

Alexander Dobrev und Christo Ivanov

Synthese und Umwandlungen von
N-substituierten 3-Amino-propionsäuren, VI¹⁾

Darstellung von 3-Benzamino-3.3-diphenyl-2-aryl-propionsäuren und deren Umsetzung zu *N*-Benzoyl-azetidinonen-(2)

Aus der Chemischen Fakultät der Universität Sofia

(Eingegangen am 23. November 1970)

Bei der Darstellung von 3-Benzamino-3.3-diphenyl-2-aryl-propionsäuren durch Aminoalkylierung di-anionisierter Arylessigsäuren mit *N*-Benzoyl-diphenylketimin in flüssigem Ammoniak ergab sich, daß Elektronenakzeptoren (Chlor, Brom) in *p*-Stellung die Ausbeuten an den jeweiligen 3-Benzamino-propionsäuren erhöhen, Elektronendonatoren (Methyl-, Methoxygruppen) in derselben Stellung hingegen sie herabsetzen. In *o*-Stellung setzen die erstgenannten Substituenten die Ausbeuten herab, die der zweiten Art verhindern den Reaktionsablauf. Diese Tatsache wird durch die unterschiedliche Konfiguration der jeweiligen Di-Anionen erklärt. Die anfallenden 3-Benzamino-propionsäuren wurden durch Erhitzen in Acetanhydrid in die jeweiligen *N*-benzoylierten Azetidinone-(2) übergeführt.

Synthesis and Transformations of *N*-substituted 3-Aminopropionic Acids, VI¹⁾

Preparation of 2-Aryl-3-benzamino-3.3-diphenylpropionic Acids and their Transformation into *N*-Benzoylazetidin-2-ones

The preparation of 2-aryl-3-benzamino-3.3-diphenylpropionic acids by aminoalkylation of arylacetic acid di-anions with *N*-benzoyldiphenylketimine in liq. ammonia is described. Electron-attracting substituents (chlorine, bromine) at the *para* position in the benzene nucleus of the starting phenylacetic acids increased and electron-donating groups (methyl-, methoxy-) at the same position decreased the yields of the corresponding 3-benzamino-propionic acids. In *ortho* position the former substituents decreased the yields whereas the latter prevented the reaction. This fact is explained by the difference in configuration of the corresponding di-anions. The synthesized 3-benzaminopropionic acids were converted into the corresponding *N*-benzoylazetidin-2-ones by refluxing in acetic anhydride.

Wie wir schon früher¹⁻⁴⁾ zeigten, läßt sich die Benzaminoalkylierung von Nitrilen und Carbonsäure-tert.-butylestern durch Anlagerung ihrer α -Lithiumderivate an *N*-benzoylierte Diarylketimine in flüssigem Ammoniak erfolgreich durchführen. Im folgenden werden die Untersuchungen auf Carbonsäuren ausgedehnt.

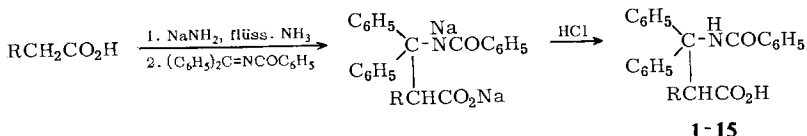
¹⁾ V. Mittel.: A. Dobrev und Chr. Ivanov, Mh. Chem. **100**, 1766 (1969).

²⁾ Chr. Ivanov, P. Markov und A. Dobrev, C. R. Acad. bulg. Sci. **15**, 49 (1962), C. A. **60**, 4112 d (1964); Org. Reactions **14**, 88 (1965).

³⁾ Chr. Ivanov, R. Konstantinova und K. Popandova, C. R. Acad. bulg. Sci. **15**, 617 (1962), C. A. **59**, 2699 b (1963).

⁴⁾ A. Dobrev, Chr. Ivanov und E. Stanoeva, unveröffentlicht.

