

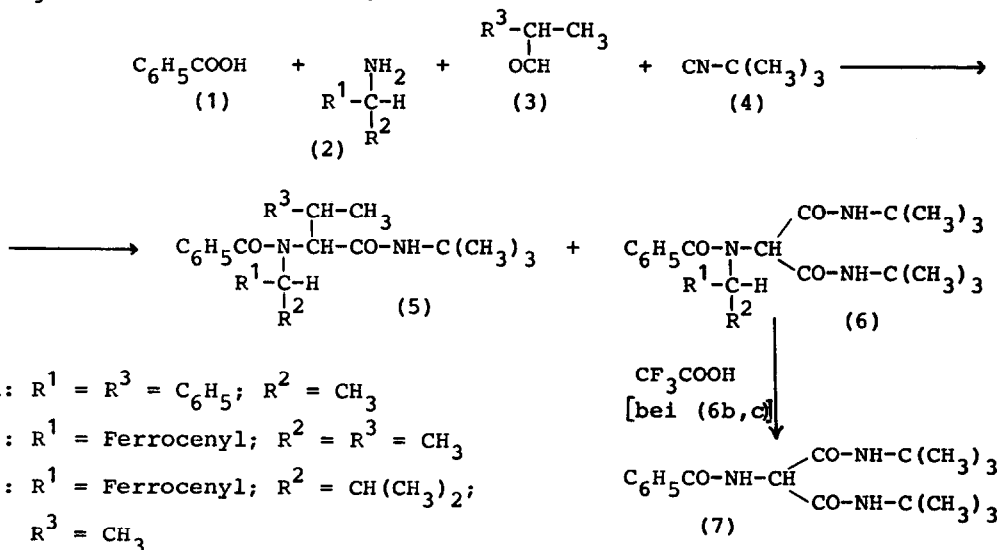
DIE BILDUNG VON AMINOMALONSÄURE-DERIVATEN ALS  
NEBENREAKTION VON VIERKOMPONENTEN-KONDENSATIONEN (4CC) UND  
DIE RÖNTGENOGRAPHISCHE ERMITTLUNG DER STRUKTUR EINES VERTRETERS

Alfred Gieren<sup>+</sup> und Bernhard Dederer,  
Max-Planck-Institut für Biochemie, Abteilung für Struktur-  
forschung I, 8033 Martinsried

Gudrun George, Dieter Marquarding und Ivar Ugi,  
Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität,  
8000 München 2, Arcisstr. 21

(Received in Germany 14 February 1977; received in UK for publication 18 March 1977)

Bei Versuchen, Vierkomponenten-Kondensationen (4CC)<sup>1</sup> in extrem verdünnter methanolischer Lösung durchzuführen, konnten Produkte (6) isoliert werden, die sich von Aminomalonsäure ableiten (s. unten). Mit zunehmender Verdünnung und Reaktionsdauer nimmt die Ausbeute des erwarteten 4CC-Produktes (5) im allgemeinen ab, während die des Nebenproduktes (6) ansteigt, dessen Bildung aufgrund des Mechanismus der 4CC nicht vorhersehbar war. Das 4CC-Produkt (5c) entsteht bei hinreichender Verdünnung nicht mehr; es kann nur (6c) und sein Folgeprodukt (7) isoliert werden, das sich auch aus (6b) bei Behandlung (1 h, 20°) mit Tri-  
fluoressigsäure darstellen läßt<sup>2</sup>.



Es ist bemerkenswert, daß die 4CC-Nebenprodukte (6) in Abwesenheit der Aldehydkomponente (3) nicht gebildet werden, obwohl sie deren Bestandteile nicht enthalten.

Für die Röntgenstrukturanalyse wurden aus Petroläther (60 - 80°) gewonnene orthorhombische Kristalle mit prismatischem Habitus verwendet. Die Raumgruppe ist  $P2_12_12_1$ :  $a = 18,09_2$ ,  $b = 8,56_5$ ,  $c = 16,68_0$  Å;  $D_{\text{exp}} = 1,12_7$  g·cm<sup>-3</sup>;  $Z = 4$ ;  $D_{\text{ber}} = 1,12_4$  g·cm<sup>-3</sup>. Auf einem automatischen Einkristall-Diffraktometer wurden mit Cu K $\alpha$ -Strahlung 2719 unabhängige Reflexe bis zu einem maximalen  $\theta$ -Wert von 70° vermessen (5-Wert-Messung,  $\theta/2\theta$ -Abtastung); 1191 Reflexe waren unbeobachtet ( $I \leq 2\sigma_I$ ).

