

Siegfried Hünig, Wolfgang Gräßmann<sup>1)</sup>, Valentin Meuer<sup>2)</sup>, Eberhard Lücke<sup>3)</sup> und Walter Brenninger

Synthesen mit Enaminen, XIV<sup>4)</sup>

## Synthese langkettiger $\omega$ -Aminosäuren

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 9. Februar 1967)

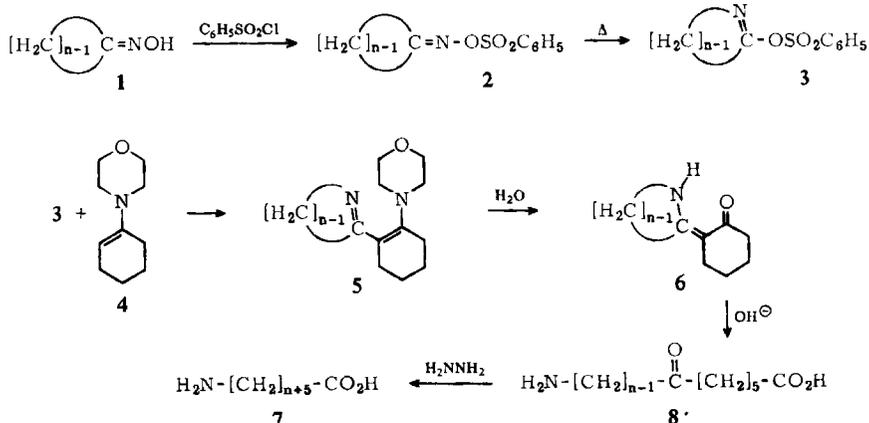


Durch Kondensation des Enamins **4** mit den durch Beckmann-Umlagerung erzeugten Lactim-sulfonaten **3** lassen sich „Lactim-ketone“ **6** ( $n = 6-12$ ) in 50–79-proz. Ausbeute gewinnen, deren alkalische Spaltung mit 64–90-proz. Ausbeute  $\omega$ -Amino-oxo-carbonsäuren **8** erzeugt. Reduktion von **8** mit Hydrazin führt zu den  $\omega$ -Amino-carbonsäuren **7** (83–95% Ausbeute) mit 12–18 C-Atomen, die, bezogen auf die eingesetzten Cyclanon-oxime **1**, in 33–65-proz. Gesamtausbeute anfallen.



### A. Problemstellung

Wie in der vorstehenden Mitteilung<sup>4)</sup> gezeigt, lassen sich „Lactim-enamine“ **5** ausgehend von den Cyclanon-oximen **1** ( $n = 6-12$ ) über die Lactim-sulfonate **3** ( $n = 6-12$ ) durch Kondensation mit 1-Morpholino-cyclohexen-(1) (**4**) in befriedigenden Ausbeuten gewinnen.



Die vorliegende Abhandlung beschreibt nunmehr die Hydrolyse von **5** zu den „Lactim-ketonen“ **6**, deren Säurespaltung zu den  $\omega$ -Amino-oxo-säuren **8** und schließlich die Reduktion von **8** zu den  $\omega$ -Aminosäuren **7** mit 12–18 C-Atomen.

<sup>1)</sup> Aus der Dissertat. Univ. Würzburg 1965.

<sup>2)</sup> Aus der Dissertat. Univ. Würzburg 1962.

<sup>3)</sup> Unveröffentlichte Versuche 1959.

<sup>4)</sup> XIII. Mitteil.: Chem. Ber. 100, 3024 (1967), vorstehend.

