

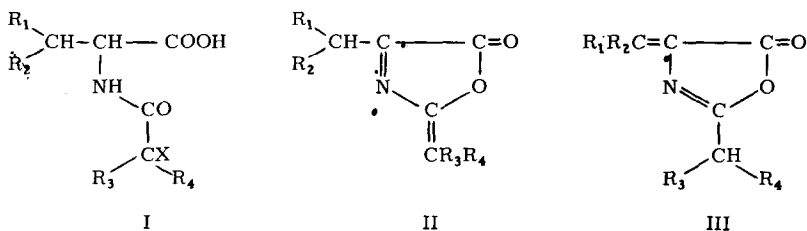
ÜBER DEN VERLAUF  
 DER BERGMANN-STERNschen AZLACTONSYNTHESE;  
 2-ALKYLIDEN-PSEUDOOXAZOLONE-(5)

Wolfgang Steglich und Rudolf Hurnaus

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule München

(Received 25 November 1965)

Bergmann und Stern fanden 1926 (1), daß N- $\alpha$ -Halogenacyl-aminosäuren (I) beim Behandeln mit wasserabspaltenden Mitteln ungesättigte Azlactone ergeben. Für den Verlauf der Reaktion wurde angenommen, daß sich zunächst 2- $[\alpha$ -Halogenalkyl]-oxazolone-(5) bilden, die dann über 2-Alkyliden-pseudooxazolone-(5) (II) in 4-Alkyliden-oxazolone-(5) (III) übergehen können:



Ob den erhaltenen Produkten die Pseudooxazolone- oder Oxazolone-Struktur zuzuschreiben ist, konnte auf chemischem Wege nicht eindeutig entschieden werden. Nur in einigen Fällen, in denen die Lage der Doppelbindungen an ihrer Konjugation mit einem im Molekül vorhandenen Phenylkern erkannt werden konnte, war eine Strukturzuordnung möglich (1, 2, 3). So enthalten alle bis heute bekannten ungesättigten Pseudooxazolone-(5), mit einer Ausnahme (4), stets in 2-Stellung einen Benzylidenrest (3).

Um die Struktur der bei der Cyclisierung von aliphatischen N- $\alpha$ -Halogenacyl-aminosäuren entstehenden ungesättigten Azlactone zu klären, wurden die Verbindungen PMR-spektroskopisch untersucht. Die Darstellung der ungesättigten Azlactone erfolgte dabei auf zwei Wegen. Einmal wurde die N- $\alpha$ -Halogenacyl-aminosäure mit Benzoesäureanhydrid und Natriumbenzoat

auf  $100^\circ$  erhitzt und das entstehende Azlacton sofort im Vak. abdestilliert (Methode A), zum anderen erfolgte der Ringschluß durch Behandeln mit  $\text{POCl}_3$ -Lutidin in Methylenechlorid bei  $-15^\circ$  (Methode B). Zur PMR-Messung wurden jeweils die Rohprodukte verwendet (5).

Als typisches Beispiel sei das PMR-Spektrum des bei der Cyclisierung von N- $\alpha$ -Brompropionyl-alanin nach Methode A erhaltenen Rohproduktes angeführt (FIG. 1).

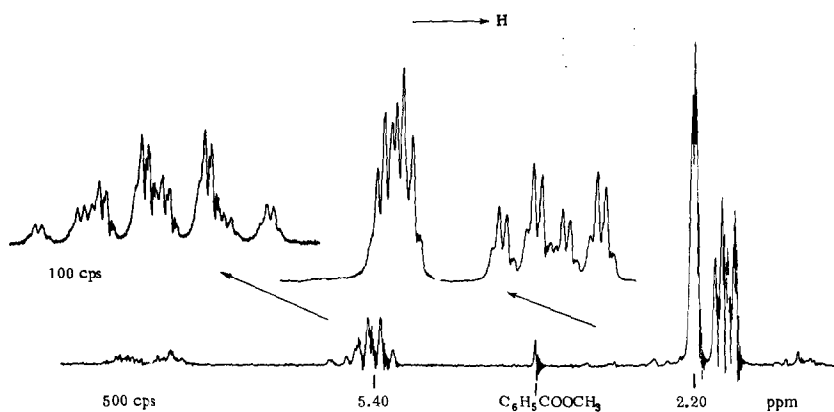
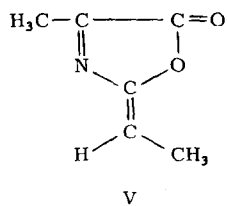
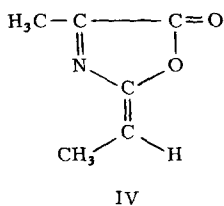


FIG. 1

Nach Lage und Aufspaltung der Signale handelt es sich dabei um ein Gemisch der beiden stereoisomeren 2-Äthyliden-4-methyl-pseudooxazolone-(5) (IV und V) (6).



