

Synthese von ungesättigten und gesättigten Aminosäurederivaten durch kathodische Reduktion von Azidozimtsäureestern

Elektrolytische Untersuchungen an Vinylaziden, 2. Mitt.

Dierk Knittel

Institut für Physikalische Chemie, Universität Hamburg, D-2000 Hamburg 13,
Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 10. Februar 1984. Angenommen 27. März 1984)

Synthesis of Unsaturated and Saturated Aminoacid Derivatives by Cathodic Reduction of Azidocinnamic Esters

Cathodic reduction of α -azidocinnamic ester under aprotic conditions on Hg, Pt, or graphite electrodes can be directed to high yields of N,N-diacylated dehydroaminoacid derivatives (f.i. addition of acetic anhydride) or to almost quantitative yields of α -aminocinnamic ester in very pure form by careful addition of H^+ -donors. The dehydroamino compounds in turn can be further reduced to the corresponding saturated compounds by following H^+ -addition and changed electrolysis potential. Almost no dimerization occurs.

(Keywords: α -Azidocinnamic ester; Dehydroaminoacid derivatives; Cathodic reduction)

Einleitung

Untersuchungen zur elektrochemischen Reduktion ungesättigter Azide haben am Beispiel des α -Azidostyrols gezeigt, daß Enaminderivate in guten, im Fall des endständigen β -Azidostyrols in sehr guten, Ausbeuten erhältlich sind¹. So war zu erwarten, daß mit den inzwischen einfach zugänglichen α -Azidozimtsäureestern gute Substrate zur reduktiven Synthese ungesättigter und/oder voll durchreduzierter Derivate aromatischer Aminosäuren gegeben sind.

Elektrochemische Wege, zu Aminosäuren und Derivate zu gelangen, sind von mehreren Gruppen eingeschlagen worden, so von Jeffery et al.^{2a} durch reduktive Aminierung von Ketosäuren, von Iwasaki et al.^{2b} durch Kupplung von Alkylhalogeniden an elektrochemisch erzeugte Anionen Schiff'scher Basen und von Avrutskaya et al.^{2c} durch Reduktion von Nitroindolyestern und -säuren.

Darstellung von Dehydoaminosäuren, die als Teile antibiotischer Wirkstoffe Beachtung finden^{3a-c}, durch elektrochemische Methoden sind bisher nicht erprobt worden. Falls sie in sterisch eindeutiger Form zu erhalten sind, könnte die Verfolgung der Linie der asymmetrischen Reduktion von Kagan et al.⁴ aus ihnen sterisch eindeutige Aminosäuren ergeben.

Ergebnisse und Diskussion

Als Modellsubstanz für die Möglichkeit präparativer Synthesen auf elektrochemischer Basis wurde α -Azidozimtsäuremethylester (**1**) gewählt und dessen Reaktionswege bei Reduktion unter vielfältigen Bedingungen studiert (vgl.⁵), um für die gesamte Klasse von Azidoacrylestern (in weiterer Sicht vor allem für heteroaromatisch substituierte) die Eigenschaften des $-C=CN_3$ -Systems zu klären.

Cyclovoltammetrische Messungen an **1** zeigen bis zu 50 V/s Spannungsvorschub in aprotonischen Lösungen (Dimethylformamid = DMF, Acetonitril = AN, Propylencarbonat) mit Tetraethylammoniumbromid (TEAB) als Leitsatz völlige Irreversibilität. Tabelle 1 gibt Peakpontiale der im Reaktionsablauf wesentlichen Substrate wieder.

Tabelle 1. Peakpotentiale in AN/TEAB vs. GKE; 2 mmol/dm³, 50 mV/s

Substrat	E_p Hg	E_p Pt	E_p Graphit
1	-1,40	-1,48	-1,27
3		nicht reduzierbar	
4	-1,71	-1,46	-1,46*
5	-1,78	ab -1	keine Peaks

* Reversibel in der Zeit der voltammetrischen Messung.