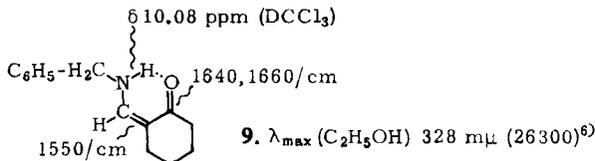
## B. Synthese der Lactim-ketone 6 (n = 6–12)

Ausgehend vom Cyclanon-oxim **1** gelangt man ohne Isolierung der Zwischenstufen direkt zu **6**: Wie bereits beschrieben<sup>4)</sup>, wird **1** mit Benzolsulfochlorid in Gegenwart von Pyridin in Äthylenchlorid zu **2** verestert, das sich bei 20° zu **3** umlagert und gleichzeitig anwesendes Enamin **4** zu **5** acyliert. In der Reaktionsmischung hydrolysiert überschüssige 50-proz. Essigsäure **5** spezifisch zu **6**. Die destillierten Lactim-ketone **6** fallen mit 60–70% an (Tab. 1). Die Ausbeuten an **6** liegen höher als sie bei vorangehender Isolierung von **5** zu erzielen sind<sup>4)</sup>.

Tab. 1. Präparative Ausbeuten an Lactim-ketonen 6 (n = 6–12) und deren optische Daten

6, n =	% Ausb.	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\epsilon \cdot 10^{-4}$ CH <sub>3</sub> OH	IR-Frequenzen (cm <sup>-1</sup> ), KBr
6	73	338	1.95	1600, 1569
7	79	335	1.90	1600, 1570
8	68	337	1.93	1580, 1560
9	62	330	1.90	1590, 1560
10	70	332	1.96	1590, 1570
11	50	330	2.01	1580, 1560
12	71	338	2.06	1580, 1560

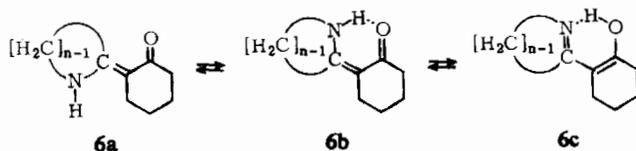
Die durchweg kristallisierten Verbindungen **6** sind als vinyloge Säureamide anzusprechen: Die CO-Frequenz einfacher Säureamide bei 1680–1630/cm wird durch Einschiebung einer Vinylengruppe um 20–80/cm nach niederen Frequenzen verschoben, wobei auch die C=C-Schwingung bei 1680–1620/cm in gleicher Weise absinkt<sup>5)</sup>. Von der resultierenden Doppelbande wird die höhere Frequenz der CO-Schwingung zugeordnet<sup>5)</sup>. Die Werte der Tab. 1 entsprechen dieser Regel. Die IR-Frequenzen im Beispiel **9**<sup>6)</sup> sind ebenfalls erniedrigt.



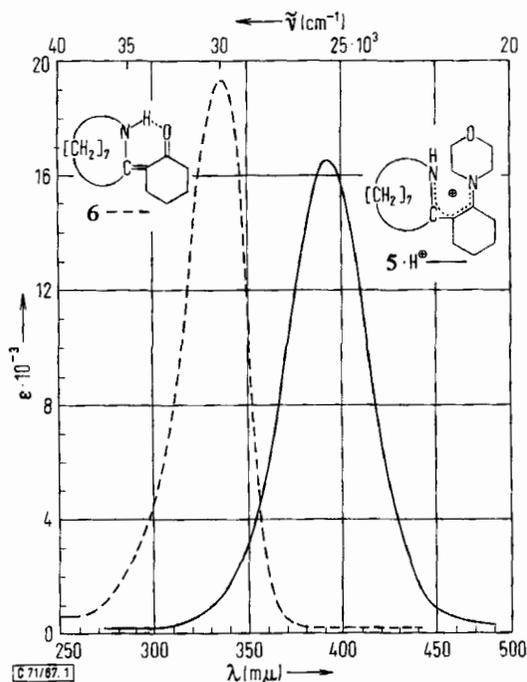
Auch die Lage des UV-Maximums von **9** entspricht weitgehend denen der „Lactim-ketone“ **6**, wobei im Gegensatz zu dem von den „Lactim-enaminen“ **5**<sup>4)</sup> abgeleiteten Kationen **5**·H<sup>+</sup> der relativ hohe molare Extinktionskoeffizient von der Ringgröße weitgehend unabhängig ist. Lediglich die Maxima werden im mittleren Ringgebiet leicht hypsochrom verschoben. Der Übergang vom „Cyanintyp“ **5**·H<sup>+</sup> zum „Mero-cyanintyp“ **6** ist erwartungsgemäß mit einer hypsochromen Verschiebung verbunden, wie das Beispiel in der Abbild. zeigt. Von den möglichen struktur- bzw. stereoisomeren Formen **6a**, **6b** und **6c** scheidet **6a** aus, da NH-Banden, wenn überhaupt, nur sehr schwach bei ~3000/cm auftreten<sup>5,6)</sup> und die Spektren in Methylenchlorid und Kalium-

<sup>5)</sup> N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson, R. L. Frank und D. J. Wallace, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3337 (1949).

