

HEINRICH HELLMANN, KARL TEICHMANN und FRANZ LINGENS

α -Acylaminoacrylester aus Acylaminomalonestern

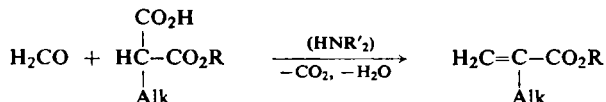
Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 30. Juli 1958)

Die aus den Acylaminomalonsäure-dialkylestern durch partielle Verseifung leicht erhältlichen Monoester kondensieren sich mit Formaldehyd in Gegenwart von Dimethylamin unter Decarboxylierung zu α -Acylaminoacrylestern.

Für die α -Acylaminoacrylester, welche als Ausgangsmaterial für verschiedene Aminosäuren von praktischer Bedeutung sind, ist bisher nur ein Syntheseweg¹⁾ bekannt. Er verläuft über eine Kondensation von Brenztraubensäure mit 2 Moll. Carbonamid zu α,α -Diacylamino-propionsäure, Wiederabspaltung von 1 Mol. Carbonamid durch Erhitzen mit Eisessig zu α -Acylaminoacrylsäure und Veresterung durch Umsetzen des Silbersalzes mit Methyljodid bzw. Dimethylsulfat²⁾ oder der freien Säure mit Diazomethan³⁾ bzw. mit Natriummethylat in Gegenwart von symm. Trinitrobenzol⁴⁾. Obwohl die Synthese in den letzten Jahren von verschiedenen Laboratorien^{5,6,7)} durch wirksamere Entfernung des Kondensationswassers bei der Umsetzung der Brenztraubensäure mit dem Amid verbessert wurde, befriedigt sie nicht.

Da sich Monoalkyl-malonsäure-halbestern nach C. MANNICH und K. RITSERT⁸⁾ mit Formaldehyd in Gegenwart von Diäthylamin zu α -Alkylacrylestern kondensieren,



konnte man hoffen, daß eine entsprechende Kondensationsreaktion mit Acylaminomalonsäure-halbestern eine einfachere Darstellung der α -Acylaminoacrylester ermöglichen würde, obwohl der Erfolg dieser Analogiereaktion in Anbetracht des unterschiedlichen Verhaltens der methylenaktiven Säuren und Ester unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion⁹⁾ keineswegs von vornherein als sicher gelten konnte.

1) M. BERGMANN und K. GRAFE, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **187**, 187 [1930].

2) E. ROTHSTEIN, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1968.

3) M. BRENNER und K. RÜFENACHT, Helv. chim. Acta **36**, 1832 [1953].

4) H. W. COOVER und J. B. DICKEY, Amer. Pat. 2592248; C. A. **47**, 4362 [1953].

5) O. W. KILDISCHEWA, L. P. RASSTEIKENE und I. L. KNUNJANZ, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. **1955**, 260; C. **1956**, 83.

6) A. SCHÖBERL und A. WAGNER, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **304**, 97 [1956].

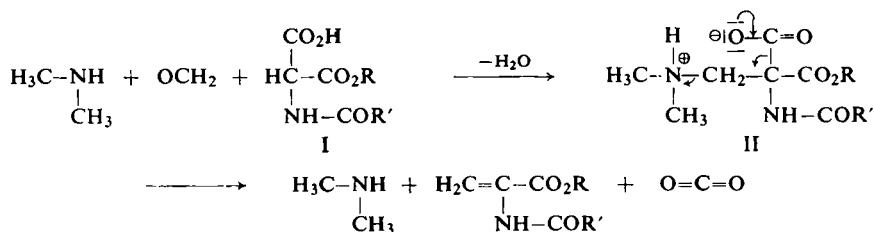
7) TH. WIELAND, G. OHNACKER und W. ZIEGLER, Chem. Ber. **90**, 194 [1957].

8) Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 1116 [1924].

9) Vgl. die Zusammenstellung von H. HELLMANN und K. SEEGMÜLLER, Chem. Ber. **90**, 1363 [1957].

