

Reaktionen mit Kaliumsuperoxid 2 [1] Spaltung von N-Acyl-glycinderivaten

Reactions with Potassium Superoxide 2 [1]
Cleavage of N-Acyl-glycine Derivatives

Manfred Lissel* und Achim Gau

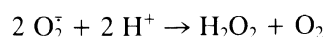
Fakultät für Chemie, Universität Bielefeld, Universitätsstraße, D-4800 Bielefeld 1

Z. Naturforsch. **41b**, 367–370 (1986); eingegangen am 14. Oktober 1985

Superoxide, Potassium Superoxide, N-Acyl-glycine Derivatives

N-Acyl-glycine derivatives are cleaved by the action of potassium superoxide in ether or pyridine solution to give the corresponding carboxamides.

Das Sauerstoff-Radikal-Anion (Superoxid oder Hyperoxid; O_2^-) ist ein Reduktionsprodukt des molekularen Sauerstoffs und ein Mittelpunkt der biochemischen Forschung seit McCord und Fridovich [2, 3] fanden, daß in allen aerobischen Organismen ein Enzym vorhanden ist, dessen Aufgabe die Disproportionierung des Superoxids ist:



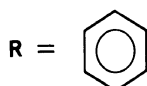
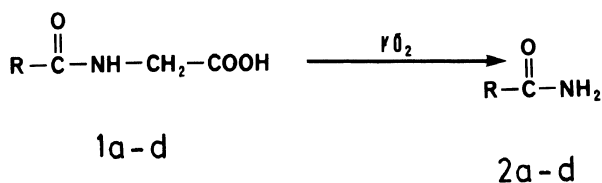
Die Existenz der Superoxid-Dismutase in Aero- biern und ihr Fehlen in Anaerobiern [4] erlauben den Schluß, daß das Sauerstoff-Radikal-Anion cyto- toxisch ist: es wird in Zusammenhang gebracht mit der Sauerstoff-Toxizität, Entzündungsprozessen, Krebs und der Zellschädigung durch radioaktive Strahlung [5].

Im Rahmen unserer Untersuchung zur Reaktion von Kaliumsuperoxid (KO_2) mit biologisch inter- essanten organischen Verbindungen möchten wir einen Beitrag zum besseren Verständnis der Reakti- vität des Superoxids leisten. Gleichzeitig soll der Re- aktionsablauf, aufgeklärt durch die Isolierung und Charakterisierung der entstandenen Produkte, Hin- weise auf das biologische Geschehen geben.

Ergebnisse und Diskussion

Wir haben von den natürlich vorkommenden N- Acyl-Glycinen repräsentative Vertreter [6, 7] aus- gesucht und zur Reaktion gebracht. So wurde Hip- pursäure (**1a**), Nicotinursäure (**1b**), Cinnamoylgy- kokoll (**1c**) oder Glykocholsäure (**1d**) mit der dop-

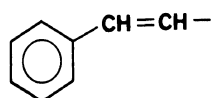
pelt molaren Menge Kaliumsuperoxid in absolutem Ether oder THF in Gegenwart von 18-Krone-6 oder Aliquat 336 [8] umgesetzt.



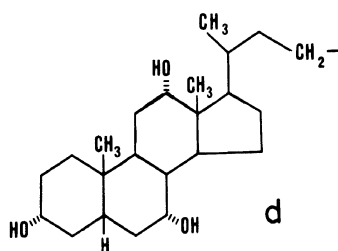
a



b



c



d

Man erhält in 27–54% Ausbeute die entsprechen- den Carbonsäureamide **2a–d**. Die Ausgangsverbin- dungen **1a–d** werden in 37–54% Ausbeute zurück- gewonnen. Aus dem Säureteil des Glycinkonjugats erhält man CO_2 neben geringen Mengen Oxalsäure, die als Calciumoxalat gefällt und nachgewiesen wurde.

Die Hydrolyseprodukte Benzoesäure, Nicotin- säure, Zimtsäure oder Cholsäure und Glycin wurden

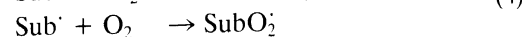
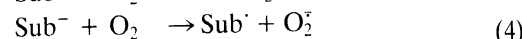
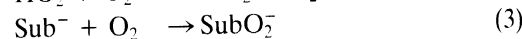
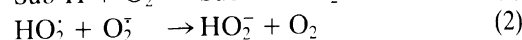
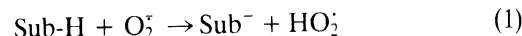
* Sonderdruckanforderungen an Dr. Manfred Lissel.

nicht gefunden. Ein Angriff an der Carbonylgruppe, wie er für die Hydrolyse von Estern [9] und die von 2-Phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin-5-on [10] beschrieben ist, wird nicht beobachtet. Statt dessen wird das Glycinkonjugat oxidativ decarboxyliert, so wie es für andere Aminosäurederivate und Oxidationssysteme beschrieben ist [10–13].

