P952a (1962).
- [9] *J.C. Sheehan & G.P. Hess*, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1067 (1955).
- [10] *F.C. McKay & N.F. Albertson*, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 4686 (1957).

¹⁰) Das aus der Hydrolyse von *N*-Phenylacetyl-phenylalanin-pyrrolidid unter den gleichen Reaktionsbedingungen erhaltene (+)-(L)-**14** ist in jeder Beziehung mit dem aus (+)-(L)-**13** gewonnenen Material identisch; die Reaktion verläuft aber deutlich langsamer.

¹¹) Das Vergleichsmaterial wurde aus Phenylalanin-*t*-butylester und Phthaloylglycin mit Dicyclohexylcarbodiimid in Methylenechlorid [9] und Spaltung des *t*-Butylesters mit Essigsäure [10] hergestellt; $[\alpha]_D^{22} = + (78,5 \pm 0,2)^\circ$ in Äthanol. In [8] ist für dieselbe Verbindung ohne Angabe des Lösungsmittels (!) $[\alpha]_D^{22} = + 56,8^\circ$ angegeben.