

Beschreibung der Versuche

I. Dünnschichtchromatographie

Die dc Versuche wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die Stammlösungen von I und II bereiteten wir mit Methyläthylketon; die I-Konzentration betrug 10 mg/10 ml, die II-Konzentration 20 mg/10 ml. Mit einer Hamilton-Mikrospritze (50 μ l) trug man die in den Tab. 2–4 angegebenen Mengen in 2 cm breiten Bahnen auf die Startlinie auf und entwickelte die Alufolien in einer gesättigten Kammer. Nachdem die Lösungsmittelfront 10 cm hochgestiegen war, wurde die Folie an der Luft getrocknet. Man umrandete dann mit einer Stahlnadel die nur schwach sichtbaren Flecken im Licht einer UV-Lampe (254 nm) aufgrund der Fluoreszenzlöschung mit einer Sicherheitszone von ca. 5 mm. Dieser markierte Bereich wurde mit einer Schere ausgeschnitten, das Folienstückchen in einen 25-ml-Erlenmeyerkolben mit Schliffstopfen gegeben, 2 ml so gereinigtes DMF⁶⁾ hinzupipettiert und das Gemisch 15–20 Min. intensiv in der Schüttelapparatur geschüttelt. Nach beendetem Schüttelvorgang gab man 17,8 ml Acetatpuffer pH 4,0 (nach *Walpole*) mit 0,2 ml einer 0,1 M Titriplex^R-III-Lösung hinzu. Nach Abklingen der Wärmetönung wurde der Ansatz in ein Polarographiergefäß umgefüllt. Die Aufnahme der Stromspannungskurve erfolgte nach Zugabe von 3 Tropfen einer 0,5 proz. Gelatinelösung und 20 Min. Durchleiten von N₂.

II. Polarographie

Die gleichspannungspolarographischen Untersuchungen wurden mit dem Polarographen E 261 der Firma *Metrohm AG*, Herisau/Schweiz, in normaler Anordnung unter Verwendung einer Ag/AgCl-Bezugselektrode durchgeführt. Mit einem Ultrathermostaten NBS der Fa. *Gebr. Haake*, Berlin, wurde das Polarographiergefäß temperaturkonstant gehalten.

Anschrift: Prof. Dr. H. Oelschläger, 6 Frankfurt/M., Georg-Voigt-Str. 14

[Ph 399]

D. Matthies

Zum Mechanismus der Amidoalkylierung mit N-Acyl- α -chlor-glycyl-Derivaten unter basischen Bedingungen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 14. Januar 1974)

Aufgrund von Ergebnissen bei Variation der Reaktionsverhältnisse wird für Amidoalkylierungsreaktionen mit N-Acyl- α -chlor-glycyl-Derivaten (I) unter basischen Bedingungen ein Eliminierungs-Additions-Mechanismus vorgeschlagen.

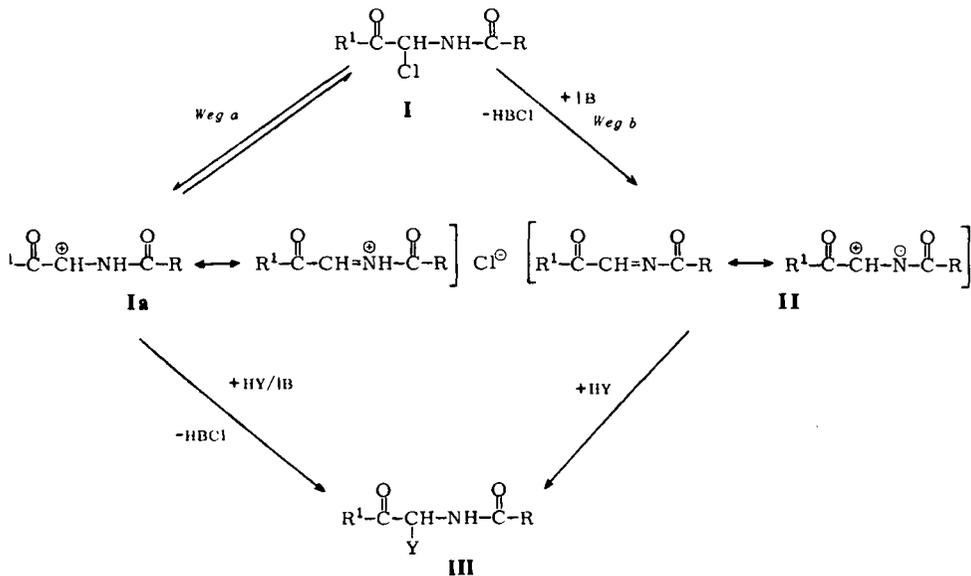
The Mechanism of Amidoalkylation by N-Acyl- α -chloro-glycinic-derivatives under Basic Conditions

