

EINE NEUE LACTONSYNTHESE VIA 2-OXAZOLIN-5-ONE ALS ZWISCHENPRODUKTE

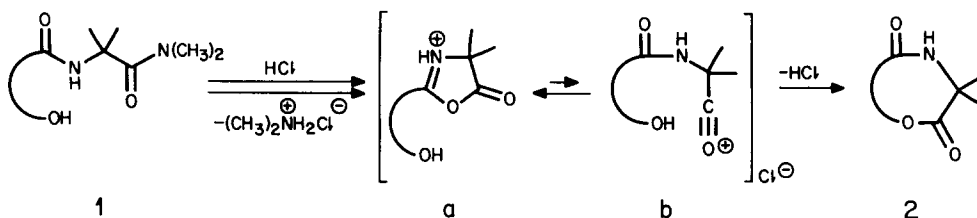
Daniel Obrecht und Heinz Heimgartner*

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

Summary. Treatment of N-acyl-aminoacid dimethylamides of type 8 with HCl in toluene leads to lactones of type 9 in good yields via the intermediate formation of 2-oxazolin-5-ones.

Die selektive Umfunktionalisierung der terminalen Dimethylamidgruppe von Polyamiden des Typs 1 mit HCl-Gas in Toluol führt zu Heterocyclen vom Typ 2, d.h. zu cyclischen Depsipeptiden (Schema 1)¹⁻³.

Schema 1

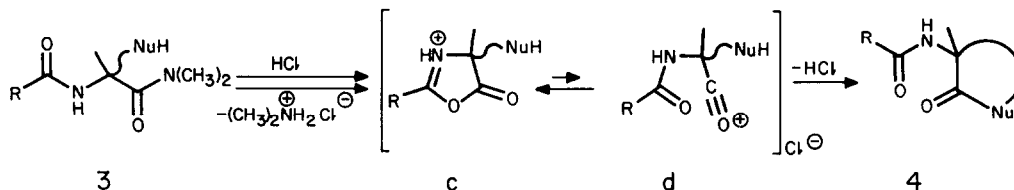


Als Zwischenprodukte dieser Amidcyclisierung treten 2-Oxazolin-5-on-Derivate a bzw. die entsprechenden Acyliumkationen b auf. Die Ringschlüsse zum 9-gliedrigen cyclo-[Mns⁴]-Aib-Aib], zum 12-gliedrigen cyclo-[Mns-Aib-Aib-Aib] und zum 15-gliedrigen cyclo-[Mns-Aib-Aib-Aib-Aib] verliefen mit 85-90% Ausbeute²⁾. In ebenfalls sehr guter Ausbeute (72%) konnte die Cyclisierung von (S)-Pms⁴-(R)-Pro-(S)-Ala-Aib-N(CH₃)₂ zum cyclischen Depsipeptid cyclo-[(S)-Pms-(R)-Pro-(S)-Ala-Aib] realisiert werden³⁾.

Im Zusammenhang mit der Frage, wieweit sich diese "Amidcyclisierung" als Lactonisierungsmethode verallgemeinern lässt, haben wir u.a. Diamide vom Typ 3 den Cyclisierungsbedingungen unterworfen (Schema 2). In Analogie zu dem in Schema 1 skizzierten Ringschluss sollten aus 3 unter Abspaltung von Dimethylamin-hydrochlorid das 2-Oxazolin-5-on-Derivat c bzw. das Acyliumkation d ge-

bildet werden. Der intramolekulare nucleophile Angriff von NuH müsste dann zum Lacton vom Typ 4 führen, welches eine α -ständige Acylaminogruppe besitzt.

