

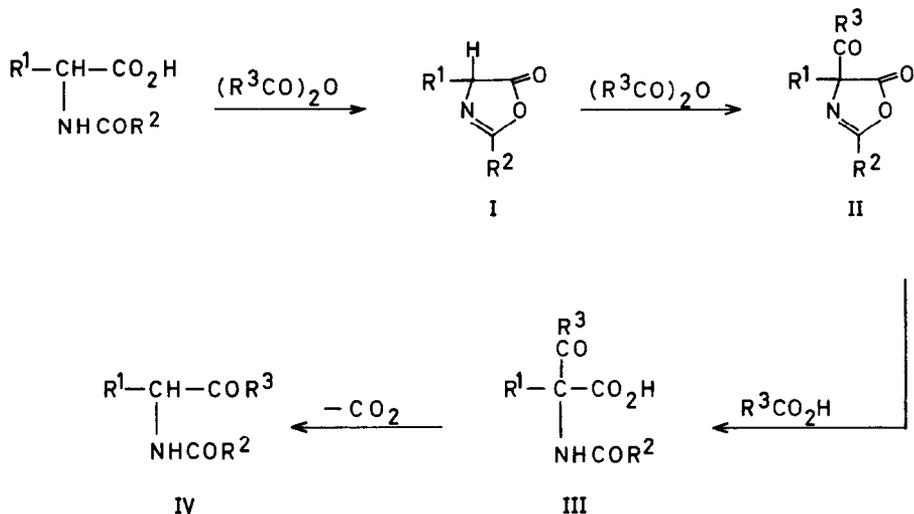
ZUM MECHANISMUS DER DAKIN-WEST REAKTION

Wolfgang Steglich und Gerhard Höfle

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule München

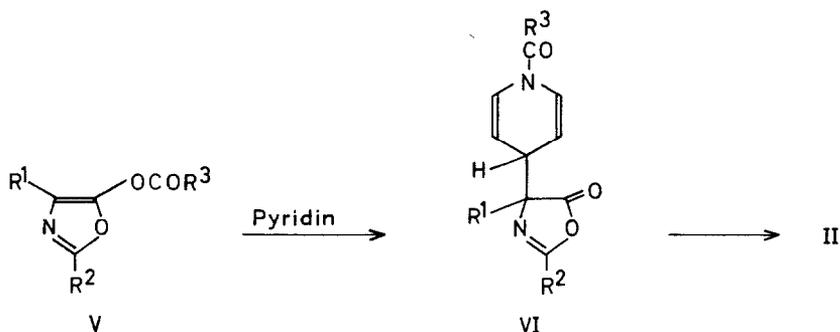
(Received in Germany 18 December 1967)

α -Aminosäuren liefern beim Erhitzen mit Carbonsäureanhydriden unter Basenzusatz α -Acylaminoketone (1,2). Für den Mechanismus dieser Reaktion wurde bereits von Dakin und West (3) den Oxazolonen-(5) eine wichtige Rolle zugeschrieben. 1949 schlugen Cleland und Niemann (4) einen detaillierten Mechanismus vor, nach dem aus der Aminosäure über die N-Acylaminosäure zunächst das Oxazolon-(5) (I) entsteht, das dann unter Mitwirkung der Base vom Anhydrid zum 4-Acyl-oxazolon-(5) (II) acyliert wird (5). II reagiert mit der vorhandenen Carbonsäure unter Ringöffnung zum gemischten Anhydrid und zur β -Ketosäure III weiter, die schließlich das α -Acylaminoketon IV ergibt.



Der Mechanismus gilt nur für α -Aminosäuren mit primären Aminogruppen, nicht aber für die Dakin-West Reaktion sekundärer α -Aminosäuren (6,7). Für letztere wurde von Huisgen und Mitarbeitern (8,9) eine Reaktionsfolge wahrscheinlich gemacht, die über mesoionische Oxazolone verläuft und sich in wesentlichen Punkten vom Cleland-Niemann Schema unterscheidet. Interessanterweise ist hierbei die Mitwirkung einer Base nicht erforderlich (7,9).

