

HANS FEICHTINGER

Oxydativer Abbau α -substituierter CarbonsäurenAus dem Organisch-Chemischen Forschungslaboratorium der Ruhrchemie AG,
Oberhausen-Holten

(Eingegangen am 5. April 1962)

Die Behandlung einer Reihe α -substituierter Carbonsäuren mit wäßrigen Ammoniumpolysulfidlösungen bei $180 \pm 5^\circ$ unter Druck führt zu den um ein C-Atom niedrigeren Carbonsäureamiden. Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

Bei der Ausführung der WILLGERODT-Reaktion (W.-R.) bleibt das Kohlenstoffgerüst der umzuwandelnden Verbindungen erhalten. Eine C—C-Spaltung wird dann beobachtet, wenn die Zahl der zwischen der funktionellen Gruppe und dem Kettenende liegenden Methylen-Gruppen zu groß wird, C-Verzweigungen den Wanderungsmechanismus entlang der Kette hemmen oder ungewöhnlich hohe Temperaturen angewandt werden. Die erhaltenen Spaltprodukte treten meist nur in geringen Mengen auf und lassen keinen gesetzmäßigen Schluß auf den Ort der C—C-Spaltung innerhalb des Kohlenstoffgerüsts zu. Erst C. H. DAVIS und M. CARMACK¹⁾ konnten 1947 zeigen, daß ein C-Atom-Abbau dann eintritt, wenn eine Doppelbindung in Konjugation zu einer Carboxylgruppe steht. Aus β -substituierten Acrylsäuren wurden die um ein C-Atom niedrigeren Carbonsäureamide in sehr guten Ausbeuten erhalten. Eine Deutung dieser Reaktion geben F. H. McMILLAN und J. A. KING²⁾ sowie R. WEGLER und Mitarbb.³⁾ durch Addition von Schwefelwasserstoff an die Doppelbindung und nachfolgende Oxydation zur β -Thioketo- oder Keto-carbonsäure. Nach der Decarboxylierung zur Ketostufe erfolgt die W.-R. zum Carbonsäureamid.

Im Zusammenhang mit Arbeiten⁴⁾ über die W.-R. an Verbindungen mit zwei funktionellen Gruppen im Molekül wurde gefunden, daß sich α -substituierte Carbonsäuren entsprechend dem nachstehenden Reaktionsschema (s. S. 2239) abbauen⁵⁾ lassen.

Hierbei resultieren aus den Halogensäuren⁶⁾ α -Brom-butter-, α -Brom-capron-, L- α -Chlor-isocapron-, α -Brom- β , β -dimethyl-buttersäure und α -Brom-phenylessigsäure (I—V) die um ein C-Atom niedrigeren Carbonsäureamide und geringe Mengen der korrespondierenden Carbonsäuren, die aus dem von Schwefel, Schwefelwasserstoff, Ammoniak und Pyridin befreiten Reaktionsgut durch einfache Ätherextraktion im sodaalkalischen bzw. sauren Medium erhalten werden. Die Ausbeuten sind nicht optimal. Sicherlich hängt die Ausbeute, wie amerikanische Forscher⁷⁾ am Bei-

1) J. org. Chemistry 12, 76 [1947].

2) J. Amer. chem. Soc. 70, 4144 [1948].

3) R. WEGLER, E. KÜHLE und W. SCHÄFER, Angew. Chem. 70, 354 [1958].

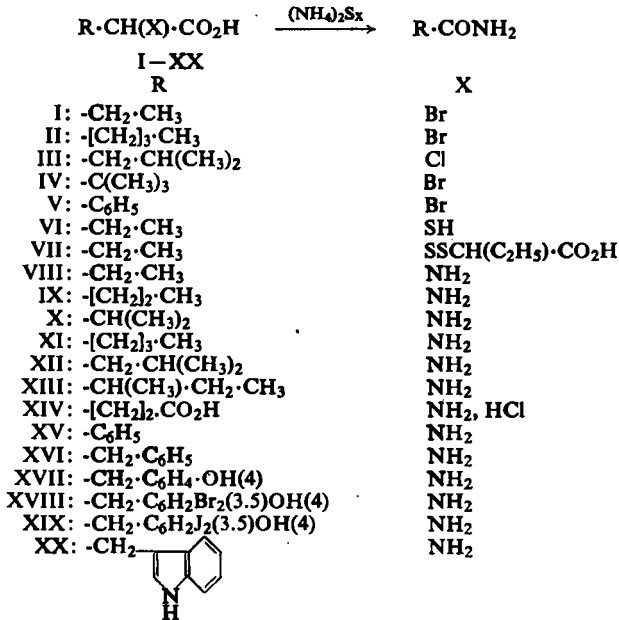
4) RUHRCHEMIE AG (Erf. H. FEICHTINGER, H. KOLLING und S. PUSCHHOF) Dtsch. Bundes-Pat. 899799, C. 1954, 5175; (Erf. H. FEICHTINGER und S. PUSCHHOF) Dtsch. Bundes-Pat. 873840, C. 1954, 9585; (Erf. H. FEICHTINGER und H. TUMMES) Dtsch. Bundes-Pat. 929191, C. 1956, 4567 und Dtsch. Bundes-Pat. 929192, C. 1956, 5409; (Erf. H. FEICHTINGER) Dtsch. Bundes-Pat. 894242, C. 1955, 217.

