

UMWANDLUNG VON  $\alpha$ -AMINOSÄUREN IN  $\alpha$ -DIKETONE ÜBER OXAZOLIN-  
ZWISCHENSTUFEN

Joachim Leyendecker, Ulrich Niewöhner und Wolfgang Steglich\*

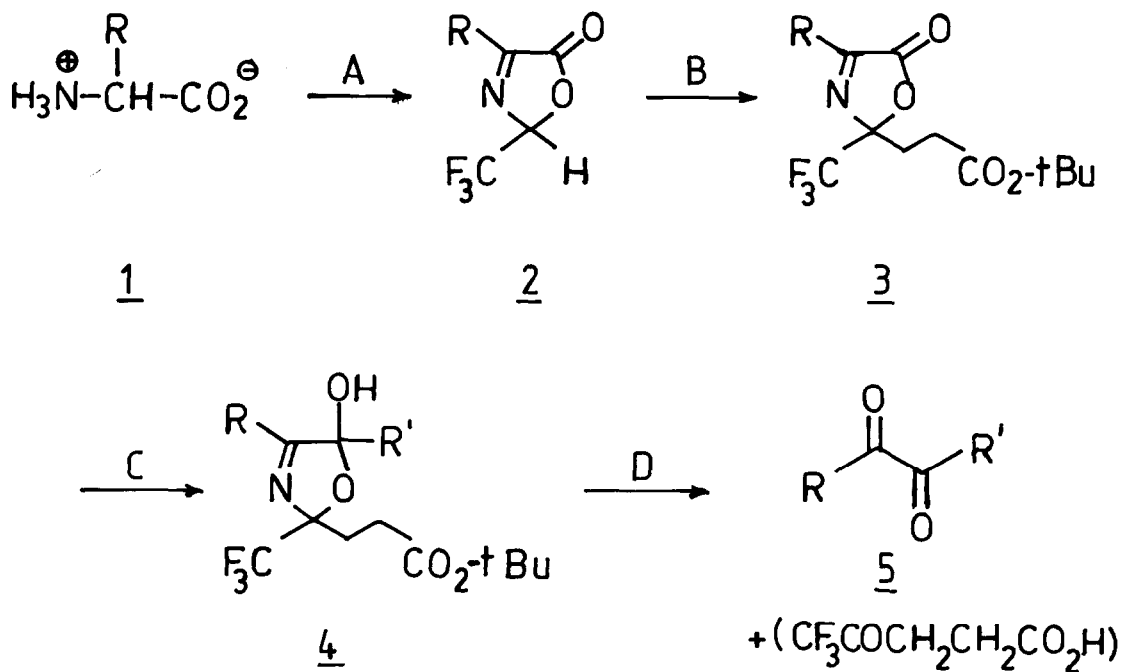
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53 Bonn, Deutschland

Abstract: A four step sequence for the conversion of  $\alpha$ -amino acids into  $\alpha$ -diketones under mild conditions is described.

Methoden zum gezielten Aufbau von  $\alpha$ -Diketonen unter gleichzeitiger C-C-Verknüpfung sind von präparativem Interesse. Dabei kann entweder die Bindung zwischen beiden Carbonylgruppen geknüpft werden<sup>1</sup> oder die Reaktion erfolgt zwischen einem geeignet geschützten  $\alpha$ -Ketosäure-Derivat und einem Metallorganyl. Das bisher einzige bekannte Beispiel für den zweiten Weg ist die Methode von Ghosez<sup>2</sup>, bei der  $\alpha$ -Cyanoenamine mit metallorganischen Reagenzien umgesetzt werden.

Wir beschreiben nun ein neues Verfahren, das von  $\alpha$ -Aminosäuren 1 ausgeht. Diese werden zunächst durch Erhitzen mit Trifluoressigsäureanhydrid in 80-90% Ausbeute in 2-Trifluormethyl-3-oxazolin-5-one 2 übergeführt<sup>3</sup>. Beim Ornithin und Lysin wird dabei gleichzeitig die  $\omega$ -Aminogruppe trifluoracetyliert. Zur Entfernung des aciden Protons in 2-Stellung wird dann basenkatalysiert Acrylsäure-*tert*-butylester addiert (1 Moläquiv.  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^\circ \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 12 h), wobei in ca. 80% Ausbeute die Oxazolinone 3 erhalten werden<sup>4</sup>. Diese liefern mit Grignard-Verbindungen oder Lithiumorganylen (1.5 Moläquiv., THF,  $0^\circ \rightarrow 25^\circ\text{C}$ ) unter ausschließlichem Angriff auf die Lacton-Carbonylgruppe Hemiacetale 4<sup>5</sup>, die sich mit Ameisensäure ( $25^\circ\text{C}$ , 12 h) glatt in  $\alpha$ -Diketone 5 und 4,4,4-Trifluorlävulinsäure spalten lassen. Da sich letztere durch Ausschütteln mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung leicht entfernen läßt, bietet die Reinigung der Diketone keine Probleme.

