

FRIEDEL-CRAFTSche Synthesen mit Aminosäurechloriden

VON HELMUT ZINNER UND GOTTFRIED BROSSMANN

Inhaltsübersicht

Die Hydrochloride der Aminosäurechloride setzen sich mit Benzol nach FRIEDEL-CRAFTS unter Bildung von Aminoketon-hydrochloriden um; Benzoylamino-carbonsäurechloride geben analog Benzoylamino-ketone.

Eine große Anzahl von einfachen und substituierten Carbonsäurechloriden ist mit aromatischen Kohlenwasserstoffen nach FRIEDEL-CRAFTS zu Ketonen kondensiert worden. Über den Einsatz von Aminosäurechloriden für FRIEDEL-CRAFTSSche Synthesen findet man jedoch in der Literatur keine Angaben. Auch über Reaktionen mit N-substituierten Aminosäurechloriden ist nur verhältnismäßig wenig bekannt. Von S. GABRIEL und seiner Schule¹⁾ wurden Phthalimido-carbonsäurechloride mit Benzol zu Phthalimidoalkyl-aryl-ketonen umgesetzt. S. GABRIEL²⁾ und K. A. BÖTTCHER³⁾ führten mit Benzoylamino-carbonsäurechloriden FRIEDEL-CRAFTSSche Synthesen durch, während hierfür F. S. STATHAM⁴⁾ α -Aminosäure-carboxyanhydride und P. P. T. SAH⁵⁾ Carbobenzoxy-aminosäurechloride einsetzte. Nach den Angaben von C. MANNICH und R. KUPHAL⁶⁾ soll das Benzyl-methyl-glycylchlorid bei der FRIEDEL-CRAFTSSchen Synthese durch das Aluminiumchlorid zersetzt werden. Schließlich sei noch erwähnt, daß N-Phenyläthyl-N-benzolsulfonyl-glycylchlorid unter dem Einfluß von Aluminiumchlorid Kohlenoxyd abspaltet und in N-Benzolsulfonyl-hydroisochinolin übergeht⁷⁾.

¹⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 2647 (1907); **41**, 242 (1908); **41**, 2010 (1908); **42**, 4050 (1909); **44**, 60 (1911); S. GABRIEL u. J. COLMAN, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 513 (1908); **41**, 2014 (1908); A. HILDESHEIMER, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 2796 (1910).

²⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 1249 (1909).

³⁾ K. A. BÖTTCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **46**, 3158 (1913).

⁴⁾ F. S. STATHAM, J. chem. Soc. [London] **1951**, 213.

⁵⁾ P. P. T. SAH, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 2300 (1938).

⁶⁾ C. MANNICH u. R. KUPHAL, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 314 (1912).

⁷⁾ J. V. BRAUN, G. BLESSING u. R. S. CAHN, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 908 (1924).

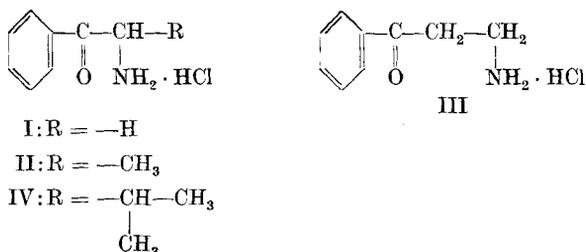
Wir stellten fest, daß auch die Hydrochloride der unsubstituierten Aminosäurechloride unter bestimmten Bedingungen für FRIEDEL-CRAFTSSche Synthesen eingesetzt werden können. Zunächst soll hier über die Umsetzungen der Aminosäurechlorid-hydrochloride mit Benzol bei Gegenwart von Aluminiumchlorid zu den Aminoalkyl-phenyl-keton-hydrochloriden (I—IV) berichtet werden.

Die Reaktion kann man mit überschüssigem Benzol als Lösungsmittel vornehmen, bessere Ausbeuten werden jedoch erzielt, wenn man noch zusätzlich Schwefelkohlenstoff verwendet. Weil darin sowohl die Säurechloride als auch das Aluminiumchlorid sehr schwer löslich sind, muß kräftig gerührt werden. Außerdem ist es günstig, das Säurechlorid in fein gepulverter Form und das Aluminiumchlorid als lockeres Pulver einzusetzen, wie man es durch Sublimation in einem trockenen Stickstoffstrom erhält. Die Reaktion verläuft bei Zimmertemperatur zu träge, bei zu hoher Temperatur tritt dagegen leicht eine Zersetzung der relativ empfindlichen Säurechloride ein. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn man bei der Siedetemperatur des Schwefelkohlenstoffs (Kp. 46°) arbeitet. Die Reaktion ist dann nach 5 bis 6 Stunden beendet. Ein längeres Erhitzen ist zu vermeiden, weil dadurch die gebildeten Aminoketone teilweise wieder zersetzt werden und die Ausbeuten zurückgehen. Es ist nützlich, die empfindlichen Hydrochloride der Aminosäurechloride nicht auf einmal zu den im Schwefelkohlenstoff gelösten bzw. aufgeschlämmten Reaktionspartnern zuzugeben, sondern im Laufe von 90 Minuten in mehreren kleinen Anteilen.

