

Synthese und Umwandlungen der N-substituierten 3-Aminopropansäuren, 5. Mitt.:

Darstellung 2-substituierter
3,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propansäuren*

Von

A. Dobrev und Chr. Ivanov

Aus der Chemischen Fakultät der Universität in Sofia

(Eingegangen am 19. Mai 1969)

In Gegenwart von Lithiumamid in flüssigem Ammoniak lagern sich die α -Wasserstoff enthaltenden t-Butylester aliphatischer Carbonsäuren an das N-Benzoyldiphenylketimin an. Die dabei erhaltenen Ester gehen bei der Verseifung mit p-Toluolsulfonsäure in die jeweiligen 2-substituierten 3,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propansäuren über. Neben den zu erwartenden Säuren geben die 2,2-disubstituierten Ester bei der Verseifung auch die entsprechenden β -Lactame, darunter Spiro- β -lactame.

Synthesis and Transformations of N-substituted 3-Aminopropanoic Acids, V: Preparation of 2-substituted 3,3-Diphenyl-3-benzoylamino Propanoic Acids

t-Butyl esters of aliphatic carboxylic acids, containing α -hydrogen, combine in the presence of LiNH_2 in liquid NH_3 with N-benzoyl-diphenylketimine; on saponification by p-toluenesulphonic acid, the resulting esters are converted into the resp. 2-substituted 3,3-diphenyl-3-benzoylamino-propanoic acids.

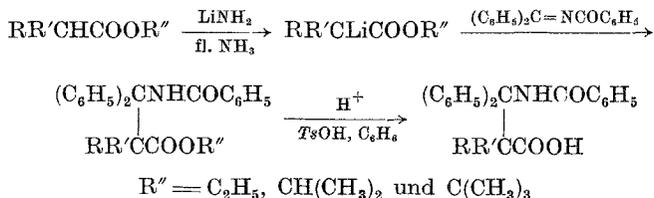
Besides the expected acids, 2,2-disubstituted esters yield on saponification also the resp. β -lactams; among these spiro- β -lactams were found.

Die Anlagerung von Acetonitril an N-Benzoyl-diarylketimine vollzieht sich glatt in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Lithiumamid¹.

* 4. Mitt.: Mh. Chem. **99**, 1050 (1968).

¹ Chr. Ivanov, P. Markov und A. Dobrev, C. r. Acad. Bulg. Sci. **15**, No. 4, 403 (1962); Chem. Abstr. **60**, 4112d (1964).

Die erhaltenen 3-Benzoylaminonitrile gehen ziemlich leicht über die Hydrobromide der jeweiligen Imidoester in 3,3-Diaryl-3-benzoylamino-propansäuren über¹, die auf dem herkömmlichen Wege zur Darstellung von 3-Aminosäuren nicht zugänglich sind². Dieses Verfahren erwies sich jedoch als nicht anwendbar auf die Synthese 2-substituierter 3,3-Diaryl-3-benzoylamino-propansäuren³. Deswegen untersuchten wir die Möglichkeit zur Darstellung der besagten Säuren nach dem Schema:



Untersuchungen von *Hauser* u. a.⁴ über die Esteranlagerung an Benzaldehyd und einige Ketone unter der Einwirkung von Alkalamid in flüssigem Ammoniak ergaben, daß bei den Umsetzungen mit Äthyl- und Isopropylacetat auch eine beträchtliche Ester-selbstkondensation vor sich geht. Infolgedessen ist die Ausbeute an den Anlagerungsprodukten dieser Acetate nur gut, wenn der Katalysator (LiNH₂ oder NaNH₂) im Überschuß vorliegt und der Zusatz der Carbonylverbindung dem des Esters unmittelbar folgt. Unter den gleichen Bedingungen findet keine Autokondensation des *t*-Butylacetats statt, und die entsprechenden 3-Hydroxyester fallen in hoher Ausbeute an.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse⁴ untersuchten wir die Anlagerung des *i*-Propyl- und *t*-Butylacetats an das N-Benzoyldiphenylketimin mit LiNH₂ als Katalysator. Es erwies sich, daß der Äthylester der 3,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propansäure bei 2min. Umsetzung des Äthylacetats mit dem Amid in 18% Ausbeute anfiel¹, die Ausbeute am Isopropylester jedoch 45% betrug, wenn der Ketiminzusatz anschließend an den des Isopropylacetats erfolgte. Bei dem durch 15—20min. Umsetzung des *t*-Butylacetats mit dem Amid entstandenen Lithiumderivat stieg die Ausbeute an Anlagerungsprodukt auf 65% an.