Das Cleland-Niemann Schema erhielt kürzlich eine starke Stütze durch Iwakura und Mitarbeiter (10), denen unter Dakin-West Bedingungen die erste Synthese 4-alkylsubstituierter 4-Acyl-oxazolone-(5) gelang. Sie überführten dabei einige N-Methacryloyl-aminosäuren mit Acetanhydrid/Pyridin bei 0 °C in 4-Acetyl-oxazolone-(5), konnten die Reaktion jedoch nicht auf Aminosäuren mit anderen N-Acylresten ausdehnen. Variationsfähiger ist eine von uns entwickelte Methode, nach der 4-Acyl-oxazolone-(5) durch Umlagerung von 5-Acyloxy-oxazolonen (V) mit Pyridin zugänglich sind (11,12). Als Zwischenstufe der Umlagerung konnten wir N-Acyl-1,4-dihydropyridin-Verbindungen vom Typ VI nachweisen (12).



Um zu prüfen, ob neben den 4-Acyl-oxazolonen-(5) auch die Verbindungen V und VI bei der Dakin-West Reaktion intermediär auftreten, wurde der Reaktionsverlauf PMR-spektroskopisch verfolgt. Als Beispiel diente eine Lösung von 1 mMol 4-Methyl-2-phenyl-oxazolone-(5) (Ia, R¹ = CH₃, R² = C₆H₅) in 1 mMol Acetanhydrid und 9 mMol Pyridin, von der bei 28 °C in gewissen Zeitabständen das PMR-Spektrum aufgenommen wurde. Einige charakteristische Spektren sind in den Abb. 1 - 4 wiedergegeben.

Bestimmt man die Konzentrationen der Zwischenprodukte aus den integrierten Protonenintensitäten und trägt sie gegen die Zeit auf (Abb. 5), so ersieht man,

