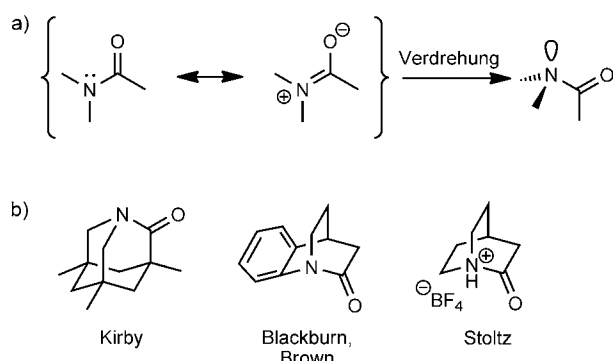


# Ein neuer Dreh bei der Amidsolvolyse

Jeffrey Aubé\*

Amide · Hydrolyse · Solvolyse

Eine faszinierende Eigenschaft der Chemie von Amidbindungen ist der Einfluss der Konformation auf die Reaktivität. Jeder Chemiestudent lernt in der Organik-Grundvorlesung, dass sowohl die Planarität der meisten Amidbindungen als auch deren Stabilität aus der Überlappung zwischen einem freien Elektronenpaar des Stickstoffs mit dem Carbonyl- $\pi$ -Orbital resultieren (Schema 1 a). Es ist seit den 1930er Jahren



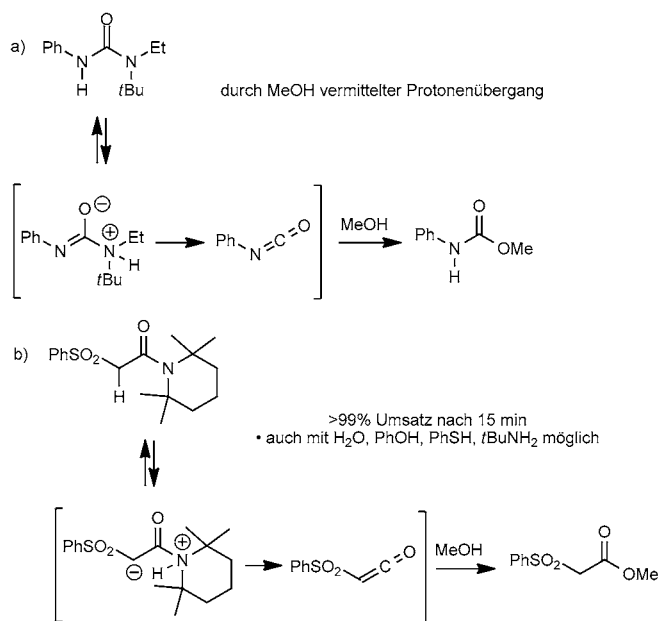
**Schema 1.** a) Die Standard-Resonanzstruktur in einer normalen, planaren Amidbindung und die Auswirkungen bei der Verdrehung der Amidbindung. b) Ausgewählte Beispiele für verdrehte Amidbindungen, die in verbrückte Molekülgerüste eingebettet sind.<sup>[2–4]</sup>

bekannt, dass eine Abweichung von der Planarität – wie sie zum Beispiel bei der *cis-trans*-Isomerisierung beobachtet wird, die bei der Proteinfaltung auftritt – zu erheblichen Veränderungen der Reaktivität und anderer chemischer Eigenschaften der Amidbindung führen sollte. Zum Beispiel ist die Rotation der Amidbindung an eine formale Rehybridisierung des Stickstoffatoms zum  $sp^3$ -Zustand gekoppelt, begleitet von einer Pyramidalisierung und einer stark erhöhten Basizität.<sup>[1]</sup>

Der gängigste experimentelle Ansatz zur Untersuchung von nichtplanaren Amiden besteht darin, ein System derart zu manipulieren, dass die elektronenarme Amidbindung in eine hochgradig destabilisierte, senkrechte Anordnung gedrängt wird. Der einfachste Weg hierfür ist die Einbettung des Amids in ein bicyclisches Ringsystem (Schema 1 b).<sup>[2–4]</sup> Solche