In ähnlicher Weise verlief auch die Reaktion mit Phenyllessigsäureestern. Der Äthylester, dessen Neigung zur Autokondensation offensichtlich ist, lieferte 11%, der *t*-Butylester 15% an Anlagerungsprodukt. Nach⁴ haben sich die gleichen Ester mit Benzaldehyd zu Hydroxyestern in 15% bzw. 34% Ausbeute umgesetzt. Die verhältnismäßig niedrigen

² *E. Testa, L. Fontanella und V. Aresi*, Ann. Chem. **673**, 60 (1964).

³ *Chr. Ivanov, R. Konstantinova und K. Popandova*, C. r. Acad. Bulg. Sci. **15**, No. 6, 617 (1962); Chem. Abstr. **59**, 2699b (1963).

⁴ *W. R. Dunnavant und C. R. Hauser*, J. Org. Chem. **25**, 503, 1296, 1693 (1960).

Ausbeuten an den jeweiligen 3-Benzoylaminoesteren gehen vermutlich darauf zurück, daß die Phenylgruppen im N-Benzoyldiphenylketimin den jeweiligen Carbanionen den Zutritt zur Azomethingruppe erschweren.

Aufschluß über den räumlichen Einfluß der Substituenten der Ausgangsester auf den Reaktionsverlauf erlangten wir durch Versuche, an das N-Benzoyldiphenylketimin die *t*-Butylester aliphatischer Carbonsäuren mit unterschiedlichen Alkylgruppen am α -Kohlenstoffatom anzulagern.

Tabelle 1. Ester der 2-Alkyl- und 2,2-Dialkyl-3-benzoylamino-3,3-diphenylpropansäuren
(C₆H₅)₂C(NHCOC₆H₅)CR'R''COOR

	R'/R''	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	Brutto- formel	Anal. Ber. N (Gef. N)
R = C(CH ₃) ₃					
1	H/H	157—158	65	C ₂₆ H ₂₇ NO ₃	3,48 (3,61)
2	CH ₃ /H	140—140,5	76	C ₂₇ H ₂₉ NO ₃	3,37 (3,44)
3	C ₂ H ₅ /H	83—84	32	C ₂₈ H ₃₁ NO ₃	3,24 (3,55)
4	<i>i</i> -C ₃ H ₇ /H	176—177	3	C ₂₉ H ₃₃ NO ₃	3,16 (3,32)
5	C ₆ H ₅ /H	209—210	15	C ₃₂ H ₃₁ NO ₃	2,93 (3,01)
6	CH ₃ /CH ₃	175—176	27	C ₂₈ H ₃₁ NO ₃	3,24 (3,36)
7	(CH ₂) ₃ (cycl.)	201—202	3*	C ₂₉ H ₃₁ NO ₃	3,17 (3,14)
8	(CH ₂) ₄ (cycl.)	203—204	31	C ₃₀ H ₃₃ NO ₃	3,07 (3,07)
9	(CH ₂) ₅ (cycl.)	183—184	7	C ₃₁ H ₃₅ NO ₃	2,98 (3,24)
R = CH(CH ₃) ₂					
10	H/H	124—125	45	C ₂₅ H ₂₅ NO ₃	3,61 (3,61)
R = C ₂ H ₅					
11	C ₆ H ₅ /H	159—160	11	C ₃₀ H ₂₇ NO ₃	3,12 (3,37)

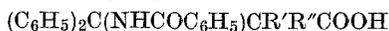
* Ausbeute bei nur einem Versuch.

Die Anlagerung der *t*-Butylester erfolgt, wie aus Tab. 1 ersichtlich, in guter Ausbeute, die beim *t*-Butylpropionat mit 76% am höchsten liegt. Vermutlich geht das auf die gesteigerte Basizität des intermediär entstandenen Carbanions mit einer elektronenspendenden Methylgruppe in 2-Stelle zurück. Andererseits ist aber das wirksame Volumen des Carbanions nicht so groß, daß dessen Zutritt zur Azomethingruppe des Ketimins erschwert würde.

Die allmähliche Vergrößerung des Volumens der α -Substituenten (Methyl-, Äthyl-, Phenyl- und Isopropylgruppe) steigert aber erheblich die räumliche Behinderung, was eine Herabsetzung der Ausbeuten an Anlagerungsprodukten in der gleichen Reihenfolge (76%, 32%, 15%, 3%) herbeiführt. Ähnlich verläuft die Reaktion auch mit den *t*-Butylestern der 2,2-disubstituierten Carbonsäuren — Cyclopentan-, 2-Methylpropan- und Cyclohexancarbonsäure (Ausb. 31 bzw. 27 bzw. 7%). Die jeweiligen Ester der 3,3-Dimethylbutansäure, der Norbornyl-(2)- und der Diphenyl-essigsäure lagern sich unter diesen Bedingungen an das N-Benzoyldiphenylketimin überhaupt nicht an.

