

## Synthese und Umwandlungen der N-substituierten 3-Aminopropansäuren, 3. Mitt.:

Über die Umwandlung von 3-Hydroxyestern in N-benzoylierte 3-Aminosäuren nach der Reaktion von *Ritter*\*

Von

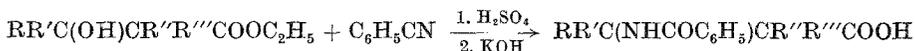
Chr. Ivanov und A. Dobrev

Aus der Chemischen Fakultät der Universität in Sofia

(Eingegangen am 24. März 1956)

Untersucht wurde der Einfluß der Substituenten in 3-Hydroxycarbonsäureestern auf ihre Umwandlung in 3-Benzoylamino-propansäuren nach der Reaktion von *Ritter*. Die Volumenvergrößerung der Substituenten in 3-Stellung hemmt den normalen Reaktionsablauf, wobei in den Fällen, wo in 2-Stellung ein Wasserstoffatom vorliegt, vorwiegend die konkurrierende Eliminierungsreaktion vor sich geht.

Die Reaktion von *Ritter* wurde erfolgreich zur Umwandlung von 3-Hydroxycarbonsäureestern in N-benzoylierte 3-Aminosäuren eingesetzt<sup>1</sup>:



Es sind jedoch im Schrifttum keine ausführlichen Angaben über die Anwendungsgrenzen des Verfahrens zu finden. Dies veranlaßte uns, den Einfluß der Substituenten in den als Ausgangsmaterial dienenden 3-Hydroxyestern auf den Reaktionsablauf eingehender zu studieren.

Nach den von *Ritter* gegebenen Reaktionsbedingungen wurden die meisten von ihm beschriebenen 3-Benzoylamino-säuren (manche darunter mit höherer Ausbeute) sowie die nicht beschriebenen Säuren **2**, **4**, **5**, **8—12**, **15**, **16**, **18** und **19** (Tab. 1) dargestellt.

Wie aus den Angaben in Tab. 1 ersichtlich, läuft die Reaktion, wenn die Substituenten in 3-Stellung primäre Alkylgruppen sind, normal ab.

\* 2. Mitt.: Mh. Chem. **96**, 1746 (1965).

<sup>1</sup> L. W. Hartzel und J. J. Ritter, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4130 (1949).

Tabelle 1. 3-Benzoylaminopropansäuren  
 $RR'C(NHCOC_6H_5)CR''R'''COOH$ 

Nr.	R/R'	R''	R'''	Ausb., % d.Th.	Schmp., °C	Bruttoformel
1	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	H	H	68	143—144	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> <sup>a</sup>
2	CH <sub>3</sub> / <i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	44	108—109	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>
3	CH <sub>3</sub> /C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	25	176—178	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> <sup>a</sup>
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	56	96—96,5	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>
5	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> / <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	75	140—141	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>
6	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (cycl.)	H	H	70	188—189	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> <sup>a</sup>
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> (cycl.)	H	H	75	173,5—174,5	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> <sup>a</sup>
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> (cycl.)	H	H	74	128—129	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> (cycl.)	H	H	37	201,5—202	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>
10	Bornyl	H	H	57	171—172	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>
11	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	54	145—146	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	67	149—150	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>
13	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (cycl.)	CH <sub>3</sub>	H	53	146—147	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> <sup>a</sup>
14	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> (cycl.)	CH <sub>3</sub>	H	64	172—173	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> <sup>a</sup>
15	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (cycl.)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	35	128—128,5	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>
16	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> (cycl.)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27	168—169	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>
17	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /H	H	H	56	198—199	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> <sup>a</sup>
18	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	80	169—170	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>
19	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	49	214—214,5	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> <sup>*</sup>

\* Die N-Bestimmung gab Werte, welche mit den ber. innerhalb enger Fehlergrenzen übereinstimmten.

<sup>a</sup> Diese Säure wurde auch von Ritter<sup>1</sup> beschrieben.

Es hat sich dabei erwiesen, daß die Ausbeute — während sie bei dieser Reaktion in der Regel ziemlich hoch (50—75%) liegt — im Falle, daß einer der Substituenten in 3-Stellung *i*-Butyl oder Benzyl ist, zurückgeht (auf 44 bzw. 25%). Beim Vorhandensein *einer* Isopropyl- oder Cyclopropylgruppe in 3-Stellung findet die Reaktion überhaupt nicht statt. Bei Versuchen zur Darstellung von 3-Benzoylamino-3-äthyl-4-methyl-, 3-Benzoylamino-3-*i*-propyl-4-methyl-pentansäure und 3-Benzoylamino-3,3-dicyclopropyl-propansäure wurde nur Benzoesäure isoliert (augenscheinlich als Verseifungsprodukt des Benzonnitrils). Die negativen Ergebnisse in diesen Fällen dürften auf sterische Ursachen zurückzuführen sein, weil die voluminösen Substituenten den Angriff des Nitrils am β-Kohlenstoffatom im Übergangszustand erschweren dürften.