Man erkennt, daß an Hg die Reduktionspotentiale am deutlichsten differenziert sind, sodaß es für Elektrolysen überwiegend als Elektrodenmaterial eingesetzt wurde. Zusätze von Anionenfängern (H^+ , Nucleophile) verschieben in allen verwendeten Lösungsmitteln die Potentiale gleichartig um ca. 100 mV nach geringeren Werten und erhöhen den Peakstrom. Zusätze sind unbedingt nötig, um Elektrodenbelegungen zu vermeiden, sofern auf für Präparationen nötige höhere Konzentrationsbereiche übergegangen wird, außerdem um die Gefahr nucleophiler Attacken von Zwischenstufen auf die Azidgruppe des Substrates zu unterbinden (vgl.⁶).

Tabelle 2 gibt einige coulometrische Analysen in einem für Synthesen relevanten Konzentrationsbereich. Hieraus sind die weiter verfolgten Syntheselinien (Versuch 2 und 3) gut ableitbar.

Daß hier trotz guter Wasserfreiheit das voll protonierte Produkt **3** entsteht, spricht für die effektive H-Donorfähigkeit des *TEA*-kations. Wasser als H-Donor hätte durch das verbleibende OH^- die Esterfunktion stark angegriffen; Reduktion unter Einleiten von Methylbromid gibt — der geflossenen Ladung entsprechend — nahezu quantitativ schwerlösliches Tetramethylammoniumsalz über den sukzessiven *Hoffmann*abbau der Ethylreste, gefolgt von Methylierung wieder zur Tetraalkylammoniumstufe.

Tabelle 2. *Coulometrische und Produktanalyse der Reduktion von 1 an Hg; Potential 100 mV negativer als E_p ; Konzentration 10 mmol/dm³*

Versuch Nr.	Elektrolyt	e/Molekül	Produkt (% chem.)
1	<i>AN/TEAB</i>	0,9	3 (45)
2	<i>AN/TEAB/Ac₂O</i>	2,3	3 (95), 4 (1–3)
3	<i>An/Li⁺/HOAc</i>	3	3 (98)
4	<i>DMF/Li⁺/Ac₂O</i>	1,9	3 (100)
5	Propylen- carbonat/Li ⁺	1,6	3 (64)

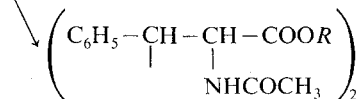
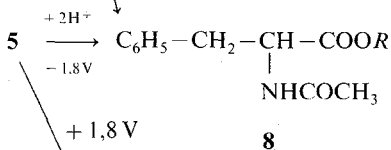
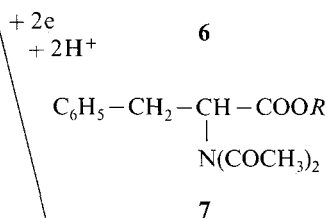
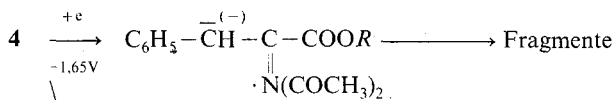
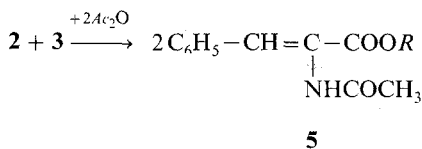
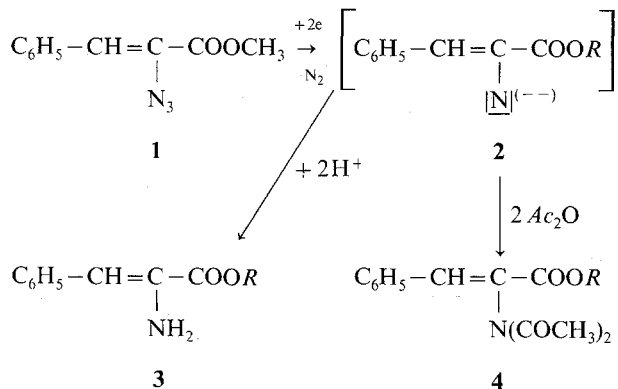
Die bei präparativen Elektrolysen (Hg, 20 ml $\text{CH}_3\text{CN}-\text{Ac}_2\text{O}$ 8:2, –1,45 V vs. GKE, Substratkonzentration maximal 0,01 molar) nach Mehrfachzugabe an **1** erhältlichen Produkte sind in Tabelle 3 angeführt.