Da es an Angaben über die Metallierung der *t*-Butylester der 2-Methylpropan- und Cyclopentancarbonsäure mangelt, überprüften wir ihre Metallierungsfähigkeit mit LiNH_2 in flüssigem Ammoniak durch Benzylieren der entstandenen Metallderivate. Die Ausbeute an den zu erwartenden Verbindungen **22** und **23** zeigten an, daß die Metallierung zu über 80% verwirklicht war.

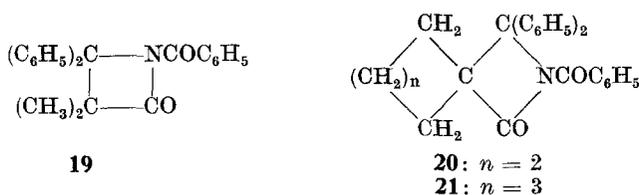
Tabelle 2. 2-Alkyl- und 2,2-Dialkyl-3-benzoylamino-3,3-diphenylpropansäuren



	R'/R''	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	Brutto- formel	Anal. Ber. N (Gef. N)
12	H/H	160—161,5	54	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ¹	
13	CH_3/H	198—199	44	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	3,90 (4,01)
14	$\text{C}_2\text{H}_5/\text{H}$	212—213	11	$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	3,75 (3,47)
15	$\text{C}_6\text{H}_5/\text{H}$	238—239	52	$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ⁶	
16	CH_3/CH_3	243—244	8	$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	3,75 (3,62)
17	$(\text{CH}_2)_4$ (cycl.)	240—241	29	$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_3$	3,50 (3,24)
18	$(\text{CH}_2)_5$ (cycl.)	216—217	19	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3$	3,38 (3,78)

Die Umwandlung der synthetisierten *t*-Butylester in die entsprechenden 3-Benzoylamino-propansäuren vollzog sich mit guter Ausbeute nach der in⁵ vorgeschlagenen Methode. So erhielten wir die in Tab. 2 angeführten schwer zugänglichen 2-Alkyl-3,3-diphenyl-3-benzoylamino-säuren.

Auffallend war bei der Verseifung der 2,2-disubstituierten 3-Benzoylaminoester, daß neben den zu erwartenden Säuren auch deren β -Lactame anfielen, und zwar: 1-Benzoyl-3,3-dimethyl-4,4-diphenyl-azetidinon-(2) **19**, 2-Benzoyl-2-aza-spiro[3,4]octanon-(1) (**20**), und 2-Benzoyl-2-aza-spiro[3,5]nonanon-(1) (**21**).



Spiro- β -lactame sind unseres Wissens bislang noch nicht beschrieben worden. Der innermolekulare Ringschluß dürfte hier auf die Anhäufung raumbeanspruchender Substituenten im Molekül zurückgehen, was zur gegenseitigen räumlichen Annäherung der Benzoylamino- und der Carboxylgruppe wesentlich beiträgt. Der Einfluß des Mediums und der Substituenten auf den β -Lactamringschluß soll in einer gesonderten Mitteilung erörtert werden.

Experimenteller Teil

Die auf dem Heiztisch des Mikroskops „Boëtius“, DDR, bestimmten Schmelztemperaturen sind korrigiert, die IR-Spektren mit dem UR-10, DDR, aufgenommen und die gaschromatographischen Analysen mit dem „Fraktovap“, Modell B, Italien, Kolonne 1 m, Phase SE-30, N-Durchsatz 20 ml/Min. durchgeführt worden.

Esteranlagerung an N-Benzoyldiphenylketimin

Der Lithiumamidsuspension⁷, hergestellt durch Auflösen von 0,43 g (0,06 g-Atom) Li in etwa 400 ml flüss. NH_3 , werden 0,03 Mole des jeweiligen, im gleichen Volumen absol. Äther aufgelösten Esters zugegeben. Nach 20 min. Rühren werden dem Reaktionsgemisch 8,6 g (0,03 Mole) Ketimin, aufgelöst in einem Gemisch aus 100 ml absol. Benzol und 20 ml absol. Äther, zugesetzt (bei der Umsetzung mit den Äthyl- und Isopropylestern ist das

⁵ C. R. Hauser und W. H. Puterbaugh, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 1068 (1953).

⁶ Chr. Ivanov, Dokl. Akad. Nauk SSSR **109**, 537 (1956).

⁷ C. R. Hauser, F. W. Swamer und J. T. Adams, Org. React. **8**, 122 (1954).