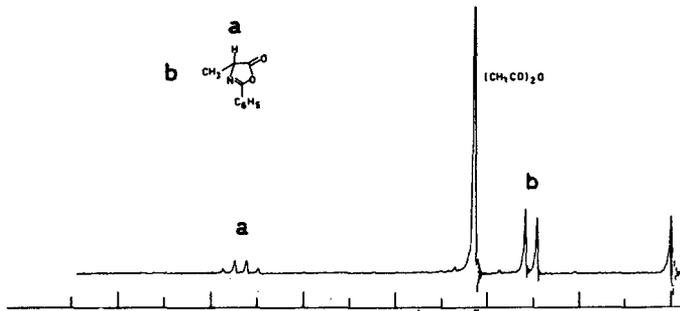


Abb.1
1 Minute

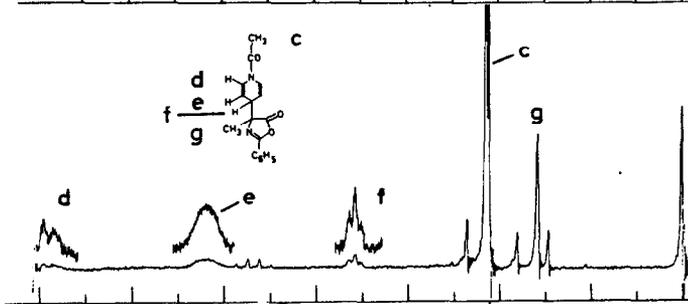


Abb.2
23 Minuten

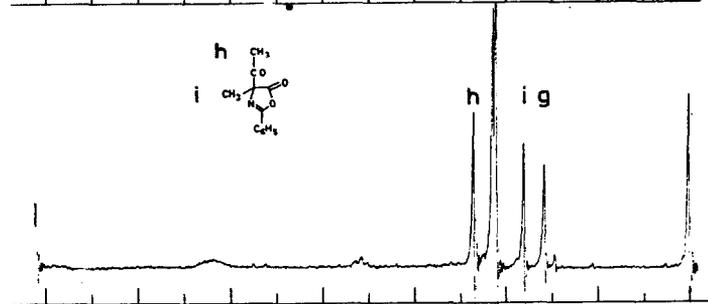


Abb.3
75 Minuten

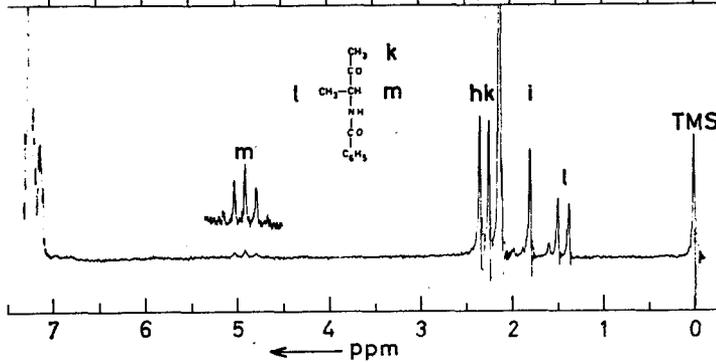


Abb.4
24 Stunden

Abb. 1-4. PMR-Spektren eines Gemisches von 4-Methyl-2-phenyl-oxazolone-(5) (1 mMol) mit Acetanhydrid (1 mMol) und Pyridin (9 mMol) bei 28 °C zu verschiedenen Zeiten

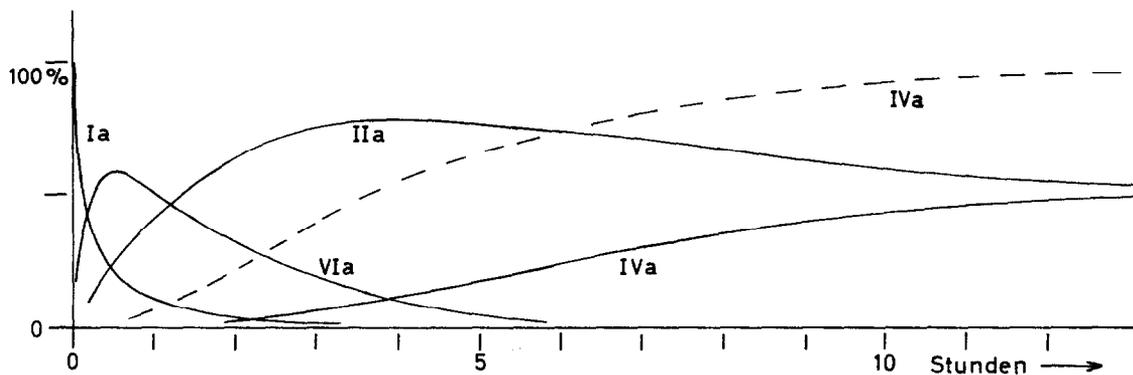
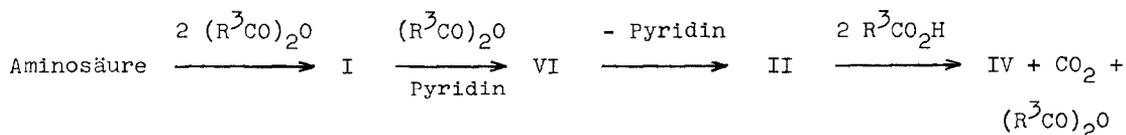