Untersuchung zum Mechanismus

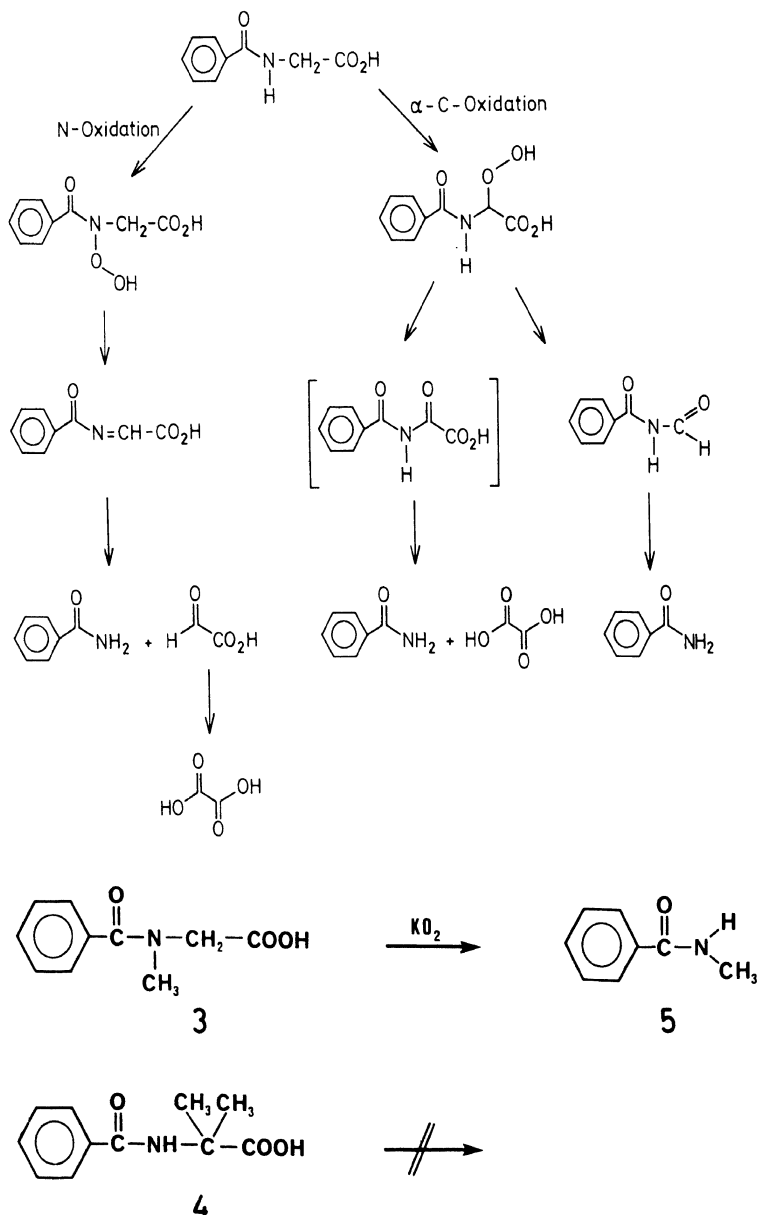
Als Arbeitshypothese wurde der Mechanismus der basenkatalysierten Autoxidation für die beobachtete Spaltung angenommen. Das O_2^- deprotoniert das Substrat gemäß (1), das dabei gebildete HO_2^- reagiert in rascher Reaktion nach (2) mit dem O_2^- zu Sauerstoff ($K = 8,5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) [14]. Das oxygenierte

Substrat erhält man in einstufiger Reaktion nach (3) oder durch radikalischen Prozeß gemäß (4).



Der Primärangriff des O_2^- kann am Stickstoffatom oder am α -Kohlenstoff-Atom der Aminosäure erfolgen. Beide in Schema 2 skizzierten Reaktionswege führen zu den erhaltenen Produkten.

Die Umsetzung des Benzamids von Sarkosin **3** und des Benzoylderivats von α -Methylalanin **4** mit KO_2 zeigt, daß α -C-Oxidation stattfindet: aus **3** erhält man in 38-proz. Ausbeute N-Methylbenzamid **5**, während **4** keine Reaktion eingeht.



Das in Schema 2 bei der α -C-Oxidation formulierte Zwischenprodukt N-Formylbenzamid wird nicht gefunden, kann aber dennoch Zwischenprodukt sein, da es unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil ist: mit KO_2 erhält man aus N-Formylbenzamid schon bei Raumtemperatur quantitativ Benzamid.