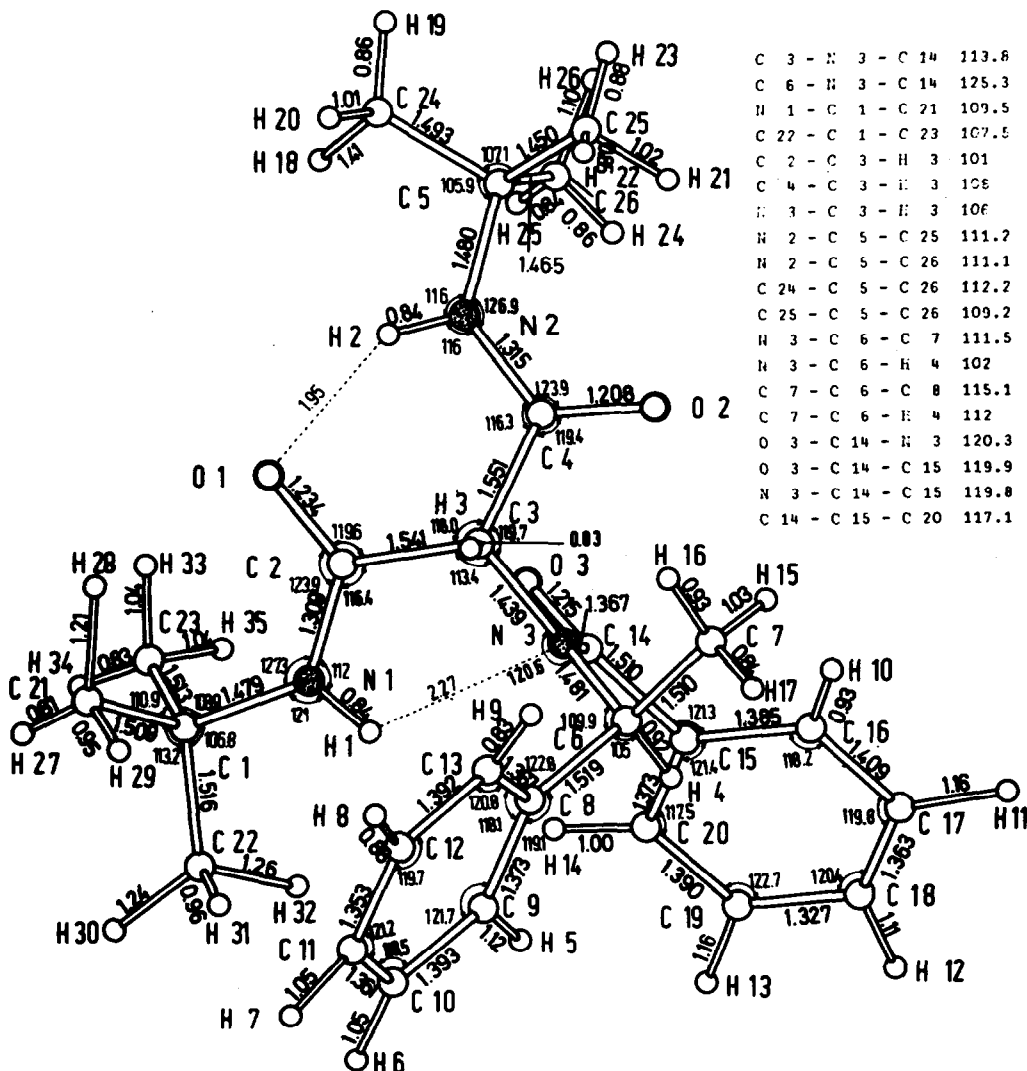
Die Lösung der Struktur erfolgte mit direkten Methoden. Eine E-Fourier-Synthese mit 299 phasierten Reflexen bildete sogleich alle C, N und O-Atome ab. Die Verfeinerung der Struktur wurde nach der Methode der kleinsten Quadrate zunächst mit isotropen, dann anisotropen Temperaturparametern bis zu einem R-Wert von 8,6% durchgeführt. Eine in diesem Stadium berechnete Differenz-Fourier-Synthese erlaubte die Lokalisierung der H-Atome. Unter Einbeziehung der H-Atome mit isotropen Temperaturparametern in die Verfeinerung konvergierte der R-Wert bei 5,9% für die beobachteten Reflexe.

Die Röntgenstrukturanalyse ergab für (6a) die Struktur eines (S)-N,N'-Di-tert.-butyl-2-[N-(1-phenyläthyl)benzamido]malonamids. - Die S-Konfiguration ist vorgegeben durch die eingesetzte Aminkomponente. - Das Molekül enthält drei Säureamidgruppierungen (s. Abb.). Die Konfiguration der Amidbindungen im Malonamidteil des Moleküls (N1-C2 und N2-C4) entspricht derjenigen der Säureamidbindung in Peptiden, bei denen auch eine trans-Anordnung des Carbonyl-Sauerstoffs und des Wasserstoffs am Stickstoff vorliegt. An der dritten Amidbindung C14-N3 nehmen der Carbonyl-Sauerstoff O3 und der  $\alpha$ -Phenyläthylrest eine trans-Stellung zueinander ein.

Die Konformation des Moleküls wird durch zwei innermolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiert. Eine dieser H-Brücken wird zwischen einem N-H-Wasserstoff (H2) als Donor und einem Carbonyl-Sauerstoff (O1) als Akzeptor ausgebildet und ergibt einen innermolekularen Sechsring. Auch der zweite N-H-Wasserstoff (H1) bildet eine H-Brücke, jedoch nicht zu einem Carbonyl-Sauerstoff, sondern in ungewöhnlicher Weise zu einem Amidstickstoff (N3) als Akzeptor, wobei ein innermolekularer Fünfring entsteht.