Die Aminoketone bilden mit Aluminiumchlorid Additionsverbindungen, die sich während der Reaktion am Boden des Gefäßes als zähe Masse abscheiden. Nach dem Zersetzen der Additionsverbindungen mit verdünnter Salzsäure befinden sich die Aminoketone als Chlorhydrate zusammen mit Aluminiumchlorid in der wäßrigen Phase. Weil die Chlorhydrate in allen organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln schwer löslich sind, ist ihre Isolierung und Abtrennung vom Aluminiumchlorid durch Extraktion der wäßrigen Lösung nicht möglich. Auch die aus den α -Aminoketon-hydrochloriden durch Behandeln mit Natronlauge zunächst entstehenden freien α -Aminoketone können nicht mit organischen Lösungsmitteln extrahiert werden, da sie in neutraler und in alkalischer Lösung sehr schnell unter Austritt von Wasser in Derivate des Dihydropyrazins⁸⁾ übergehen. Nur die β -Aminoketone(III), die diese Kondensation nicht ergeben, lassen sich so isolieren. Zur Gewinnung der α -Aminoketone muß man die wäßrige

⁸⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 1127 (1908).

Lösung der Chlorhydrate im Vakuum zur Trockene eindampfen. Aus dem Rückstand werden die α -Aminoketon-chlorhydrate durch konzentrierte Salzsäure herausgelöst⁹⁾ und durch Einengen der Lösung und Umkristallisieren aus Äthanol als reine Substanzen in Ausbeuten von 38–60% d. Th. gewonnen.



Im einzelnen setzten wir die Hydrochloride des Glycyl-, D,L- α -Alanyl-, β -Alanyl- und des D,L-Valyl-chlorides mit Benzol nach FRIEDEL-CRAFTS um und erhielten dabei die Hydrochloride des Amino-acetophenons¹⁰⁾ (I), D,L- α -Amino-propiofenons¹¹⁾ (II), β -Amino-propiofenons¹²⁾ (III) bzw. des D,L- α -Amino- β -methyl-butyrophenons (IV). Diese Verbindungen sind mit Ausnahme von IV schon auf anderen Wegen dargestellt worden.

Diese Methode zur Darstellung von Aminoketonen scheint allgemein durchführbar zu sein. Eine Einschränkung ergibt sich nur dadurch, daß nicht von allen Aminosäuren Säurechloride dargestellt werden können.

Auch Benzoylamino-carbonsäurechloride setzen sich unter den oben angegebenen Bedingungen glatt mit Benzol in Gegenwart von Aluminiumchlorid um. Die gebildeten Benzoylamino-ketone (V–IX) bilden mit Aluminiumchlorid ebenfalls Komplexe, die nach beendeter Reaktion mit verdünnter Salzsäure zersetzt werden müssen. Die Benzoylamino-ketone lassen sich aus der wäßrigen Phase leicht mit Benzol extrahieren und durch Einengen der Extrakte und Umkristallisieren als reine Verbindungen gewinnen. Die Ausbeuten sind etwa die gleichen wie bei den Synthesen mit freien Aminosäurechloriden, sie betragen 44–72% d. Theorie.

Aus Benzoyl-glycyl-, Benzoyl-D,L- α -alanyl-, Benzoyl- β -alanyl-, D,L- α -Benzoylamino- β -phenyl-propionyl- und aus Benzoyl-D,L-valyl-

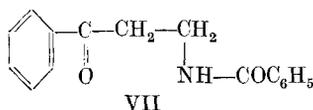
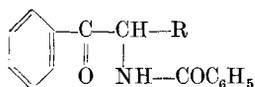
⁹⁾ Das Aluminiumchlorid ist in konz. Salzsäure schwer löslich und bleibt weitgehend zurück.

¹⁰⁾ E. BRAUN u. V. MEYER, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1273 (1888).

¹¹⁾ L. BEHR-BREGOWSKI, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1521 (1897).