Wir setzten vorwiegend Arylessigsäuren mit 2 Äquivalenten Natriumamid zu ihren α -metallierten Natriumsalzen⁵⁻⁸⁾ um; deren Benzamino-Alkylierung zu **1-15**



durch Anlagerung an *N*-Benzoyl-diphenylketimin unter den gegebenen Reaktionsbedingungen verlief im allgemeinen glatt (Tab. 1). Die Ausbeuten an 3-Benzamino-3,3-diphenyl-2-aryl-propionsäuren, die nach anderen Methoden schwer zugänglich sind⁹⁾, betragen 26–70% und nehmen mit besserer Stabilisierung der jeweiligen Carbanionen zu. So liefern Phenylessigsäure und Naphthyl-(1)-essigsäure mit *N*-Benzoyl-diphenylketimin Anlagerungsprodukte (**1, 13**) in fast gleicher Ausbeute (47 bzw.

Tab. 1. Dargestellte 3-Benzamino-3,3-diphenyl-2-aryl-propionsäuren
(C_6H_5)₂C(NHCOC₆H₅)C(H)R–CO₂H

| R | 3-Benzamino-3,3-diphenyl-.....-propionsäure | Schmp. | Ausb. % | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse N |
|---|---|------------|---------|--|------------------------|
| 1 C ₆ H ₅ | -2-phenyl- | 241–242° | 47 | C ₂₈ H ₂₃ NO ₃ (421.5) | a) |
| 2 3-H ₃ C–C ₆ H ₄ | -2- <i>m</i> -tolyl- | 220–221° | 32 | C ₂₉ H ₂₅ NO ₃ (435.5) | Ber. 3.22 Gef. 3.56 |
| 3 4-H ₃ C–C ₆ H ₄ | -2- <i>p</i> -tolyl- | 236–237° | 30 | C ₂₉ H ₂₅ NO ₃ (435.5) | Ber. 3.22 Gef. 3.21 |
| 4 2-Cl–C ₆ H ₄ | -2-[2-chlor-phenyl]- | 246–246.5° | 26 | C ₂₈ H ₂₂ ClNO ₃ (455.9) | Ber. 3.07 Gef. 3.01 |
| 5 3-Cl–C ₆ H ₄ | -2-[3-chlor-phenyl]- | 228–228.5° | 49 | C ₂₈ H ₂₂ ClNO ₃ (455.9) | Ber. 3.07 Gef. 3.21 |
| 6 4-Cl–C ₆ H ₄ | -2-[4-chlor-phenyl]- | 250–251° | 67 | C ₂₈ H ₂₂ ClNO ₃ (455.9) | Ber. 3.07 Gef. 3.03 |
| 7 2-Br–C ₆ H ₄ | -2-[2-brom-phenyl]- | 227–228° | 34 | C ₂₈ H ₂₂ BrNO ₃ (499.5) | Ber. 2.80 Gef. 2.82 |
| 8 4-Br–C ₆ H ₄ | -2-[4-brom-phenyl]- | 234–234.5° | 70 | C ₂₈ H ₂₂ BrNO ₃ (499.5) | Ber. 2.80 Gef. 3.07 |
| 9 3-CH ₃ O–C ₆ H ₄ | -2-[3-methoxy-phenyl]- | 215–216° | 41 | C ₂₉ H ₂₅ NO ₄ (451.5) | Ber. 3.10 Gef. 2.96 |
| 10 4-CH ₃ O–C ₆ H ₄ | -2-[4-methoxy-phenyl]- | 222–223° | 40 | C ₂₉ H ₂₅ NO ₄ (451.5) | Ber. 3.10 Gef. 2.79 |
| 11 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ | -2-[3,4-dimethoxy-phenyl]- | 205–206° | 69 | C ₃₀ H ₂₇ NO ₅ (481.5) | Ber. 2.91 Gef. 2.70 |
| 12 3,4-CH ₂ O ₂ –C ₆ H ₃ | -2-[3,4-methylenedioxy-phenyl]- | 237–238° | 39 | C ₂₉ H ₂₃ NO ₅ (465.5) | Ber. 3.02 Gef. 3.01 |
| 13 Naphthyl-(1)- | -2-[naphthyl-(1)]- | 241–242° | 49 | C ₃₂ H ₂₅ NO ₃ (471.5) | Ber. 2.97 Gef. 3.02 |
| 14 Naphthyl-(2)- | -2-[naphthyl-(2)]- | 241–242° | 39 | C ₃₂ H ₂₅ NO ₃ (471.5) | Ber. 2.97 Gef. 2.98 |
| 15 C ₆ H ₅ ^{b)} | -2-phenyl-2-carboxy- ^{c)} | 238–239° | 1 | C ₂₉ H ₂₃ NO ₅ (465.4) | Ber. 3.02 Gef. 3.33 |

a) Beschrieben in l. c.⁸⁾.