Moleküle zeigen im Vergleich zu planaren Amiden eine erhöhte Reaktivität und Basizität. Das „am stärksten verdrehte Amid“ von Kirby zum Beispiel hydrolysiert in weniger als einer Minute und hat einen  $pK_s$ -Wert von ca. 5.2 (schwächer basisch als ein typisches Trialkylamin, weil die Carbonylgruppe so stark elektronenziehend ist).<sup>[2]</sup>

Nun haben Lloyd-Jones, Booker-Milburn und Mitarbeiter gezeigt, dass man nicht auf derart drastische Maßnahmen zurückgreifen muss, um die Reaktivität von Amidbindungen erheblich zu erhöhen.<sup>[5]</sup> Ihr Ansatz beruht auf der von diesem Team zuvor veröffentlichten Solvolyse von Harnstoffen. Sie haben angenommen, dass diese mit einem Protonenübergang („proton switch“) beginnt, der durch das Lösungsmittel vermittelt wird und zu dem in Schema 2 a gezeigten energierei-



**Schema 2.** Hydrolyse von a) Harnstoffen<sup>[6]</sup> und b) Amiden<sup>[5]</sup> unter neutralen Bedingungen.

chen Intermediat führt.<sup>[6]</sup> Dieses zerfällt wiederum zu einem Isocyanat, das leicht vom Lösungsmittel abgefangen wird und so das Produkt liefert. Von der vorliegenden Variante werden viele dieser Eigenschaften auf die Reaktion eines Amids, das sowohl eine große Gruppe am Stickstoffatom als auch einen elektronenziehenden  $\alpha$ -Substituenten enthält, übertragen (Schema 2 b). Hierbei ist es am wahrscheinlichsten, dass das Zwitterion zu einem Keten umgewandelt wird, obwohl dieser

[\*] Prof. J. Aubé

Department of Medicinal Chemistry, University of Kansas  
Delbert M. Shankel Structural Biology Center  
2034 Becker Drive, Lawrence, KS 66047-3761 (USA)  
E-Mail: jaube@ku.edu

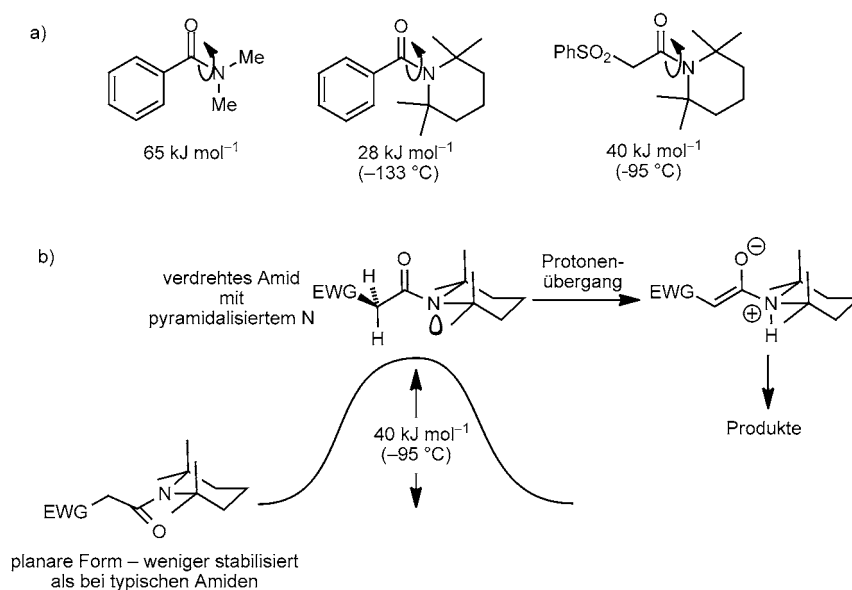
Punkt noch genau geprüft werden muss.<sup>[5]</sup> In reinem Methanol ist die Reaktion nach 15 min vorbei. Bei der Hydrolyse unter Verwendung von 2 Äquiv. H<sub>2</sub>O in THF läuft die quantitative Umwandlung des Amids zur Säure in ungefähr einem Tag ab. Die Hydrolysegeschwindigkeiten bei Standard-Amidumwandlungen sind bekanntermaßen schwer zu erhalten, denn sie laufen zu langsam ab. Die geschätzten Halbwertszeiten in der Literatur liegen in der Größenordnung von Jahrhunderten.<sup>[7]</sup> Egal, von welcher Seite man die Sache betrachtet, es ist auf jeden Fall eine drastische Steigerung der Geschwindigkeit zu verzeichnen.

