

Synthese und Umwandlungen der N-substituierten 3-Aminopropansäuren, 4. Mitt.:

Darstellung von unterschiedlich am Stickstoff acylierten
3-Aminopropansäuren nach Ritter*

Von

A. Dobrev und Chr. Ivanov

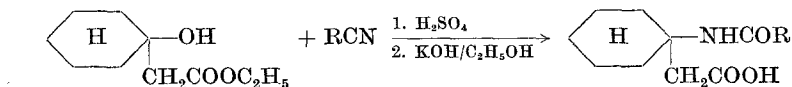
Aus der Chemischen Fakultät der Universität in Sofia

(Eingegangen am 15. Januar 1968)

Die Umsetzung der Äthylester von 3-Hydroxycarbonsäuren mit unterschiedlichen Mono- und Dinitrilen in Gegenwart von Schwefelsäure führt meist zu den jeweiligen 3-(N-Acyl)-aminocarbonsäuren. Andere Versuche ergaben, daß der tert. Butylester der 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthansäure direkt die erwartete N-Acylaminocarbonsäure liefert. In derselben Weise wurden einige N-Acylderivate der 2-(1-Aminocyclohexyl)-äthansäure synthetisiert, die aus dem Äthylester der eingesetzten Hydroxysäure nicht darstellbar sind.

Ethyl 3-hydroxycarboxylates react with mono- and dinitriles in the presence of sulfuric acid in most cases with the formation of the corresponding 3-(N-acyl)-amino acids. A direct formation of the N-acyl amino acid was observed in the case of (1-hydroxycyclohexyl)-acetic acid *t*-butyl ester. Several N-acyl derivatives of (1-aminocyclohexyl)-acetic acid, not obtainable from its ethyl ester, were synthesized using this procedure.

Die weiteren Untersuchungen über die Anwendbarkeit der Reaktion von Ritter zur Umwandlung von 3-Hydroxycarbonsäureestern in 3-(N-Acyl)-aminocarbonsäuren betrafen auch das Verhalten unterschiedlicher Mono- und Dinitrile, namentlich gegenüber dem Äthylester der 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthansäure:



* 3. Mitt.: Mh. Chem. 98, 2001 (1967).

Tabelle 1. N-acylierte 3-Aminocarbonsäuren
RR'(NHCOR'')CH₂COOH

Nr.	R''	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	Bruttoformel	Anal. Ber. N (Gef. N)
A: R/R' = (CH ₂) ₅					
1	<i>n</i> -C ₄ H ₉	157—158	61	C ₁₃ H ₂₃ NO ₃	5,84 (5,62)
2	<i>tert.</i> -C ₄ H ₉	144—145	57	C ₁₃ H ₂₃ NO ₃	5,84 (5,87)
3	Cyclopentyl	175—176	69	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃	5,90 (5,89)
4	Cyclohexyl	195—195,5	61	C ₁₅ H ₂₅ NO ₃	5,25 (5,18)
5	C ₆ H ₅ CH ₂	126—126,5	70	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃	5,12 (5,16)
6	(C ₆ H ₅) ₂ CH	178—179	52	C ₂₂ H ₂₅ NO ₃	3,98 (4,25)
7	α -C ₁₀ H ₇ CH ₂	131—132	48	C ₂₀ H ₂₃ NO ₃	4,30 (4,66)
8	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	197—198	60	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃	5,12 (5,39)
9	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	147—147,5	70	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃	5,12 (5,36)
10	α -C ₁₀ H ₇	191—191,5	60	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	4,49 (4,51)
11	β -C ₁₀ H ₇	155,5—156,5	56	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	4,49 (4,77)
12	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	156—157	63	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄	4,80 (5,03)
13	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	175—176	68	C ₁₅ H ₁₃ BrNO ₃	4,02 (3,80)
14	C ₆ H ₅ CO	149—150	48	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	4,84 (4,98)
15	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Z ^a	197—198	17	C ₂₂ H ₃₆ N ₂ O ₆	6,60 (6,50)
16	CH ₂ C(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂ Z ^a	185—186	10	C ₃₃ H ₄₂ N ₂ O ₆	4,97 (4,89)
17	C ₆ H ₅ CH ₂ ^b	171,5—172,5	58	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃	4,84 (5,08)
B: R = CH ₃ , R' = C ₂ H ₅					
18	C ₆ H ₅ CH ₂	81—82	57	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	5,62 (5,44)
19	Cyclohexyl	136—136,5	58	C ₁₃ H ₂₃ NO ₃	5,80 (5,78)

^a Z = CONHC(CH₂COOH)RR'^b Diese Säure enthält auch eine Methylgruppe in α -Stellung zur Carboxylgruppe.

Die Untersuchungen ergaben, daß die Reaktion mit den meisten Nitrilen normal abläuft und daß jeweils die Säuren 1—19 (Tab. 1) in recht guter Ausbeute (48—70%) anfallen.