<sup>6)</sup> N. J. Leonard und J. A. Adamcik, J. Amer. chem. Soc. **81**, 595 (1959); J. Dabrowski und K. Kamienska-Trela, Spectrochim. Acta [London] **22**, 211 (1966).



bromid identisch sind. Das spricht für das Übergewicht der chelatisierten Form **6b**, deren N–H-Bindung im NMR-Spektrum als breite Bande zu sehen ist (z. B. **6** ( $n = 6$ ),  $\delta = 12.65$  in  $\text{DCCl}_3$ ). Außerdem ist die empirische Beziehung für die gegenseitige Abhängigkeit von Carbonylfrequenz und NMR-N–H-Signal chelatisierter  $\beta$ -Enamino-ketone erfüllt, nach der z. B. für  $\nu_{\text{CO}}$  1600/cm das N–H-Signal bei  $\delta \approx 12$  ppm zu erwarten ist<sup>7)</sup>. Die Verbindungen **6** zeigen keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion<sup>8)</sup>.



UV-Spektren von  $5 \cdot \text{H}^+$  (—) und **6** ( $n = 8$ ) (---) in Methanol

### C. Spaltung der Lactim-ketone **6** zu den $\omega$ -Amino-oxo-carbonsäuren **8**

2-Acyl-cyclohexanone erleiden mit Alkali Säurespaltung, wobei zu  $\sim 80\%$  der Ring zur  $\omega$ -Acyl-hexansäure geöffnet und zu  $\sim 20\%$  der Acylrest vom Ring abgespalten wird<sup>9)</sup>. Da die Behandlung der Lactim-ketone **6** mit Basen möglicherweise zunächst zu 2-[ $\omega$ -Amino-acyl]-cyclohexanon führt, war ebenfalls mit zwei Spaltungswegen zu

<sup>7)</sup> G. O. Dudek, J. org. Chemistry **30**, 548 (1965).

<sup>8)</sup> Vgl. die ausführliche Diskussion der Enonamin-Enolimin-Tautomerie bei C. A. Grob und H. J. Wilkens, Helv. chim. Acta **50**, 725 (1967) [Nachtrag vom 6. 6. 67].

<sup>9)</sup> S. Hünig, E. Lücke und E. Benzing, Chem. Ber. **91**, 129 (1958).

rechnen. Man beobachtet jedoch nur Ringöffnung zu **8**, wenn man **6** mit  $2n$  NaOH kocht, bis alles **6** gelöst ist. Beim Ansäuern mit  $2n$  Essigsäure scheiden sich die bisher unbekanntes  $\omega$ -Amino-oxo-carbonsäuren **8** am isoelektrischen Punkt analysenrein in hohen Ausbeuten ab (Tab. 2). Infolge der einheitlichen Spaltungsrichtung unterbleibt die Verunreinigung von **8** durch die dem Lactimrest zugrundeliegende  $\omega$ -Aminosäure. Die niedrigeren Ausbeuten für  $n = 9$  (Tab. 2) dürften infolge kleinerer Ansätze durch Aufarbeitungsverluste bedingt sein.

#### D. $\omega$ -Amino-carbonsäuren **7** durch Reduktion der $\omega$ -Amino-oxo-carbonsäuren **8**

Die schon bei der Reduktion von langkettigen Oxo-carbonsäuren bewährte Modifikation der Wolff-Kishner-Reduktion führte auch hier glatt zum Ziel: **8** wird in Triäthanolamin<sup>10)</sup> mit Hydrazin und Kaliumhydroxid reduziert. Mit überschüssiger Essigsäure fallen am isoelektrischen Punkt die  $\omega$ -Amino-carbonsäuren **7** teilweise analysenrein in hohen Ausbeuten an (Tab. 2). Von den dargestellten Aminosäuren ist 18-Amino-stearinsäure bisher nicht beschrieben.