Abb. 5. Verlauf der Dakin-West Reaktion beim 4-Methyl-2-phenyl-oxazol-5(1H)-on mit Acetanhydrid und Pyridin bei 28 °C (13)

daß das erste nachweisbare Zwischenprodukt die N-Acyl-1,4-dihydropyridin-Verbindung VIa (VI, $R^1=R^3=CH_3$, $R^2=C_6H_5$) ist. Ihre Konzentration durchläuft nach 25-30 Minuten ein Maximum und nimmt dann unter gleichzeitiger Bildung von 4-Methyl-2-phenyl-4-acetyl-oxazol-5(1H)-on (IIa, $R^1=R^3=CH_3$, $R^2=C_6H_5$) wieder ab. Die Umwandlung von IIa in 3-Benzamino-butanon-(2) (IVa) geht wesentlich langsamer vor sich und erreicht nach etwa einem Tag einen Endwert, bei dem das Gemisch zu gleichen Teilen aus IIa und IVa besteht. Eine kinetische Untersuchung unter Zusatz von 2 mMol Eisessig zeigt qualitativ das gleiche Bild, jedoch laufen die einzelnen Reaktionen schneller ab. IVa ist bereits nach 30 Minuten nachzuweisen und erreicht bei diesem Versuch einen Endwert von 100% (Abb. 5, unterbrochene Kurve).

Für die Dakin-West Reaktion primärer α -Aminosäuren in Gegenwart von Pyridin ergibt sich damit folgender Reaktionsverlauf:



VI kann dabei entweder durch elektrophilen Angriff von N-Acylpyridinium-Ionen auf das Oxazol-5-on bzw. 5-Hydroxy-oxazol entstehen oder durch eine geschwindigkeitsbestimmende Acylierung des Oxazolons zum 5-Acyloxy-oxazol V, gefolgt von einer schnellen Reaktion mit Pyridin zu VI (12). Die Bildung des Oxazol-5-on-Anions als geschwindigkeitsbestimmender Schritt ist wenig wahrscheinlich, da optisch

aktives Ia von Pyridin fast augenblicklich racemisiert wird (14). Die Möglichkeit, daß Ia mit einer geringen Menge von Va im Gleichgewicht steht, das dann geschwindigkeitsbestimmend mit Pyridin zu VIa reagiert, kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da diese Reaktion unter den gleichen Bedingungen viel rascher verläuft (Abb. 6, obere Kurve) als die Bildung von VIa bei der Dakin-West Reaktion (Abb. 6, untere Kurve).

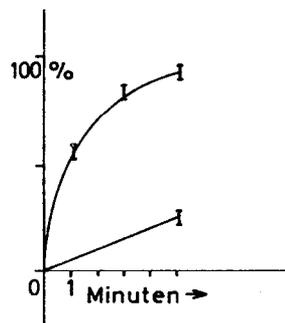
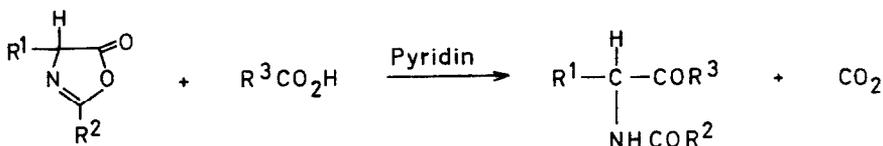


Abb. 6

Für das Verhalten der 4-Acyl-oxazolone-(5) bei der Dakin-West Reaktion ist der folgende Versuch aufschlußreich. Läßt man 4-Methyl-2-phenyl-4-propionyl-oxazolone-(5) (10 mMol), Eisessig (11 mMol) und Pyridin (25 mMol) 24 Stunden bei 40 °C stehen oder erhitzt 5 Minuten unter Rückfluß, so besteht das Reaktionsgemisch nach dem Gaschromatogramm zu etwa gleichen Teilen aus Ausgangsprodukt und 3-Benzamino-pentanone-(2). Wird Eisessig zugesetzt und erneut erhitzt, so ist praktisch nur noch das Keton nachweisbar. Da IIA oder IVa auch bei Wiederholung der Reaktion unter Zusatz von Acetanhydrid nur in Spuren entstehen, tritt unter diesen Bedingungen kein merklicher Austausch der Acylreste ein. Ein Gleichgewicht zwischen Oxazolonen-(5) und 4-Acyl-oxazolonen-(5) wird damit ausgeschlossen. Die von Iwakura (10) untersuchten 4-Alkyl-2-isopropenyl-4-acyl-oxazolone-(5) stellen somit einen Sonderfall dar, bei dem die Abspaltung des Acylrestes durch den Übergang des entstehenden Oxazolons in die stabilere 2-Alkylden-pseudooxazolone-Struktur erleichtert wird.