Die Äthylidengruppen ergeben die beiden Dubletts im Methylbereich ( $\delta = 1.86$  und  $1.95$ ,  $J \approx 7.6$  Hz) und zwei überlagerte Vinylquartetts bei

$\delta = 5.40$  und  $5.45$ . Die 4-ständigen Methylgruppen liefern ein verbreitertes Signal bei  $\delta = 2.20$ .

Interessanterweise zeigen die Signale eine deutliche Feinstruktur. Bei höherer Auflösung werden die Dubletts bei  $\delta = 1.86$  und  $1.95$  jeweils in zwei Quartetts aufgespalten ( $J = 1.00 \pm 0.03$  und  $0.87 \pm 0.03$  Hz), eine analoge Strukturierung findet man bei den Vinylquartetts ( $J \sim 0.85$  Hz). Das Signal bei  $\delta = 2.20$  erweist sich als Überlagerung von zwei Pentetts ( $\delta = 2.19$  und  $2.21$ ). Die Aufspaltungen sind nur mit einer Fernkopplung zwischen den Protonen der 4-Methylgruppe und den Äthylidenprotonen zu erklären. Unseres Wissens sind ähnlich große Fernkopplungen vom 'Allyl'- und 'Homallyl'-Typ über 6 und 7 Bindungen bisher noch nicht beobachtet worden (vgl. z.B. 7). Auf die Abhängigkeit der Kopplungskonstanten von der räumlichen Lage und der Art der Substituenten soll in einer weiteren Veröffentlichung näher eingegangen werden.

Bei allen von uns dargestellten 2-Äthyliden- und 2-Chlormethylen-4-alkylpseudooxazolonen-(5) zeigt immer dasjenige Stereoisomere einen stärker entschirmten 4-Alkylrest, dessen Vinylproton bei niedrigerer Feldstärke erscheint. Da eine Entschirmung des 4-Alkylrestes bei einer *cis*-Stellung der Substituenten an den Enden des konjugierten Systems größer sein sollte, kann dem Stereoisomeren mit dem Vinylquartett bei  $\delta = 5.45$  die Struktur IV zugeordnet werden. Die im Vergleich zu V stärkere Entschirmung der Äthyliden-Methylgruppe und die etwas kleinere Konstante für die  $\text{CH}_3\text{-CH}_3$ -Fernkopplung (8) sprechen ebenfalls für Struktur IV.

Tabelle I gibt einen Überblick über die Zusammensetzung der bei der Cyclisierung einer Reihe weiterer N- $\alpha$ -Halogenacyl-aminosäuren erhaltenen Rohprodukte.

Aus der Tabelle folgt als wichtigstes Ergebnis, daß bei der Cyclisierung von aliphatischen N- $\alpha$ -Halogenacyl-aminosäuren überwiegend 2-Alkylidenpseudooxazolone-(5) (II) gebildet werden.

Besonders hoch ist der Pseudooxazolanteil bei Anwendung von Methode A. Mit Ausnahme von N-Chloracetyl- $\alpha$ -aminobuttersäure (Ib) und -valin (Ic) ergeben alle anderen untersuchten N- $\alpha$ -Halogenacyl-aminosäuren fast ausschließlich Pseudooxazolone. Wahrscheinlich wird eine mögliche Umlagerung dadurch vermieden, daß das Pseudooxazolone sofort aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird.

TABELLE 1

I a)		Methode	II (%) b)	III (%)
a	$R_1, R_2 = H,$	A	100 c)	-
	$R_3, R_4 = H$	B	100 c)	-
b	$R_1 = CH_3, R_2 = H,$	A	18	82
	$R_3, R_4 = H$	B	-	100
c	$R_1, R_2 = CH_3,$	A	-	100
	$R_3, R_4 = H$	B	100 d)	100 e)
d	$R_1 = CH(CH_3)_2, R_2 = H,$	A	100 c)	-
	$R_3, R_4 = H$	B	100 c)	-
e	$R_1, R_2 = H,$	A	92 (63 : 37)	8
	$R_3 = CH_3, R_4 = H$	B	100 (57 : 43)	-
f	$R_1 = CH_3, R_2 = H,$	A	85 (58 : 42)	15
	$R_3 = CH_3, R_4 = H$	B	80 f)	20 f)
g	$R_1, R_2 = CH_3,$	A	90 (65 : 35)	10
	$R_3 = CH_3, R_4 = H$	B	-	100
h	$R_1 = CH(CH_3)_2, R_2 = H,$	A	100	-
	$R_3 = CH_3, R_4 = H$	B	100	-
i	$R_1, R_2 = H,$	A	100	-
	$R_3, R_4 = CH_3$	B	100	-
j	$R_1 = CH_3, R_2 = H,$	A	99	1
	$R_3, R_4 = CH_3$	B	~ 50 g)	~ 50 g)
k	$R_1, R_2 = CH_3,$	A	100	-
	$R_3, R_4 = CH_3$	B	~ 40 g)	~ 60 g)
l	$R_1 = CH(CH_3)_2, R_2 = H,$ $R_3, R_4 = CH_3$	A	100	-

a) Ia - d: X = Cl; Ie - j: X = Br. b) % bedeutet den Gehalt des rohen Cyclisierungsproduktes an II bzw. III. In Klammern ist das Verhältnis der Stereoisomeren angegeben (trans : cis). Die Werte wurden aus den integrierten Protonensignalen bestimmt. c) Neben viel polymeren Produkten. d) Nach 2 Stunden bei  $-5^\circ$ . e) Nach 12 Stdn. bei  $25^\circ$ . f) Nur annähernd abgeschätzt; nach Dest. im Vak. betrug das Verhältnis 60% II und 40% III. g) Nur annähernd abgeschätzt.