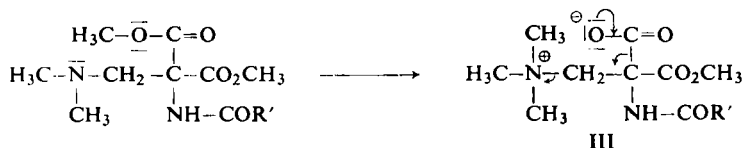
Als Ausgangssubstanzen wurden die bei der Aminosäure-Synthese vielfach bewährten, leicht zugänglichen Acetamino- und Formamino-malonsäure-dimethyl- bzw. -diäthylester gewählt. Sie lassen sich mit alkoholischer Kalilauge bei Zimmertemperatur mit 80–90-proz. Ausbeute zu den Halbestern (I) verseifen. Wenn man diese mit 36-proz. Formalin und 57-proz. wäßriger Dimethylamin-Lösung in etwas mehr als äquivalenten Mengen bei Zimmertemperatur vereinigt, so erfolgt eine lebhaft Kohlendioxid-Entwicklung. Nach ihrer Beendigung kann man zunächst das Amin und das Wasser im Wasserstrahlpumpen-Vakuum und anschließend den Acylaminoacrylester im Ölpumpen-Vakuum abdestillieren. Er geht mit 60–70-proz. Ausbeute jeweils als farbloses Öl über, das bei Zimmertemperatur erstarrt.

Es ist anzunehmen, daß die Synthese mit einer Mannich-Reaktion beginnt und daß der Zerfall der als Zwitterion anzunehmenden Mannich-Base II in dem durch Pfeile angedeuteten Sinne zum Acylaminoacrylester führt:



Präparativ noch einfacher erfolgt die Darstellung der Acrylester durch Umsetzung der acylaminomalonestersauren Kaliumsalze, welche bequemer zugänglich sind als die zugehörigen freien Halbestern, mit einem Gemisch von Dimethylamin-hydrochlorid und Formalin. Nach Aufhören der heftigen Gasentwicklung erhält man durch Destillation die Acylaminoacrylester in 60–80-proz. Reinausbeute.

Überraschenderweise lassen sich auch die Acylaminomalonsäure-diester durch gleiche Behandlung in die α -Acylaminoacrylester überführen, allerdings mit schlechterer Ausbeute. Da sie im Gegensatz zu den Halbestern stabile Mannich-Basen bilden¹⁰⁾, lag es nahe, die Mannich-Basen selbst auf ihre Brauchbarkeit für die Acylaminoacrylester-Synthese zu prüfen, zumal eine Selbstalkylierung zu einem II-analogen Zwitterion III durchaus im Bereich des Möglichen liegt:



Die Mannich-Basen der Diester erwiesen sich jedoch als unfähig zum Zerfall in die Acylaminoacrylester unter gleichen Reaktionsbedingungen.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, den FARBENFABRIKEN BAYER für großzügige Überlassung von Chemikalien.

¹⁰⁾ A. BUTENANDT und H. HELLMANN, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **284**, 168 [1949].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Kaliumsalz des Acetaminomalonsäure-monomethylesters*: Die Suspension von 37.8 g (0.2 Mol) *Acetaminomalonsäure-dimethylester*¹¹⁾ in 120 ccm Methanol wird innerhalb von 60 Min. tropfenweise unter Rühren bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 11.2 g (0.2 Mol) Kaliumhydroxyd in 130 ccm Methanol versetzt und dann 14 Stdn. sich selbst überlassen. Darauf wird die Lösung i. Vak. bei Zimmertemperatur eingedampft und der Rückstand mehrmals mit heißem Benzol ausgewaschen. Man erhält 38.9 g (91.2 % d. Th.) Kaliumsalz vom Zers.-P. 154–156°.