Die nur anfangs zu bemerkende, rasche Bildung des Aminoesters **3** ist auf Protonierung durch restliches Wasser und/oder Leitsalz zurückzuführen, bei weiteren Substratzugaben zeigt sich, daß schon nach 2 mmol Umsatz **3** fast völlig verschwunden ist, die Ausbeute an Diacetylprodukt **4** stark zu wachsen beginnt und die Ausbeute an Monoamid **5** sich zwischen 5–10% einpendelt. Da eine homogenchemische Acylierung des Amins **3** in dem verwendeten Medium langsam abläuft und bestenfalls zum Monoamid führt, ist die Formulierung im obigen Schema für die Entstehung des Diacetylamids **4** wohl gerechtfertigt.

Es ergibt sich demnach für die Bildung der Produkte **3–5** der in der Abb. 1 gezeigte Verlauf der Ausbeuten.

Es lassen sich Stoffausbeuten bis zu 82% an **4** erzielen, sofern dafür gesorgt wird, daß die Produktkonzentration nicht über 0,2 molar ansteigt, da dann bereits dessen Reduktion angeschnitten wird.

Die Reduktion des Diacetylderivates **4** gibt in *AN/TEAB* eine mäßig stabile, rotviolett gefärbte Radikallösung (die auch beobachtet werden kann, falls bei Elektrolysen von **1** in Gegenwart von Ac_2O das Elektrolysepotential nicht



rechtzeitig zurückgenommen wird, sobald sich wachsende Konzentration an **4** aufbaut).

ESR-Spektren, sowohl mit interner als auch externer Radikalerzeugung, lassen nur 6 Linien erkennen ($a_N = 0,833 \text{ mT}$, $a_H = 0,417 \text{ mT}$, $g = 2,0028$), sodaß Delokalisierung des freien Elektrons auf den Aromaten kaum eine Rolle spielen kann. Das Radikal zerfällt mit 27–30 s Halbwertszeit deutlich nach erster Ordnung, sodaß nur Fragmentierungsreaktionen und nicht Reaktion mit etwaig vorhandenem Restwasser sich anschließen können (aufgearbeitet Reaktionsgemische zeigen neben einer Vielfalt von Substanzen nur Entacylierungsmaterial **5**).

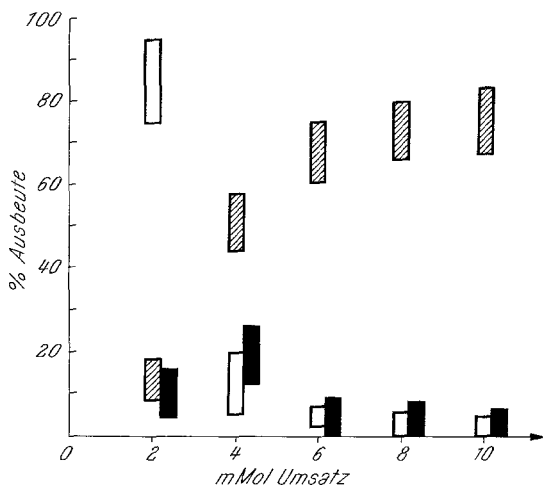


Abb. 1. Ausbeuten an Aminoester (**3**) (□), N,N-Diacetylaminozimtester (**4**) (▨) und Acetylaminozimtester (**5**) (■) gegen umgesetzte Menge

Zusätze von Essigsäure als H^+ -Donor zum Katholyten (und allmählich Ergänzung verbrauchter Anteile) führen bei der Reduktion von **1** im Potentialbereich von $-1,5$ bis $1,9 \text{ V}$ zu Ausbeuten von etwa 92% des ungesättigten Aminoesters **3** in einfach zu isolierender Form und in größerer Reinheit als durch die in der Literatur³ beschriebene Al-amalgam-Reduktion (Umsatz geprüft bis 20 mmol; andere H^+ -Donatoren wie H_2O , Phenol oder Acetamid sind weniger effektiv).

