

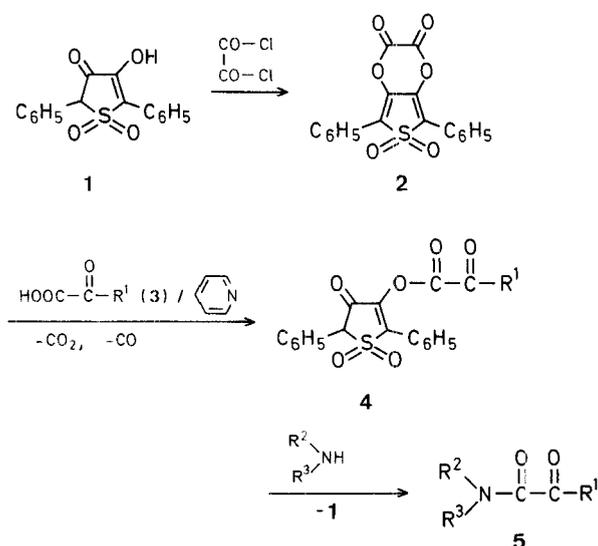
## Aktivierte Carbonsäure-Derivate; II<sup>1</sup>. Eine einfache Synthese von 2-Oxocarbonsäureamiden, *N*-(2-Oxoacyl)amino-säure-estern und 2-Oxocarbonsäure-hydraziden

Wolfgang STEGLICH\*, Harald SCHMIDT, Oswald HOLLITZER

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn

Zur Aktivierung von 2-Oxocarbonsäuren bei Amidsynthesen wurden bisher ihre Chloride<sup>2,3</sup> oder *p*-Nitrophenylester<sup>2</sup> benützt oder die freien Säuren mit Dicyclohexylcarbodiimid<sup>2,4,5</sup> oder Phosphoroxchlorid/Pyridin<sup>6</sup> umgesetzt. Sonderfälle sind die Reaktionen von Hydroxymaleinsäureanhydrid<sup>2</sup> oder 5-Benzyliden-1,3-dioxolan-2,4-dion<sup>7</sup> mit Aminen, bei denen *N*-Pyruvoyl- und *N*-Phenylpyruvoyl-Derivate entstehen.

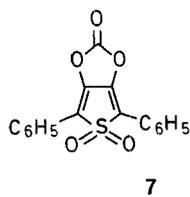
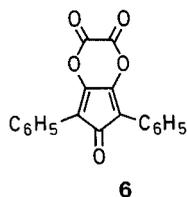
Im folgenden beschreiben wir ein Verfahren zur Synthese von 2-Oxocarbonsäureamiden, bei dem die Carboxy-Gruppe der freien 2-Oxocarbonsäuren so wirksam aktiviert wird, daß selbst Phenylhydrazin ohne Angriff auf die Oxo-Gruppe zum Phenylhydrazid reagiert. Als Reagenz wird das cyclische Oxalat **2** verwendet, das aus dem Sulfon **1** und Oxalsäuredichlorid leicht zugänglich ist. Versetzt man diese Verbindung in Dichloromethan mit einer 2-Oxocarbonsäure **3** und Pyridin, so bildet sich unter Entwicklung von Kohlendioxid und -monoxid der aktivierte Ester **4**. Verbindungen dieses Typs sind ausgezeichnete Acyl-Überträger<sup>1</sup>, die mit Aminen, Aminosäureestern oder Hydrazinderivaten zu 2-Oxocarbonsäure-amiden, *N*-(2-Oxoacyl)amino-säureestern oder 2-Oxocarbonsäurehydraziden **5** reagieren, ohne daß **4** dabei isoliert zu werden braucht.



Das als Nebenprodukt anfallende Sulfon **1** kann mit wäßriger Hydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt werden, so daß bei der Aufarbeitung die vielfach öligen Produkte meist sehr rein anfallen. Amide der 2-Oxopropan- bzw. -butansäure und der 2-Oxophenyllessigsäure können in guten Ausbeuten erhalten werden, bei 2-Oxo-3-phenylpropansäure nimmt die Amidbildungstendenz stark ab, s. Tabelle.

