

Siegfried Hünig, Wolfgang Gräßmann¹⁾, Valentin Meuer²⁾, Eberhard Lücke³⁾ und Walter Brenninger

Synthesen mit Enaminen, XIV⁴⁾

Synthese langkettiger ω -Aminosäuren

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 9. Februar 1967)

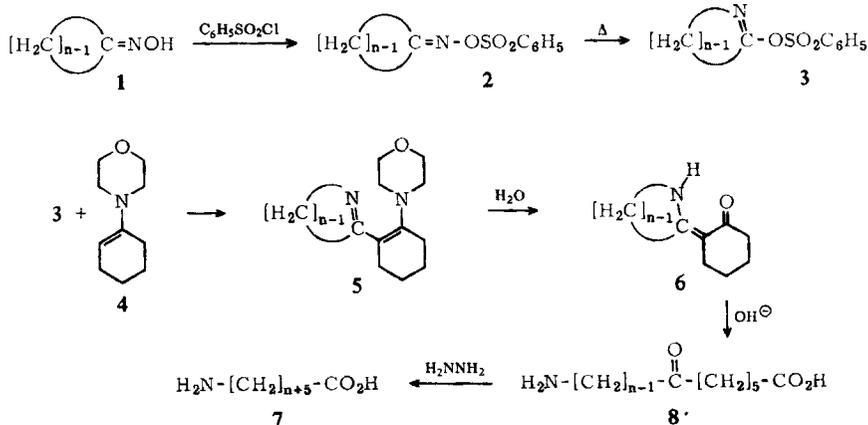


Durch Kondensation des Enamins **4** mit den durch Beckmann-Umlagerung erzeugten Lactim-sulfonaten **3** lassen sich „Lactim-ketone“ **6** ($n = 6-12$) in 50–79-proz. Ausbeute gewinnen, deren alkalische Spaltung mit 64–90-proz. Ausbeute ω -Amino-oxo-carbonsäuren **8** erzeugt. Reduktion von **8** mit Hydrazin führt zu den ω -Amino-carbonsäuren **7** (83–95% Ausbeute) mit 12–18 C-Atomen, die, bezogen auf die eingesetzten Cyclanon-oxime **1**, in 33–65-proz. Gesamtausbeute anfallen.



A. Problemstellung

Wie in der vorstehenden Mitteilung⁴⁾ gezeigt, lassen sich „Lactim-enamine“ **5** ausgehend von den Cyclanon-oximen **1** ($n = 6-12$) über die Lactim-sulfonate **3** ($n = 6-12$) durch Kondensation mit 1-Morpholino-cyclohexen-(1) (**4**) in befriedigenden Ausbeuten gewinnen.



Die vorliegende Abhandlung beschreibt nunmehr die Hydrolyse von **5** zu den „Lactim-ketonen“ **6**, deren Säurespaltung zu den ω -Amino-oxo-säuren **8** und schließlich die Reduktion von **8** zu den ω -Aminosäuren **7** mit 12–18 C-Atomen.

¹⁾ Aus der Dissertat. Univ. Würzburg 1965.

²⁾ Aus der Dissertat. Univ. Würzburg 1962.

³⁾ Unveröffentlichte Versuche 1959.

⁴⁾ XIII. Mittel.: Chem. Ber. 100, 3024 (1967), vorstehend.

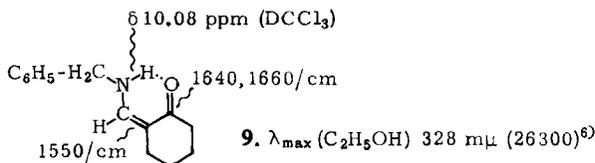
B. Synthese der Lactim-ketone **6** ($n = 6-12$)

