

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 488–492 (1986)

Mechanismus der Eintopf-Synthese der 3-Amino-3-(*o*-nitrophenyl)-propionsäure

Herbert Oelschläger*, Jörg Ogorka** und Ingrid Kolbeck

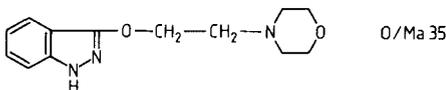
Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a.M.,
Georg-Voigt-Str. 14, D-6000 Frankfurt a.M.
Eingegangen am 29. April 1985

Die Eintopf-Synthese der 3-Amino-3-(*o*-nitrophenyl)-propionsäure (**1**) aus *o*-Nitrobenzaldehyd und Malonsäure in Ammoniumacetat/Eisessig erfolgt in 3 Reaktionsschritten: Kondensation, Addition und Decarboxylierung. Nebenreaktionen wurden geklärt.

Mechanism of the One-Pot Synthesis of 3-Amino-3-(2-nitrophenyl)propionic Acid

The one-pot synthesis of 3-amino-3-(2-nitrophenyl)propionic acid (**1**) from *o*-nitrobenzaldehyde, malonic acid in ammonium acetate/acetic acid occurs in 3 steps: condensation, addition and decarboxylation. Side reactions were investigated.

Das Indazolon-Derivat O/Ma 35 hat sich in der tierexperimentellen Prüfung und in Versuchen mit Probanden als ein wirksames, peripher angreifendes Analgetikum erwiesen¹⁾, dessen Pharmakokinetik einschließlich Biotransformation in Tierversuchen und am Menschen geklärt wurde²⁾.



Die Verbindung ist durch Umsetzung des Kaliumsalzes des Indazol-3 in Dioxan mit Morpholinoethylchlorid in guter Ausbeute leicht zugänglich³⁾.

Um die Bedeutung des Säurehydrazid-O in der Seitenkette für den analgetischen Effekt zu prüfen, bemühten wir uns um die Synthese des Desoxyderivats 3-(2-Morpholinoethyl)-1*H*-indazol (O/Og 1).

Als Ausgangsmaterial wurde die 3-Amino-3-(*o*-nitrophenyl)-propionsäure (**1**) benötigt, die in der Literatur zuerst 1912 von Posner⁴⁾ beschrieben worden ist. Er stellte die Verbindung aus 2-Nitrozimtsäureethylester durch Kochen mit überschüssigem NH₂OH ohne Ausbeuteangabe dar. **1** wird später in einem japanischen Pat. Nr. 7705766 vom 2.7.1975 erwähnt⁵⁾. Diese Autoren gewannen **1** durch Kondensation von *o*-Nitrobenzaldehyd mit Malonsäure in Gegenwart von Ammoniumacetat/Eisessig. Für **1** wird keine und für das 5-Chlorderivat eine Ausbeute von 82 % d.Th. angegeben. Verwendet man aufgrund einer Empfehlung von Profft und Becker⁶⁾ Ethanol als Solvens, so resultieren nach unseren Erfahrungen schlechte Ausbeuten (15–20 % d.Th.).