b) In 2-Stellung enthält die Säure außer Phenyl- noch eine Carboxylgruppe.

c) Besserer Name: Phenyl-[α -benzamino-benzhydryl]-malonsäure.

5) *H. Normant* und *B. Angelo*, Bull. Soc. chim. France **1962**, 810.

6) *A. R. Surrey*, Name Reactions in Organic Chemistry, S. 143, Acad. Press, New York 1961.

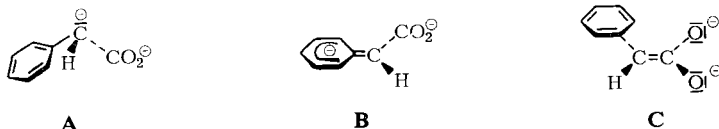
7) *P. J. Hamrick, jr.* und *C. R. Hauser*, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1957 (1960).

8) *Chr. Ivanov*, Dokl. Akad. Nauk SSSR (Ber. Acad. Wiss. UdSSR) **109**, 537 (1956), C. A. **51**, 4997a (1957).

9) *E. Testa, L. Fontanella* und *V. Aresi*, Liebigs Ann. Chem. **673**, 60 (1964).

49%), obwohl der α -Naphthylrest mehr Raum beansprucht. Von Bedeutung ist hier offensichtlich die nahezu gleichgroße Stabilisierung der jeweiligen Carbanionen. Die Naphthyl-(2)-essigsäure, bei der die Stabilisierungsmöglichkeit für das Carbanion geringer ist, liefert die entsprechende 3-Benzamino-propionsäure (**14**) nur mit 39% Ausbeute. Elektronenakzeptor-Substituenten (Chlor, Brom) in *p*-Stellung im Benzolkern der Ausgangssäuren vergrößern die Möglichkeit für eine Delokalisierung der elektrischen Ladung im Arylrest, was zur wesentlichen Erhöhung der Ausbeuten an den Säuren **6** und **8** führt. Umgekehrt verringern elektronenspendende Substituenten (Methyl-, Methoxygruppe) den Anteil der Anlagerungsprodukte **3** und **10**.

Diese Ergebnisse lassen gewisse Schlußfolgerungen auf die Konfiguration der Carbanionen der unterschiedlich substituierten Phenylessigsäuren zu. Grundlegende Voraussetzung dafür ist die Tatsache, daß das Ausgangsprodukt *N*-Benzoyl-diphenylketimin wahrscheinlich eine planare Struktur ähnlich derjenigen von β -Phenylzimtsäurenitril¹⁰⁾ besitzen dürfte. Für die α -Halogenmagnesium-Derivate der Halogenmagnesiumarylacetae (Ivanoff-Reagenzien) wird bekanntlich die Enolstruktur als die wahrscheinlichste angenommen¹¹⁾. Wegen der Ionisation von α -Natrium-arylacetaen in flüssigem Ammoniak wird in unserem Fall der Carboxylatrest mit seiner negativen Ladung an der Stabilisierung der Di-Anionen vom Typ $\text{Ar}\overset{\ominus}{\text{C}}\text{HCO}_2^-$ im Sinne von C nur wenig beteiligt sein, dafür aber der Arylrest um so mehr die Rolle eines Stabilisators übernehmen, wie ihn Charakter und Stellung seiner Substituenten darin unterstützen. Somit muß sich die Konfiguration des Di-Anions wie die des Benzyl-Anions¹²⁾ mit steigendem Delokalisierungsgrad der negativen Ladung in den Kern hinein von der pyramidalen (**A**) mehr der trigonalen (**B**) Struktur nähern:



Beim Einsatz von *o*-chlor- und *o*-bromsubstituierten Phenylessigsäuren nehmen die Ausbeuten an den jeweiligen 3-Benzamino-propionsäuren (**4**, **7**) stark ab (Tab. 1); eine *ortho*-Methylgruppe verhindert die Reaktion ganz. Dieses Ergebnis läßt sich durch die Annahme erklären, daß sich der sp^3 -hybride Charakter des Kohlenstoffatoms, das die negative Ladung des angreifenden Carbanions trägt, während der Entstehung des Übergangszustandes allmählich verstärkt. Das Carbanion nimmt also eine stärker ausgeprägte pyramidale Form an. Als Folge davon wird die Drehfreiheit des *o*-substituierten Benzolkerns erhöht und hiermit sein wirksames Volumen vergrößert. Die dem Reaktionszentrum naheliegende Methylgruppe erschwert daher dem carbanionischen Zentrum den Zutritt zum Azomethin-C-Atom im *N*-Benzoyl-diphenylketimin so stark, daß es überhaupt nicht mehr zu einer Umsetzung kommt.

Für den sterischen Charakter des Einflusses der Methylgruppe in *o*-Stellung auf das Di-Anion bei der Umsetzung mit dem Azomethin spricht auch die Tatsache, daß

¹⁰⁾ I. Juhnovski, unveröffentlicht.

¹¹⁾ B. Blagoev, B. Jordanov und D. Ivanoff, Bull. Soc. chim. France **1967**, 4657.

¹²⁾ D. J. Cram, Fundamentals of Carbanion Chemistry, S. 55, Acad. Press, New York 1965.

o-Methyl-phenylessigsäure durch Natriumamid in flüssigem Ammoniak durchaus dimetalliert wird, denn das erhaltene Di-Anion wird durch Benzylchlorid in 69proz. Ausbeute zu 3-Phenyl-2-*o*-tolyl-propionsäure alkyliert (s. exp. Teil).

Unter gleichen Reaktionsbedingungen scheiterten Versuche, die Anlagerung von Essig-, Äthoxyessig-, Phenoxyessig-, Cyanessig-, Oxalessig-, Diphenylessigsäure, Propion-, Malon-, Methylmalon-, Äthylmalon-, Itakon- und Lävulinsäure an das *N*-Benzoyl-diphenylketimin zu verwirklichen; sie gelangen lediglich bei der Phenylmalonsäure. Die Ausbeute von nur 1% **15** dürfte auf die durch Anhäufung zahlreicher, viel Raum beanspruchender Substituenten um das Reaktionszentrum bedingte sterische Hinderung in der Phenylmalonsäure zurückgehen. Die Mißerfolge mit den übrigen Säuren, von denen einige bekanntlich¹³⁾ befähigt sind, in flüssigem Ammoniak oder einem anderen Lösungsmittel α -Metallverbindungen einzugehen, dürften nicht immer auf räumliche Einwirkungen zurückgehen.

Tab. 2. Aus **1**–**14** erhaltene 4.4-Diphenyl-3-aryl-1-benzoyl-azetidinone-(2)^{a)}