Ausgehend vom Cyclanon-oxim **1** gelangt man ohne Isolierung der Zwischenstufen direkt zu **6**: Wie bereits beschrieben⁴⁾, wird **1** mit Benzolsulfochlorid in Gegenwart von Pyridin in Äthylenchlorid zu **2** verestert, das sich bei 20° zu **3** umlagert und gleichzeitig anwesendes Enamin **4** zu **5** acyliert. In der Reaktionsmischung hydrolysiert überschüssige 50-proz. Essigsäure **5** spezifisch zu **6**. Die destillierten Lactim-ketone **6** fallen mit 60–70% an (Tab. 1). Die Ausbeuten an **6** liegen höher als sie bei vorangehender Isolierung von **5** zu erzielen sind⁴⁾.

Tab. 1. Präparative Ausbeuten an Lactim-ketonen **6** ($n = 6-12$) und deren optische Daten

6 , $n =$	% Ausb.	λ_{\max} ($m\mu$)	$\epsilon \cdot 10^{-4}$ CH ₃ OH	IR-Frequenzen (cm^{-1}), KBr
6	73	338	1.95	1600, 1569
7	79	335	1.90	1600, 1570
8	68	337	1.93	1580, 1560
9	62	330	1.90	1590, 1560
10	70	332	1.96	1590, 1570
11	50	330	2.01	1580, 1560
12	71	338	2.06	1580, 1560

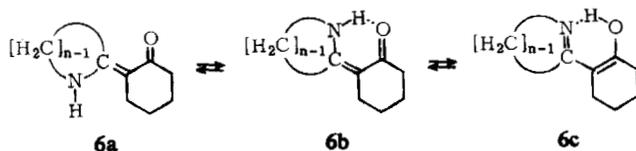
Die durchweg kristallisierten Verbindungen **6** sind als vinyloge Säureamide anzusprechen: Die CO-Frequenz einfacher Säureamide bei 1680–1630/cm wird durch Einschlebung einer Vinylgruppe um 20–80/cm nach niederen Frequenzen verschoben, wobei auch die C=C-Schwingung bei 1680–1620/cm in gleicher Weise absinkt⁵⁾. Von der resultierenden Doppelbande wird die höhere Frequenz der CO-Schwingung zugeordnet⁵⁾. Die Werte der Tab. 1 entsprechen dieser Regel. Die IR-Frequenzen im Beispiel **9**⁶⁾ sind ebenfalls erniedrigt.



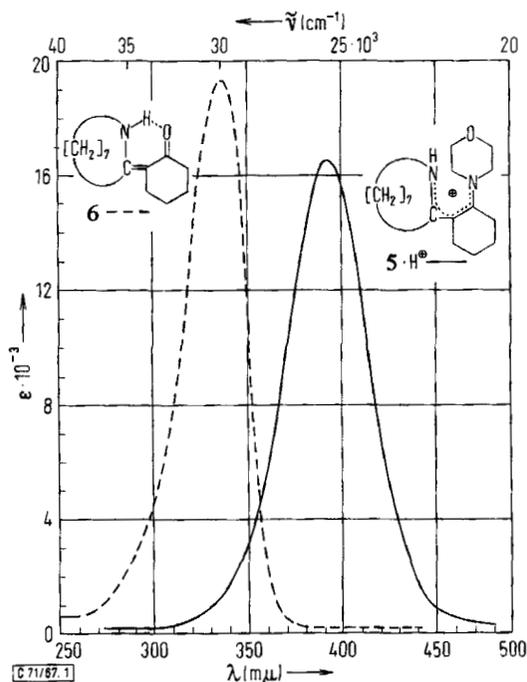
Auch die Lage des UV-Maximums von **9** entspricht weitgehend denen der „Lactim-ketone“ **6**, wobei im Gegensatz zu dem von den „Lactim-enaminen“ **5**⁴⁾ abgeleiteten Kationen $5 \cdot H^+$ der relativ hohe molare Extinktionskoeffizient von der Ringgröße weitgehend unabhängig ist. Lediglich die Maxima werden im mittleren Ringgebiet leicht hypsochrom verschoben. Der Übergang vom „Cyanintyp“ $5 \cdot H^+$ zum „Mero-cyanintyp“ **6** ist erwartungsgemäß mit einer hypsochromen Verschiebung verbunden, wie das Beispiel in der Abbild. zeigt. Von den möglichen struktur- bzw. stereoisomeren Formen **6a**, **6b** und **6c** scheidet **6a** aus, da NH-Banden, wenn überhaupt, nur sehr schwach bei $\sim 3000/cm$ auftreten^{5,6)} und die Spektren in Methylenechlorid und Kalium-