5) RUHRCHEMIE AG (Erf. H. FEICHTINGER) Dtsch. Bundes-Pat. 877605, C. 1953, 8991.

6) Nur bei optisch aktiven α -substituierten Carbonsäuren wurde das Konfigurationspräfix angegeben.

7) DELOS F. DETAR und M. CARMACK, J. Amer. chem. Soc. 68, 2027 [1946].

spiel der W.-R. von Acetophenon zu Phenylacetamid fanden, weitgehend vom Verhältnis der Menge der umzuwandelnden Verbindung zum Schwefel, zur Konzentration des Schwefelwasserstoffs und Ammoniaks in der Reaktionslösung, der Reaktionsdauer, der Reaktionstemperatur und des Lösungsmittels ab.



Die Umsetzung von IV führt zu Pivalinsäureamid und zeigt, daß der Abbau unter Aufrechterhaltung des quartären Kohlenstoffatoms verläuft. Damit kann, wie sich auch aus dem Beispiel V ergibt, die Zwischenbildung α,β -ungesättigter Carbonsäuren ausgeschlossen werden. Vielmehr muß eine Oxydation am α -ständigen C-Atom stattfinden, die sich zwanglos nach dem Mechanismus der „Primary Thiol Oxidation“ nach F. H. McMILLAN und J. A. KING²⁾ erklären läßt. Danach werden primäre Mercaptane zu Disulfiden⁸⁾ und diese zu Carbonsäureamiden oxydiert. Somit müßte in analoger Weise die Abbaureaktion über α -Mercapto- und α,α' -Dithio-dicarbon-säuren weiter fortschreiten. Als beweisend für die Bildung dieser Zwischenstufen darf die Reaktion der α -Mercapto-buttersäure (VI) wie der α,α' -Dithio-dibuttersäure (VII) zu Propionsäureamid gesehen werden, das in guter Ausbeute und besonderer Reinheit anfällt. Der als Kohlendioxyd abgesprengte Molekülteil ließ sich in der Reaktionslösung durch gut ausgebildete, derbe Kristalle von Ammoniumhydrogen-carbonat nachweisen.

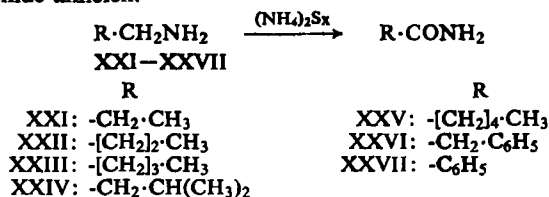
Offensichtlich erfolgt der Decarboxylierungsschritt erst dann, wenn eine Oxydation des α -ständigen C-Atoms zu einer zweiwertigen Funktion, also zur α -Thion- bzw. -Ketogruppe erfolgt ist. Eine experimentelle Stütze dieses Reaktionsschrittes erhält der Reaktionsablauf durch die Tatsache, daß α,α' -Dithio-dicarbon-säuren im alka-

⁸⁾ M. A. NAYLOR und A. W. ANDERSON, J. Amer. chem. Soc. 75, 5392 [1953].

lisch-wäßrigen Medium zu α -Thion- und weiter zu α -Ketosäuren⁹⁾ reagieren. α -Thion-säuren lassen sich, wie japanische Forscher am Beispiel der β -Phenyl- α -thion-propion-säure¹⁰⁾ nachweisen konnten, in nahezu quantitativer Ausbeute (97%) zum Phenyl-acetamid umsetzen. α -Ketosäuren decarboxylieren beim Erhitzen in Gegenwart von Ammoniak zu Aldehyden, die selbst wieder durch W.-R. zu Carbonsäureamiden oxydierbar¹¹⁾ sind.