Abweichungen vom normalen Reaktionsablauf sind auch dann zu beobachten, wenn am β-Kohlenstoffatom R=Phenyl ist, dessen Raumbeanspruchung der der Isopropylgruppe nahekommt; ist jedoch R' = H, so läuft die Reaktion normal ab, wobei 3-Benzoylamino-3-phenyl-propansäure (17) mit einer Ausbeute von 56% gewonnen wird. Es genügt schon ein Methyl- oder Äthylrest als R', um die Reaktion auf die Bildung von

3-Methyl- bzw. 3-Äthylzimtsäure zu lenken. Die Untersuchung der Zwischenprodukte in dem ersten dieser Fälle zeigte, daß sich dabei nur der Äthylester der 3-Methylzimtsäure und Benzamid bildet; es sind somit die ungesättigten Säuren kein Produkt der Desaminierung der 3-Benzoyl-aminoester. Um dieser Tatsache näherzukommen, führten wir die Reaktion mit analog aufgebauten 3-Hydroxyestern, deren  $\alpha$ -Wasserstoffatome jedoch durch zwei Methylgruppen ersetzt waren, durch. In diesem Falle verlief die *Rittersche* Reaktion unter Gewinnung der Säuren **18** und **19**, wobei die Ausbeute bei 80 bzw. 49% lag.

Aus dem Vorstehenden kann der Schluß gezogen werden, daß das Übergehen des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms vom  $sp^3$ - in den  $sp^2$ -Hybridzustand durch die Steigerung der Zahl und des Volumens der Substituenten erleichtert wird. Die erhöhte innere sterische Spannung (*I-strain*) erleichtert nach *Brown*<sup>2</sup> die Bildung des entsprechenden Carboniumions. Wenn aber das Volumen der Substituenten erheblich zunimmt (Alkyl- und Phenyl- oder Vinylgruppe), wird, wegen der starken Erhöhung der inneren Spannung bei dem folgenden Übergang des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms in den  $sp^3$ -Hybridzustand, die Reaktion von *Ritter* erschwert. In diesem Falle wird jedoch die Möglichkeit zum Ablauf der weniger Aktivierungsenergie benötigenden Reaktion — der Eliminierungsreaktion — geschaffen. Hier wird ein Proton aus dem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom abgespalten und es entstehen  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Säuren, wodurch die  $sp^2$ -Hybridisation des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms, bei der die sterische Spannung geringer ist, erhalten bleibt. Die im Vergleich zu Säure **17** erhöhte Ausbeute der Säure **18** (56 gegen 80%) zeigt den Konkurrenzcharakter der Eliminierungsreaktion selbst in den Fällen, wo die *Rittersche* Reaktion unter guten Ausbeuten verläuft.

Der umgekehrte Fall — Übergehen des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms vom  $sp^2$ - in den  $sp^3$ -Hybridzustand —, d. h. die Darstellung von 3-Benzoyl-aminosäuren aus 2,3-ungesättigten Säuren, ist ebenfalls zufolge der Entstehung einer sterischen Spannung unter den Substituenten beim  $\beta$ -Kohlenstoffatom gehemmt. Deswegen gewinnt *Ritter* die Säure **17** aus Zimtsäure-äthylester mit einer Ausbeute von 28%, während die Ester der 3-Methyl- und 3-Äthylzimtsäure mit Benzonitril überhaupt nicht reagierten.

Die Tatsache, daß, wenn man statt vom Zimtsäureäthylester vom Äthylester der 3-Hydroxy-3-phenyl-propansäure ausgeht, die Säure **18** mit einer fast doppelt höheren Ausbeute dargestellt wird, kann auf den Ablauf der Reaktion auch nach einem  $S_N2$ -Mechanismus zurückgeführt werden. Zur Überprüfung dieser Annahme werden weitere Untersuchungen angestellt.

<sup>2</sup> vgl. *E. L. Eliel*, Stereochem. of Carbon Compounds, S. 265, McGraw-Hill, New York 1962.