Zur Klärung der Frage, ob gemäß Gl. (2) gebildeter molekularer Sauerstoff das Oxidationsmittel ist, wurde durch eine Reaktionslösung aus Hippursäure und KO_2 Stickstoff geblasen, um entstandenen Sauerstoff aus dem Reaktionssystem zu entfernen. Unter diesen Bedingungen fand keine Umsetzung statt, was die Teilnahme des Sauerstoffs am Reaktionsgeschehen beweist.

Eine weitere Bestätigung des angenommenen Reaktionsmechanismus erfolgt durch Experimente, in denen KO_2 durch eine andere Base ersetzt und zusätzlich Sauerstoff eingeleitet wird. So erhält man aus Hippursäure mit Kalium-*tert*-butylat und O_2 62% Benzamid und 16% N-Formylbenzamid. Das in Schema 2 als Zwischenprodukt formulierte N-Formylbenzamid läßt sich in diesem Experiment isolieren. Es ist unter den Reaktionsbedingungen stabil: in einem gesonderten Experiment wurde gezeigt, daß mit Kalium-*tert*-butylat keine Reaktion stattfindet.

Die bessere Ausbeute unter sonst gleichen Bedingungen mit der stärkeren Base belegt, daß die Deprotonierung gemäß Gl. (1) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion ist. Dies ist auch das Ergebnis eines weiteren Experiments, in dem zusätzlich Sauerstoff durch einen Reaktionsansatz mit KO_2 geleitet wird: hier wird kein Einfluß der erhöhten Sauerstoffkonzentration auf das Reaktionsgeschehen bemerkt.

Von den „vielseitigen“ chemischen Eigenschaften des Hyperoxids – es kann als Nucleophil, als Base, als Oxidations- oder Reduktionsmittel dienen [15] – kommt in der gefundenen Reaktion die Wirkung als Base zur Geltung. Die Oxidation wird durch Sauerstoff bewirkt, der sich während der Reaktion bildet.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Siedepunkte beziehen sich auf die Luftbadtemperatur einer Kugelrohrdestillationsanlage. – ^1H -NMR-Spektren wurden mit den Geräten

Varian EM 360 in CCl_4 oder Bruker WH 80 in CDCl_3 aufgenommen; IR-Spektren wurden mit den Geräten Acculab 8 (Beckmann) in CCl_4 aufgenommen. – Die analytische Gaschromatographie erfolgte mit dem Chromatographen 4200 der Firma Carlo Erba an einer 3-m-Säule mit 10% OV 17 auf Chromosorb W-HD oder an einer 25-m-Glaskapillarsäule mit OV 101 als stationärer Phase. – Die Elementaranalysen wurden mit dem Gerät Perkin Elmer 240 bestimmt.

Ausgangsmaterialien

Die Ausgangsverbindungen **1a** [16], **1b** [17], **1c** [18], **1d** [19], **3** [20], **4** [21], N-Formylbenzamid [22] und zum Vergleich die Verbindungen **2b** [23], **2c** [24] und **2d** [25] wurden in Anlehnung an die Literaturvorschriften hergestellt. Die Identität wurde durch Vergleich der Siede- bzw. Schmelzpunkte und der spektroskopischen Daten sichergestellt. Die anderen Materialien wurden im Handel erworben und nach üblichen Methoden getrocknet.

Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung mit Kaliumsuperoxid

5 mmol N-Acylglycin werden in 100 ml absolutem Ether (oder THF, Dioxan, Pyridin) gelöst und mit 132 mg (0,5 mmol) 18-Krone-6 oder 202 mg (*ca.* 0,5 mmol) Aliquat 336 [8] versetzt. Dazu gibt man 710 mg (10 mmol) gepulvertes Kaliumsuperoxid und rührt 8 h bei 40 °C. Zum Aufarbeiten wird mit 10 ml Wasser versetzt, die organische Phase mit Wasser nachextrahiert und getrocknet. Die alkalische wäßrige Phase wird eingengt. Nach Ansäuern erhält man unumgesetztes Ausgangsmaterial.

Hippursäure **1a**

Nach der allgemeinen Vorschrift werden 895 mg Hippursäure **1a** eingesetzt. Aus der organischen Phase kristallisieren 326 mg Benzamid **2a** (Ausbeute: 54%), Schmp.: 128 °C (Lit. [26] Schmp.: 127 °C); Sublp._{0,5}: 125 °C. Aus der wäßrigen Phase erhält man 328 mg Hippursäure **1a**.