Based on results under varying reaction conditions an elimination-addition mechanism is proposed for amidoalkylating reactions by N-acyl- α -chloro-glycinic-derivatives (I) under basic conditions.

Die Umsetzungen der stark elektrophilen Verbindungen **I** mit Substanzen (**HY**) verschiedener H-acider Stoffgruppen zu den Amidoalkylierungsprodukten **III** verlaufen, weitgehend unabhängig von der Art des nucleophilen Agens, in Lösung glatt, wenn die N-Acyl- α -chlor-glycyl-Derivate (**I**) zum vorgelegten Gemisch äquimolarer Mengen Reaktionspartner und Triäthylamin als Hilfsbase langsam zugegeben werden (Standardbedingungen)¹⁾.

Für den Reaktionsverlauf ist in Analogie zu mechanistischen Aussagen über Amidoalkylierungen mit N-Halogenmethyl-carbonsäureimiden²⁾ und 1,2,2-Tetrahalogen-N-acyl-äthylaminen³⁾ der Weg a über Carbenium-Imonium-Ionen **Ia** bzw. der Weg b über Acylimine **II** zu betrachten. In beiden Fällen kann der Angriff des nucleophilen Partners auf die jeweilige Zwischenstufe zur Bildung des Produktes **III** führen.

Formelbild 1



1 a D. Matthies, Arch. Pharmaz. 301, 867 (1968).

b D. Matthies, Pharmazie 25, 522 (1970).

c D. Matthies, Synthesis 1972, 380.

d D. Matthies, Z. Naturforsch. 28c, 100 (1973).

2 H. Böhme, R. Broese und F. Eiden, Chem. Ber. 92, 1258 (1959); H. Hellmann, Angew. Chem. 69, 463 (1957).

3 F. Weygand und W. Steglich, Chem. Ber. 99, 1944 (1966).

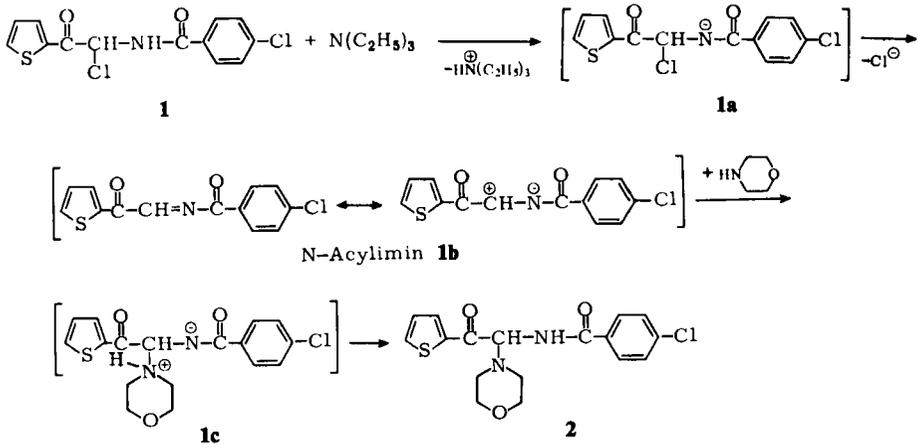
Bei der angegebenen Arbeitsweise trifft die Chlorverbindung bis zur vollständigen Zugabe immer auf ein Überangebot an Agens und Hilfsbase, wodurch sofortiges Abfangen entstehenden Chlorwasserstoffes gewährleistet und offensichtlich die Produktbildung begünstigt wird. So ergab beispielsweise die Umsetzung von **1** mit Morpholin das Reaktionsprodukt **2** mit 85proz. Reinausbeute. Die schwach basischen Eigenschaften von **2** äußerten sich in starker Hydrolyseempfindlichkeit seines Hydrogenchlorides. Gezielte Abweichungen von den Standardbedingungen führten zu aufschlußreichen Ergebnissen:

