

### Aminosäuren, Teil 11<sup>1</sup>. Eine einfache Synthese von *N*-Carboxy- $\alpha,\beta$ -didehydro- $\alpha$ -aminosäure-anhydriden (4-Alkyliden-2,5-oxazolindionen)

Franz Effenberger,\* Claus-Peter Niesert, Jürgen Kühlwein, Thomas Ziegler

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80, Federal Republic of Germany

#### A Versatile Synthesis of *N*-Carboxy- $\alpha,\beta$ -didehydro- $\alpha$ -amino Acid Anhydrides (4-Alkylidene-2,5-oxazolindiones)

$\alpha$ -Azidocarboxylic acids **1** react with phosgene in the presence of catalytic amounts of sodium perrhenate in dimethoxyethane at 85 °C to give *N*-carboxy- $\alpha,\beta$ -didehydroamino acid anhydrides (4-alkylidene-2,5-oxazolindiones) **2** in good yields.

Didehydropeptide, die eine oder mehrere  $\alpha$ -Didehydroamino-säuren als Bausteine enthalten, sind wegen ihrer antibakteriellen, antibiotischen und phytotoxischen Eigenschaften von großem Interesse.<sup>2</sup> Ihre Synthese kann durch  $\beta$ -Eliminierung aus geeignet substituierten Peptiden oder durch Kupplung von Dehydroamino-säuren bzw. deren Derivaten mit  $\alpha$ -Aminosäuren erfolgen.<sup>3,4</sup> Die für die Kupplungsreaktion interessanten *N*-Carboxy- $\alpha,\beta$ -didehydro- $\alpha$ -aminosäureanhydride **2**<sup>4,5</sup> lassen sich zwar in sehr guten Ausbeuten aus *N*-Benzyloxycarbonyl- $\alpha,\beta$ -didehydro- $\alpha$ -aminosäuren herstellen,<sup>6</sup> letztere sind jedoch nur über die in mehrstufigen Verfahren erhältlichen  $\alpha$ -Ketocarbonsäuren<sup>7</sup> oder *N*-unsubstituierten  $\alpha,\beta$ -Didehydro- $\alpha$ -aminosäureester<sup>3</sup> zugänglich.

Vor kurzem haben wir über eine neue und einfache Methode zur Darstellung von *N*-Acetyl- $\alpha,\beta$ -didehydro- $\alpha$ -aminosäureestern aus  $\alpha$ -Azidocarbonsäureestern und Acetanhydrid/Essigsäure in

Gegenwart von Rheniumkatalysatoren berichtet.<sup>8</sup> Weitere Untersuchungen ergaben, daß ein Ersatz des im Überschuß eingesetzten Acetanhydrids durch Carbonsäurechloride zu den entsprechenden *N*-Acyl- $\alpha,\beta$ -didehydro- $\alpha$ -aminosäureestern führt.<sup>9</sup> Die Umsetzung von  $\alpha$ -Azidocarbonsäureestern mit Phosgen in Gegenwart von Perrhenat stellt eine interessante Erweiterung dieses Reaktionstyps dar und ergibt direkt  $\alpha$ -Isocyanato- $\alpha,\beta$ -didehydrocarbonsäureester.<sup>9,10</sup>

Nachdem sich Carbonsäuren an Isocyanate ohne Schwierigkeiten addieren lassen,<sup>11</sup> schien es möglich,  $\alpha$ -Azidocarbonsäuren **1** mit katalytischen Mengen Perrhenat in Gegenwart von Phosgen zu zersetzen und über die Stufe der Isocyanate einen Ringschluß zu den *N*-Carboxy- $\alpha,\beta$ -didehydro- $\alpha$ -aminosäureanhydriden **2** zu erreichen. Die für diese Synthese als Ausgangsmaterial benötigten 2-Azidocarbonsäuren **1** lassen sich leicht durch Verseifen der aus 2-Halogencarbonsäureestern mit Natriumazid erhältlichen 2-Azidocarbonsäureester<sup>8</sup> gewinnen. Die Umsetzung von **1** zu den gewünschten Anhydriden **2** gelang in einem Reaktions-

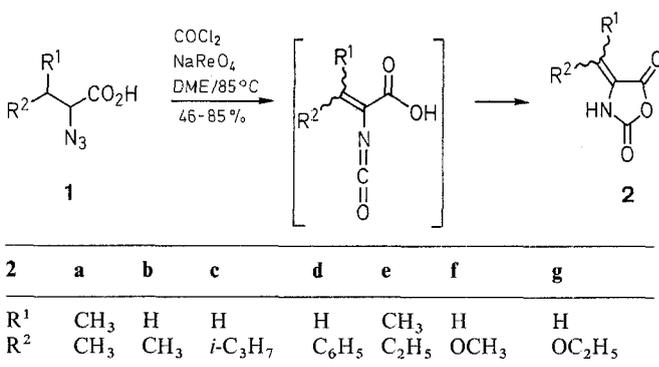


Tabelle. 4-Alkyliden-2,5-oxazolindione **2** aus  $\alpha$ -Azidocarbonsäuren **1** und Phosgen in 1,2-Dimethoxyethan unter Natriumperrhenat-Katalyse (Reaktionstemperatur 85 °C)