¹²⁾ W. J. HALE u. E. C. BRITTON, J. Amer. chem. Soc. **41**, 841 (1919).

chlorid werden Benzoylamino-acetophenon¹³⁾ (V), D,L- α -Benzoylamino-propiofenon¹⁴⁾(VI), β -Benzoylamino-propiofenon¹⁴⁾(VII), D,L- α -Benzoylamino- β -phenyl-propiofenon¹⁵⁾ (VIII) bzw. D,L- α -Benzoylamino- β -methyl-butyrophenon (IX) gewonnen, die mit Ausnahme von IX schon auf andere Weise dargestellt worden sind.



V: R = —H

VI: R = —CH₃

VIII: R = —CH₂—C₆H₅

IX: R = —CH—CH₃
|
CH₃

Beschreibung der Versuche

Darstellung der Amino- und der Benzoylamino-ketone

1. Amino-acetophenon-hydrochlorid (I): In einem Dreihalskolben, der mit Rührer und Rückflußkühler versehen ist, werden 100 cm³ Schwefelkohlenstoff, 40 cm³ Benzol und 8,0 g (0,06 Mol) Aluminiumchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß in einem Wasserbad auf 50° erwärmt. Unter kräftigem Rühren gibt man in mehreren Anteilen im Laufe von 90 Minuten 3,9 g (0,03 Mol) Glycylchlorid-hydrochlorid¹⁶⁾ hinzu, rührt noch weitere 4 Stunden bei 50°, kühlt dann auf 0° ab und schüttelt mit einem Gemisch von 150 g zerstoßenem Eis und 10 cm³ konz. Salzsäure durch, bis sich alles gelöst hat. Die abgetrennte, wäßrige Phase wird im Vakuum bei einer Badtemperatur von 40 bis 45° eingedampft, der Rückstand mit 40 cm³ konz. Salzsäure verrieben. Nach dem Filtrieren wird die Lösung eingedampft, das zurückbleibende Rohprodukt durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol und Waschen der Kristalle mit Äther gereinigt. Ausbeute 3,1 g (60% d. Th.), farblose Nadeln, Schmp. 186°.

2. D,L- α -Amino-propiofenon-hydrochlorid (II): Mit 4,32 g (0,03 Mol) α -Alanylchlorid-hydrochlorid¹⁶⁾ gewinnt man, wie unter 1. beschrieben, 2,88 g (52% d. Th.) glänzende Blättchen vom Schmp. 184°.

3. β -Amino-propiofenon-hydrochlorid (III): 4,32 g (0,03 Mol) β -Alanylchlorid-hydrochlorid¹⁷⁾ werden zunächst wie unter 1. zur Reaktion gebracht. Nach dem Zersetzen mit Eis und Salzsäure wird die abgetrennte wäßrige Phase unter Eiskühlung vorsichtig mit Kalilauge alkalisch gemacht und zweimal mit je 20 cm³ Benzol ausgeschüttelt. Das im Benzol gelöste, freie Aminoketon wird zweimal mit je 20 cm³ 15proz. Salzsäure extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum bei 45° Badtemperatur zu einem Sirup eingedampft, der beim Abkühlen kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol gewinnt man 2,1 g (38% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 128°.

¹³⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 134 (1910).

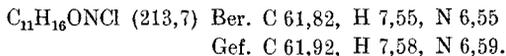
¹⁴⁾ S. GABRIEL, Liebigs Ann. Chem. **409**, 309 (1915).

¹⁵⁾ G. H. CLELAND u. C. NIEMANN, J. Amer. chem. Soc. **71**, 841 (1949).

¹⁶⁾ E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 2914 (1905)

¹⁷⁾ R. KUHN, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 972 (1940).

4. D,L- α -Amino- β -methyl-butyrophenon-hydrochlorid (IV): 5,16 g (0,03 Mol) Valylchlorid-hydrochlorid (siehe unten) werden wie unter 1. behandelt. Das Rohprodukt wird erst aus Äthanol unter Zusatz von Äther und dann aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 2,7 g (42% d. Th.), Prismen, die Verbindung beginnt bei 150° zu sublimieren und schmilzt bei 208–209°.



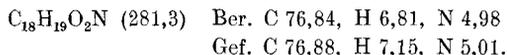
5. Benzoylamino-acetophenon (V): 5,93 g (0,03 Mol) Benzoylglycylchlorid¹⁸⁾ werden zunächst wie unter 1. zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen wird wie üblich mit Eis und Salzsäure zersetzt, die Benzolschicht abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 30 cm³ Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen werden einmal mit einer wäßrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat und zweimal mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Rohprodukt kristallisiert man aus Äthanol um. Ausbeute 3,45 g (48% d. Th.), Nadeln, Schmp. 123–124°.