⁵⁾ N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson, R. L. Frank und D. J. Wallace, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3337 (1949).

⁶⁾ N. J. Leonard und J. A. Adamcik, J. Amer. chem. Soc. **81**, 595 (1959); J. Dabrowski und K. Kamienska-Trela, Spectrochim. Acta [London] **22**, 211 (1966).



bromid identisch sind. Das spricht für das Übergewicht der chelatisierten Form **6b**, deren N–H-Bindung im NMR-Spektrum als breite Bande zu sehen ist (z. B. **6** ($n = 6$), $\delta = 12.65$ in DCCl_3). Außerdem ist die empirische Beziehung für die gegenseitige Abhängigkeit von Carbonylfrequenz und NMR-N–H-Signal chelatisierter β -Enamino-ketone erfüllt, nach der z. B. für ν_{CO} 1600/cm das N–H-Signal bei $\delta \approx 12$ ppm zu erwarten ist⁷⁾. Die Verbindungen **6** zeigen keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion⁸⁾.



UV-Spektren von $5 \cdot \text{H}^+$ (—) und **6** ($n = 8$) (---) in Methanol

C. Spaltung der Lactim-ketone **6** zu den ω -Amino-oxo-carbonsäuren **8**

2-Acyl-cyclohexanone erleiden mit Alkali Säurespaltung, wobei zu $\sim 80\%$ der Ring zur ω -Acyl-hexansäure geöffnet und zu $\sim 20\%$ der Acylrest vom Ring abgespalten wird⁹⁾. Da die Behandlung der Lactim-ketone **6** mit Basen möglicherweise zunächst zu 2-[ω -Amino-acyl]-cyclohexanon führt, war ebenfalls mit zwei Spaltungswegen zu

⁷⁾ G. O. Dudek, J. org. Chemistry **30**, 548 (1965).

⁸⁾ Vgl. die ausführliche Diskussion der Enonamin-Enolimin-Tautomerie bei C. A. Grob und H. J. Wilkens, Helv. chim. Acta **50**, 725 (1967) [Nachtrag vom 6. 6. 67].

⁹⁾ S. Hünig, E. Lücke und E. Benzing, Chem. Ber. **91**, 129 (1958).

rechnen. Man beobachtet jedoch nur Ringöffnung zu **8**, wenn man **6** mit $2n$ NaOH kocht, bis alles **6** gelöst ist. Beim Ansäuern mit $2n$ Essigsäure scheiden sich die bisher unbekanntes ω -Amino-oxo-carbonsäuren **8** am isoelektrischen Punkt analysenrein in hohen Ausbeuten ab (Tab. 2). Infolge der einheitlichen Spaltungsrichtung unterbleibt die Verunreinigung von **8** durch die dem Lactimrest zugrundeliegende ω -Aminosäure. Die niedrigeren Ausbeuten für $n = 9$ (Tab. 2) dürften infolge kleinerer Ansätze durch Aufarbeitungsverluste bedingt sein.