Die Substituenten in 2-Stellung der 3-Hydroxyester beeinflussen, wie zu erwarten, den Ablauf der Reaktion von *Ritter* nicht. Doch führt die Volumenvergrößerung des Alkylrestes zum Auftreten von Wasserstoffatomen in der „Position sechs“<sup>3</sup>, demzufolge die Verseifung der inzwischen gebildeten 3-Benzoylaminoester erschwert wird. Die in Tab. 2 zusammengestellten Ergebnisse zeigen, daß in diesem Falle als Endprodukte sowohl Säuren als auch Ester gewonnen werden. Mit Vergrößerung des Volumens der Substituenten geht die Säureausbeute zugunsten der zunehmenden Ausbeute an dem entsprechenden Äthylester zurück.

Tabelle 2. 3-Benzoylamino-propansäuren  
R/R'(NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CHR''COOH und deren Ester

Nr.	R/R'	R''		Ausb., % d.Th.	Schmp., °C	Bruttoformel*
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Säure	9	101—101,5	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>
20a	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Äthylester	58	86,5—87	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>
21	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Säure	5	143—144	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>
21a	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Äthylester	69	114—115	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>
22	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	Säure	7	77—78	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>
22a	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	Äthylester	58	123—124	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub>

\* Die N-Bestimmung gab Werte, welche mit den ber. innerhalb enger Fehlergrenzen übereinstimmten.

### Experimenteller Teil

Die als Ausgangsmaterial dienenden 3-Hydroxyester wurden nach der Reaktion von *Reformatski*<sup>4</sup> oder nach *Hauser*<sup>5</sup> gewonnen. Die Versuchsangaben über die zum ersten Mal synthetisierten 3-Hydroxyester sind auf Tab. 3 wiedergegeben.

*Darstellung von 3-Benzoylamino-propansäuren:* Zur Anwendung kam die von *Ritter* beschriebene Methodik<sup>1</sup>.

Je 0,03 Mol 3-Hydroxyester und Benzonitril werden vermengt und das Reaktionsgemisch abgekühlt. Unter Abkühlung und Schütteln werden tropfenweise 6 ml konz. Schwefelsäure zugesetzt. Dabei ist zu beachten, daß die Temp. unter 20° bleibt und erst nach Zugabe der ganzen Säuremenge auf 45 bis 50° ansteigt. Nach 24 Stdn. wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen. Das Wasser wird abgetrennt, der Rohester in Äthanol gelöst und durch 2stdg. Kochen mit 50proz. KOH verseift. Nach Abkühlung und Eingießen in kaltes Wasser werden die nicht gelösten organischen Stoffe durch zweimalige Extraktion mit Äther beseitigt. Die alkal. Wasserlösung wird mit verd. HCl angesäuert; die ausgeschiedene freie N-Benzoylamino-säure ist nach Umkristallisieren aus Benzol ausreichend rein (Tab. 1).

<sup>3</sup> M. S. Newman, Steric Effects in Org. Chem., S. 206; J. Wiley and Sons, New York 1956.

<sup>4</sup> Org. Reactions, Bd. I, S. 2.

<sup>5</sup> W. R. Dunnivant und C. R. Hauser, J. Org. Chem. 25, 503 (1960).

Tabelle 3. 3-Hydroxypropansäureester  
RR'C(OH)CHR''COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>\*

Nr.	R/R'	Ausb., % d.Th.	Sdp., ° C/Torr	$n_D^{20}$	$D_4^{20}$	Bruttoformel	Anal.	
							Ber. C (Gef. C)	Ber. H (Gef. H)
23	CH <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> =CH	15 <sup>a</sup>	78—80/6,5	1,4369	0,9832	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	60,73 (61,01)	8,92 (9,10)
24	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	66	89—90/6	1,4322	0,9375	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	63,79 (63,73)	10,71 (10,80)
25	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> <sup>b</sup> /C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> <sup>b</sup>	56	106—107/6	1,4586	1,1004	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	66,63 (66,66)	9,15 (9,10)
26	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> / <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60	91—91,5/4	1,4412	0,9584	C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	65,37 (65,51)	10,96 (11,08)
27	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	63	96—97/7,5	1,4279	0,9262	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	63,79 (63,51)	10,71 (10,65)
28	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	67	120—121/8	1,4620	0,9893	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	68,34 (69,05)	10,59 (10,71)

\* R'' = H, bei Verb. 28 = Isopropyl.

<sup>a</sup> Nach <sup>5</sup>.

<sup>b</sup> Cyclopropyl.

In den Fällen, wo der als Ausgangsmaterial dienende 3-Hydroxyester einen Äthyl- oder Isopropylrest in 2-Stellung enthält, kristallisiert der nicht veränderte Ester nach der Verseifung beim Umgießen in Wasser. Er wird filtriert, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Die Ergebnisse der durchgeführten Versuche sind in Tab. 2 gebracht.