6. D,L- α -Benzoylamino-propiofenon (VI): 6,36 g (0,03 Mol) Benzoyl- α -alanylchlorid¹⁹⁾ werden wie unter 5. behandelt. Nach dem Eindampfen der vereinigten Benzolextrakte bleibt ein Öl zurück, das meist nach einigen Stunden erstarrt. Wenn es nach 24 Stunden nicht kristallisiert sein sollte, erhitzt man es am besten kurze Zeit mit 80 cm³ 2 n KOH. Nach dem Abkühlen erhält man dann ein festes Rohprodukt, das aus Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert wird. Ausbeute 5,46 g (72% d. Th.), Rhomboeder, Schmp. 103°.

7. β -Benzoylamino-propiofenon (VII): 6,36 g (0,03 Mol) Benzoyl- β -alanylchlorid (siehe unten) werden wie unter 5. umgesetzt. Das Rohprodukt löst man zunächst in Äthanol, behandelt die Lösung mit Aktivkohle und dampft dann zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 4,26 g (56% d. Th.), Prismen, Schmp. 94°.

8. D,L- α -Benzoylamino- β -phenyl-propiofenon (VIII): Aus 8,64 g (0,03 Mol) Benzoyl-phenylalanylchlorid¹⁹⁾ gewinnt man, wie unter 5. beschrieben, 4,38 g (44% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 137–138°.

9. D,L- α -Benzoylamino- β -methyl-butyrophenon (IX): 7,20 g (0,03 Mol) Benzoyl-valylchlorid (siehe unten) ergeben, wie unter 5. beschrieben, nach dem Umkristallisieren aus Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle 4,26 g (49% d. Th.) farblose Nadelchen vom Schmp. 91°.



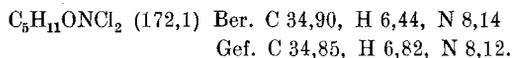
Darstellung der Aminosäurechloride

1. D,L-Valylchlorid-hydrochlorid: 3,5 g (0,03 Mol) fein gepulvertes, über P₂O₅ getrocknetes D,L-Valin werden mit 40 cm³ Acetylchlorid und 8,0 g fein gepulvertem Phosphorpentachlorid 15 Minuten bei etwa 0° und 4 Stunden bei 15–20° geschüttelt. Dann kühlt man auf –20° ab, filtriert die ausgefallenen Kristalle unter Feuchtigkeitsschluß schnell ab, wäscht mit Acetylchlorid, Petroläther und schließlich mit wenig Äther und trocknet im Vakuumexsikkator über P₂O₅. Ausbeute 4,4 g (86% d. Th.),

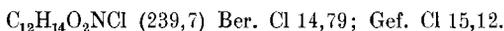
¹⁸⁾ E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 612 (1905).

¹⁹⁾ J. MAY, Liebigs Ann. Chem. **369**, 276 (1909).

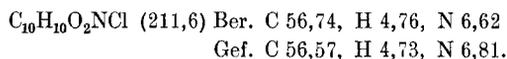
feine Nadeln, beim Erhitzen zersetzt sich die Verbindung, ohne einen exakten Schmelzpunkt zu zeigen.



2. Benzoyl-D,L-valylchlorid: 6,6 g (0,03 Mol) Benzoyl-valin²⁰) werden mit 60 cm³ Acetylchlorid und 8,0 g Phosphorpentachlorid wie zuvor behandelt. Nach dem Abkühlen auf -20° kristallisiert die Hauptmenge der Substanz aus, sie wird schnell abfiltriert. Aus dem Filtrat gewinnt man durch Zusatz von Petroläther eine zweite Fraktion. Die vereinigten Rohprodukte werden aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 5,1 g (71% d. Th.), Nadeln, die Verbindung zersetzt sich beim Erhitzen bei etwa 124° .



3. Benzoyl- β -alanylchlorid: 5,8 g (0,03 Mol) Benzoyl- β -alanin²¹) werden mit 40 cm³ Acetylchlorid und 8,0 g Phosphorpentachlorid 15 Minuten bei 0° und dann 15 Minuten bei $15-20^\circ$ geschüttelt. Auf Zusatz von Petroläther (Kp. $40-60^\circ$) setzt sich ein Sirup ab, der beim Stehenlassen bei -2° kristallisiert. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Acetylchlorid, Petroläther und schließlich mit wenig Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute 5,1 g (80% d. Th.), Nadeln, die Verbindung zersetzt sich beim Erhitzen auf 95° .



²⁰) R. E. STEIGER, J. org. Chem. **9**, 396 (1944).

²¹) P. KARRER u. E. MIYAMICHI, Helv. chim. Acta **9**, 336 (1926).

Rostock, Institut für organische Chemie der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 29. März 1957.