2. *Acetaminomalonsäure-monomethylester*: Die Suspension von 18.9 g (0.1 Mol) *Acetaminomalonsäure-dimethylester* in 50 ccm Methanol wird innerhalb von 30 Min. tropfenweise unter Rühren bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 5.6 g (0.1 Mol) Kaliumhydroxyd in 65 ccm Methanol versetzt und dann 14 Stdn. sich selbst überlassen. Darauf wird die Lösung auf 0° abgekühlt, mit 8.7 ccm konz. Salzsäure neutralisiert, durch Filtration vom ausgefallenen Kaliumchlorid befreit und i. Vak. bei Zimmertemperatur eingengt, wobei der Halbester auskristallisiert. Nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol und darauf aus Essigester schmilzt er bei 131.5–132° (Zers.). Ausb. 14.3 g (81.7 % d. Th.).

$C_6H_9NO_5$ (175.1) Ber. C 41.14 H 5.18 N 8.00 Gef. C 40.83 H 5.23 N 8.39

3. *Acetaminomalonsäure-monoäthylester*: Dieser bereits von N. F. ALBERTSON, B. F. TULLAR, J. A. KING, B. B. FISHBURN und S. ARCHER¹²⁾ beschriebene Ester wurde hier unter etwas abgeänderten Bedingungen gewonnen: In eine Suspension von 21.72 g (0.1 Mol) *Acetaminomalonsäure-diäthylester* in 40 ccm absol. Äthanol läßt man unter Rühren bei Zimmertemperatur innerhalb von 2 Stdn. die Lösung von 5.6 g (0.1 Mol) Kaliumhydroxyd in 100 ccm absol. Äthanol eintropfen, wobei das Reaktionsgemisch klar in Lösung geht. Nach 14 Stdn. wird, wie unter 2. beschrieben, aufgearbeitet. Rohausbeute 18.4 g (97 % d. Th.). Schmp. unter Zers. 132–132.5° (aus wenig absol. Äthanol). Reinausbeute 16.9 g (89.4% d. Th.).

$C_7H_{11}NO_5$ (189.2) Ber. C 44.44 H 5.86 N 7.41 Gef. C 44.62 H 5.99 N 7.29

4. *Kaliumsalz des Formaminomalonsäure-monomethylesters*: Die Suspension von 87.57 g (0.5 Mol) *Formaminomalonsäure-dimethylester*¹¹⁾ in 500 ccm Methanol wird im Verlaufe von 3 Stdn. tropfenweise bei Zimmertemperatur unter Rühren mit der Lösung von 28.0 g (0.5 Mol) Kaliumhydroxyd in 330 ccm Methanol versetzt, wobei sich der eingesetzte Ester vollständig auflöst. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung des *Kaliumsalzes des Formaminomalonsäure-monomethylesters*, welches nach weiterem 3stdg. Rühren abfiltriert wird. Durch Eindampfen der Mutterlauge i. Vak. bei Zimmertemperatur erhält man eine weitere Menge des Kaliumsalzes. Das Salz wird durch kurzes Auskochen mit Methanol oder durch Extraktion mit Äther von nicht umgesetztem Diester befreit. Reinausbeute an Kaliumsalz: 89.5 g (90 % d. Th.) vom Zers.-P. 145–147°.

5. *Formaminomalonsäure-monomethylester*: 9.96 g (0.05 Mol) feingepulvertes *formaminomalonestersaures Kalium* werden in 150 ccm absol. Äthanol aufgeschlämmt und bei Zimmertemperatur unter Rühren mit 5.65 ccm (0.05 Mol) 8.85*n* alkohol. Salzsäure versetzt. Das abgeschiedene Kaliumchlorid wird abfiltriert, das Filtrat bei Zimmertemperatur i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus absol. Äthanol umkristallisiert. Hierbei werden 5.70 g (71 % d. Th.) Halbester erhalten. Durch Umkristallisieren aus Essigester, Alkohol/Äther und Aceton wird der Halbester analysenrein erhalten, Schmp. 127–128° (Zers.).

$C_5H_7NO_5$ (161.1) Ber. C 37.27 H 4.38 N 8.69 Gef. C 37.40 H 4.41 N 8.58

¹¹⁾ H. HELLMANN und F. LINGENS, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **297**, 283 [1954].

¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. **70**, 1150 [1948].