Elektrolysen von **1** in einer ungeteilten Zelle mit TEA-perchlorat als Leitsalz, dessen Anodenreaktion die zur Bildung des Enamins **3** benötigten Protonen liefern könnte, ergab nur 33% des gewünschten Produkts.

Zusatz von HOAc bei der Reduktion von **4** ergibt in bis zu 55% (isolierter) Ausbeute das gesättigte Diacetylamin **7**; unter ähnlichen Bedingungen führt die Reduktion des Monoacetylamids **5** zu N-Acetylphenylalaninmethylester **8** in 93% Ausbeute.

Tabelle 3. Präparative Elektrolysen von **1**, je 20 Zugaben à 0,5 mmol, 20 ml Elektrolyt, 0,2 M TEAB; Hg-Kathode, Ausbeuten chromatographisch bestimmt

Nr.	Zusätze (%)	Potential vs. GKE (V)	e/Mole- kül	Produkte (Ausbeute in %)	Bemerkungen
1	Ac ₂ O (25)	-1,25	2,5	3 (36); 4 (42); 5 (9)	Graphitkathode je 100 µl H ₂ O nachdosiert 0,4 m LiClO ₄ , je 500 µl HOAc nachdosiert isolierte Ausbeute
2	Ac ₂ O (30)	-1,45	2	3 (41); 4 (23); 5 (17)	
3	Ac ₂ O (10)	-1,3	2,4	3 (49); 5 (2); 8 (18)	
4	H ₂ O (2)	-1,45	2,1	3 (72); 4 (2); 5 (6)	
5	HOAc (25)	-1,45	2,3	3 (66)	
6	HOAc (5)	-1,9	2,5	3 (91)	

Bildung dimerer Spezies bei der Reduktion des vorliegenden Zimt-estergerüsts konnten in geringer Menge nur bei der Reduktion des Monoacetylaminozimtesters **5** in etwa 15–20% Ausbeute erreicht werden.

Variation der Lösungsmittel, der Elektrolysetemperatur oder der Stromdichte bringen keine bemerkenswerten Veränderungen, sodaß das für Präparationen am angenehmste System *AN/TEAB* zu empfehlen bleibt. Nur wie im Beispiel **5** gezeigt, können dort Li^+ -Salze anstelle von *TEAB* gewisse Aufarbeitungsvorteile wegen leichter Abtrennung von Produkt(en) bieten.

Tabelle 4. *Elektrolysebedingungen für die Weiterreduktion der Aminozimtsäure-esterderivate (sonst wie in Tabelle 3 angegeben)*

Substrat	Zusätze (%)	Potential vs. GKE (V)	e/Molekül	Produkte (Ausbeute in %)	Bemerkungen
4	—	– 1,65	1,1	5 (15); Fragmente	
4	HOAc (5)	– 1,7	2,2	7 (55)	isolierte Ausbeute
5	—	– 1,8	0,7	5 (44); 9 (5)	5 isoliert
5	Al ₂ O ₃	– 1,8	1,1	5 (20); 9 (20)	zwischen durch mit HOAc neutral.
5	HOAc (5)	– 1,8	2,7	8 (93)	isoliert 80%

Wie Versuch 2 in Tabelle 3 zeigt, kann mit ähnlichem Produktspektrum auch Graphit als Elektrodenmaterial eingesetzt werden, was für etwaige Maßstabsvergrößerungen der Synthesen wünschenswert ist.

Die Resultate der Untersuchungen an **1** zeigen, daß eine Reaktionslenkung zur Erzielung selektiver Produkte gut gelingt. Die Übertragung der Erfahrungen auf den Einsatz verschiedener substituierter α -Azidoacrylsäureester, auch mit Heteroaromaten in β -Stellung, soll sich nunmehr anschließen.

Experimenteller Teil

Acetonitril (Merck, für Rückstandsanalyse) wurde knapp vor Gebrauch über einer Säule mit Aluminiumoxid Woelm B-Super I nachgetrocknet. *TEAB* wurde durch mehrmalige Behandlung mit Aktivkohle in Ethanol, Tetraethylammoniumperchlorat durch Umkristallisation aus H₂O gereinigt. Andere Chemikalien wurden in käuflicher p. A. Qualität eingesetzt.

