

3-DIMETHYLAMINO-2,2-DIMETHYL-2H-AZIRIN ALS Aib-AEQUIVALENT BEI HETEROCYCLEN-
 SYNTHESSEN; SYNTHESE VON 6-, 9-, 12- UND 15-GLIEDRIGEN RINGEN

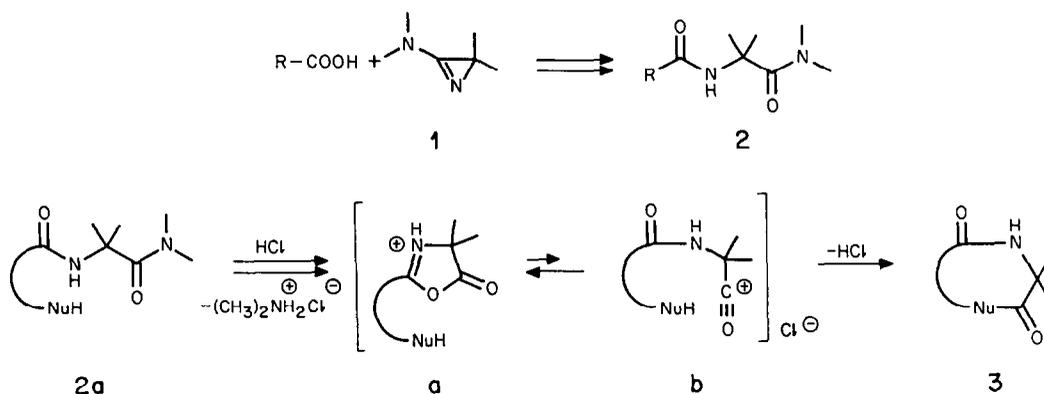
Daniel Obrecht ¹⁾ und Heinz Heimgartner ^{*}

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

Summary. The cyclization reaction of the dimethylamides 2b, 5, 6 and 7, resulting from the reaction of mandelic acid with the aminoazirine 1, yields the 6-, 9-, 12- and 15-membered cyclic depsipeptides 10 - 13, respectively.

Vor längerer Zeit haben wir gezeigt, dass bei der Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit Carbonsäuren schon bei Temperaturen um 0°C Diamide des Typs 2 (Schema 1) in sehr guten Ausbeuten gebildet werden ²⁾. Bei dieser Reaktion wird die eingesetzte Carbonsäure unter sehr milden Bedingungen um eine Aminoisobuttersäure (Aib)-Einheit mit einer Dimethylamidgruppe verlängert.

Schema 1



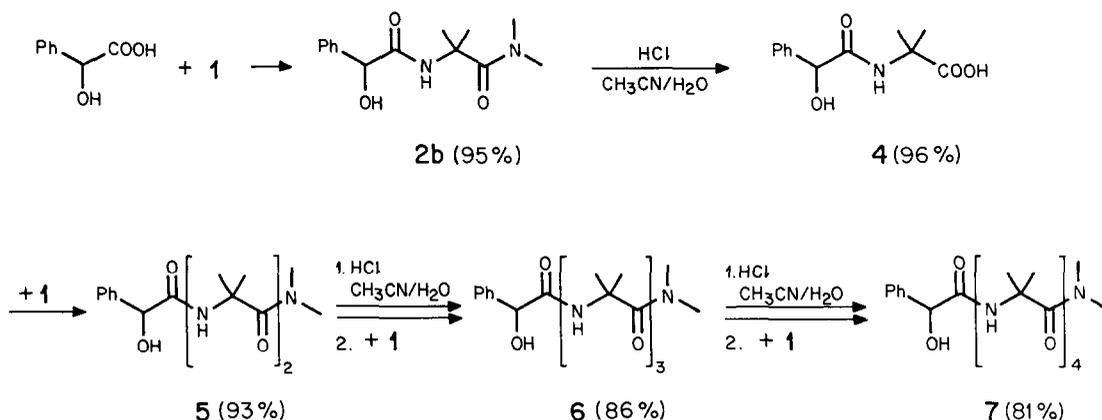
Im Zusammenhang mit der Verwendung von Aminoazirinen in der Heterocyclensynthese (vgl. dazu ³⁾) haben wir auch bifunktionelle Carbonsäuren mit 1 umgesetzt. Bemerkenswert ist, dass Hydroxy- und gewisse Aminocarbonsäuren in ungeschützter Form in die Reaktion eingesetzt werden können. Eine Reihe der resultierenden Amide vom Typ 2a gehen unter sauren Bedingungen einen Ringschluss zu den Heterocyclen 3 (Schema 1) ein. Der Mechanismus dieser Reaktion führt primär zur Bildung eines 2-Oxazolin-5-ons vom Typ a ⁴⁾. Unter den sauren Reaktionsbedin-

gungen könnte dieses im Gleichgewicht mit dem Acylkation b stehen, welches dann den Ringschluss zu 3 eingeht.