Anstelle des Sulfons **2** kann auch das entsprechende Keton **6** für die Synthese von 2-Oxocarbonsäureamiden eingesetzt werden, jedoch ist diese Verbindung wesentlich hydrolyseempfindlicher. Das bei der Aktivierung von einfachen Car-

bonsäuren bewährte cyclische Carbonat<sup>1</sup> **7** ist nicht zu verwenden, da es anscheinend den CO-Rest auf die Enolform der Ketosäure überträgt<sup>7</sup>. Da **2** auch mit *N*-Acylaminosäuren aktivierte Ester vom Typ **4** liefert, kann es wie **7** für Peptidsynthesen benützt werden<sup>1,9</sup>.



### 2,3-Dioxo-5,7-diphenyl-2,3-dihydrothieno[3,4-*b*][1,4]dioxin-6,6-dioxid (**2**):

Zu 4-Hydroxy-3-oxo-2,5-diphenyl-2,3-dihydrothiophen-1,1-dioxid<sup>8</sup> (**1**; 30 g, 0.1 mol) und Pyridin (17 ml, 0.2 mol) in trockenem Tetrahydrofuran (600 ml) läßt man unter Rühren bei 20° Oxalsäuredichlorid (12.7 g, 0.1 mol) tropfen. Nach 1 h wird das Pyridin-Hydrochlorid abgesaugt und das Filtrat im Vakuum auf 1/4 des ursprünglichen Volumens eingeeengt. Das dabei ausgefallene gelbe Oxalat wird aus Ethylacetat umkristallisiert; Ausbeute: 33–35 g (93–99%); F: 247° (Zers.).

C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S ber. C 61.02 H 2.82  
(354.3) gef. 60.88 2.69

I.R. (KBr): ν<sub>CO</sub> = 1830 cm<sup>-1</sup>.

**Tabelle.** 2-Oxosäureamide, *N*-(2-Oxoacyl)aminosäureester und 2-Oxosäurehydrazide **5**

Pro- dukt	R <sup>1</sup> in HOOC-CO-R <sup>1</sup>		Aus- beute [%]	F	n <sub>D</sub> (Temp.)	Summen- formel <sup>a</sup>	<sup>1</sup> H-N.M.R. (Aceton- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [ppm] <sup>b</sup>
<b>5a</b>	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85		1.517 (27°)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (177.2)	2.34 (s, 3H); 4.40 (d, 2H); 7.25 („s“, 5H); 8.16 (breit, 1H).
<b>5b</b>	CH <sub>3</sub>		84		1.443 (27°)	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (143.2)	1.10/1.14 (jeweils t, 6H); 2.30 (s, 3H); 3.27/3.34 (jeweils q, 4H).
<b>5c</b>	CH <sub>3</sub>		78		1.475 (23°)	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (155.2)	1.60 (m, 6H); 2.30 (s, 3H); 3.23–3.52 (m, 4H).
<b>5d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	76	92° (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH/H <sub>2</sub> O)		C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (239.3)	4.60 (d, 2H); 7.20–7.73 (m, 8H); 8.13–8.33 (m, 2H); 8.55 (breit, 1H).
<b>5e</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		78		1.526 (25°)	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (205.3)	1.08/1.21 (jeweils t, 6H); 3.20/3.48 (jeweils q, 4H); 7.33–7.67 (m, 3H); 7.87 (m, 2H).
<b>5f<sup>c</sup></b>	CH <sub>3</sub>		81		1.449 (25°)	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> (173.2)	1.43 (d, 3H); 2.36 (s, 3H); 3.67 (s, 3H); 4.42 (dq, 1H); 7.87 (breit, 1H).
<b>5g<sup>d</sup></b>	CH <sub>3</sub>		85		1.448 (25°)	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (201.2)	0.93 (d, 6H); 2.20 (m, 1H); 2.37 (s, 3H); 3.71 (s, 3H); 4.31 (dd, 1H, J = 6 und 9 Hz); 7.57 (breit, 1H).
<b>5h<sup>e</sup></b>	CH <sub>3</sub>		75		1.455 (24°)	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> (215.2)	0.92 (d, 6H, J = 6 Hz); 1.73 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 4.53 (m, 1H); 7.93 (breit, 1H).
<b>5i</b>	CH <sub>3</sub>		68		1.458 (20°)	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> (173.2)	2.33/2.36 (s, 3H); 3.00/3.08 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 4.17/4.25 (s, 2H).
<b>5j<sup>f</sup></b>	CH <sub>3</sub>		65		1.478 (21°)	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (199.2)	1.67–1.85 (m, 4H); 2.30/2.33 (s, 3H); 3.60 (m, 2H); 3.66 (s, 3H); 4.36/4.73 (dd, 1H, J = 8 und 4.5 Hz).
<b>5k</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	55		1.426 (24°)	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (187.2)	1.04 (t, 3H); 1.23 (t, 3H); 2.87 (q, 2H); 3.99 (d, 2H); 4.13 (q, 2H); 8.00 (breit, 1H).
<b>5l</b>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		18		1.516 (23°)	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (249.3)	—
<b>5m</b>	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> N-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	181° (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OAc/PE)		C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (178.2)	—
<b>5n</b>	CH <sub>3</sub>		95	212° (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OAc)		C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (268.2)	—