D. ω -Amino-carbonsäuren **7** durch Reduktion der ω -Amino-oxo-carbonsäuren **8**

Die schon bei der Reduktion von langkettigen Oxo-carbonsäuren bewährte Modifikation der Wolff-Kishner-Reduktion führte auch hier glatt zum Ziel: **8** wird in Triäthanolamin¹⁰⁾ mit Hydrazin und Kaliumhydroxid reduziert. Mit überschüssiger Essigsäure fallen am isoelektrischen Punkt die ω -Amino-carbonsäuren **7** teilweise analysenrein in hohen Ausbeuten an (Tab. 2). Von den dargestellten Aminosäuren ist 18-Amino-stearinsäure bisher nicht beschrieben.

Tab. 2. Ausbeuten an ω -Amino-oxo-carbonsäuren **8** durch alkalische Ringöffnung der Lactimketone **6** sowie Ausbeuten an ω -Amino-carbonsäuren **7** durch Wolff-Kishner-Reduktion von **8**

6, n =	8	Ausb. %	7	Ausb. %
6	H ₂ N-[CH ₂] ₅ -CO-[CH ₂] ₅ -CO ₂ H	77	H ₂ N-[CH ₂] ₁₁ -CO ₂ H ¹¹⁾	93
7	H ₂ N-[CH ₂] ₆ -CO-[CH ₂] ₅ -CO ₂ H	80	H ₂ N-[CH ₂] ₁₂ -CO ₂ H ¹²⁾	93
8	H ₂ N-[CH ₂] ₇ -CO-[CH ₂] ₅ -CO ₂ H	80	H ₂ N-[CH ₂] ₁₃ -CO ₂ H ¹¹⁾	90
9	H ₂ N-[CH ₂] ₈ -CO-[CH ₂] ₅ -CO ₂ H	64	H ₂ N-[CH ₂] ₁₄ -CO ₂ H ¹³⁾	83
10	H ₂ N-[CH ₂] ₉ -CO-[CH ₂] ₅ -CO ₂ H	75	H ₂ N-[CH ₂] ₁₅ -CO ₂ H ¹⁴⁾	89
11	H ₂ N-[CH ₂] ₁₀ -CO-[CH ₂] ₅ -CO ₂ H	90	H ₂ N-[CH ₂] ₁₆ -CO ₂ H ¹³⁾	91
12	H ₂ N-[CH ₂] ₁₁ -CO-[CH ₂] ₅ -CO ₂ H	90	H ₂ N-[CH ₂] ₁₇ -CO ₂ H	95

E. Eignung der Methode

Bezieht man die Ausbeuten auf eingesetztes Cyclohexanon-oxim, so lassen sich ω -Aminosäuren mit 12–18 C-Atomen in 33–65-proz. Gesamtausbeute gewinnen, wobei teilweise noch keine optimalen Bedingungen zur Anwendung kamen. Da die Cyclanone C₆, C₇, C₈ und C₁₂ industriell erzeugt werden, gestaltet sich die Synthese der ω -Aminosäuren mit 12, 13, 14 und 18 C-Atomen besonders bequem. Die bisherigen Synthesen derart langkettiger ω -Aminosäuren fußen auf Phthalimidsynthesen (C₁₃¹²⁾, vorwiegend jedoch auf der Beckmann-Umlagerung der Oxime langkettiger, natürlicher Oxocarbonsäuren (C₁₂¹³⁾, C₁₄¹³⁾, C₁₆¹⁴⁾) bzw. der entsprechenden macrocyclischen Cyclanon-oxime (C₁₂¹¹⁾, C₁₅¹⁴⁾, C₁₇¹⁴⁾), die teilweise recht schwierig zugänglich sind. Da nach C₁₂ + C₆ = C₁₈ glatt ω -Amino-stearinsäure entsteht (65% Gesamtausb.), sind aus den Cyclanon-oximen \geq C₁₃ die ω -Aminosäuren mit 19 und mehr C-Atomen in guten Ausbeuten zu erwarten.

10) P. D. Gardner, L. Rand und G. R. Haynes, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3425 (1956).

11) A. C. Chibnall, A. L. Lattner, E. F. Williams und C. A. Ayre, Biochem. J. **28**, 313 (1934).