Schema 2



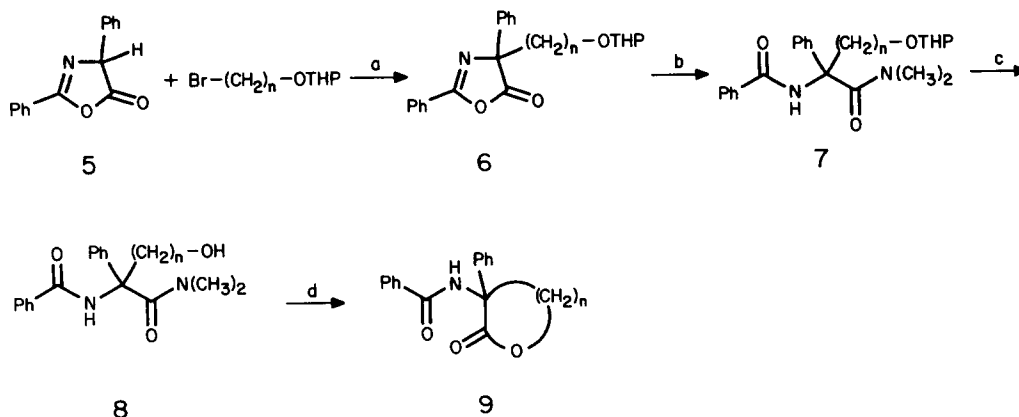
Zur Synthese der notwendigen Ausgangsmaterialien vom Typ 3 sind verschiedene Wege in Betracht gezogen worden. Neben dem im folgenden beschriebenen Verfahren via die Alkylierung von 2-Oxazolin-5-onen (Azlactonen) (Schema 3) führen auch die Aminosäuresynthese über Hydantoine ⁵⁾ (vgl. dazu ⁶⁾) sowie die Umsetzung von Carbonsäuren mit 2-hydroxyalkylsubstituierten 3-Amino-2H-azirinen (vgl. dazu ⁷⁾) zum Ziel.

Die in Schema 3 zusammengestellten Ausbeuten beziehen sich auf chromatographisch gereinigte, isolierte Produkte. Unbefriedigende Ausbeuten wurden bei der Alkylierung des Azlactons 5 mit den THP-geschützten Hydroxyalkylbromiden erzielt (vgl. dazu ⁸⁾); die 5,5-disubstituierten 2-Oxazolin-5-one 6 konnten nur in rund 40% Ausbeute isoliert werden. Es erwies sich als zweckmässig, letztere in situ mit Dimethylamin zu behandeln und damit in die Diamide vom Typ 7 zu überführen. Für die Abspaltung der THP-Schutzgruppe hat sich die Behandlung einer ethanolschen Lösung von 7 mit Pyridinium-p-toluolsulfonat ⁹⁾ am besten bewährt.

Besonders erwähnenswert ist die glatt verlaufende Cyclisierung der Diamide vom Typ 8 zu den Lactonen 9. Im Falle des 5- und 6-gliedrigen Lactons ($n = 2$ bzw. 3) erfolgt der Ringschluss bei Behandlung einer Suspension von 8 in Toluol mit HCl-Gas bei 75-80°C innerhalb weniger Minuten praktisch quantitativ. Für die Bildung des 15-gliedrigen Lactons sind jedoch energischere Bedingungen erforderlich: Behandlung des Diamids 8 ($n = 12$) in Toluol mit HCl-Gas bei 100°C liefert nach 60 min das Lacton in 60% Ausbeute.

Die Strukturen der Verbindungen 6 - 9 sind mit Hilfe ihrer spektralen Daten bestimmt worden ¹⁰⁾. Für die Lactone 9 ist neben den Massenspektren, die alle den Molekularionenkern in geringer Intensität aufweisen, vor allem das IR-Spektrum charakteristisch: die beiden intensivsten Absorptionsbanden erscheinen beim 5-Ring-Lacton bei 1772 und 1635 cm^{-1} , beim 6-Ring-Lacton bei 1725 und 1650 cm^{-1} und beim 15-gliedrigen Lacton bei 1725 und 1670 cm^{-1} (jeweils Lacton- bzw. Amidbande).