Die von N3 ausgehenden Bindungen N3-C14 und N3-C3 sind bemerkenswert, denn die partielle Doppelbindung N3-C14 ist mit 1,367 Å signifikant länger als die analogen Bindungen N1-C2 mit 1,309 Å und C4-N2 mit 1,315 Å. Die Einfachbindung N3-C3 des Typs  $sp^2-sp^3$  ist dagegen mit 1,439 Å signifikant kürzer als die praktisch gleich langen Bindungen N3-C6: 1,481 Å, N2-C5: 1,480 Å und N1-C1: 1,479 Å. Hieraus läßt sich schließen, daß das freie Elektronenpaar an N3 weniger delokalisiert ist als an N1 und N2. Durch die zweifache C=O-Substitution an C3 wird

induktiv Elektronendichte in die Bindung N3-C3 gezogen, wodurch in der Amidresonanz das Gewicht der ionischen Grenzstruktur verringert wird. Die Folge davon ist eine Verkürzung der N3-C3-Bindung und eine Verlängerung der N3-C14-Bindung, sowie eine Erhöhung der Basizität und eine Verstärkung der Protonenakzeptor-Eigenschaften von N3. Auch die C=O-Abstände sind unterschiedlich lang. Erwartungsgemäß ist die als H-Akzeptor fungierende C=O-Bindung (C2-O1: 1,234 Å) länger als die beiden anderen C=O-Bindungen (C4-O2: 1,208 Å; C14-O3: 1,215 Å).



Molekülstruktur des (S)-N,N'-Di-tert.-butyl-2-[N-(1-phenyläthyl)benzamido]malonamids (6a). Die Standardabweichungen der angegebenen Bindungslängen und -winkel betragen im Mittel 0,005 Å (C-H: 0,04 Å) bzw. 0,3°.

Darstellung von (S)-N,N'-Di-tert.-butyl-2-[N-(1-phenyläthyl)benzamido]malonamid (6a):

In eine Lösung von 1,21 g (10 mMol) (S)- $\alpha$ -Phenyläthylamin (2a), 1,34 g (10 mMol) Hydratropaaldehyd (3a) und 1,22 g (10 mMol) Benzoesäure (1) in 350 ml Methanol tropft man bei 0° unter Rühren 1,14 ml (10 mMol) tert.-Butylisocyanid (4) und läßt 24 h bei 0° stehen. Zur Aufarbeitung versetzt man mit Wasser, schüttelt mit Chloroform aus, wäscht die organische Phase mit 1 N Salzsäure und 1 N Natronlauge, trocknet mit Natriumsulfat und engt i. Vak. ein. Aus dem Rückstand werden durch Chromatographie (Kieselgel 60, Merck/Darmstadt, Petroläther (60 - 80°) - Essigester 3 : 1 als Laufmittel) 0,20 g (6a) von den 4CC-Produkten (5a) abgetrennt.

Formel Nr.	Fp.	m/e (MG)	$[\alpha]_D^{20}$ (CH <sub>3</sub> OH)	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ; TMS: 0 ppm)					
				$\delta$ [ppm] (Multiplizität; J [Hz])					
				C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO-CH-CO	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> CH	R <sup>2</sup>	PhCO	R <sup>1</sup>
(6a)-(S)	142°	437 (437,6)	-30,5°	1,11 (s) 1,37 (s)	4,09 (s)	5,18 (q; 7,2)	1,62 (d; 7,2)	7,28;	7,5
(6b)-(R)	150°	545 (545,5)	-184°	1,20 (s) 1,37 (s)	~4,1	4,90 (q; 7,0)	1,57 (d; 7,0)	7,15 (s)	4,02 ~4,2
(6c) (rac.)	168°	573 (573,6)	rac.	1,26 (s) 1,37 (s)	4,60 (s)	4,83 (d; 9,0)	0,8-1,2 (m) 1,7-2,2 (m)	7,5 (s)	4,04 ~4,2
(7)	208°	--- (333,4)	0°	1,35 (s)	4,88 (d; 5,0)	---	---	7,1- 7,8	---

Tabelle physikalischer Daten der Aminomalonsäure-Derivate (6) und (7)

Die bei der TUM beschäftigten Verfasser danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Förderung der Untersuchungen.

LITERATUR

- a) I. Ugi und G. Kaufhold, Liebigs Ann. Chem. 709, 11 (1967)
  - b) G. Gokel, G. Lüdke und I. Ugi, in I. Ugi (Hrsg.): "Isonitrile Chemistry". Academic Press, New York und London 1971, Kapitel 8
- a) D. Marquarding, P. Hoffmann, H. Heitzer und I. Ugi, J. Amer. Chem. Soc. 92, 1969 (1970)
  - b) R. Urban, G. Eberle, D. Marquarding, D. Rehn, H. Rehn und I. Ugi, Angew. Chem. 88, 644 (1976); Angew. Chem. Internat. Edit. 15, 627 (1976)