<sup>a</sup> Alle Verbindungen lieferten korrekte Mikroanalysen: C ± 0.15%, H ± 0.13%, N ± 0.12%.

<sup>b</sup> J = 7 Hz, wenn nicht anders angegeben. Aufgenommen mit Varian EM 390; TMS als innerer Standard.

<sup>c</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +0.41° (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>d</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +8.05° (c 5.3, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>e</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -8.46° (c 5.1, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>f</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>\*: -92.9° (c 3.9, CHCl<sub>3</sub>); Lit. <sup>2</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>\*: -93° (c 4, CHCl<sub>3</sub>).

### 2-Oxocarbonsäureamide und *N*-(2-Oxoacyl)aminosäureester **5**; allgemeine Herstellungsverfahren:

Das cyclische Oxalat **2** (3.54 g, 10 mmol) wird in trockenem Dichlormethan (40 ml) suspendiert und nach Zugabe der 2-Oxocarbonsäure (10 mmol) und Pyridin (0.79 g, 10 mmol) [*starke Gasentwicklung!*] 30–60 min gerührt, bis eine klare, gelborange Lösung entsteht. Anschließend gibt man das Amin oder den Aminosäureester [bzw. Aminosäureester-Hydrochlorid und Triethylamin] (10 mmol) hinzu und rührt 1 h. Die gelb bis rot gefärbte Lösung wird nacheinander mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 × 50 ml) und Citronensäure-Lösung (3 × 50 ml, 20 %ig) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand umkristallisiert oder am Kugelrohr im Hochvakuum destilliert.

#### 2-Oxopropansäurephenylhydrazid (**5m**):

Das cyclische Oxalat **2** (3.54 g, 10 mmol) wird in trockenem Dichlormethan (40 ml) suspendiert und nacheinander mit 2-Oxopropansäure (0.88 g, 10 mmol) und Pyridin (0.79 g, 10 mmol) versetzt. Man rührt, bis eine klare gelborangefarbene Lösung entstanden ist und gibt anschließend Phenylhydrazin (1.08 g, 10 mmol) hinzu. Der farblose Niederschlag von **5m** wird sofort abgesaugt und aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert; Ausbeute: 1.07 g (60%); F: 181°.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ber. C 60.67 H 5.62 N 15.73  
(178.2) gef. 60.50 5.49 15.58

I.R. (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3380–3310 (s); 1715 (ss); 1600 (ss) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-N.M.R. (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.07 (s, 3H); 6.82–7.07 (breit, 1H); 7.20–7.67 (m, 5H); 9.82 ppm (s, 1H).