α -Azidozimtsäuremethylester wurde durch Kondensation von Benzaldehyd mit Azidoessigsäuremethylester entsprechend der Synthese des Ethylesters dargestellt⁸. Vor jeder Elektrolyse wurde die gewünschte Menge, gelöst in Petrolether (*PE*), durch Filtrieren über Kieselgel von etwaigen Zersetzungsprodukten befreit. Produktanalysen wurden mittels HPLC an Kieselgelsäulen (25 cm $\times$ 6 mm, Nucleosil 100-7) mit einer Mischung aus Essigsäureethylester/*PE*/Diisopropyl-

ether (1:1:1) bei einem Durchfluß von 1 ml/min bis zu 8 min, dann 2,5 ml/min, mit UV-Detektion durchgeführt.

Alle isolierten Verbindungen geben in der Elementaranalyse mit den Erwartungen übereinstimmende Werte. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind in CDCl_3/TMS bei 60 MHz, IR-Spektren in KBr, Massenspektren bei 70 eV Ionisierung registriert. (Retentionszeiten: 1: 3,0; 3: 3,1; Ac_2O : 3,6; 4: 4,1; 7: 4,6; 5: 11,5; 8: 18,1 min).

Als Potentiostat für voltammetrische Messungen und für die Elektrolysen diente das Electrochemistry System Model 170 von Princeton Applied Research. Alle Potentialangaben beziehen sich auf die gesättigte Kalomelektrode, die mit der Meßzelle durch eine katholytgefüllte Salzbrücke verbunden war.

Die Elektrolysen wurden in einer 20–40 ml fassenden Laborelektrolysezelle, deren Anoden- und Kathodenraum durch eine Anionenaustauschermembran (P 1025 von RAI) verläßlich getrennt waren, an Hg-, Pt-, teils Graphitelektroden durchgeführt. Anolyt, enthaltend *TEAB* und Cyclohexan zum Abfangen gebildeten Broms, wurde intermittierend durch Absaugen und Neuzugabe in klarem Zustand gehalten. 20 ml Solvens und 1–5 ml Zusätze dienten als Katolyt, die Konzentration an Leitsalz betrug $0,1 \text{ mol/dm}^3$. Nach Spülen mit N_2 und 10 min Vorelektrolyse bei dem gewählten Arbeitspotential wurden immer Untergrundströme von weniger als 5 mA (auf 13 cm^2 Elektrodenfläche) erreicht. Da die voltammetrischen Messungen bereits im millimolaren Bereich merkbare Abweichungen von der Konzentrationsproportionalität zeigten, wurde bei den Elektrolysen das Substrat in Portionen so zugegeben, daß die maximale Konzentration immer unter 25 mmol/dm^3 blieb (z. B. 100 mg Portionen, Anfangsstrom max. 900 mA bei 35 V benötigter Zellspannung, Reaktionstemperatur $20\text{--}25^\circ\text{C}$; Umsatz 8–10 mmol, max. bis zu 20 mmol geprüft). Vor erneuter Zugabe klang der Strom auf Werte um 20 mA ab (ca. 15 min). Die Verfolgung der jeweiligen Ladungs-Zeitkurven ermöglicht eine gute Kontrolle, ob die Reduktion weitgehend gleichartig, ungestört von Produkten, verläuft (Zeitgewinn auf etwa ein Drittel durch fast kontinuierliche Substratdosierung erreichbar).

Im Verlauf der Elektrolyse wurden Proben ohne Aufarbeitung analysiert, nach Beendigung der Reaktion wurde der Hauptteil des Lösungsmittels im Vakuum abgezogen, Leitsalz durch Zugabe von *EE* ausgefällt und das Filtrat analysiert; zur Isolation der Produkte wurde unverbrauchtes Anhydrid durch Schütteln mit NaHCO_3 entfernt (Chromatographie an Kieselgel, $63\text{--}200 \mu$, mit Elutionsmittel *EE/PE/Diisopropylether*).

Die folgenden Angaben beziehen sich auf Bedingungen, bei denen die Isolation der Produkte am einfachsten durchzuführen ist:

α -Amino-zimtsäure-methylester (3)

In 91% Ausbeute entsprechend Versuch Nr. 6 Schmp. $39\text{--}41^\circ$ (sublim.), (Lit.¹⁰, Öl).