Tab. 2. Ausbeuten an  $\omega$ -Amino-oxo-carbonsäuren **8** durch alkalische Ringöffnung der Lactimketone **6** sowie Ausbeuten an  $\omega$ -Amino-carbonsäuren **7** durch Wolff-Kishner-Reduktion von **8**

6, n =	<b>8</b>	Ausb. %	<b>7</b>	Ausb. %
6	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -CO-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H	77	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>11</sub> -CO <sub>2</sub> H <sup>11)</sup>	93
7	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>6</sub> -CO-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H	80	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>12</sub> -CO <sub>2</sub> H <sup>12)</sup>	93
8	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>7</sub> -CO-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H	80	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>13</sub> -CO <sub>2</sub> H <sup>11)</sup>	90
9	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>8</sub> -CO-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H	64	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>14</sub> -CO <sub>2</sub> H <sup>13)</sup>	83
10	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>9</sub> -CO-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H	75	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>15</sub> -CO <sub>2</sub> H <sup>14)</sup>	89
11	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>10</sub> -CO-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H	90	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>16</sub> -CO <sub>2</sub> H <sup>13)</sup>	91
12	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>11</sub> -CO-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H	90	H <sub>2</sub> N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>17</sub> -CO <sub>2</sub> H	95

#### E. Eignung der Methode

Bezieht man die Ausbeuten auf eingesetztes Cyclohexanon-oxim, so lassen sich  $\omega$ -Aminosäuren mit 12–18 C-Atomen in 33–65-proz. Gesamtausbeute gewinnen, wobei teilweise noch keine optimalen Bedingungen zur Anwendung kamen. Da die Cyclanone C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub> und C<sub>12</sub> industriell erzeugt werden, gestaltet sich die Synthese der  $\omega$ -Aminosäuren mit 12, 13, 14 und 18 C-Atomen besonders bequem. Die bisherigen Synthesen derart langkettiger  $\omega$ -Aminosäuren fußen auf Phthalimidsynthesen (C<sub>13</sub><sup>12)</sup>, vorwiegend jedoch auf der Beckmann-Umlagerung der Oxime langkettiger, natürlicher Oxocarbonsäuren (C<sub>12</sub><sup>13)</sup>, C<sub>14</sub><sup>13)</sup>, C<sub>16</sub><sup>14)</sup> bzw. der entsprechenden macrocyclischen Cyclanon-oxime (C<sub>12</sub><sup>11)</sup>, C<sub>15</sub><sup>14)</sup>, C<sub>17</sub><sup>14)</sup>, die teilweise recht schwierig zugänglich sind. Da nach C<sub>12</sub> + C<sub>6</sub> = C<sub>18</sub> glatt  $\omega$ -Amino-stearinsäure entsteht (65% Gesamtausbeute), sind aus den Cyclanon-oximen  $\geq$  C<sub>13</sub> die  $\omega$ -Aminosäuren mit 19 und mehr C-Atomen in guten Ausbeuten zu erwarten.

10) P. D. Gardner, L. Rand und G. R. Haynes, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3425 (1956).

11) A. C. Chibnall, A. L. Lattner, E. F. Williams und C. A. Ayre, Biochem. J. **28**, 313 (1934).

12) A. Müller und P. Krauss, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1354 (1932).

13) R. Kuhn und F. Giral, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 387 (1935).

14) B. K. Blount, A. C. Chibnall und H. A. El Mangouri, Biochem. J. **31**, 1375 (1937).

Herrn Dr. *D. Scheutzw* danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren, Herrn Prof. Dr. *E. Fahr* für die Diskussion der IR-Spektren. W. Gräßmann dankt besonders der *Max-Buchner-Forschungsstiftung* für ein Stipendium. Unser Dank gilt außerdem dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG*, Ludwigshafen/Rhein.

### Beschreibung der Versuche

Allgemeine Analysenmethoden und -geräte siehe I. c.<sup>4)</sup>.