Die nach Methode B erhaltenen Produkte lassen dagegen eine größere Abhängigkeit von der Struktur der eingesetzten N-Äcyl-aminosäure erkennen. Durch die längere Einwirkung des basischen Reaktionsmediums kann sich in diesem Fall das thermodynamisch stabilere Isomere oder ein Gleichgewicht beider Formen ausbilden. So ergibt N-Chloracetyl-valin nach 2 Stunden bei  $-5^{\circ}$  das Pseudooxazolone IIc, während unter etwas schärferen Reaktionsbedingungen (12 Stdn. bei  $25^{\circ}$ ) das Oxazolone IIIc erhalten wird. In den meisten Fällen entsteht bevorzugt dasjenige Isomere, dessen Doppelbindungssystem durch die meisten Methylgruppen stabilisiert werden kann. So ergeben die N- $\alpha$ -Halogenacyl-Derivate des Alanins (Ia, Ie, Ii) stets Pseudooxazolone, während bei der  $\alpha$ -Aminobuttersäure die Stabilisierung der Oxazoloneform durch die Methylgruppe entweder zu Gemischen (If, Ij) oder zum reinen Oxazolone (Ic) führt. Noch deutlicher ist dieser Effekt bei den N- $\alpha$ -Halogenacyl-Derivaten des Valins. Hier muß das Pseudooxazolone durch zwei Methylgruppen stabilisiert werden (IIk), um in nennenswerter Menge entstehen zu können. Daß neben der Stabilisierung durch Alkylreste auch noch andere Faktoren bei der Isomerisierung der Pseudooxazolone eine Rolle spielen, wird am Beispiel des Leucins deutlich. Die Cyclisierung ergibt hier in allen untersuchten Fällen (Id, Ih, Il) ausschließlich die Pseudooxazoloneform. Vielleicht ist in diesem Fall die Isomerisierung des Pseudooxazolons durch eine sterische Hinderung des Angriffs der Base auf die 4-Methylengruppe erschwert.

Bei der Cyclisierung von N- $\alpha$ -Brompropionyl-aminosäuren wird stets dasjenige Pseudooxazolone bevorzugt gebildet, dessen Äthyliden-Methylgruppe in trans-Stellung zum 4-Alkylrest steht.

Die erhaltenen 2-Alkyliden-pseudooxazolone-(5) stellen in den meisten Fällen stechend riechende Flüssigkeiten dar, die sich beim Stehen mehr oder weniger schnell zersetzen, oft unter Bildung harzartiger Polymerer. Das schon von Bergmann und Stern (1) erhaltene 2-Äthyliden-4-methyl-pseudooxazolone-(5) ist relativ beständig und kann durch Destillation i. Vak. in analysenreiner Form erhalten werden.

Herrn Prof. Dr. F. Weygand danken wir für die freundliche Unterstützung der Arbeit, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Stipendium und eine Sachbeihilfe.

Frl. E. Durchholz sei für die Aufnahme der PMR-Spektren gedankt.

## LITERATUR

- 1) M. Bergmann und F. Stern, Liebigs Ann.Chem. 448, 20 (1926).
- 2) J.C. Sheehan und W.E. Duggins, J.Amer.chem.Soc. 72, 2475 (1950).
- 3) J.A. King und F.H. McMillan, ibid. 72, 833 (1950); J.W. Cornforth, in The Chemistry of Penicillin, Princeton University Press 1949, S. 738, 793; O.W. Kildischewa, M.G. Linkowa und I.L. Knunjanz, Nachr. Akad. Wissensch. UdSSR, Abt. chem.Wiss. (russ.) 1957, 719; R. Filler und E.J. Piasek, J.org.Chem. 29, 2205 (1964).
- 4) E. Zbiral, E.L. Menard und J.M. Müller, Helv.chim.Acta 48, 404 (1965).
- 5) Alle PMR-Spektren wurden mit einem Varian-A-60-Gerät in Substanz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm gegen Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$ ) angegeben, die Kopplungskonstanten in Hz.
- 6) Schwache Signale bei  $\delta = 1.18$  (Triplett,  $J = 7.6$  Hz), 2.52 (breites Quartett,  $J = 7.6$  Hz), 5.82 und 5.87 (jeweils Quartetts,  $J \sim 0.8$  Hz) lassen die Anwesenheit geringer Mengen von 2-Äthyl-4-methylen-oxazol-(5) erkennen.
- 7) S. Sternhell, Rev. Pure and Appl. Chem. 14, 15 (1964).
- 8) z.B. Ref. 7), S. 18 und 21; Bhacca und Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden-Day 1964, S. 108, 110.