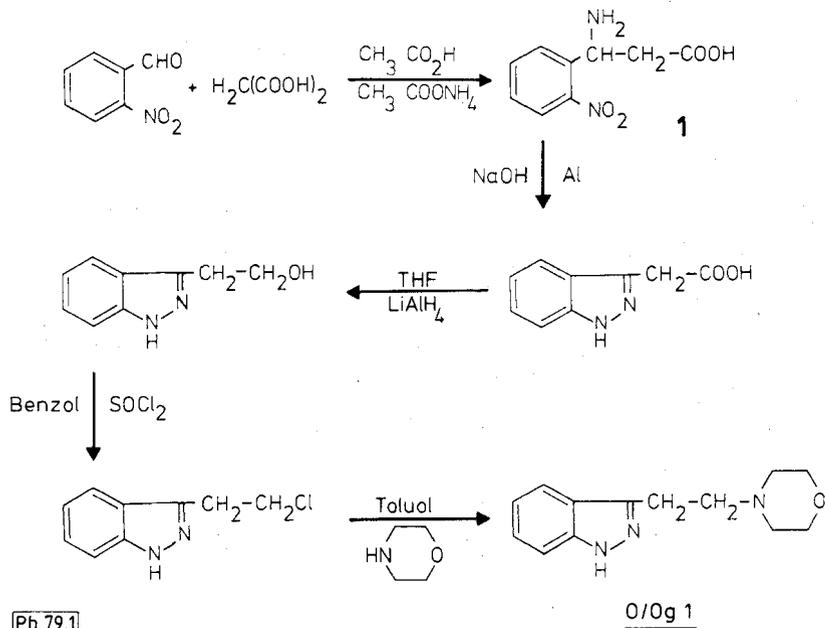
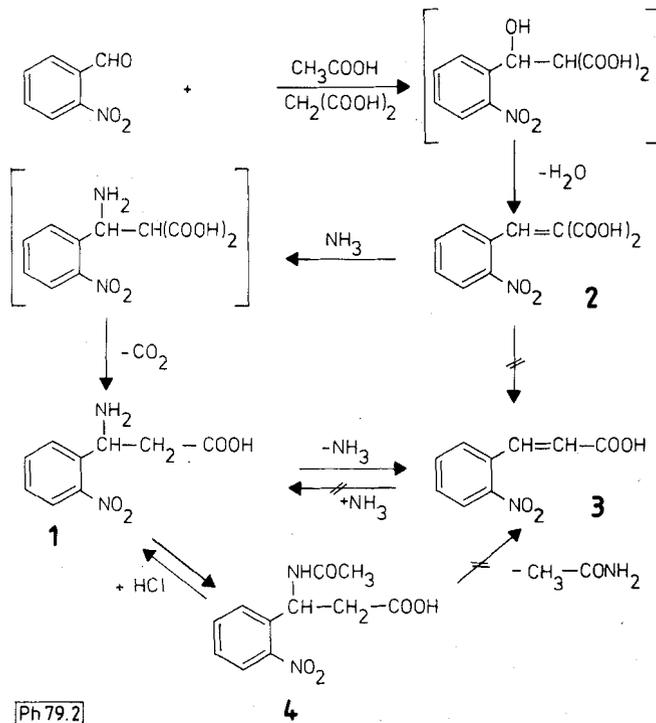


Abb. 1: Synthese von O/Og 1

Wegen der hohen Ausbeute, über die das japanische Patent bei der Darstellung der 5-Chlorverbindung berichtete, entschieden wir uns dafür, **1** auf diesem Weg zu synthetisieren. Bei mehreren Nacharbeitungen resultierten aber nur Ausbeuten von max. 50 % d.Th. Da **1** die Schlüsselsubstanz der geplanten Synthese war und außerdem nach dem japanischen Pat. die Eintopf-Synthese 3 Reaktionen (Kondensation, Addition und Decarboxylierung mit unbekannter Reihenfolge) beinhaltet, entschlossen wir uns zu einer systematischen Bearbeitung der Reaktion unter dc-Kontrolle. Da alle isolierbaren Produkte nur eine geringe Wasserlöslichkeit zeigten (vgl. Tab. 2), konnte die Reaktion auch gravimetrisch quantitativ verfolgt werden.

Nach unseren Erkenntnissen (Abb. 2) dürfte der 1. Schritt in einer sauer katalysierten *Knoevenagel*-Reaktion (*Cope*-Variante) bestehen. Die aus der Umsetzung von *o*-Nitrobenzaldehyd mit Malonsäure anfallende Benzyliden-Verbindung **2**, identifiziert durch Referenzsubstanz, fällt z.T. als Monoammoniumsalz rasch im Reaktionsgemisch aus. Daß es sich um ein Monoammoniumsalz handelt, konnte durch acidimetrische Titration einer Probe erkannt werden. **2** addiert im nächsten Schritt Ammoniak. Das nicht faßbare Additionsprodukt unterliegt im 3. Schritt der Decarboxylierung, die schon bei etwa 70° einsetzt.

Der vorstehend formulierte Reaktionsmechanismus dürfte durch folgende Versuche und Beobachtungen bewiesen sein, deren quantitativen Aspekte aus Tab. 1 zu entnehmen sind.



Ph 79.2

4

Abb. 2: Mechanismus der Eintopf-Synthese von 1

1. Die Bildung von 1 setzt eine Temperatur zwischen 95–100° voraus. Bei tieferen Temperaturen ist erwartungsgemäß die Benzylidenverbindung 2 das Hauptprodukt. 1 wird bei längerem Erhitzen zu 4 acetyliert, daher steigert das Erhitzen mit Salzsäure die Ausbeute von 1 durch Rückspaltung von 4. Die ausbeutemindernde NH₃-Abspaltung aus 1 zur o-Nitrozimtsäure (3) ist nicht vermeidbar. Sie liegt im Temperaturbereich von 95–100° zwischen 15–20 % d.Th.