Da in der ammoniakalischen Reaktionslösung (10.1 Mol NH_3/l) auch eine Um-setzung der α -Halogensäuren zu α -Aminosäuren eintreten konnte, wurden einige bekannte Vertreter dieser Verbindungsklasse der W.-R. unterworfen. So konnten aus α -Amino-buttersäure (VIII), Norvalin (IX), Valin (X), Norleucin (XI), L-Leucin (XII), Isoleucin (XIII), L-Glutaminsäure-hydrochlorid (XIV), α -Amino-phenylessig-säure (XV), Phenylalanin (XVI), L-Tyrosin (XVII), 3.5-Dibrom-L-tyrosin (XVIII), 3.5-Dijod-L-tyrosin (XIX) und Tryptophan (XX) die um ein C-Atom niedrigeren Carbonsäureamide und geringe Mengen der korrespondierenden freien Carbonsäuren erhalten werden. Die letzteren wurden nur beim Einsatz der aromatischen α -Amino-säuren isoliert.

Da in α -Aminosäuren die von der Carboxylgruppe ausgehende C—C-Bindung etwas labilisiert¹²⁾ ist, tritt beim Erhitzen Decarboxylierung zum Amin ein, die nach E. WASER¹³⁾ beim Leucin bereits unterhalb 180° beginnend beobachtet wurde. Hieraus leitet sich die Möglichkeit ab, daß der Abbau sich durch einfache Decarb-oxylierung der α -Aminosäuren über die strukturanalogen Amine zu den entsprechen- den Carbonsäureamiden vollziehen kann. Aus diesem Grunde wurde die W.-R. mit primären Aminen¹⁴⁾ wie n-Propyl-, n-Butyl-, n-Amyl-, Isoamyl-, n-Hexyl-, β -Phenäthyl- und Benzylamin (XXI—XXVII) ausgeführt, wobei unter Aufrecht-erhaltung des C-Atomgerüsts nach folgendem Reaktionsschema die entsprechenden Carbonsäureamide anfielen.



Die den α -Aminosäuren VIII, IX, XI, XII und XVI strukturverwandten Amine XXI, XXII, XXIII, XXIV und XXVI führten zwar zu den gleichen Oxydations- produkten Propionsäure-, n-Buttersäure-, n-Valeriansäure-, Isovaleriansäure- und Phenylessigsäureamid. Es ergeben sich aber unter vergleichbaren Reaktionsbedin-

⁹⁾ J. P. DANEHY und J. A. KREUZ, J. Amer. chem. Soc. 83, 1109 [1961].

¹⁰⁾ Y. YUKAWA, F. TOKUDA und S. AMANO, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. 73, 498 [1952]; C. A. 48, 2000 [1954].

¹¹⁾ C. WILLGERODT, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 534 [1888]; M. CARMACK und DELOS F. DETAR, J. Amer. chem. Soc. 68, 2029 [1946]; L. CAVALIERI, D. B. PATTISON und M. CARMACK, ebenda 67, 1783 [1945].

¹²⁾ F. KLAGES, Lehrbuch der Organ. Chemie, I. Band, S. 585, Walter de Gruyter & Co., Berlin 1953.

¹³⁾ Helv. chim. Acta 8, 758 [1925].

¹⁴⁾ RUHRCHEMIE AG (Erf. H. FEICHTINGER und K. W. SCHNEIDER) Dtsch. Bundes-Pat. 871 755, C. 1953, 9318.

gungen so geringe Ausbeuten, daß der Reaktionsablauf nicht nur über eine einfache Decarboxylierung der eingesetzten Aminosäuren erfolgen kann. So muß auch hier die Hauptreaktion über eine Oxydation des α -C-Atoms zu einer zweiwertigen Funktion (α -Iminosäure) verlaufend angenommen werden, aus der heraus die Abspaltung von Kohlendioxyd¹⁵⁾ und Weiteroxydation der Aldehydstufe erfolgen kann.

Erst beim Benzylamin (XXVII) werden durch W.-R. auf Grund des Einflusses des Phenylkerns auf die Aminomethylgruppe im Vergleich zu den aus XV resultierenden Oxydationsprodukten so hohe Ausbeuten an Benzamid (58%) und Benzoesäure (6%) erhalten, daß in diesem Falle der oxydative Abbau der α -Amino-phenylessigsäure in einer Hauptreaktion auch auf dem Wege einer einfachen Decarboxylierung¹⁶⁾ und weiteren Oxydation von XXVII verlaufen kann.