- a) Bei Vorgabe der äquimolaren Menge Morpholin allein reagierte **1** nur mit einer Rate von 42 % zum Amidoalkylierungsprodukt **2**. Ein Teil des Partners wurde als Hilfsbase zum Abfangen des Chlorwasserstoffes verbraucht. Die nachträgliche Zugabe der erforderlichen Menge Triäthylamin führte zur Ausbeutesteigerung auf 67 %.
- b) Das Ergebnis blieb in etwa gleich bei unmittelbarem Zusammengeben der gelösten Reaktionskomponenten.
- c) Wurden die Reaktanten in reziprokem Verfahren langsam zusammengeführt, so war neben dem hohen Anteil an hygroskopischem Morpholiniumchlorid nur ein öliges gelb-brauner Rückstand aus dem Filtrat zu gewinnen, aber kein Produkt **2**.
- d) Ähnliche Rückstände wurden aus dieser wie auch anderen Chlorverbindungen bei alleinigem Zusatz der äquimolaren Menge Hilfsbase bei beliebiger Reihenfolge der Zugabe erhalten, wobei zugleich die praktisch quantitative Menge Triäthylammoniumchlorid anfiel.
- e) Das Reaktionsprodukt **2** konnte mit 58proz. Ausbeute gewonnen werden, wenn unmittelbar nach Abspaltung des Chlorwasserstoffes mit der Hilfsbase die erforderliche Menge Morpholin zugesetzt wurde. Erfolgte dieser Zusatz erst nach zwei Stunden, so sank die Ausbeute auf 40 %. Nach zwei Tagen Wartezeit bewirkte die Agenszugabe keine Reaktion mehr.
- f) Ein interessantes Resultat erbrachte ein Versuch, bei dem nach Abspaltung des Chlorwasserstoffes aus **1** mit der Hilfsbase und Entfernen des Triäthylammoniumchlorids in das Filtrat trockener Chlorwasserstoff bis zum Abklingen der Wärmetönung eingeleitet wurde. Es bildete sich hierbei die Chlorverbindung **1** mit einer Ausbeute von 67 % zurück.

Die Interpretation vorstehender Befunde gelingt zwanglos mit der Annahme des folgenden, in Elementarschritten formulierten Mechanismus:

Bei Amidoalkylierungen mit N-Acyl- α -chlor-glycyl-Derivaten vom Typ **1** unter basischen Bedingungen erfolgt zunächst durch den Einfluß der Hilfsbase Abspaltung des beweglichen Amidprotons, ein freies Elektronenpaar des Stickstoffes in **1a** erzwingt darauf die Ablösung des Chloridions unter Entstehung einer polarisierten C-N-Doppelbindung, N-Acylimin **1b**. Im Reaktionsmedium kann die Hilfsbase zugleich auch mehr oder weniger die Aktivität der nucleophilen Partner steigern, indem sie deren Disso-

Formelbild 2



ziation fördert, so etwa bei Phenolen, Thiolen, Carbonsäuren, Sulfinsäuren und möglicherweise auch bei Alkoholen und einigen Aminen. In der anschließenden Phase kommt es zur Herstellung einer Bindung zwischen dem nucleophilen Agens und dem elektrophil polarisierten α -C-Atom von **1b**. Die dadurch am Amidstickstoff (**1c**) sich ausbildende negative Ladung wird durch Übertragung bzw. Einfang eines Protons kompensiert.

Die zu diesem Eliminierungs-Additions-Mechanismus alternative Erklärung mittels Carbenium-Imonium-Ionen **1a** mag für die Ergebnisse a) und b) noch möglich erscheinen, dürfte jedoch für die übrigen Resultate, insbesondere e) und f), auszuschließen sein.