Im folgenden ist eine als Modellreaktion durchgeführte Sequenz von Kettenverlängerungs- und Cyclisierungsschritten zu den Heterocyclen 10 - 13, d.h. zu Verbindungen vom Typ der cyclischen Depsipeptide ⁵⁾ (vgl. auch ⁶⁾), wiedergegeben.

Die Umsetzung von (+)-Mandelsäure mit 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) in Acetonitril bei Raumtemperatur führte zum Diamid 2b (Schema 2), welches in 95% Ausbeute isoliert worden ist ⁷⁾. Durch die schon in einer früher erschienenen Arbeit ⁸⁾ beschriebene, selektive Umfunktionalisierung wurde die terminale Dimethylamidgruppe zur Carbonsäure 4 hydrolysiert, d.h. via die beiden Reaktionsschritte wird die Hydroxycarbonsäure mit einer Aib-Einheit kondensiert. Wie die Ausbeute von 96% beweist, wird bei der Hydrolyse unter den gewählten Bedingungen ausschliesslich die endständige Amidgruppe gespalten.

Schema 2

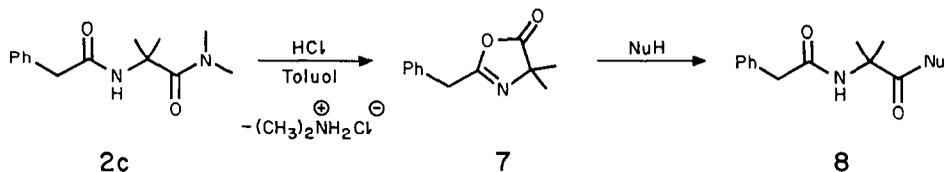


Erneute Umsetzung der Carbonsäure 4 mit dem Aminoazirin 1 lieferte das Triamid 5, welches via säurekatalysierte Hydrolyse und erneute Reaktion mit 1 das Tetraamid 6 und nach Wiederholung der Sequenz das Pentaamid 7 in den in Schema 2 angegebenen Ausbeuten ergab.

Wie in Kontrollversuchen gezeigt werden konnte, tritt bei der selektiven Hydrolyse der Dimethylamidgruppe als Zwischenprodukt jeweils ein 2-Oxazolin-5-on auf, was das Auftreten einer IR-Absorptionsbande im Bereiche von 1820 cm⁻¹ erklärt. In einer Reihe von Versuchen mit andern Diamiden des Typs 2, z.B. mit dem aus Phenyllessigsäure und 1 erhaltenen 2c (Schema 3), konnten die als Zwischenprodukte postulierten 2-Oxazolin-5-one des Typs 8 isoliert werden ⁴⁾⁸⁾. In Gegenwart von Nucleophilen wie Alkohole oder Thiole setzen sich letztere in situ

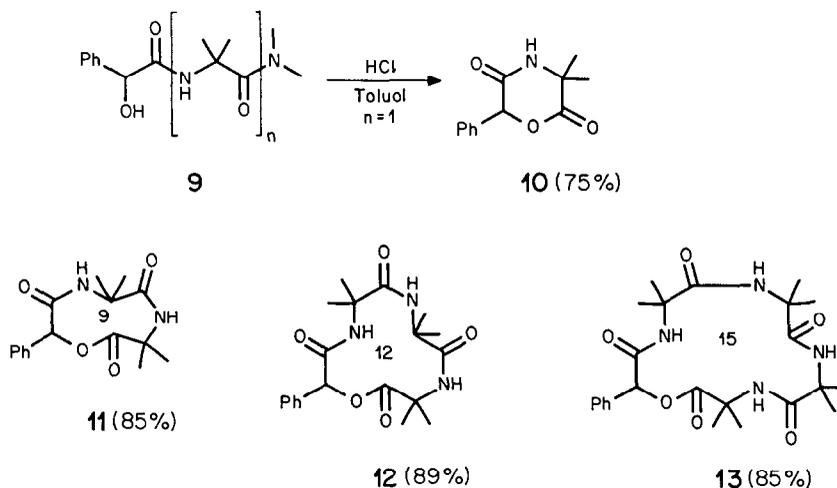
zu den Verbindungen 9 um.