Es bestehen jedoch eklatante Unterschiede zwischen den offensichtlich ähnlichen Prozessen in Schema 2. Die Protonierung der Standard-Amidbindungen findet normalerweise am Sauerstoffatom statt. Während die einfache Protonierung des Amidstickstoffatoms regelmäßig angenommen und bei verbrückten Lactamen beobachtet wurde (z. B. mithilfe von Kristallographie;<sup>[4,8]</sup> und eine theoretische Behandlung ist auch erschienen<sup>[9]</sup>), ist deren Auftreten in einem acyclischen System unter solch milden Bedingungen bemerkenswert. Die entsprechende Reaktion eines Harnstoffs ist ähnlich ungewöhnlich, jedoch wegen der Kreuzkonjugation der Carbonylgruppe mit dem anderen Stickstoffatom nicht ganz so außergewöhnlich. Das Anilinstickstoffatom im Harnstoff hilft auch, die reaktive zwitterionische Spezies zu stabilisieren, wofür eine elektronenziehende Gruppe am Amidkohlenstoffatom notwendig ist. Obwohl die Phenylsulfonylgruppe besonders gut funktioniert hat (und in der dargestellten Reaktion im präparativen Maßstab verwendet wurde), haben diese Forscher ebenso die Verwendbarkeit von Arylgruppen als  $\alpha$ -elektronenziehende Einheiten nachgewiesen.

Einer der faszinierendsten Aspekte dieser Arbeit liegt in den mechanistischen Details hinter dem vorgeschlagenen Protonenübergangsschritt. Es gilt Folgendes zu beachten: Obwohl das Amid in Schema 2b viele Eigenschaften mit den

verbrückten Lactamen gemeinsam hat (z. B. jenen in Schema 1b), ist es kein verdrehtes Amid im herkömmlichen Sinne. Spektroskopische und röntgenstrukturanalytische Untersuchungen zeigen, dass die Amidbindung fast planar und nur wenig verdreht ist, die von der sperrigen Tetramethylpiperidinamid-Gruppe (TMP-Amidgruppe) herrühren. Das wesentliche Konformationsphänomen, das zur erhöhten Reaktivität dieser Verbindungen führt, ist somit keine Verdrehung im Grundzustand – was bislang eine zentrale Stellung in fast allen Diskussionen zur Hydrolyse von verdrehten Amideneinnahme – sondern eher ein besserer Zugang zu energiereichen Intermediaten. Dies steht im Gegensatz zu einem anderen acyclischen Amid mit einem sperrigen Substituenten auf der Kohlenstoffseite, wie von Yamada berichtet, das eine starke Verdrehung im Grundzustand aufweist. Für dieses Amid wurde auch eine hohe Hydrolyseempfindlichkeit beobachtet.<sup>[1,10,11]</sup>