6. *α*-Acetaminoacrylsäure-methylester

a) aus dem Kaliumsalz des Acetaminomalonsäure-monomethylesters: 26.80 g (0.126 Mol) acetaminomalonestersaures Kalium werden unter Eiskühlung mit einem Gemisch aus 12.24 g (0.15 Mol) Dimethylamin-hydrochlorid und 12 ccm (0.16 Mol) 36-proz. Formalin versetzt. Die heftig einsetzende Gasentwicklung ist bei Zimmertemperatur nach etwa 1 Stde. beendet. Man destilliert nach Zugabe von 0.2 g Hydrochinon zunächst im Wasserstrahlpumpen-Vak. Wasser und Amin ab und darauf mit Hilfe einer Ölpumpe bei 5–6 Torr den Acetaminoacrylsäure-methylester, welcher bei 95–97° in einer Menge von 15.40 g (85.4 % d. Th.) als farbloses Öl übergeht. Das Öl erstarrt bei Zimmertemperatur zu einem Kristallisat, das auf Ton abgepreßt wird. Die Redestillation ergibt 14.82 g (82.3 % d. Th.) Acrylester vom Sdp._{3–4} 86–87° und Schmp. 50–52°. Mit einem aus dem Silbersalz der Acetaminoacrylsäure und Methyljodid nach ROTHSTEIN²⁾ dargestellten Ester tritt keine Schmp.-Depression auf.

b) aus Acetaminomalonsäure-monomethylester: 18.9 g (0.1 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester werden, wie unter 2. beschrieben, halbverseift. Das Rohprodukt wird unter Eiskühlung mit einem Gemisch aus 10 ccm (0.13 Mol) 36-proz. Formalin und 12 ccm (0.15 Mol) wäbr. 57-proz. Dimethylamin-Lösung versetzt, worauf Gasentwicklung eintritt. Wenn bei Zimmertemperatur kein Gas mehr entweicht, gibt man 0.15 g Hydrochinon zu dem Gemisch und destilliert wie unter 6a) angegeben. Rohausbeute 8.7 g (61 % d. Th.). Der auf Ton abgepreßte Acrylester sintert ab 48° und schmilzt bei 50.5–52°.

c) aus Acetaminomalonsäure-dimethylester: Durch Destillation eines Gemisches von 18.9 g (0.1 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester, 10 ccm (0.13 Mol) Formalin und 12 ccm (0.15 Mol) 57-proz. wäbr. Dimethylamin-Lösung im Ölpumpen-Vak. erhält man 5.62 g (39.3 % d. Th.) *α*-Acetaminoacrylsäure-methylester vom Schmp. 50–52°.

Durch Erhitzen eines Gemisches von Acetaminomalonsäure-dimethylester, Paraformaldehyd und Diäthylamin in Gegenwart von Hydrochinon auf 120° und anschließende Destillation im Ölpumpen-Vak. wurde der Acetaminoacrylester nur in sehr schlechter Ausbeute erhalten.

Die Umsetzung kann auch in Methanol als Lösungsmittel durchgeführt werden. Piperidin anstelle von Dimethylamin gibt schlechtere Ausbeuten.

7. *α*-Acetaminoacrylsäure-äthylester aus Acetaminomalonsäure-monoäthylester: 9.46 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester werden unter Eiskühlung mit einem Gemisch von 5 ccm (0.06 Mol) 36-proz. Formalin und 5 ccm (0.06 Mol) 57-proz. Dimethylamin-Lösung und dann mit 0.1 g Hydrochinon versetzt. Unter heftiger Kohlendioxyd-Entwicklung geht das Reaktionsgemisch klar in Lösung. Im Wasserstrahlpumpen-Vak. wird langsam auf 90° erhitzt, bis die Gasentwicklung abgeklungen ist und das Wasser sowie das Amin abdestilliert sind. Anschließend destilliert man den Acrylester bei 3–4 Torr im Ölpumpen-Vak. ab. Sdp._{3–4} 92 ± 1°. Das Öl erstarrt bei 0° vollständig. Nach Abpressen auf Ton und Umkristallisieren aus Petroläther erhält man Stäbchen vom Schmp. 39.5–40.5°. Ausb. 4.99 g (63.5 % d. Th.).