Die beschriebene Reaktionssequenz eignet sich besonders für  $\alpha$ -Diketone, die



- A)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ; B)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{tBu}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; C)  $\text{R}'\text{MgX}$  oder  $\text{R}'\text{Li}$ ;  
 D)  $\text{HCO}_2\text{H}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 12 h.

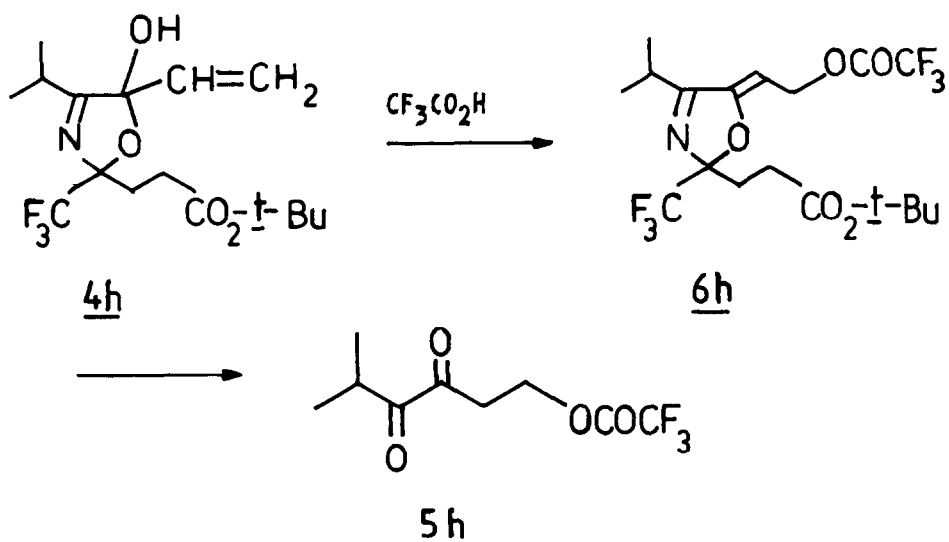
Tabelle. Umwandlung der Oxazolinone 3 in  $\alpha$ -Diketone 5<sup>6</sup>

Oxazolinon <u>3</u>	Metallorganyl	Oxazolinol <u>4</u>	$\alpha$ -Diketon <u>5</u>
R=		[Ausbeute %] <sup>a</sup>	[Ausbeute %] <sup>a</sup>
<u>3a</u> <i>i</i> Pr	PhMgBr	<u>4a</u> 63	<i>i</i> PrCOCOPh 77
<u>3a</u> <i>i</i> Pr	PhC $\equiv$ CLi	<u>4b</u> 61	<i>i</i> PrCOCOC $\equiv$ CPh 80
<u>3c</u> <sup>b</sup> <i>s</i> Bu	<i>n</i> BuMgBr	<u>4c</u> 67	<i>s</i> BuCOCOnBu 75
<u>3d</u> Ph	<i>n</i> BuMgBr	<u>4d</u> 61	PhCOCOnBu 70
<u>3e</u> <sup>c</sup> MeSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	MeMgBr	<u>4e</u> <sup>c</sup> 92	MeSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COCOME 82
<u>3f</u> CF <sub>3</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<i>n</i> BuMgBr	<u>4f</u> 61	CF <sub>3</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COCOnBu 60
<u>3g</u> CF <sub>3</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	PhMgBr	<u>4g</u> 70	CF <sub>3</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COCOPh 75

- a) Ausbeuten nicht optimiert, bezogen auf analysenreines Produkt; b) Racemat;  
 c) Addukt mit Acrylsäure-ethylester

funktionelle Gruppen in der Aminosäureseitenkette R enthalten. So kann aus Methionin in hoher Gesamtausbeute 1-Methylthiopentan-2,3-dion (5e) erhalten werden, eine Duftkomponente aus der Analdrüse der Streifenhyäne<sup>7</sup>. In diesem Fall wurde das 3-Oxazolinon 2e mit Acrylsäure-ethylester blockiert, was nach der Spaltung des Oxazolinols 4e mit Ameisensäure eine destillative Abtrennung des gebildeten 3,3,3-Trifluorlävulinsäure-ethylesters erforderlich macht. Die aus Ornithin und Lysin zugänglichen  $\omega$ -Trifluoracetylaminodiketone 5f und 5g liegen nach den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren offenkettig vor.

Von besonderem Interesse sind die durch Umsetzung der Oxazolinone 3 mit Alkenyl- und Alkynyl-Grignardverbindungen erhältlichen ungesättigten Oxazolinole 4. So läßt sich durch hydrolytische Spaltung des Phenylethynyl-Derivates 4b in hoher Ausbeute das Alkindion 5b gewinnen. Im Falle des aus 3a und Vinylmagnesiumbromid entstehenden Oxazolinols 4h<sup>6</sup> tritt beim Lösen in Trifluoressigsäure nach dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sofort Umlagerung zum stabileren 6h ein, das dann langsam unter Bildung des  $\beta$ -Trifluoracetoxydiketons 5h gespalten wird. Der genaue Verlauf dieser Ringspaltung sowie die Chemie der dabei entstehenden Produkte wird von uns z. Zt. untersucht.