Bei der W.-R. mit aromatischen α -Aminosäuren wurde weiterhin beobachtet, daß der Benzolkern einen Einfluß auf die Abbaureaktion ausübt. Während aus XV 56% Benzamid, aus XVI 58% Phenylacetamid anfallen, resultieren aus den im Phenylrest 4-hydroxy-substituierten Aminosäuren XVII 17%, aus XVIII 21% und aus XIX 13% an 4-Hydroxy-phenylacetamid. Bei den letzteren beiden Aminosäuren werden die leicht beweglichen Halogenatome in 3.5-Stellung eliminiert. Aus XX erhielt man 31% Indolyl-(3)-essigsäureamid und 8% Indolyl-(3)-essigsäure.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Abbau der α -substituierten Carbonsäuren I—XX:* Je nach der Größe des Mol.-Gewichtes der umzusetzenden α -substituierten Carbonsäure wurden 8—42 mMole mit 20 ccm einer frisch bereiteten Ammoniumhydrogensulfidlösung (10.1 Mol NH_3/l ; 3.1 Mol $\text{H}_2\text{S}/l$) unter Zufügen von 25—210 mg-Atomen Schwefelblüte und 10 ccm Pyridin als Lösungsmittel in Druckröhren aus Jenaer Glas oder V4A-Stahl 6 Std. lang in einem elektrisch beheizten Ofen auf $180 \pm 5^\circ$ erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion ließ man den Röhreninhalt in einer Petrischale von 19 cm Durchmesser in einem gut ziehenden Abzug bei Raumtemperatur eindampfen. Hierdurch wird die bequeme Befreiung des Reaktionsgutes von H_2S , NH_3 , H_2O und Pyridin ohne wesentliche Verluste, insbesondere an niederen Carbonsäureamiden erreicht. Der trockene Schaleninhalt wurde dann in heißem Wasser und etwas A-Kohle aufgenommen und die heiß filtrierte wäßr. Lösung sodaalkalisch gemacht. Durch erschöpfende Ätherextraktion ließen sich aus dem Filtrat die Abbau-Carbonsäureamide und bei den eingesetzten aromatischen α -substituierten Carbonsäuren nach dem Ansäuern des Reaktionsgutes mit verd. Schwefelsäure noch geringe Mengen der korrespondierenden Abbau-Carbonsäuren gewinnen. Die Reinigung der aus den Ätherextrakten erhaltenen Rückstände erfolgte durch Umkristallisieren oder Sublimieren bei Normaldruck oder i. Vak. der Wasserstrahlpumpe. Das sich aus XIV ergebende Amidgemisch wurde mit 20-proz. Natronlauge verseift und nach dem Ansäuern die Bernsteinsäure isoliert.

Die Identifizierung der Abbau-Amide und -Carbonsäuren geschah mittels Elementaranalyse und durch Vergleich der Schmp. mit Substanzen bekannter Darstellungsart durch Mischprobe.

Die sich hieraus ableitenden Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

¹⁵⁾ H. WIELAND und F. BERGEL, Liebigs Ann. Chem. 439, 201 [1924].

¹⁶⁾ Nach F. TIEMANN und L. FRIEDLÄNDER zerfällt α -Amino-phenylessigsäure bei der thermischen Zers. glatt in CO_2 und Benzylamin. Ber. dtsh. chem. Ges. 14, 1969 [1881].