Nicotinursäure **1b**

Nach der allgemeinen Vorschrift werden 900 mg Nicotinursäure in 45 ml absolutem Pyridin umgesetzt. Aus der organischen Phase erhält man 268 mg Nicotinsäureamid **2b** (Ausbeute 44%), Schmp.: 125 °C (Lit. [23] Schmp.: 127–129 °C). Aus der wäßrigen Phase erhält man 483 mg Nicotinursäure **1b** zurück.

Cinnamoylglycin 1c

Nach der allgemeinen Vorschrift werden 1,025 g Cinnamoylglycin **1c** umgesetzt. Aus der organischen Phase kristallisieren 352 mg Zimtsäureamid **2c** (Ausbeute: 48%), Schmp.: 146 °C (Lit. [24] Schmp.: 147–148 °C). Aus der wäßrigen Phase kristallisieren 411 mg Cinnamoylglycin **1c**. Die Mutterlauge wird mit Ethanol verestert. Man erhält 27 mg Cinnamoylglycinethylester durch Kristallisation. Schmp.: 106 °C (Lit. [27] Schmp.: 108 °C); IR (CHCl₃): 3400, 2960, 1720, 1650, 1620, 1500, 1440, 1370, 1340, 1220, 1180, 1020, 970.

Glykocholsäure 1d

Nach der allgemeinen Vorschrift werden 2 mmol (930 mg) Glykocholsäure **1d** in 25 ml THF umgesetzt. Aus der organischen Phase erhält man 216 mg Cholsäureamid **2d** (Ausbeute: 27%), Schmp.: 131 °C (Lit. [25] Schmp.: 136 °C); IR (CHCl₃): 3400, 2950, 2920, 1650, 1370, 1070, 1040, 970. Aus der wäßrigen Phase erhält man 480 mg Ausgangsmaterial.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung der Untersuchungen.

-
- [1] I. Mitteilung: M. Lissel, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 2213. In Auszügen auf der 20. Hauptversammlung der GDCh in Heidelberg, 16. 9. – 19. 9. 1985, präsentiert.
- [2] J. M. McCord und I. Fridovich, *J. Biol. Chem.* **244**, 6049 (1969).
- [3] I. Fridovich, *Ann. Rev. Biochem.* **44**, 147 (1975).
- [4] J. M. McCord, B. B. Keele (Jr.) und I. Fridovich, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **68**, 1024 (1971).
- [5] J. M. McCord und I. Fridovich, *Ann. Int. Medicine* **89**, 122 (1978).
- [6] R. T. Williams, in P. Bernfeld (Herausg.): *Biogenesis of Natural Compounds*, 2. Aufl., S. 598, Pergamon Press, Oxford 1967.
- [7] R. T. Williams, *Detoxication Mechanism*, S. 95, Chapman and Hall London, London 1974.
- [8] Aliquat 336 ist ein technisches Produkt, das zum größten Teil aus Trioctylmethylammonium-chlorid besteht (Fa. Fluka).
- [9] J. San Filippo (Jr.), L. J. Romano und C. Chern, *J. Org. Chem.* **41**, 586 (1976).
- [10] C. A. Chuaqui, S. Delaney und J. Merrit, *Tetrahedron* **39**, 2947 (1983).
- [11] H. H. Wasserman und B. H. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4613.
- [12] G. Lucente, F. Pinnen und G. Zanotti, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3155.
- [13] H. L. Needles und K. Ivanetich, *Chem. Ind. (London)* **1967**, 581.
- [14] D. T. Sawyer und M. J. Gibian, *Tetrahedron* **35**, 1471 (1979).
- [15] E. Lee-Ruff, *Chem. Soc. Rev.* **6**, 195 (1977).
- [16] A. W. Ingersoll und S. H. Babcock, *Org. Synth. Coll. Vol. II*, 328.
- [17] M. Rohrlich, *Arch. Pharm.* **284**, 6 (1951).
- [18] H. D. Dakin, *J. Biol. Chem.* **5**, 303 (1908).
- [19] S. Bergström und A. Norman, *Acta Chem. Scand.* **7**, 1126 (1953).
- [20] A. K. Balls und F. Köhler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **64**, 294 (1931).
- [21] R. E. Steiger, *J. Org. Chem.* **9**, 396 (1944).
- [22] A. Einhorn, E. Biskopff und B. Szelinski, *Liebigs Ann. Chem.* **343**, 227 (1905).
- [23] H. Rinderknecht, *Helv. Chim. Acta* **42**, 1324 (1959).
- [24] J. B. Polya und P. L. Tardrew, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **68**, 566 (1949).
- [25] W. Borsche und A. Schwarz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **60**, 1843 (1927).
- [26] J. W. Williams, W. T. Rainey (Jr.) und R. S. Leopold, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 1738 (1942).
- [27] A. Klages, *J. Prakt. Chem.* [2] **65**, 191 (1902).