#### Darstellung der Lactim-ketone 6

In der beschriebenen Apparatur<sup>4)</sup> werden zu *a* Mol *Cyclanon-oxim 1* und *2a* Mol *Pyridin* in *x* ccm trockenem Äthylchlorid bei  $-10^{\circ}$  *a* Mol *Benzolsulfochlorid* während  $\sim 1$  Stde. zugetropft. Nach 1 stdg. Rühren bei  $-10$  bis  $0^{\circ}$  setzt man *b* Mol *Enamin 4* zu und läßt durch vorsichtiges Erwärmen die exotherme Beckmann-Umlagerung bei  $\sim 20^{\circ}$  ablaufen. Nach 2 Tagen wird mit 50 ccm 50-proz. Essigsäure versetzt und durch 4 stdg. Rühren zu **6** hydrolysiert. Danach schüttelt man die Reaktionslösung mit einer eiskalten Lösung von 20 g NaOH in 100 ccm Wasser und die Wasserphase 2 mal mit Äthylchlorid. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen organischen Phasen werden i. Vak. destilliert. Man erhält *z* Gramm **6**, das meist kristallin erstarrt und aus Methylcyclohexan (Nr. 1 und 2 aus Äther, der auf  $-30^{\circ}$  gekühlt wird) umkristallisiert wird.

Tab. 3. Ausgangsmaterialien und Produkte 6

Nr.	<i>a</i> Mol	<b>1</b> C <sub>n</sub>	ClCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> Cl <i>x</i> ccm	<b>4</b> <i>b</i> Mol		2-[2-Oxo-cyclohexylden]-1-aza-	Schmp.
					<i>z</i> g	%	Sdp.
1	0.10	C <sub>6</sub>	50	0.30	-cycloheptan	14.0 72	129-132°/0.01 58°
2	0.10	C <sub>7</sub>	50	0.30	-cyclooctan	16.2 79	119-123°/0.2 35°
3	0.50	C <sub>8</sub>	200	1.20	-cyclononan	75.0 68	148-153°/0.1 78.5°
4	0.05	C <sub>9</sub>	50	0.15	-cyclodecan	7.2 62	144-148°/0.02 89°
5	0.05	C <sub>10</sub>	50	0.15	-cycloundecan	8.7 70	145-150°/0.02 60°
6	0.033	C <sub>11</sub>	50	0.15	-cyclododecan	4.1 50	160-165°/0.02 91°
7	0.50	C <sub>12</sub>	200	1.20	-cyclotridecan	98 71	160-170°/0.1 86°

Tab. 4. Analysenergebnisse der Produkte 6

Nr. *)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	C	H	N	Äquiv.- Gew.
1	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> NO (193.3)	74.56	9.91	7.25	192	
		74.76	9.56	7.16		
2	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NO (207.3)	75.32	10.11	6.86	206	
		74.97	9.73	6.98		
3	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> NO (221.4)	76.00	10.40	6.33	221	
		76.06	10.42	6.32		
4	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> NO (235.4)	76.50	10.64	5.96	237	
		76.50	10.38	6.07		
5	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> NO (249.4)	77.10	10.84	5.62	251	
		77.15	10.58	5.69		
6	C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> NO (263.4)	77.50	11.00	5.32	265	
		77.35	10.72	5.44		
7	C <sub>18</sub> H <sub>31</sub> NO (277.5)	77.90	11.19	5.05	278	
		78.21	11.25	5.16		

\*) Vgl. die entsprechende Nr. der Tab. 3.

Darstellung der  $\omega$ -Amino-oxo-carbonsäuren 8

$x$  mMol 6 werden mit 25 ccm 2*n* NaOH unter Rückfluß gekocht, bis das zunächst auf der Oberfläche schwimmende Öl in Lösung gegangen ist (je nach Molekülgröße 5–10 Stdn.). Hierauf wird nötigenfalls heiß über A-Kohle filtriert. Zu der klaren, blaßgelben Lösung gibt man 25 ccm 2*n* Essigsäure und fällt die  $\omega$ -Amino-7-oxo-carbonsäure so an ihrem isoelektrischen Punkt. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und anschließend mit wenig Aceton gewaschen ( $y$  Gramm 8). Ausgehend von p. A. 6 erhält man direkt analysenreines 8. Sämtliche Verbindungen schmelzen unter Braunfärbung.