2. o-Nitrobenzaldehyd reagiert mit Malonsäure in Gegenwart von Eisessig auch ohne Anwesenheit von Ammoniumsalzen zur Benzyliden-Verbindung 2, womit die alternative Bildung eines Azomethins als erster Schritt ausgeschlossen sein dürfte. In die gleiche Richtung weist unser Versuch, daß o-Nitrobenzaldehyd in Eisessig/Ammoniumacetat, also in Abwesenheit von Malonsäure, bei 95–100° polymerisiert.

3. Die isolierte Benzyliden-Verbindung 2 addiert aufgrund der Polarisierung durch 2 Carboxylgruppen und den o-Nitrophenylrest leicht Ammoniak, während die o-Nitrozimtsäure dies nicht tut. Das Addukt ist nicht faßbar, weil es sehr leicht decarboxyliert. Daher erhielt Scudi⁷⁾ beim Behandeln von Benzalmalonsäure mit Ammoniak neben Zimtsäure nur β-Phenyl-β-alanin. Die Ausbeute bei der Umsetzung der isolierten Benzyliden-Verbindung als Ammoniumsalz mit Ammoniumacetat in Eisessig zu 1 beträgt ca. 60 % d.Th.

Tab. 1: Abhängigkeit der Bildung der Produkte 1–4 von Zeit und Temperatur

Temp.°	t ₁ [h]	t ₂ [h]	Ausb. %				Temp.°	t ₁ [h]	t ₂ [h]	Ausb. %			
			1	2	3	4				1	2	3	4
60	5	–	26	57	0,8	–	95	6	3	52	–	18	5
								5	5	66	–	17	–
75	5	–	27	54	1,3	–		10,5	12,5	66	–	19	–
85	5	–	34	40	4	–	100	3	–	53	< 3	16	<10
								3,75	–	51	–	16	<10
90	5	–	42	15	9	–		5	–	40	–	26	16
	5	3	50	14	9	–		5	1	57	–	20	< 5
95	3,5	–	47	10	13	–		5	3	65	–	20	–
	5	–	51	< 3	15,5	<10		5	5	66	–	20	–
	6	–	51	–	16	<10							
	8	–	35	–	20	12							
	6	1	48	–	16	< 8							

t₁ = Erhitzen in Eisessig/Ammoniumacetat

t₂ = zusätzliches Erhitzen nach Salzsäurezugabe

4. Als Nebenprodukte der Synthese beobachteten wir das Auftreten der *o*-Nitrozimtsäure (**3**) und der 3-*N*-Acetyl-amino-3-(*o*-nitrophenyl)-propionsäure (**4**). Die Herkunft von **3** war zunächst unklar. Sie entsteht nicht durch Decarboxylierung der Benzyliden-Verbindung **2**, weil diese unter den Synthesebedingungen kein CO₂ abspaltet. Daher kann **3** nur durch β -Eliminierung von Ammoniak aus **1** entstanden sein. Die Ammoniakabspaltung demonstriert auch folgender Versuch: Erwärmt man **1** in Eisessig, so entstehen außer 40 % **4** noch 20 % **3**. Die Mengenangabe von **4** (gravimetrische Best.) ist wegen der guten Löslichkeit im Reaktionsgemisch sicher zu niedrig. Aus **4** wird, wie wir weiter fanden, unter den Reaktionsbedingungen keine *o*-Nitrozimtsäure durch Abspaltung von Acetamid gebildet, weil die nicht protonierte Acetamidogruppe im Gegensatz zur protonierten Aminogruppe keine gute Abgangsgruppe ist.

5. Eine weitere Stütze der Reihenfolge der 3-Schritt-Synthese ist letztlich auch unser Befund, daß unter den Bedingungen der Reaktion die *o*-Nitrozimtsäure nicht Ammoniak addiert. Damit dürfte bewiesen sein, daß die Ammoniakaddition der zweite und die Decarboxylierung der letzte Schritt ist. Daß **2** nicht decarboxyliert, ist sicher auf die hohe Resonanzenergie des en-dion-Systems von **2** zurückzuführen.