Vielfache Bemühungen, den sehr wahrscheinlichen Eliminierungs-Additions-Mechanismus durch Isolierung des eigentlich amidoalkylierenden N-Acylimins **1b** abschließend zu beweisen, blieben bisher erfolglos, da die nach der Chlorwasserstoffabspaltung aus **1** und ähnlichen Chlorverbindungen erhältlichen öligen Rückstände weder destillabel noch anderweitig zu fraktionieren waren. Aus demselben Grund sowie wegen der Unbeständigkeit (Versuch e)) des Intermediärproduktes lieferten auch spektroskopische Untersuchungsverfahren direkt keine eindeutigen Aussagen.

Über Befunde mittels der NMR-Spektroskopie in einer gesonderten Versuchsreihe soll in Kürze berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

Geräte: Linström-Apparat zur Bestimmung der Schmp.; Coleman-autoanalyser zur Stickstoffbestimmung; Schöniger-Best. von Schwefel und Chlor; IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer 257 (Perkin-Elmer) aufgenommen.

2-[α -Chlor-N-(4-chlor-benzoyl)-glycyl]-thiophen (1)

Zur Darstellung siehe Lit. 1c.

2-[α -Morpholino-N-(4-chlor-benzoyl)-glycyl]-thiophen (2)

Nach dem Standardverfahren wurde zur Lösung von 0,44 g (5 mmol) Morpholin und 0,51 g (5 mmol) Triäthylamin in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Rühren innerhalb 30 min die Lösung von 1,57 g (5 mmol) **1** in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Ausschluß von Feuchtigkeit zugetropft. Nach 1stdg. Weiterrühren erfolgte Abfiltrieren des abgeschiedenen Triäthylammoniumchlorids und Eindunsten des Filtrats i. Vak. Der ölige Rückstand verfestigte sich durch Anreiben und ergab nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther 1,55 g (85 % d. Th.) Kristalle **2**, Schmp. 146–148°.

$C_{17}H_{17}ClN_2O_3S$ (364,9) Ber.: Cl 9,72, N 7,68, S 8,79; Gef.: Cl 9,89, N 7,35, S 8,82.

IR (KBr): 3310 cm^{-1} (NH), 1672 cm^{-1} (CO), 1645 cm^{-1} (CON).

2-Hydrochlorid

Die Lösung von 0,37 g (1 mmol) **2** in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde mit getrocknetem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Die auf Zusatz von 30 ml trockenem Äther im Eisbad abgeschiedenen Kristalle ließen sich nur ohne Erwärmen aus trockenem Äthanol/Äther unzersetzt umfällen, Schmp. 152–154° (Zers.), Ausbeute: 0,3 g (75 % d.Th.). Mit Wasser spaltete das Salz rasch zu **2** und Chlorwasserstoffsäure.

$C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ (401,3) Ber.: Cl 17,67, N 6,98, S 7,99; Gef.: Cl 18,11, N 7,07, S 7,83.

IR (KBr): 3250 cm^{-1} (NH), 2500 cm^{-1} , breit (NH^+), 1675 cm^{-1} (CO), 1655 cm^{-1} (CON).

Die Ansätze a)–e) wurden zur Isolierung von **2** wie bei dessen Darstellung aufgearbeitet.

Wiedergewinnung von 1 (Versuch f)

1,41 g (4,5 mmol) **1** wurden bei Eis/Wasser-Kühlung mit einer Lösung von 0,45 g (4,5 mmol) Triäthylamin in 12 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt. Das gelbe Filtrat vom praktisch quantitativ ausgefallenen Ammoniumsalz hinterließ nach Eindunsten i. Vak. ein gelb-braunes Öl, das in 10 ml trockenem Tetrachlormethan aufgenommen, 45 Min. mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt wurde. Hierbei schieden sich insgesamt 0,95 g (67 % d. Th.) **1** vom Schmp. 160–161° aus. Die Identität wurde durch Schmelzvergleich und IR-Spektrum mit authentischem Material gesichert.

IR (KBr): 3398 cm^{-1} (NH), 1685 cm^{-1} (CO), 1660 cm^{-1} (CON).