α -N,N-Diacetyl-amino-zimtsäuremethylester (4)

In 78% Ausbeute durch Reduktion von 8 mmol **1** bei $-1,4 \text{ V}$, später $-1,3 \text{ V}$, in 20 ml *AN*/5 ml Ac_2O /1 g Aluminiumoxid Woelm B-Super I. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (261). Schmp. $79\text{--}81^\circ\text{C}$ (sublim.).

$^1\text{H-NMR}$: δ 7,8 (s, 1 H), 7,37 (mc, 5 H), 3,83 (s, 3 H), 1,97 (s, 3 H). MS [m/e %]: 219 (71, M^+ -Keten), 177 (100, $M^+-2 \times \text{Keten}$), 118 (12), 117 (39), 43 (65). IR: 1710 ($-\text{COOR}$), 1690, 1640 (Amid) cm^{-1} .

α -N,N-Diacetyl-amino-phenylalaninmethylester (7)

In 55% Ausbeute aus Elektrolysen von **4** bei $-1,7$ V in 20 ml AN/1 ml HOAc. $C_{14}H_{17}NO_4$ (263). Schmp. $82-84^\circ\text{C}$ (sublim.).

$^1\text{H-NMR}$: δ 7,37 (mc, 5 H), 4,52 (dd, 1 H), 3,37 (mc, 2 H), 3,7 (s, 3 H). IR: 1740, 1720, 1690 cm^{-1} .

 α,α' -Di-(acetyl-amino-)- β,β' -diphenyl-adipinsäuredimethylester (9)

In 19% Ausbeute bei Elektrolysen von **5** bei $-1,8$ V und Neutralisation vor jeder Zugabe von **5** mittels HOAc als Kristalle nach Abdampfen des Lösungsmittels. $C_{24}H_{28}N_2O_6$ (440). Schmp. 290°C (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$: 7,3 (mc, 10 H), 5,33 (m, 2-NH), 7,73 (m, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,63 (s, 6 H), 1,93 (s, 6 H). MS [m/e %]: 310 (72, $M^+-C_5H_8NO_3$), 251 (17), 191 (27), 130 (27), 88 (100), 43 (33). IR: 3350 ($-\text{NH}$), 1745 ($-\text{COOR}$), 1650, 1520 (Amid) cm^{-1} .

Literatur

- ¹ Knittel D., Monatsh. Chem. **115**, 523 (1984).
- ² a) Jeffery E. A., Meisters A., Aust. J. Chem. **31**, 73, 79 (1978); b) Iwasaki T., Harada K., J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1974**, 338; J. Chem. Soc., Perkin Trans I **1977**, 1730; c) Avrutskaya I. A., Babievskii K. K., Belikov V. M., Zaporohets E. V., Fioshin M. Y., Sov. Elektrochem. **9**, 1291 (1973).
- ³ a) Srinivasan A., Stephenson R. W., Olsen R. K., J. Org. Chem. **42**, 2256 (1977); b) Ozaki Y., Iwasaki T., Horikawa H., Miyoshi M., Matsumoto K., J. Org. Chem. **44**, 391 (1979); Hoppe D., Follmann R., Chem. Ber. **109**, 3062 (1976).
- ⁴ Kagan H. B., Langlois N., Dang T. P., J. Organomet. Chem. **90**, 353 (1975).
- ⁵ Knittel D., IX. Scand. Meeting on Organic Electrochemistry, **1981**, 67.
- ⁶ L'abbé G., Angew. Chem. **87**, 831 (1975).
- ⁷ Lund H., Degrand Ch., Tetrahedron Lett. **1977**, 3593.
- ⁸ Hemetsberger H., Knittel D., Weidmann H., Monatsh. Chem. **100**, 1599 (1969).
- ⁹ Knittel D., Henning A., Monatsh. Chem. **115**, 391 (1984).
- ¹⁰ Shin Ch., Yonezawa Y., Unoki K., Yoshimura J., Bull. Chem. Soc. Japan **52**, 1657 (1979); Chem. Lett. **1976**, 1095.