| R | 4.4-Diphenyl- ...-1-benzoyl- azetidinon-(2) | Schmp. | Ausb. % | Summenformel (Mol.-Gew.) ^{b)} | Analyse N |
|--|---|-------------------------|------------|--|------------------------|
| 16 C ₆ H ₅ | -3-phenyl- | 204–205 ^{a)} | 98 | C ₂₈ H ₂₁ NO ₂ (403.5) | c) |
| 17 3-H ₃ C–C ₆ H ₄ | -3- <i>m</i> -tolyl- | 204–204.5 ^{a)} | 91 | C ₂₉ H ₂₃ NO ₂ (417.4) | Ber. 3.36 Gef. 3.36 |
| 18 4-H ₃ C–C ₆ H ₄ | -3- <i>p</i> -tolyl- | 183–184 ^{a)} | 92 | C ₂₉ H ₂₃ NO ₂ (417.4) | Ber. 3.36 Gef. 3.46 |
| 19 2-Cl–C ₆ H ₄ | -3-[2-chlor-phenyl]- | 193–194 ^{a)} | 87 | C ₂₈ H ₂₀ ClNO ₂ (437.9) | Ber. 3.19 Gef. 3.33 |
| 20 3-Cl–C ₆ H ₄ | -3-[3-chlor-phenyl]- | 181–181.5 ^{a)} | 92 | C ₂₈ H ₂₀ ClNO ₂ (437.9) | Ber. 3.19 Gef. 3.25 |
| 21 4-Cl–C ₆ H ₄ | -3-[4-chlor-phenyl]- | 171–172 ^{a)} | 91 | C ₂₈ H ₂₀ ClNO ₂ (437.9) | Ber. 3.19 Gef. 3.20 |
| 22 2-Br–C ₆ H ₄ | -3-[2-brom-phenyl]- | 205–205.5 ^{a)} | 86 | C ₂₈ H ₂₀ BrNO ₂ (481.5) | Ber. 2.91 Gef. 3.22 |
| 23 4-Br–C ₆ H ₄ | -3-[4-brom-phenyl]- | 183–184 ^{a)} | 90 | C ₂₈ H ₂₀ BrNO ₂ (481.5) | Ber. 2.91 Gef. 3.24 |
| 24 3-CH ₃ O–C ₆ H ₄ | -3-[3-methoxy-phenyl]- | 165–165.5 ^{a)} | 92 | C ₂₉ H ₂₃ NO ₃ (433.5) | Ber. 3.23 Gef. 3.40 |
| 25 4-CH ₃ O–C ₆ H ₄ | -3-[4-methoxy-phenyl]- | 161–162 ^{a)} | 91 | C ₂₉ H ₂₃ NO ₃ (433.5) | Ber. 3.23 Gef. 3.36 |
| 26 3.4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ | -3-[3.4-dimethoxy-phenyl]- | 137–138 ^{a)} | 90 | C ₃₀ H ₂₅ NO ₄ (463.5) | Ber. 3.02 Gef. 2.83 |
| 27 3.4-CH ₂ O ₂ –C ₆ H ₃ | -3-[3.4-methylenedioxy-phenyl]- | 192–193 ^{a)} | 93 | C ₂₉ H ₂₁ NO ₄ (447.4) | Ber. 3.10 Gef. 3.13 |
| 28 Naphthyl-(1)- | -3-[naphthyl-(1)]- | 235–236 ^{a)} | 94 | C ₃₂ H ₂₃ NO ₂ (453.5) | Ber. 3.09 Gef. 2.94 |
| 29 Naphthyl-(2)- | -3-[naphthyl-(2)]- | 198–198.5 ^{a)} | 96 | C ₃₂ H ₂₃ NO ₂ (453.5) | Ber. 3.09 Gef. 3.22 |

^{a)} IR(CHCl₃): PhCON 1675–1680; CO in β -Lactamen 1785–1790/cm.

^{b)} Bei der Strukturaufklärung der Substanzen wurden auch die Mol.-Gewichte von **17** (M = 406.8) und **18** (M = 401.4) nach Rast bestimmt.

^{c)} Beschrieben in l. c.¹⁴⁾

¹³⁾ *M. T. Tetenbaum* und *C. R. Hauser*, *J. org. Chemistry* **23**, 1146 (1958); *B. Blagoev* und *D. Ivanoff*, *C. R. Acad. bulg. Sci.* **16**, 649 (1963); *B. Angelo*, *Bull. Soc. chim. France* **1970**, 1848; *P. L. Creger*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 1397 (1970).

¹⁴⁾ *Chr. Ivanov* und *A. Dobrev*, *Mh. Chem.* **96**, 1746 (1965).