Tab. 5. Ausgangsmaterialien 6 und Produkte 8

Nr.	6 *)		$\omega$ -Amino-7-oxo-carbonsäure 8						
	$x$ mMol	$y$ g	%	Schmp.	Summenformel	Mol.-Gew.	N Ber.	N Gef.	Äquiv.-Gew.
1	14.0	2.48	77	162°	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	229.3	6.11	6.35	229
2	15.0	2.90	80	164°	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	243.4	5.76	5.90	244
3	15.0	3.05	80	155°	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	257.4	5.45	5.44	257
4	2.1	0.36	64	151°	C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub>	271.4	5.17	5.13	273
5	4.0	0.84	75	146°	C <sub>16</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>3</sub>	285.4	4.92	4.94	288
6	1.9	0.51	90	151°	C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub>	299.5	4.68	4.82	303
7	15.0	4.40	90	165°	C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub>	313.5	4.47	4.54	310

\*) Substanzen der Nummern in Tab. 3.

Darstellung der  $\omega$ -Amino-carbonsäuren 7

$a$  mMol 8 werden mit  $b$  ccm Triäthanolamin und  $c$  ccm 80-proz. Hydrazinhydrat 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Sodann wird der Rückflußkühler entfernt, eine Lösung von  $d$  Gramm KOH in möglichst wenig Wasser zugesetzt und die Badtemp. auf 195–200° erhöht. Ist eine Innentemp. von 190° erreicht, so setzt man den Kühler wieder auf und hält 4 Stdn. bei 195 bis 200° Badtemp. Während der gesamten Reaktion wird N<sub>2</sub> übergeleitet. Nach Erkalten löst man im 4–20fachen Volumen Wasser, gibt in der Hitze zur völlig farblosen, klaren Lösung überschüss. Essigsäure und fällt so die freie  $\omega$ -Amino-carbonsäure an ihrem isoelektrischen Punkt. Nach Erkalten wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausgehend von reinen  $\omega$ -Amino-7-oxo-carbonsäuren 8 werden in einigen Fällen direkt analysenreine  $\omega$ -Amino-carbonsäuren erhalten. Nötigenfalls kann aus Pyridin/Wasser (1 : 1) umkristallisiert werden.

Tab. 6. Ausgangsmaterialien und Produkte 7

Nr.	g <sup>a)</sup>	T. b)	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ccm	KOH c)	C <sub>n</sub>	mg	$\omega$ -Amino-carbonsäuren 7		Äquiv.-Gew.	
							%	Schmp.	Ber.	Gef.
1	8.0	15	6.0	3.0	12	1600	93	182–183° (183° <sup>11)</sup> )	215.3	216
2	2.0	3	1.5	0.6	13	425	93	174–175° (177° <sup>12)</sup> )	229	228
3	2.0	3	1.5	0.6	14	440 <sup>d)</sup>	90	178–179° (181–182° <sup>11)</sup> )	245	244
4	1.0	2	0.8	0.4	15	121 <sup>e)</sup>	83	172–173° (175–176° <sup>13)</sup> )	257	258
5	2	3	1.5	0.6	16	465	89	173–174° <sup>d)</sup>	271	270
6	2	3	1.5	0.6	17	520	91	168–170° (176° <sup>13)</sup> )	285	293
7	10	15	7.5	3.0	18	285	95	166–167° <sup>g)</sup>	299	298

a)  $a$  mMol, Substanzen der Nummern in Tab. 5.

b) T. = Triäthanolamin,  $b$  ccm.

c)  $d$  Gramm.

d) Nach Umkristallisieren aus 25 ccm Pyridin/Wasser (1 : 1).

e) Nach Klären der verd. HCl-Lösung und Fällen mit Ammoniak.

f) Nur als unreines Hydrochlorid beschrieben<sup>14)</sup>.

g) Bisher unbekannt.