Pro- dukt	Alkyliden- gruppe	Reaktions- zeit (min)	Ausbeute <sup>a</sup> (%)	Proz. Z/E Isomeren- verhältnis	F <sub>p</sub> (°C) <sup>b</sup> (Solvens)	Summenformel <sup>c</sup> oder Lit. F <sub>p</sub> (°C)
<b>2a</b>	4-(2-Methyl-ethyliden)	135	85 <sup>e</sup>	–	148–150 Zers.	145–146 <sup>d</sup>
<b>2b</b>	4-Ethyliden	105	66 <sup>e</sup>	74 : 26	133.5–137 Zers.	136–138 <sup>d</sup>
<b>2c</b>	4-(2-Methyl-propyliden)	270	60 <sup>f</sup>	93 : 7	91.5–92.5 ( <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> )	91–92 <sup>d</sup>
<b>2d</b>	4-(Phenyl-methylen)	150	55 <sup>e</sup>	100 : 0	229–230 Zers. (CHCl <sub>3</sub> )	230–232 <sup>d</sup>
<b>2e</b>	4-(2-Butyliden)	275	77 <sup>e</sup>	38 : 62	73–90	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> <sup>h</sup> (155.1)
<b>2f</b>	4-(Methoxy-methylen)	50	46 <sup>i</sup>	100 : 0	160–161 Zers.	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>3</sub> <sup>k</sup> (127.1)
<b>2g</b>	4-(Ethoxy-methylen)	65	77 <sup>l</sup>	100 : 0	168.5–169 Zers.	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> <sup>m</sup> (141.1)

<sup>a</sup> Ausbeute an isoliertem Produkt bezogen auf **1**.

<sup>b</sup> Nicht korrigiert, gemessen mit einem Büchi SMP-20 mit Siliconbadöl.

<sup>c</sup> Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.13, H ± 0.05, N ± 0.21.

<sup>d</sup> Z-isomeres Produkt.

<sup>e</sup> Analysenreines Produkt nach chromatographischer Aufarbeitung.

<sup>f</sup> Analysenreines Produkt nach Umkristallisation aus *c*-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>.

<sup>g</sup> Analysenreines Produkt nach Umkristallisation aus CHCl<sub>3</sub>.

<sup>h</sup> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ = 9.45 (s, 1H, (*E*)-NH); 9.51 (s, 1H, (*Z*)-NH); 2.70 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, (*E*)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.25 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, (*Z*)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.96 (s, 3H, (*E*)-CH<sub>3</sub>); 2.24 (s, 3H, (*Z*)-CH<sub>3</sub>); außerdem überlagerte Signale bei δ = 1.11 und 1.14 für (*E*)- und (*Z*)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

<sup>i</sup> Das nach Einengen zurückbleibende Rohprodukt wurde dreimal mit jeweils 4 mL CHCl<sub>3</sub> in der Kälte gewaschen und dann aus 700 mL CHCl<sub>3</sub> umkristallisiert.

<sup>k</sup> <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS): δ = 11.10 (s, 1H, (*Z*)-NH); 7.11 (s, 1H, (*Z*)-CH=); 3.93 (s, 3H, (*Z*)-OCH<sub>3</sub>).

<sup>l</sup> Analysenreines Produkt nach zweimaliger chromatographischer Reinigung.

<sup>m</sup> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ = 7.77 (s, 1H, (*Z*)-NH); 6.94 (s, 1H, (*Z*)-CH=); 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, (*Z*)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.39 (t, 3H, (*Z*)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

schritt mit Phosgen und katalytischen Mengen Natriumperrhenat in Dimethoxyethan (DME) bei 85°C mit guten Ausbeuten.

Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung über Kieselgel erhielten wir bei den Verbindungen **2b**, **c** und **2e** Z/E-Isomerengemische, während die Verbindungen **2d**, **f** und **2g** als reine Z-Isomere anfielen.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Produkte **2a–d** stimmen mit den in der Literatur<sup>4,6</sup> angegebenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren überein – allerdings geben die Autoren für **2a–d** gleiche Protonensignale sowohl in CDCl<sub>3</sub><sup>4</sup> als auch in DMSO-*d*<sub>6</sub><sup>6</sup> an. Die Konfigurationszuordnung der Verbindungen **2** erfolgte mittels der chemischen Verschiebungen der Alkylprotonen an der Doppelbindung. Im Gegensatz zu den Vinyl- und Amidprotonen erscheinen die Alkylprotonen im Falle der *E*-Isomeren stets bei tieferem Feld als die der *Z*-Isomeren.<sup>12,13</sup> Demnach entstehen bei den Verbindungen **2b**, **c** jeweils die *Z*-Isomeren in großem Überschuß. Wir nehmen in Analogie zu den von Poisel<sup>14</sup> an *N*-tert-Butoxycarbonyl- $\alpha,\beta$ -didehydro- $\alpha$ -aminosäureestern durchgeführten Untersuchungen an, daß unter den angewandten Reaktionsbedingungen die *Z*-Isomeren die thermodynamisch stabilen Verbindungen sind. Bei **2e** entsteht überraschenderweise das *E*-Isomere als Hauptprodukt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen wir bereits früher bei der Natriumperrhenat-katalysierten Darstellung von Didehydrodipeptiden aus 2-Azidocarbonsäureestern und *N*-Phthaloylphenylalanyl-chlorid in Gegenwart von *N*-Methylpyridon in Acetonitril: mit Ausnahme des aus 2-Azido-3-methylpentansäure-methylester als Hauptprodukt entstehenden *E*-isomeren Didehydrodipeptids fielen stets die *Z*-isomeren Verbindungen im Überschuß an.<sup>9</sup> Die Konfigurationszuordnung der Verbindung **2d** als *Z*-Isomeres erfolgt aufgrund der übereinstimmenden <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Daten in DMSO-*d*<sub>6</sub> mit der bereits von Shin<sup>6</sup> synthetisierten Verbindung.

*Vorsicht:* das Arbeiten mit Phosgen ist extrem gefährlich und erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen.<sup>15</sup>

#### 4-Alkyliden-2,5-oxazolidindione **2**, allgemeine Arbeitsvorschrift:

In einem Rundkolben mit Frittenboden wird die Lösung von 2-Azidocarbonsäure **1** (10 mmol) in DME (7 mL) (im Falle von **1d** mit 45 mL DME) vermischt. Unter einem schwachen Stickstoffstrom gibt man dann Natriumperrhenat (27.3 mg, 0.1 mmol) unter Rühren (Magnetrührer) zu und verschließt den Kolben mit einem Septum. Das Reaktionsgemisch wird auf 85°C erwärmt und mit Phosgen (1 mL/sec) unter weiterem Rühren begast. Nach Reaktionsende und Abkühlen wird restliches Phosgen mit Stickstoff ausgetrieben, das Reaktionsgemisch mit EtOAc aus dem Kolben gespült und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in wenig EtOAc gelöst und über eine Kieselgelsäule (20 cm × 3 cm) mit Petrolether/EtOAc 7:3 eluiert. Wenn erforderlich, wird das eingengte Eluat noch umkristallisiert (s. Tab.).

*Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.*

Received: 20 July 1987; revised: 29 October 1987

- (1) 11. Mitteilung über *Aminosäuren*.  
10. Mitteilung: Müller, W., Dorsch, W., Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 55.
- (2) Noda, K., Shimohigashi, Y., Izumiya, N., in: *The Peptides*, Vol. 5, Gross, E., Meienhofer, J. (eds.), Academic Press, New York, 1983, p. 285.
- (3) Schmidt, U., Lieberknecht, A., Wild, J. *Synthesis* **1988**, 159.  
Schmidt, U., Häusler, J., Öhler, E., Poisel, H. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1979**, *37*, 252.
- (4) Shin, C., Yamada, T., Yonezawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3934.
- (5) Shin, C., Yamada, T., Yonezawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 2175.

- (6) Shin, C., Yonezawa, Y., Unoki, K., Yoshimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1049.
- (7) Cooper, A. J. L., Ginos, J. Z., Meister, A. *Chem. Rev.* **1983**, 321.
- (8) Effenberger, F., Beißwenger, T. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1497.
- (9) Kühlwein, J. *Dissertation*, Universität Stuttgart 1986.
- (10) Effenberger, F., Kühlwein, J., Drauz, K. *D.B.P.* 3 508 563, (1986), Degussa-AG; *C. A.* **1986**, *105*, 114612.
- (11) Motoki, S., Saito, T., Kagami, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 775.
- (12) Srinivasan, A., Richards, K. D., Olsen, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 891.
- (13) Shin, C., Hayakawa, M., Suzuki, T., Ohtsuka, A., Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 550.
- (14) Poisel, H. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 948.
- (15) Windholz, M. (ed.), *The Merck Index*, 10th ed., Merck and Co., Rahway, NJ, 1983, S. 1058.  
Hagemann, H. (ed.), *Houben-Weyl*, 4. Aufl., Band E4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983, S. 6, 744.