12) A. Müller und P. Krauss, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1354 (1932).

13) R. Kuhn und F. Giral, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 387 (1935).

14) B. K. Blount, A. C. Chibnall und H. A. El Mangouri, Biochem. J. **31**, 1375 (1937).

Herrn Dr. *D. Scheutzw* danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren, Herrn Prof. Dr. *E. Fahr* für die Diskussion der IR-Spektren. *W. Gräßmann* dankt besonders der *Max-Buchner-Forschungsstiftung* für ein Stipendium. Unser Dank gilt außerdem dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG*, Ludwigshafen/Rhein.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Analysenmethoden und -geräte siehe I. c.⁴⁾.

Darstellung der Lactim-ketone 6

In der beschriebenen Apparatur⁴⁾ werden zu *a* Mol *Cyclanon-oxim 1* und *2a* Mol *Pyridin* in *x* ccm trockenem Äthylchlorid bei -10° *a* Mol *Benzolsulfochlorid* während ~ 1 Stde. zugetropft. Nach 1 stdg. Rühren bei -10 bis 0° setzt man *b* Mol *Enamin 4* zu und läßt durch vorsichtiges Erwärmen die exotherme Beckmann-Umlagerung bei $\sim 20^{\circ}$ ablaufen. Nach 2 Tagen wird mit 50 ccm 50-proz. Essigsäure versetzt und durch 4 stdg. Rühren zu **6** hydrolysiert. Danach schüttelt man die Reaktionslösung mit einer eiskalten Lösung von 20 g NaOH in 100 ccm Wasser und die Wasserphase 2 mal mit Äthylchlorid. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen organischen Phasen werden i. Vak. destilliert. Man erhält *z* Gramm **6**, das meist kristallin erstarrt und aus Methylcyclohexan (Nr. 1 und 2 aus Äther, der auf -30° gekühlt wird) umkristallisiert wird.

Tab. 3. Ausgangsmaterialien und Produkte 6

Nr.	<i>a</i> Mol	1 C _n	ClCH ₂ -CH ₂ Cl <i>x</i> ccm	4 <i>b</i> Mol		2-[2-Oxo-cyclohexylden]-1-aza-	Schmp.	
					<i>z</i> g	%	Sdp.	
1	0.10	C ₆	50	0.30	-cycloheptan	14.0 72	129-132°/0.01	58°
2	0.10	C ₇	50	0.30	-cyclooctan	16.2 79	119-123°/0.2	35°
3	0.50	C ₈	200	1.20	-cyclononan	75.0 68	148-153°/0.1	78.5°
4	0.05	C ₉	50	0.15	-cyclodecan	7.2 62	144-148°/0.02	89°
5	0.05	C ₁₀	50	0.15	-cycloundecan	8.7 70	145-150°/0.02	60°
6	0.033	C ₁₁	50	0.15	-cyclododecan	4.1 50	160-165°/0.02	91°
7	0.50	C ₁₂	200	1.20	-cyclotridecan	98 71	160-170°/0.1	86°

Tab. 4. Analysenergebnisse der Produkte 6

Nr. *)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	C	H	N	Äquiv.- Gew.
1	C ₁₂ H ₁₉ NO (193.3)	74.56	9.91	7.25	192	
		74.76	9.56	7.16		
2	C ₁₃ H ₂₁ NO (207.3)	75.32	10.11	6.86	206	
		74.97	9.73	6.98		
3	C ₁₄ H ₂₃ NO (221.4)	76.00	10.40	6.33	221	
		76.06	10.42	6.32		
4	C ₁₅ H ₂₅ NO (235.4)	76.50	10.64	5.96	237	
		76.50	10.38	6.07		
5	C ₁₆ H ₂₇ NO (249.4)	77.10	10.84	5.62	251	
		77.15	10.58	5.69		
6	C ₁₇ H ₂₉ NO (263.4)	77.50	11.00	5.32	265	
		77.35	10.72	5.44		
7	C ₁₈ H ₃₁ NO (277.5)	77.90	11.19	5.05	278	
		78.21	11.25	5.16		

*) Vgl. die entsprechende Nr. der Tab. 3.