6. Der Reaktionsablauf wurde mit Referenzsubstanzen dc durch Probenentnahme in festgelegten Abständen verfolgt. Dadurch konnte das Auftreten des Additionsproduktes aus *o*-Nitrobenzaldehyd und Malonsäure in den ersten min wahrscheinlich gemacht werden. Dieses Addukt zeigte einen sehr kleinen hRf-Wert, ließ sich nicht isolieren und verschwand im weiteren Verlauf der Synthese zugunsten von **2**. Danach tauchen **1**, etwas später **3** und zuletzt **4** auf. Die Hydrolyse von **4** zu **1** ist nach Salzsäurezugabe deutlich zu erkennen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, und dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt a. M., für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

3-Amino-3-(*o*-nitrophenyl)-propionsäure (1)

Unter Rühren werden 38 g (0,25 mol) *o*-Nitrobenzaldehyd mit 39 g (0,375 mol) Malonsäure und 49,3 g (0,64 mol) Ammoniumacetat in 125 ml wasserfreiem Eisessig auf 100° erwärmt. Dabei färbt sich die Lösung von Gelb nach Orange. Bei 70° setzt langsam die Decarboxylierung ein. Während des Aufheizens fällt vorübergehend ein nahezu farbloser Niederschlag (Ammoniumsalz der Benzyliden-Verbindung 2) aus. Nach 5 h Erhitzen setzt man 200 ml 25proz. Salzsäure zu und erwärmt weitere 5 h auf 95–100°. Danach gießt man 300 ml Wasser in das Reaktionsgemisch ein. Nach dem Abkühlen saugt man das hellgrau bis hellbräunlich ausfallende Nebenprodukt 3 ab und wäscht den Niederschlag mit 100 ml Wasser aus. Das Waschwasser vereinigt man mit dem dunkelroten Filtrat und engt am Rotationsverdampfer bis fast zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Wasser auf ein Vol. von 300 ml gebracht und mit Aktivkohle kurz aufgeköcht. Das Filtrat wird mit konz. Ammoniak auf pH 7 eingestellt, wobei 1 als gelbliche amorphe Substanz ausfällt. Der voluminöse Niederschlag wird zweimal mit je 100 ml Wasser, einmal mit 100 ml 50proz. Methanol, dann mit Methanol-Ether (1 + 1) und dreimal mit je 100 ml Ether gewaschen. Nach der Trocknung i. Vak. über P₂O₅ erhält man 36 g (68 % d. Th.) reines 1 vom Schmp. 219–220° (Lit.⁴⁾; Schmp. 222°). DC: Kieselgelplatten 60 F 254 Merck, Butanol/Eisessig/Wasser (80 + 30 + 10, v : v): hRf 1 = 34, hRf 2 = 54, hRf 3 = 88, hRf 4 = 72.

Tab. 2: Löslichkeit der Produkte in Wasser bei 20°

1:	1 : 700	3:	< 1 : 1000
2:	1 : 80	4:	1 : 700
2: (NH ₄ -Salz):	1 : 50		

Literatur

***) Teil der Dissertation J. Ogorka, Frankfurt a.M., in Vorbereitung.

- 1 Dissertation U. Matthiesen, Frankfurt a.M. 1970.
- 2 Dissertation W. Möhrke, Frankfurt a.M. 1979. H. Oelschläger und W. Möhrke, Biological Oxidation of Nitrogen, S. 83, Ed. J. W. Gorrod, Biomedical Press Elsevier/North-Holland 1978; H. Oelschläger, W. Möhrke und E. Grein, Biological Oxidation of Nitrogen, S. 89, Ed. J. W. Gorrod, Biomedical Press Elsevier/North-Holland 1978.
- 3 Temmler-Werke, Vereinigte Chemische Fabriken (Erf. H. Oelschläger, U. Matthiesen und W. A. Behrendt), Ger. Offen 2035494 (20. Jan. 1972); C.A. 76, 140801 f (1972).
- 4 T. Posner, Liebigs Ann. Chem. 389, 1 (1921).
- 5 Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. (Erf. K. Kariyone, H Yagi und K. Yoshida), Japan. Kokai 7705766 (17. Jan. 1977); C.A. 87, 53276 x (1977).
- 6 E. Profft und F.-J. Becker, J. Prakt. Chem. 30, 18 (1965).