

SYNTHESE VON AMIDEN
 AUS CARBONSÄUREN UND AMINEN IN GEGENWART VON ISOCYANIDEN

Helmut Aigner und Dieter Marquarding

Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
 8046 Garching, Lichtenbergstr. 4

Erstmals ist die Amidbildung in Gegenwart von tert.-Butylisocyanid (2a) bei der Umsetzung von Benzoesäure (1a) und Benzylamin (4a) beobachtet worden. Sie ist besonders überraschend, denn laut Lit.¹ hat gerade Benzoesäure (1a) allen Veresterungsversuchen mit Hilfe von Isocyaniden widerstanden. Die gelungene Synthese des Amids (5a) [$R^1 = -C_6H_5$; $R^3 = -CH_2-C_6H_5$] hat dazu angeregt, das Verhalten von Isocyaniden bei der Darstellung von Peptiden² zu untersuchen.

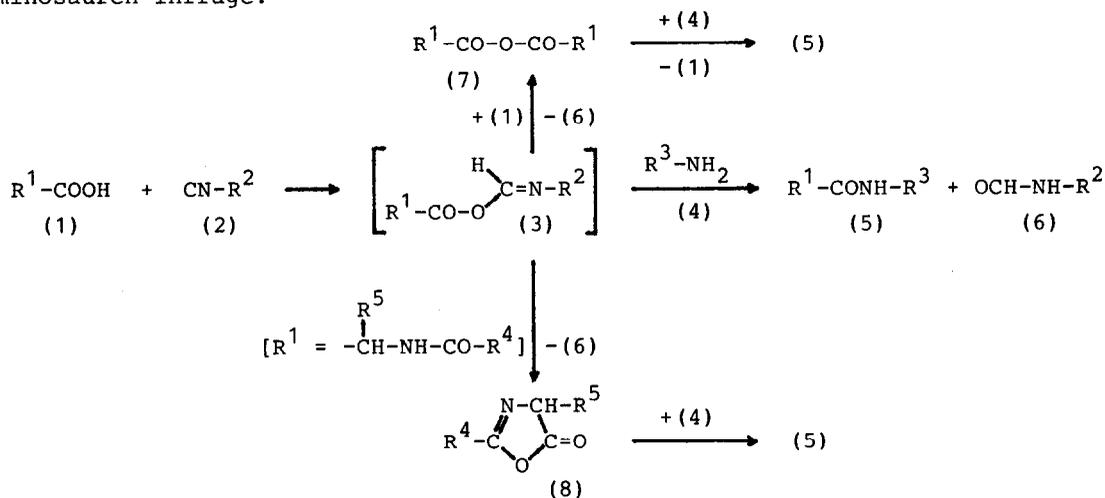
Tabelle: Ausbeuten der Amide (5) bei Verwendung von tert.-Butylisocyanid (2a)

Formel-Nr.	Amid ^{a)}	Ausbeute [%]	Lösungsmittel ^{b)}	Zusatz ZnCl ₂ ^{c)}
(5a)	Benzoessäurebenzylamid	30	CCl ₄ ^{d)}	-
(5b)	N-(2-Phenylbutyroyl)-Ala-OEt	18	i-C ₃ H ₇ OH	-
(5b)	"	23	"	+
(5c)	Z-Ala-Ala-OEt ^{e)}	45	CH ₂ Cl ₂	-
(5c)	"	56	"	+
(5d)	Z-Val-Gly-OMe	24	"	+
(5e)	PHT=Gly-Ala-OEt	55	"	+
(5f)	Bz-Val-Gly-OMe	52	CH ₃ OH ^{f)}	-
(5f)	"	64	"	+
(5f)	"	81	CH ₂ Cl ₂	+
(5g)	Bz-Val-Ala-OEt	48	i-C ₃ H ₇ OH	-
(5g)	"	85	"	+
(5g)	"	90	CH ₂ Cl ₂	+

a) Die chiralen Aminosäurederivate sind in optisch reiner L-Form eingesetzt. Z: Benzyloxycarbonyl; PHT=: Phthaloyl; Bz: Benzoyl. b) c(1) = c(2) = 0,5 mol/l. c) 0,5 Äquivalente. d) Reaktionstemp. 60°. e) F = 116°, wie in Lit.³ für optisch reines (5c) angegeben. f) Esterbildung als Nebenreaktion.

Die in der Tabelle aufgeführten Daten zeigen, daß sich auch Aminosäurederivate unter milden Bedingungen (Reaktionszeit 4 Tage bei 20°) verknüpfen lassen. Weitere Ergebnisse unserer Versuche sind: 1. Aliphatische Isocyanide eignen sich besser als aromatische; 2. ein Isocyanidüberschuß in Form eines 1:1-Gemisches mit dem Lösungsmittel, sowie Zugabe von wasserfreiem Zinkchlorid verbessern die Amidausbeute (s. Tabelle); 3. die Zwischenprodukte (7)⁴ [$R^1 = -C_6H_5$] und (8) [$R^4 = -C_6H_5$; $R^5 = -CH(CH_3)_2$] sind nachgewiesen worden; 4. $ZnCl_2$ erhöht die Bildung von (8), die interessanterweise aber mit einer verringerten Razemisierung der Komponente (1) einhergeht; 5. es entstehen weniger Nebenprodukte (z. B. kein dem Acylureid⁵ entsprechendes) als bei der Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid (DCCD); 6. im Vergleich zu DCCD vereinfachen die physikalischen Eigenschaften von (6), in dem R^2 einen kleinen Alkylrest darstellt, die Aufarbeitung und Isolierung von (5); 7. die Amide (5) fallen nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches durch einfache Kristallisation analysenrein an.

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß ausgehend von dem aus der Carbonsäure (1) und dem Isocyanid (2) gebildeten α -Addukt (3)^{6,7} drei verschiedene Wege zum Amid (5) führen können. Der Weg über das Oxazolinon (8) kommt nur für N-acylgeschützte Aminosäuren infrage.



Literatur

1. D. Rehn und I. Ugi, J. Chem. Res. (S), 119 (1977).
2. siehe auch: L. Wackerle, Synthesis (eingesandt).
3. B. F. Erlanger und E. Brand, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3508 (1951).
4. J. U. Nef, Liebigs Ann. Chem. 270, 267 (1892).
5. E. Wunsch (Hrsg.): "Synthese von Peptiden", Teil II. Methoden der organischen Chemie (E. Müller, Hrsg.), Band 15/2. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).
6. I. Ugi (Hrsg.): "Isonitrile Chemistry". Academic Press, New York und London (1971).
7. D. Marquarding, Angew. Chem. 85, 92 (1973).