Ergebnislos verliefen Versuche, die entsprechenden N-Acylderivate der 2-(1-Aminocyclohexyl)-äthansäure unter Einsatz von einigen niedrigen gesättigten und ungesättigten aliphatischen Mono- und Dinitrilen (Acetonitril, Propionitril, *n*- und Isobutyronitril, Chloracetonitril, 3-Chlorpropionitril, 3-Dimethylaminopropionitril, Acrylnitril, Cyclopropylecyanid, Allylcyanid, Malononitril und Glutarsäuredinitril) darzustellen. Die Untersuchung der Zwischenprodukte der Reaktion sollte den Grund dazu klären. In einem Fall, und zwar bei der Umsetzung mit Isobutyronitril, gelang es, den intermediär entstehenden Äthylester der 2-[1-(2-Methylpropanoylamino)-cyclohexyl]-äthansäure (27) abzutrennen. Bei der Umsetzung des Äthylesters der 2-Methyl-2-(1-hydroxycyclohexyl)-propansäure mit Propionitril und Isobutyronitril fielen als Endprodukte die Äthylester der N-Propanoyl- und N-(2-Methylpropanoyl)-aminocarbonsäure (28 und 29) an, die vermutlich infolge sterischer Hinderung der Carbäthoxygruppe unverseift geblieben waren. Diese Tatsache zeigte, daß die Ritter-Reaktion wirklich auch mit den niedrigen Nitrilen abläuft. In der nächsten Etappe, der alkalischen Verseifung des entstandenen Acylaminosäureesters, tritt jedoch Desamidierung ein, so daß die erwarteten Säuren nicht entstehen. Das bestätigen auch Versuche mit einigen der Nitrile (Propionitril, Isobutyronitril, Acrylnitril, Cyclopropylecyanid) und dem Äthylester der 2,2-Dimethyl-3-phenyl-3-hydroxypropansäure. Der Ester besitzt keine Wasserstoffatome in 2-Stellung, was die Eliminierungsreaktion verhindert. Dementsprechend fielen in diesem Fall die jeweiligen 3-(N-Acyl)-aminocarbonsäuren 20 bis 23 in guter Ausbeute an (Tab. 2).

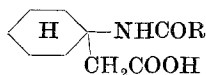
Tabelle 2. N-Acylderivate der 2,2-Dimethyl-3-phenyl-3-aminopropansäure



Nr.	R	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	Bruttoformel	Anal. Ber. N (Gef. N)
20	C ₂ H ₅	149—150	54	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	5,62 (5,55)
21	<i>i</i> -C ₃ H ₇	169—170	63	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃	5,36 (5,03)
22	CH ₂ =CH	197—198	30	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	5,26 (5,27)
23	Cyclopropyl	206—207	70	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃	5,35 (4,99)

Um die zu leichte Desamidierung bei der alkalischen Verseifung der sich zunächst bildenden Acylaminosäureester zu vermeiden, versuchten wir, die Ritter-Reaktion unter Einsatz des *tert.*-Butylesters der 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthansäure durchzuführen. Das ermöglichte auch noch die Verseifung des Esters. In dieser Weise vollzog sich die direkte Umwandlung des *tert.*-Butylesters der 3-Hydroxycarbonsäure in die 3-(N-Acyl)-aminocarbonsäuren **6**, **8**, **9**, **10**, **11**, **24**, **25** und **26** (Tab. 3).

Tabelle 3. Aus dem entsprechenden 3-Hydroxy-*tert.*-Butylester dargestellte N-Acylderivate der 2-(1-Aminocyclohexyl)-äthansäure



Nr.	R	Ausb., % d. Th.
6	(C ₆ H ₅) ₂ CH	43 ^a
8	o-CH ₃ C ₆ H ₄	54 ^a
9	p-CH ₃ C ₆ H ₄	35 ^a
10	α-C ₁₀ H ₇	45 ^a
11	β-C ₁₀ H ₇	34 ^a
24	n-C ₃ H ₇	26 ^b
25	<i>i</i> -C ₃ H ₇	20 ^c
26	C ₆ H ₅	49 ^d

^a Vgl. auch Tab. 1.

^b Schmp. 160—161°. Ber. für C₁₂H₂₁NO₃: N 6,10. Gef. 5,80.

^c Schmp. 154—155°. Ber. für C₁₂H₂₁NO₃: N 6,10. Gef. 6,01.

^d Die Säure ist identisch mit der früher^{5, 6} beschrieben.

Nach Behandlung mit konz. Schwefelsäure bei 0° gehen die *tert.*-Butylester der 3-Hydroxycarbonsäuren glatt in die jeweiligen ungesättigten Säuren über, wie Hauser zeigte¹. In unserem Fall wird offensichtlich das ursprünglich gebildete Carboniumion durch Umsetzung mit dem vorliegenden Nitril stabilisiert, was zur Schaffung eines Systems mit geringerer Spannung führt, weil das positiv geladene *tert.*-Kohlenstoffatom des Cyclohexanrings vom sp²- in den sp³-Hybridzustand übergeht².