Wir danken dem Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur und Anmerkungen

1. Vgl. z.B. A.J. Waring in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 1, 1056, Pergamon Press, Oxford 1979.
2. J. Toye und L. Ghosez, *J. Amer. Chem. Soc.* 97, 2276 (1975).
3. F. Weygand und U. Glöckler, *Chem. Ber.* 89, 653 (1956); F. Weygand, W. Steglich und H. Tanner, *Liebigs Ann. Chem.* 658, 128 (1962); F. Weygand, W. Steglich, D. Mayer und W. v. Philipsborn, *Chem. Ber.* 97, 2023 (1964).
4. W. Steglich, P. Gruber, G. Höfle und W. Steglich, *Angew. Chem.* 83, 725 (1971); *Angew. Chem. Internat. Ed. Engl.* 10, 653 (1971); G. Schulz und W. Steglich, *Chem. Ber.* 113, 787 (1980).
5. Die Verbindungen liegen als Diastereoisomerengemische vor.
6. Ausgewählte Eigenschaften und spektroskopische Daten: 4a, Schmp. 79-80.5°C (*n*-Hexan); IR(KBr) 3325, 1730, 1655 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.82, 1.28 (jeweils d,  $\underline{J}$ = 7.2 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.45 (br.s, 4H), 2.55 (m, 1H), 4.90 (br.s, OH), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.50-7.65 (m, 2H); 4b, Schmp. 155-156°C (Essigester/Petrolether); IR(KBr) 3250, 2230, 1735, 1665 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 1.25-1.50 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.20 (m, 4H), 2.90 (m, 1H) 7.35 (m, 5H); 4d, Öl; IR(Film) 3400, 1735, 1630 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (m, 3H), 1.20-2.00 (m, 15H), 2.40 (m, 4H), 5.80 (br.s, OH), 7.40 (m, 3H), 8.10 (m, 2H); 4e, Öl; IR(CHCl<sub>3</sub>) 3400, 1734, 1662 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (t,  $\underline{J}$ = 10.5 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.70-2.95 (m, 9H), 4.06 (q,  $\underline{J}$ = 10.5 Hz, 2H); 4f, Öl; IR(Film): 3350, 1720, 1665, 1565 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.9 (m, 3H), 1.20-2.90 (m, 8H), 1.42 (s, 9H), 3.45 (m, 2H), 5.50 (br. s, OH), 7.80 (m, NH); 4g, Öl; IR(CHCl<sub>3</sub>) 3400, 1730, 1665, 1555 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-2.05 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.40 (br.s, 4H), 3.05-3.30 (m, 2H), 5.10 (br.s, OH), 6.81 (m, NH), 7.10-7.65 (m, 5H); 4h, Schmp. 108.5-110°C (*n*-Hexan); IR(KBr) 3250, 1735, 1670 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15, 1.25 (jeweils d,  $\underline{J}$ = 7.5 Hz, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.35 (br. s, 4H), 2.50-2.85 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 5.28-5.50 (m, 1H), 5.75-6.15 (m, 2H); 5a, wie Lit.<sup>8</sup>; 5b, Öl (nach Chromatographie an Kieselgel/Petrolether 40-60°C); IR(CHCl<sub>3</sub>) 2200, 1720, 1660 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15 (d,  $\underline{J}$ = 7.5 Hz, 6H), 3.40 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.65 (m, 2H); 5c, Öl, Sdp. 73-75°C/12 Torr; IR(CHCl<sub>3</sub>) 1725 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.8-1.60 (m, 12H), 1.10 (d,  $\underline{J}$ = 7.5 Hz, 3H), 2.82 (t,  $\underline{J}$ = 7.5 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H); 5d, Öl, Sdp. 123-125°C/10 Torr, Lit.<sup>9</sup>; 5e, Öl, wie Lit.<sup>7</sup>; 5f, Öl (Reinigung wie 5b, Eluent: EtOAc/Petrolether 1:4); IR(CHCl<sub>3</sub>) 3480, 1730, 1560 cm<sup>-1</sup>; 5g, Öl; IR(CHCl<sub>3</sub>) 3480, 1735, 1720, 1680, 1600, 1555 cm<sup>-1</sup>.
7. J.W. Wheeler, D.W. von Endt und C. Wenner, *J. Amer. Chem. Soc.* 97, 441(1975)
8. H. Stetter und G. Dämbkes, *Synthesis* 1977, 403.
9. N. Vinot, *Bull. Soc. Chim. France* 1971, 2708.

(Received in Germany 29 March 1983)