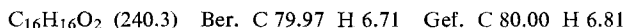
Die in der beschriebenen Weise synthetisierten 3-Benzamino-3.3-diphenyl-2-aryl-propionsäuren lieferten nach 5stdg. Erhitzen mit Acetanhydrid die jeweiligen Azetidinone-(2) in sehr guten Ausbeuten (Tab. 2). Die IR-Spektren dieser Verbindungen und ihrer früher dargestellten Analoga¹⁴⁾ weisen zwei Hauptbanden im Bereich 1600–1800/cm auf; die eine liegt bei 1680/cm und ist für die Carbonylgruppe im Benzoylrest kennzeichnend, die andere, bei 1790/cm, zeigt das Vorliegen einer Carbonylgruppe im β -Lactam an. Die Frequenzerhöhung um etwa 30/cm im Vergleich zu der in der Literatur¹⁵⁾ für Azetidinone-(2) angegebenen Frequenz dürfte auf den Elektronenakzeptor-Charakter des Acylrestes am Stickstoffatom zurückzuführen sein¹⁴⁾.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgte mit dem Heitzschmikroskop „Boetius“, DDR, mit Korrektion, und die Aufnahme der IR-Spektren mit dem Gerät UR-10, Karl Zeiss, Jena.

Darstellung der 3-Benzamino-3.3-diphenyl-2-aryl-propionsäuren 1–15: Die Anlagerung der Säuren wurde in Analogie zur früher beschriebenen Arbeitsweise¹⁴⁾ vorgenommen. Aus 0.69 g (0.03 g-Atom) Natrium in etwa 400 ccm flüss. Ammoniak erhält man nach l. c.¹³⁾ eine Suspension von Natriumamid, die mit einer Lösung von ca. 15 mMol der jeweiligen Arylessigsäure in etwa 50 ccm absol. Äther versetzt wird. Nach 15–20 Min. Rühren werden 4.30 g (15 mMol) *N*-Benzoyl-diphenylketimin in 120 ccm absol. Benzol/absol. Äther (3 : 1) zugesetzt. Nach weiterem 1stdg. Rühren und Verdrängen des Ammoniaks durch absol. Äther wird 3 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung und Zugabe von 100 ccm Wasser wird die organische Schicht 2 mal mit je 50 ccm Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren der Lösungsmittel wird eine gewisse Menge nichtumgesetztes Ketimin isoliert. Nach Filtrieren der wäbrig-alkalischen Phase und Ansäuern mit Salzsäure 1 : 1 fällt gewöhnlich die zu erwartende 3-Benzamino-propionsäure aus, die nach einmaliger Umkristallisation aus Benzol oder Benzol/Äthanol ausreichend rein ist. Die Proben für die Analyse wurden zusätzlich aus denselben Lösungsmitteln bis zum konstanten Schmp. gereinigt (s. Tab. 1).

Benzilylierung von *o*-Methyl-phenylelessigsäure: Sie erfolgt wie vorstehend, mit dem Unterschied, daß anstelle des Ketimins 1.90 g (15 mMol) Benzylchlorid in 10 ccm absol. Äther zugesetzt werden. Nach gleicher Behandlung des Reaktionsgemisches wie oben werden aus der wäbrig-alkalischen Schicht 2.10 g (69%) farblose Kristalle von 3-Phenyl-2-*o*-tolyl-propionsäure vom Schmp. 92–93° (Lit.¹⁶⁾: 95.5°) isoliert.



Darstellung der 4.4-Diphenyl-3-aryl-1-benzoyl-azetidinone-(2) 16–29: Der Ringschluß der vorstehend beschriebenen 3-Benzamino-propionsäuren erfolgte nach der in l. c.¹⁴⁾ angegebenen Vorschrift. Nach 5stdg. Erhitzen von 1.00 g der jeweiligen Säure mit 10 ccm Acetanhydrid wird in etwa 100 ccm Wasser eingegossen. Nach mehrstdg. Stehenlassen wird das abgeschiedene Öl fest. Die abfiltrierten und getrockneten Kristalle sind nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Äthylacetat rein. Die Analysenproben wurden abermals umkristallisiert (s. Tab. 2).

¹⁵⁾ S. Ballard, D. Melstrom und L. Smith, Chemistry of Penicillin, Ch. XXIV, Princeton Univ. Press, Princeton 1948; A. R. Katritzky, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Bd. II, S. 181, Acad. Press, New York 1963.

¹⁶⁾ V. Pöpcke, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1333 (1888).