Sowohl der präparative Versuch als auch die kinetischen Untersuchungen zeigen, daß zur decarboxylierenden Spaltung der 4-Acyl-oxazolone-(5) 2 Mol Eisessig benötigt werden. Die Ergebnisse von Rondestvedt und Mitarbeitern (15) können daher nicht mit einer vom Cleland-Niemann Schema abweichenden Stöchiometrie der Spaltungsreaktion erklärt werden.

Da Oxazolone-(5) und Carbonsäuren mit den gemischten Anhydriden, Carbonsäureanhydriden und N-Acylaminosäuren im Gleichgewicht stehen, ist die Synthese von N-Acylaminoketonen aus Oxazolonen und Carbonsäuren im Molverhältnis 1:1 unter Pyridinzusatz denkbar:



Dies konnte experimentell bestätigt werden. Erhitzt man Ia mit Essigsäure und Pyridin einige Stunden unter Rückfluß, so entsteht IVa in guter Ausbeute.

Die Ergebnisse zeigen, daß für die Dakin-West Reaktion primärer α -Aminosäuren in Gegenwart von Pyridin das Cleland-Niemann Schema gilt, wobei wir N-Acyl-1,4-dihydropyridin-Verbindungen vom Typ VI als neue Zwischenstufen nachweisen konnten. Die an sekundären Aminosäuren gewonnenen Erkenntnisse können daher nicht auf die klassische Dakin-West Reaktion übertragen werden (9, 16).

Herrn Professor Dr. F. Weygand danken wir herzlich für die großzügige Förderung dieser Arbeit. Fräulein A. K. Probst sind wir für die Aufnahme der PMR-Spektren zu Dank verpflichtet.

L I T E R A T U R

- (1) P.A. Levene und R.E. Steiger, J. biol. Chem. 74, 689 (1927).
- (2) H.D. Dakin und R. West, J. biol. Chem. 78, 91 (1928).
- (3) H.D. Dakin und R. West, J. biol. Chem. 78, 745 (1928).
- (4) G.H. Cleland und C. Niemann, J. Amer. chem. Soc. 71, 841 (1949).
- (5) J. Attenburrow, D.F. Elliot und G.F. Penny, J. chem. Soc. 1948, 310.
- (6) R.H. Wiley und O.H. Borum, J. Amer. chem. Soc. 72, 1626.
- (7) G. L. Buchanan, S.T. Reid, R.E.S. Thomson und E.E. Wood, J. chem. Soc. 1957, 4427.
- (8) R. Huisgen, H. Gotthardt, H.O. Bayer und F.C. Schaefer, Angew. Chem. 76, 185 (1964); Internat. Edit. 3, 136 (1964).
- (9) R. Huisgen, in 'Aromaticity', Chem. Soc. Special Publications No. 21, London 1967, S. 59 ff.
- (10) Y. Iwakura, F. Toda und H. Suzuki, J. org. Chem. 32, 440 (1967).
- (11) W. Steglich und G. Höfle, Angew. Chem., im Druck.
- (12) W. Steglich und G. Höfle, Chem. Ber., in Vorbereitung.
- (13) Der Verlauf der Kurven wurde jeweils aus 13 Meßpunkten bestimmt. Die Abweichungen vom gezeichneten Kurvenverlauf betragen maximal $\pm 3\%$.
- (14) M. Goodman und L. Levine, J. Amer. chem. Soc. 86, 2918 (1964).
- (15) C.S. Rondestvedt, Jr., B. Manning und S. Tabibian, J. Amer. chem. Soc. 72, 3183 (1950).
- (16) G. Singh und S. Singh, Tetrahedron Letters (London) 50, 3789 (1964).