Obwohl die Ausbeuten geringer sind, ermöglicht die Ritter-Reaktion bei Verwendung des *tert.*-Butylesters der 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthansäure die Darstellung auch solcher N-Acylderivate der 2-(1-Amino-

¹ C. R. Hauser und W. H. Puterbaugh, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 1068 (1953).

² E. L. Eliel, Stereochem. of Carbon Compounds, S. 265, McGraw-Hill, New York 1962.

cyclohexyl)-äthansäure, die beim Einsatz des entsprechenden Äthylesters nicht entstehen können.

Der Chemikerin Frau *L. Goranova* und der Laborantin Frl. *M. Nikolaova* sprechen die Autoren für die Ausführung der Analysen ihren verbindlichen Dank aus.

Experimenteller Teil

Die eingesetzten Äthylester der 3-Hydroxycarbonsäuren wurden nach *Reformatski*³, der *tert.*-Butylester der 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthansäure nach *Hauser*⁴ gewonnen.

Darstellung von 3-(N-Acyl)-aminocarbonsäuren

Die Umsetzung von Nitrilen mit den Äthylestern der 3-Hydroxycarbonsäuren erfolgte nach dem von *Ritter* angegebenen Verfahren^{5, 6}.

Die Reaktion mit dem *tert.*-Butylester verlief in nachstehender Weise. Dem auf 10° vorgekühlten Gemisch von 0,02 Mol Ester und 0,02 Mol Nitril werden 4 ml konz. H₂SO₄ unter Abkühlen und Schütteln tropfenweise zugesetzt. Die Temp. des Reaktionsgemisches darf 20° nicht überschreiten, nach Zugabe der ganzen Säuremenge muß sie aber unter heftiger Gasblasenbildung auf 45—50° ansteigen. Nach 24 Stdn. setzt man etwa 100 ml Wasser zu und schüttelt das Gemisch durch. Nach 1—3 Tagen erstarrt das erhaltene Öl. Nach Trocknen des Rohproduktes bei Raumtemp. und Umkristallisation aus Benzol fallen die entsprechenden 3-(N-Acyl)-aminocarbonsäuren (Tab. 3) mit Schmp. an, die denen der analysierten Proben naheliegen.

Äthylester der 2-[1-(2-Methylpropanoylamino)-cyclohexyl]-äthansäure (27)

Umsetzung nach *Ritter*^{5, 6} von 0,03 Mol 3-Hydroxyester mit 0,03 Mol Isobutyronitril und 6 ml konz. H₂SO₄. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser eingebracht, das abgeschiedene Öl mit Äther extrahiert, getrocknet und destilliert. Es fallen 3,5 g (46% d. Th.) eines Produktes vom Sdp.₂ 145—148° an. Das analysierte Produkt hat Sdp.₃ 149—151°. IR(CHCl₃): 3450 cm⁻¹ (NH), 1730 cm⁻¹ (COOR), 1675 cm⁻¹ (CONH).

C₁₄H₂₅NO₃. Ber. N 5,49. Gef. N 5,46.

Äthylester der 2-Methyl-2-(1-propanoylamino)cyclohexyl)-propanensäure (28)

Das aus 0,03 Mol des jeweiligen 3-Hydroxyesters und 0,03 Mol Äthylcyanid erhaltene Reaktionsgemisch wird der alkal. Verseifung nach *Ritter* unterzogen. Nach Ansäuern der wäßrig-alkalischen Schicht setzt sich kein Niederschlag der erwarteten Säure ab. Nach Trocknen und Destillieren des äther. Auszugs fallen 2,1 g **28** (39% d. Th.) mit Sdp.₇ 172—173° an. Das

³ Org. Reactions, Bd. I, S. 2.

⁴ *W. R. Dunnivant* und *C. R. Hauser*, J. Org. Chem. **25**, 503 (1960).

⁵ *L. W. Hartzel* und *J. J. Ritter*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4130 (1949).

⁶ *Chr. Ivanov* und *A. Dobrev*, Mh. Chem. **98**, 2001 (1967).

analyzierte Produkt hat Sdp.₅ 161—163°. IR(CHCl₃): 3440 cm⁻¹ (NH), 1715 cm⁻¹ (COOR), 1683 cm⁻¹ (CONH).

C₁₅H₂₇NO₃. Ber. N 5,20. Gef. N 5,21.

Äthylester der 2-Methyl-2-[1-(2-methylpropanoylamino)cyclohexyl]-propansäure (29)

Arbeitsvorschrift wie bei 28. Nach Destillieren entstehen 2,3 g 29 (32% d. Th.) einer Flüssigkeit mit Sdp.₃ 156—160°. Das Analyseprodukt hat Sdp.₃ 158—160°. IR(CHCl₃): 3440 cm⁻¹ (NH), 1715 cm⁻¹ (COOR), 1683 cm⁻¹ (CONH).

C₁₈H₂₉NO₃. Ber. N 4,94. Gef. N 4,83.