Schema 3



Die Polyamide 2b, 5, 6 und 7 sind alle auf die gleiche Art cyclisiert worden: Durch die Suspension der Amide in abs. Toluol wurde bei etwa 90°C während 5 min ein kräftiger Strom von getrocknetem HCl-Gas geleitet, wobei eine klare Lösung entstand. Danach wurde überschüssiges HCl mit Stickstoff aus der Lösung geblasen, das Lösungsmittel abgedampft und Dimethylaminohydrochlorid durch Zugabe von Tetrahydrofuran ausgefällt. Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels lieferte die Heterocyklen 10 - 13 als Lacke oder Festkörper, die nach Umlösen oder Umkristallisation in den in Schema 4 angegebenen Ausbeuten in analysenreiner Form erhalten wurden.

Schema 4



Die Strukturen der Verbindungen 10 - 13 wurden mit Hilfe der spektralen Daten bestimmt, wobei letztere mit den Daten der entsprechenden Ausgangsverbindungen sowie denjenigen der durch Hydrolyse erhaltenen Carbonsäuren verglichen wurden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist die chemische Verschiebung des benzylichen Protons im Bereich von 5,9-5,6 ppm charakteristisch ⁹⁾; im IR-Spektrum ist die Absorption der Lacton-Carbonylgruppe bei $1735\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$ typisch (vgl. z.B. ⁶⁾).

Bei der mit überraschend guten Ausbeuten verlaufenden Ringschlussreaktion zu den Heterocyklen 10 - 13 ist bemerkenswert, dass dabei die Lacton-Bindung geknüpft wird, während in üblichen Synthesen cyclischer Depsipeptide beim Ring-

schluss die Lactambindung gebildet wird ⁵⁾.

Mit der hier erwähnten Methode sind eine Reihe weiterer cyclischer Depsipeptide synthetisiert worden ¹⁾. Darüber, sowie über ein modifiziertes Verfahren zur Synthese cyclischer Peptide, soll in Kürze berichtet werden.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Hauses für Spektren und Analysen, sowie dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für finanzielle Unterstützung.

Literatur und Anmerkungen

- 1 D. Obrecht, Teil der geplanten Dissertation, Universität Zürich.
- 2 P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet & L. Ghosez, *Tetrahedron* **30**, 3737 (1974).
- 3 H. Heimgartner, *Israel J. Chem.* **21**, 151 (1981); *Chimia* **33**, 111 (1979); *Chimia* **34**, 333 (1980).
- 4 D. Obrecht & H. Heimgartner, *Chimia* **36**, 78 (1982).
- 5 H.A. James, MTP International Review of Science, Organic Chemistry Series One, Vol. 6, Amino Acids, Peptides and Related Compounds (D.H. Hey and D.I. John, editors), Butterworths, London 1973, S. 213;
Yu.A. Ovchinnikov & V.T. Ivanov, MTP International Review of Science, Organic Chemistry Series Two, Vol. 6, Amino Acids, Peptides and Related Compounds (H.N. Rydon, editor), Butterworths, London 1976, S. 219.
- 6 E. Schröder & K. Lübke, *Experientia* **19**, 57 (1963).
- 7 Alle beschriebenen Verbindungen wiesen korrekte Elementaranalysen für C, H und N ($\pm 0,3\%$) auf. Die Strukturen wurden mittels IR-, ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und Massenspektren bestimmt.
- 8 D. Obrecht & H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **64**, 482 (1981).
- 9 In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren erscheinen die Methylgruppen und das benzy-lische Proton von 12 und 13 als breite Signale, was mit einem flexiblen Ring-system in Einklang steht, während die scharfen Signale für die Verbindungen 10 und 11 eine relativ starre Konformation erklären. Betrachtungen an Drei-ding-Modellen bestätigen diese Interpretation.
In den offenkettigen Dimethylamiden 2b und 5 - 7, sowie den entsprechenden Carbonsäuren, erscheint das benzy-lische Proton jeweils als scharfes Signal; in den Carbonsäuren absorbiert das Proton im Bereiche von 5,0-4,8 ppm.

(Received in Germany 9 February 1982)