In Schema 3 sind die Einzelheiten dargestellt. Andere Forscher haben zuvor erkannt, dass die Einführung einer sterischen Hinderung an der Stickstoffseite eines Amids zu erheblich höheren Rotationsgeschwindigkeiten der Amidbindung führt; zum Beispiel haben Clayden und Mitarbeiter die Wirkung solcher Veränderungen auf Lithierungsprozesse untersucht.<sup>[12,13]</sup> Diese Steigerungen können auf die Destabilisierung des Amids im Grundzustand zurückgeführt werden. Im vorliegenden Fall führt die bessere Zugänglichkeit der „verdrehten“ Form zur Pyramidalisierung des Stickstoffatoms und zu einer erhöhten Basizität, die, in Verbindung mit der Azidifizierung des  $\alpha$ -Kohlenstoffatoms, zum Protonenübergang führt. Von hier aus führen alle Wege talwärts: Die Verdrängung des neutralenamins und die Addition von Lösungsmittel vervollständigen den in Schema 2b dargestellten Reaktionsablauf. Dies weicht vom klassischen Bild des Verhaltens von verdrehten Amidene in zweierlei Hinsicht deutlich ab: 1) Es ist nicht länger notwendig, ein Amid in eine



**Schema 3.** a) Relative  $\Delta G^\ddagger$ -Werte für Bindungsrotationen für eine Reihe von verwandten Amidene.<sup>[12,13]</sup> b) Angenommene Auswirkung der Amidbindungsrotation auf die Reaktivität der in dieser Untersuchung verwendeten Amide.

verdrehte Geometrie zu zwingen, um dessen ungewöhnliche Eigenschaften zu nutzen, solange die nichtplanare Form leicht genug zugänglich ist, und 2) die Veränderung im Mechanismus von den Standardwegen der Amidbindungshydrolyse zur hier dargestellten Amid→Keten-Version.

Neben der theoretischen Bedeutung könnte die Arbeit von Lloyd-Jones, Booker-Milburn und Mitarbeitern auch praktische Auswirkungen auf Gebiete haben, bei denen eine leichte Hydrolyse Nutzen bringt. Hier kämen, um nur einige Beispiele zu nennen, das Design von Protease-Inhibitoren und die Peptid/Protein-Ligation als vielversprechende Möglichkeiten infrage.

Eingegangen am 21. November 2011

Online veröffentlicht am 23. Februar 2012

- 
- [1] a) S. Yamada in *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science* (Hrsg.: A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman), Wiley-Interscience, New York, **2000**, S. 215–246; b) A. Greenberg in *Structure and Reactivity* (Hrsg.: J. F. Liebman, A. Greenberg), VCH, New York, **1988**, S. 139–178.
- [2] a) A. J. Kirby, I. V. Komarov, P. D. Wothers, N. Feeder, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 830–831; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 785–786; b) A. J. Kirby, I. V. Komarov, N. Feeder, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 522–529.
- [3] a) G. M. Blackburn, C. J. Skaife, I. T. Kay, *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, 294–295; b) V. Somayaji, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2676–2686.
- [4] K. Tani, B. M. Stoltz, *Nature* **2006**, *441*, 731–734.
- [5] M. Hutchby, C. E. Houlden, M. F. Haddow, S. N. G. Tyler, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 563–566; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 548–551.
- [6] M. Hutchby, C. E. Houlden, J. G. Ford, S. N. G. Tyler, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8877–8880; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8721–8724.
- [7] R. A. R. Bryant, D. E. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5498–5499.
- [8] M. Szostak, L. Yao, V. W. Day, D. R. Powell, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8836–8837.
- [9] B. Sliter, J. Morgan, A. Greenberg, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2770–2781.
- [10] S. Yamada, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1128–1130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1083–1085.
- [11] Außerdem wurde es zunehmend offensichtlich, dass man keine vollständige Verdrehung der Amidbindung erzielen muss, um eine erhöhte und veränderte Reaktivität zu erhalten: M. Szostak, J. Aubé, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 27–35.
- [12] L. Lunazzi, D. Macciantelli, D. Tassi, A. Dondoni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 717–723.
- [13] J. Clayden, Y. J. Y. Foricher, H. K. Lam, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3558–3565.
-