$C_7H_{11}NO_3$ (157.2) Ber. C 53.49 H 7.05 N 8.91 Gef. C 53.52 H 6.98 N 8.76

Mit einer aus dem Silbersalz der Acetaminoacrylsäure und Äthyljodid dargestellten Probe gibt der Ester keine Schmp.-Depression.

8. *α*-Formaminoacrylsäure-methylester

a) aus dem Kaliumsalz des Formaminomalonsäure-monomethylesters: 33.25 g (0.167 Mol) formaminomalonestersaures Kalium werden unter Eiskühlung mit einem Gemisch aus 13.62 g (0.167 Mol) Dimethylamin-hydrochlorid und 12.7 ccm (0.167 Mol) Formalin versetzt. Dann

wird gewartet, bis die sofort einsetzende Gasentwicklung nachläßt. Nach Zugabe von 0.2 g Hydrochinon wird das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlpumpen-Vak. 1½ Stdn. auf 70° erwärmt und dann destilliert, wobei 17.35 g (80.6 % d. Th.) Öl zwischen 100 und 112° bei etwa 17 Torr übergehen. Daraus kristallisieren bei Zimmertemperatur 10.48 g Acrylester vom Schmp. 54–56° (Sintern ab 50°). Nach Absaugen wird das ölige Filtrat in Gegenwart von Hydrochinon im Ölpumpen-Vak. redestilliert. Das derart erhaltene Destillat liefert weitere 1.92 g kristallisierten Acrylester. Der jetzt noch verbleibende flüssige Anteil wird abermals redestilliert, wobei 0.68 g an reinem Acrylester gewonnen werden. Die Reinausbeute beträgt insgesamt 13.08 g (60.1 % d. Th.). Aus Petroläther Bälkchen vom Schmp. 57° (Sintern ab 55.5°). Die Verbindung sublimiert beim Stehenlassen.

$C_5H_7NO_3$ (129.1) Ber. C 46.51 H 5.46 N 10.85 Gef. C 46.87 H 5.42 N 10.93

Mit einer nach M. FRANKEL und M. E. REICHMANN¹³⁾ dargestellten authent. Probe gibt der Ester keine Schmp.-Depression.

b) aus *Formaminomalonsäure-monomethylester*: 3.22 g (0.02 Mol) *Formaminomalonsäure-monomethylester* werden unter Eiskühlung mit einem Gemisch aus 2 ccm (0.025 Mol) *Formalin* und 2 ccm (0.025 Mol) 57-proz. wäßr. Dimethylamin-Lösung vereinigt und auf Zimmertemperatur erwärmt, wobei das Reaktionsgemisch unter Gasentwicklung in Lösung geht. Nach 3stdg. Stehenlassen wird die Lösung mit einigen Milligramm Hydrochinon versetzt und im Ölpumpen-Vak. bei 4–5 Torr destilliert. Zwischen 82 und 83° gehen 1.76 g (68.2 % d. Th.) eines farblosen Öls über, welches bei Zimmertemperatur zum größten Teil erstarrt. Nach Verreiben auf Ton sintert der Acrylester ab 50° und schmilzt bei 56°.

9. *α -Formaminoacrylsäure-äthylester aus Formaminomalonsäure-diäthylester*: Ein Gemisch von 17.98 g (0.089 Mol) *Formaminomalonsäure-diäthylester*, 10 ccm (0.13 Mol) *Formalin* und 12 ccm (0.15 Mol) 57-proz. wäßr. Dimethylamin-Lösung wird in Gegenwart von 0.2 g Hydrochinon 3 Stdn. bei Zimmertemperatur stengelassen, 10 Min. auf 85° erhitzt und dann, wie oben beschrieben, destilliert, wobei der Acrylester zwischen 102–106° als praktisch farbloses Öl übergeht, das bei Zimmertemperatur erstarrt. Schmp. 36–38°. Aus Petroläther rhombische Kristalle vom Schmp. 39–39.5°. Ausb. 2.0 g (15.7 % d. Th.).

$C_6H_9NO_3$ (143.1) Ber. C 50.34 H 6.34 N 9.79 Gef. C 50.51 H 6.46 N 9.46

¹³⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 289.