Tab. 1. Abbau der α -substituierten Carbonsäuren I—XX

| α -substituierte Carbonsäure | mMole | Schwefel mg-Atome | Abbau-Carbonsäureamide und -Carbonsäuren | Ausb. % | Schmp. *) °C |
|-------------------------------------|-------|-------------------|--|---------|--------------|
| I | 30 | 94 | H ₃ C·CH ₂ ·CONH ₂ | 55 | 78.5—79 |
| II | 15 | 75 | H ₃ C·[CH ₂] ₃ ·CONH ₂ | 77 | 105—105.5 |
| III | 15 | 75 | (CH ₃) ₂ CH·CH ₂ ·CONH ₂ | 65 | 133—133.5 |
| IV | 13 | 128 | (CH ₃) ₃ CCONH ₂ | 27 | 153.5—154 |
| V | 19 | 94 | C ₆ H ₅ ·CONH ₂ | 64 | 126—127 |
| | | | C ₆ H ₅ ·CO ₂ H | 14 | 120.5—121 |
| VI | 42 | 168 | H ₃ C·CH ₂ ·CONH ₂ | 65 | 78.5—79 |
| VII | 25 | 200 | H ₃ C·CH ₂ ·CONH ₂ | 81 | 78.5—79 |
| VIII | 35 | 210 | H ₃ C·CH ₂ ·CONH ₂ | 20 | 77—78 |
| IX | 35 | 210 | H ₃ C·[CH ₂] ₂ ·CONH ₂ | 43 | 114—114.5 |
| X | 35 | 210 | (CH ₃) ₂ CH·CONH ₂ | 56 | 127.4—127.8 |
| XI | 35 | 210 | H ₃ C·[CH ₂] ₃ ·CONH ₂ | 54 | 103—103.5 |
| XII | 35 | 210 | (CH ₃) ₂ CH·CH ₂ ·CONH ₂ | 56 | 133—133.5 |
| XIII | 35 | 210 | H ₃ C·CH ₂ ·CH(CH ₃)·CONH ₂ | 60 | 110.5—111 |
| XIV | 27 | 200 | HO ₂ C·[CH ₂] ₂ ·CO ₂ H | 25 | 183.5—185 |
| XV | 32 | 165 | C ₆ H ₅ ·CONH ₂ | 56 | 126.5—127.2 |
| | | | C ₆ H ₅ ·CO ₂ H | 9 | 119—120 |
| XVI | 24 | 121 | C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CONH ₂ | 58 | 155—156 |
| | | | C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CO ₂ H | 6 | 76—77 |
| XVII | 16 | 50 | (4)HO·C ₆ H ₄ ·CH ₂ ·CONH ₂ | 17 | 173.5—174.5 |
| | | | (4)HO·C ₆ H ₄ ·CH ₂ ·CO ₂ H | 4 | 147—148 |
| XVIII | 12 | 92 | (4)HO·C ₆ H ₄ ·CH ₂ ·CONH ₂ | 21 | 174.5—175 |
| | | | (4)HO·C ₆ H ₄ ·CH ₂ ·CO ₂ H | 4 | 147—148 |
| XIX | 10 | 50 | (4)HO·C ₆ H ₄ ·CH ₂ ·CONH ₂ | 13 | 174—174.5 |
| | | | (4)HO·C ₆ H ₄ ·CH ₂ ·CO ₂ H | 3 | 147—148 |
| XX | 8 | 25 | Indolyl-(3)-essigsäureamid | 31 | 150—151 |
| | | | Indolyl-(3)-essigsäure | 8 | 164 |

*) Die Schmp. in dieser Arbeit wurden im Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. TOTTOLI festgestellt.

2. Carbonsäureamide aus den primären Aminen XXI—XXVII: Die in Tab. 2 angegebenen Mengen an Amin und Schwefel wurden wie bei 1. mit 20 ccm Ammoniumhydrogensulfid-lösung und 10 ccm Pyridin 6 Stdn. lang auf $180 \pm 5^\circ$ erhitzt und aufgearbeitet. Da sich die Amine XXI bis XXVI nur sehr wenig umsetzten, wurde nach der Extraktion des alkalischen Reaktionsgutes eine Mischung von unumgesetztem Amin und Amid erhalten. Die Trennung der Mischung erfolgte durch Ansäuern mit verd. Schwefelsäure und erneute Ätherextraktion. Die Reinigung und Identifizierung der aus den getrockneten Ätherlösungen nach dem Verdampfen des Extraktionsmittels anfallenden Amide geschah nach 1.

Tab. 2. Carbonsäureamide aus primären Aminen XXI—XXVII

| Amin | mMole | Schwefel mg-Atome | Carbonsäureamide | Ausb. % | Schmp. °C |
|-------|-------|-------------------|---|---------|-------------|
| XXI | 35 | 210 | H ₃ C·CH ₂ ·CONH ₂ | <1 | 78—78.5 |
| XXII | 35 | 210 | H ₃ C·[CH ₂] ₂ ·CONH ₂ | 3 | 114.2—114.6 |
| XXIII | 35 | 210 | H ₃ C·[CH ₂] ₃ ·CONH ₂ | 4 | 104—105 |
| XXIV | 35 | 210 | (CH ₃) ₂ CH·CH ₂ ·CONH ₂ | 3 | 134—134.5 |
| XXV | 47 | 236 | H ₃ C·[CH ₂] ₄ ·CONH ₂ | 6 | 100—100.4 |
| XXVI | 24 | 121 | C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CONH ₂ | 5 | 155—156 |
| XXVII | 32 | 165 | C ₆ H ₅ ·CONH ₂ | 58 | 127.5—128.2 |
| | | | C ₆ H ₅ ·CO ₂ H | 6 | 120—120.5 |