#### 2-Oxopropansäure-2,4-dinitrophenylhydrazid (**5n**):

Aus cyclischem Oxalat **2** (3.90 g, 11 mmol), 2-Oxopropansäure (0.97 g, 11 mmol) und Pyridin (0.87 g, 11 mmol) in Dichlormethan (100 ml) hergestellter aktivierter Ester wird mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (1.98 g, 10 mmol) versetzt und 2 h bei 20° gerührt. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit Dichlormethan gründlich gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert; Ausbeute: 2.54 g (95%); F = 212°.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> ber. C 40.30 H 2.99 N 20.90  
(268.2) gef. 40.18 2.89 20.81

I.R. (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3380–3320 (m), 3120 (m), 1730 (ss), 1620 (ss) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-N.M.R. (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.25 (s, 3H); 8.13 (d, 1H, *J* = 9 Hz); 8.55 (dd, 1H, *J* = 9 und 2.5 Hz); 8.97 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz); 10.93 ppm (s, breit, 1H).

### 5,7-Diphenyl-2,3,6-trioxo-2,3-dihydro-6*H*-cyclopenta[1,4]dioxin (**6**):

4-Hydroxy-2,5-diphenyl-4-cyclopenten-1,3-dion<sup>10</sup> (26.4 g, 0.1 mol), Pyridin (17 ml, 0.2 mol) und Oxalsäuredichlorid (12.7 g, 0.1 mol) werden entsprechend der für **2** angegebenen Vorschrift umgesetzt; Ausbeute: 30 g (95%); tiefviolette Nadeln, F = 127° (Zers.).

C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> ber. C 71.70 H 3.14  
(318.3) gef. 71.50 2.99

I.R. (KBr):  $\nu_{\text{CO}}$  = 1820 cm<sup>-1</sup> (Oxalat).

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchung.

Eingang: 2. März 1978

<sup>1</sup> I. Mitteilung: O. Hollitzer, A. Seewald, W. Steglich, *Angew. Chem.* **88**, 480 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15**, 444 (1976).

<sup>2</sup> J. Häusler, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **107**, 145 (1974).

<sup>3</sup> H. C. J. Ottenheim, J. H. M. De Man, *Synthesis* **1975**, 163.

<sup>4</sup> A. Stoll, A. Hofmann, H. G. Leemann, H. Ott, H. R. Schenk, *Helv. Chim. Acta* **39**, 1165 (1956).

<sup>5</sup> T. Wieland, B. Heinke, K. H. Shin, *Chem. Ber.* **93**, 3027 (1960).

<sup>6</sup> T. Wieland, K. H. Shin, B. Heinke, *Chem. Ber.* **91**, 483 (1958).

<sup>7</sup> B. W. Dominy, R. G. Lawton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1448;

G. E. Krejcarek, B. W. Dominy, R. G. Lawton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1450.

<sup>8</sup> C. G. Overberger, S. P. Lighthelm, E. A. Swire, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2856 (1950).

M. Chaykovsky, M. H. Lin, A. Rosowsky, *J. Org. Chem.* **37**, 2018 (1972).

<sup>9</sup> O. Hollitzer, A. Seewald, unveröffentlicht.

<sup>10</sup> L. Claisen, T. Ewan, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **284**, 245 (1895).

### Errata

W. Steglich, E. Buschmann, G. Gansen, L. Wilschowitz, *Synthesis* **1977** (4), 252–253.

The yield of 9,10-Diphenylanthracene (**9**), experimental procedure p. 253 should be 0.95 g (72%).

F. Huet, A. Lechevalier, M. Pellet, J. M. Conia, *Synthesis* **1978** (1), 63–65.

The first two entries in the Table (p. 64) should be:

**Table.** Hydrolysis of Various Saturated and Unsaturated Acetals using Wet Silica Gel

Entry	Acetal	Carbonyl Compound <sup>a</sup>	Method	Reaction time <sup>b</sup>	Yield <sup>c</sup> [%]	Other method	Yield [%]	m.p. or b.p./torr (Lit. m.p. or b.p./torr)
1			B	3 h	98	—	—	130–131°/760 (130.6°/760)
2			A B	24 h 0.5 h	73 77	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	65 <sup>d</sup>	61°/24 (68.5–69°/23) <sup>d</sup>