Schema 3



a: $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$, Acetonitril, Rückfluss

b: $\text{HN}(\text{CH}_3)_2$, Acetonitril

c: Pyridinium-p-toluolsulfonat, Ethanol, 80°C

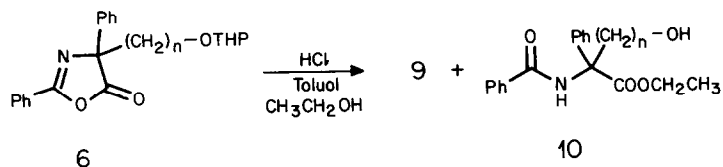
d: HCl , Toluol, $75-100^\circ\text{C}$

n	7		8		Reaktionsbedingungen für Cyclisierung zu 9	
	Ausbeute (%)	Ausbeute (%)	Temp. ($^\circ\text{C}$)	Zeit (min)	Ausbeute (%)	Smp. ($^\circ\text{C}$)
2	36-40	90	75-80	3	95	132-132,5
3	36-40	94	75-80	3	97	140,5-141
12	32-35	90	100	60	60	159,5-160

Dass die Cyclisierung **8** \rightarrow **9** wiederum über 2-Oxazolin-5-one als Zwischenprodukte verläuft, wurde wie folgt bewiesen: Behandlung einer Suspension von **8** ($n = 12$) mit HCl -Gas in Toluol bei 80°C während 5 min führte zur quantitativen Bildung des entsprechenden 2-Oxazolin-5-ons mit der Seitenkette $-(\text{CH}_2)_{12}-\text{OH}$; bei einer Reaktionstemperatur von 100°C wird dagegen nach 60 min als Hauptprodukt das Lacton **9** ($n = 12$) isoliert.

Versuche, die THP-Schutzgruppe auf der Stufe der disubstituierten 2-Oxazolin-5-one zu entfernen, verliefen unbefriedigend. Neben geringen Mengen der entsprechenden Lactone wurden vor allem die offenkettigen Carbonsäureester vom Typ **10** (Schema 4) bzw. die entsprechenden Carbonsäuren erhalten.

Schema 4



Die beschriebenen Versuche zeigen, dass die via 2-Oxazolin-5-one verlaufende "Amidcyclisierung" sich auch zur Synthese carbocyclischer Lactone eignet. Dabei kann wiederum auf eine spezielle Verdünnungstechnik verzichtet werden. Zur Zeit sind Versuche mit dem Ziel im Gange, diese Reaktion zu verallgemeinern und insbesondere ihre Anwendbarkeit für die Synthese mittlerer Ringe zu testen.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts 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, "3-Amino-2H-azirine als Aminosäure-Äquivalente in der organischen Synthese", Dissertation Universität Zürich 1983.
- 2 D. Obrecht & H. Heimgartner, *Tetrahedron Lett.* 24, 1921 (1983).
- 3 D. Obrecht & H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, im Druck.
- 4 Mns = Mandelsäure, Pms = Phenylmilchsäure; vgl. z.B. Yu.A. Ovchinnikov & V.T. Ivanov, *MTP Internat. Rev. of Science, Organic Chemistry Series Two*, Vol. 6 (H.N. Rydon, Ed.), Butterworths, London 1976, S. 219.
- 5 F. Stierli, Teil der geplanten Dissertation Universität Zürich.
- 6 H.Th. Bucherer & V.A. Lieb, *J. Prakt. Chem.* 141, 5 (1934); E. Ware, *Chem. Rev.* 46, 403 (1950).
- 7 D. Obrecht & H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 64, 482 (1981); P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet & L. Ghosez, *Tetrahedron* 30, 3737 (1974).
- 8 B. Kübel, P. Gruber, R. Hurnaus & W. Steglich, *Chem. Ber.* 112, 128 (1979).
- 9 N. Miyashita, A. Yoshikosi & P.A. Grieco, *J. Org. Chem.* 42, 3772 (1977).
- 10 Alle Verbindungen wiesen korrekte Elementaranalysen für C, H und N ($\pm 0,3\%$) auf.

(Received in Germany 3 February 1984)