Ketimin gleich nach dem Ester zuzusetzen). Das Umrühren wird noch 1 Stde. fortgesetzt, nach Zugabe von 3,6 g wasserfr. NH_4Cl das Ammoniak vertrieben und dann in 150 ml Wasser eingegossen. Die Äther/Benzol-Schicht wird abgeschieden, die Wasserschicht 3mal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die äther. Auszüge werden mit der Äther/Benzol-Schicht vereinigt und 2mal mit verd. HCl (1:1) geschüttelt, um das nicht umgesetzte Ketimin zu entfernen. Die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung wird eingedampft, der kristalline Rückstand mit wenig Äthanol verrieben, abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert (vgl. Tab. 1).

Nach 2—3 Tagen kristallisiert aus dem salzsauren wäbr. Auszug Benzophenon, ein Hydrolyseprodukt des N-Benzoyldiphenylketimins. In einigen Versuchen wurde nicht umgesetztes Ketimin auch in der Äther/Benzol-Schicht nachgewiesen.

Verseifung der t-Butylester der jeweiligen 3-Benzoylamino-propansäuren

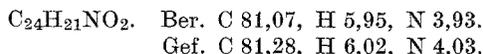
Die Verseifung führten wir nach dem in⁵ beschriebenen Verfahren durch.

In 30—50 ml absol. Benzol werden 0,005 Mole des Esters gelöst und mit 0,005 Molen p-Toluolsulfonsäure 2—12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach der Abkühlung wird das Reaktionsgemisch 3mal mit je 75 ml 5proz. Na_2CO_3 -Lösung behandelt, die alkal. Lösung filtriert und angesäuert. Die abgeschiedene Säure wird aus Äthanol umkristallisiert (Tab. 2).

Bei entsprechender Behandlung der Benzolschicht, die nach Extraktion der durch Verseifung der Ester 6, 8 und 9 erhaltenen Säuren verbleibt, fallen nachstehende Lactame an:

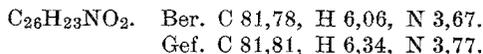
a) 1-Benzoyl-3,3-dimethyl-4,4-diphenyl-acetidion-(2) (19)

Farblose Kristalle (Ausb. 0,275 g, 30%), die nach Umkristall. aus Äthanol/Äthylacetat bei 231—231,5° schmelzen. IR-Spektrum (CHCl_3): 1685 cm^{-1} (CONH), 1790 cm^{-1} (CO, β -Lactam).



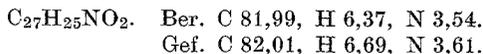
b) 2-Benzoyl-2-aza-spiro[3,4]octanon-(1) (20)

Farblose Kristalle (Ausb. 0,200 g, 21%). Schmp. nach Umkristall. aus Äthanol/Äthylacetat: 168—169°. IR-Spektrum (CHCl_3): 1685 cm^{-1} (CONH), 1790 cm^{-1} (CO, β -Lactam).



c) 2-Benzoyl-2-aza-spiro[3,5]nonanon-(1) (21)

Farblose Kristalle (Ausb. 0,300 g, 30%). Schmp. (nach Umkristall. aus Äthanol/Essigester) 228—229°. IR-Spektrum (CHCl_3): 1685 cm^{-1} (CONH), 1790 cm^{-1} (CO, β -Lactam).



Benzilylierung des t-Butylesters der 2-Methylpropansäure

Dem in 200 ml flüss. NH_3 durch Umsetzung von 0,015 Molen Ester mit LiNH_2 (aus 0,03 g-Atom Li) erhaltenen Lithiumderivat des Esters werden

0,02 Mole Benzylchlorid, gelöst im gleichen Volumen absol. Äther, zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stde. gerührt und NH_3 nach Zugabe von 1,8 g NH_4Cl vertrieben. Nach Zusatz von 100 ml Wasser wird die äther. Schicht abgetrennt, die wäßr. 3mal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten äther. Auszüge werden nach Waschen mit verd. HCl (1 : 1) über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (4,7 g) wird gaschromatographisch analysiert. Aus der Fläche der erhaltenen Maxima wird die Ausb. am benzylierten Produkt zu 87% ermittelt. Nach Destillation liefert der fraktionierte Rückstand eine farblose Flüssigkeit (Ausb. 2,85 g, 80%) mit Sdp._{11} 123—125°. Das analysierte Produkt, der *t*-Butylester der 2,2-Dimethyl-3-phenyl-propansäure (**22**), siedet bei 120—121°/10 mm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Ber. C 76,88, H 9,46. Gef. C 77,01, H 9,35.

Benzylisierung des t-Butylesters der Cyclopentancarbonsäure

Die Umsetzung erfolgt, wie vorstehend beschrieben. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Fraktionierung des Rückstandes fällt der *t*-Butylester der 2,2-Tetramethylen-3-phenylpropansäure (**23**) an (Ausb. 3,26 g, 83%), Sdp._{16} 165—167°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$. Ber. C 78,42, H 9,29. Gef. C 78,97, H 9,61.