Darstellung der ω -Amino-oxo-carbonsäuren 8

x mMol 6 werden mit 25 ccm 2*n* NaOH unter Rückfluß gekocht, bis das zunächst auf der Oberfläche schwimmende Öl in Lösung gegangen ist (je nach Molekülgröße 5–10 Std.). Hierauf wird nötigenfalls heiß über A-Kohle filtriert. Zu der klaren, blaßgelben Lösung gibt man 25 ccm 2*n* Essigsäure und fällt die ω -Amino-7-oxo-carbonsäure so an ihrem isoelektrischen Punkt. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und anschließend mit wenig Aceton gewaschen (y Gramm 8). Ausgehend von p. A. 6 erhält man direkt analysenreines 8. Sämtliche Verbindungen schmelzen unter Braunfärbung.

Tab. 5. Ausgangsmaterialien 6 und Produkte 8

Nr.	6*)		ω -Amino-7-oxo-carbonsäure 8						
	x mMol	y g	%	Schmp.	Summenformel	Mol.-Gew.	N Ber.	N Gef.	Äquiv.-Gew.
1	14.0	2.48	77	162°	C ₁₂ H ₂₃ NO ₃	229.3	6.11	6.35	229
2	15.0	2.90	80	164°	C ₁₃ H ₂₅ NO ₃	243.4	5.76	5.90	244
3	15.0	3.05	80	155°	C ₁₄ H ₂₇ NO ₃	257.4	5.45	5.44	257
4	2.1	0.36	64	151°	C ₁₅ H ₂₉ NO ₃	271.4	5.17	5.13	273
5	4.0	0.84	75	146°	C ₁₆ H ₃₁ NO ₃	285.4	4.92	4.94	288
6	1.9	0.51	90	151°	C ₁₇ H ₃₃ NO ₃	299.5	4.68	4.82	303
7	15.0	4.40	90	165°	C ₁₈ H ₃₅ NO ₃	313.5	4.47	4.54	310

*) Substanzen der Nummern in Tab. 3.

Darstellung der ω -Amino-carbonsäuren 7

a mMol 8 werden mit b ccm Triäthanolamin und c ccm 80-proz. Hydrazinhydrat 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Sodann wird der Rückflußkühler entfernt, eine Lösung von d Gramm KOH in möglichst wenig Wasser zugesetzt und die Badtemp. auf 195–200° erhöht. Ist eine Innentemp. von 190° erreicht, so setzt man den Kühler wieder auf und hält 4 Std. bei 195 bis 200° Badtemp. Während der gesamten Reaktion wird N₂ übergeleitet. Nach Erkalten löst man im 4–20fachen Volumen Wasser, gibt in der Hitze zur völlig farblosen, klaren Lösung überschüss. Essigsäure und fällt so die freie ω -Amino-carbonsäure an ihrem isoelektrischen Punkt. Nach Erkalten wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausgehend von reinen ω -Amino-7-oxo-carbonsäuren 8 werden in einigen Fällen direkt analysenreine ω -Amino-carbonsäuren erhalten. Nötigenfalls kann aus Pyridin/Wasser (1 : 1) umkristallisiert werden.

Tab. 6. Ausgangsmaterialien und Produkte 7

Nr.	g ^{a)}	T. b)	N ₂ H ₄ ccm	KOH c)	C _n	mg	ω -Amino-carbonsäuren 7		Äquiv.-Gew.	
							%	Schmp.	Ber.	Gef.
1	8.0	15	6.0	3.0	12	1600	93	182–183° (183° ¹¹⁾)	215.3	216
2	2.0	3	1.5	0.6	13	425	93	174–175° (177° ¹²⁾)	229	228
3	2.0	3	1.5	0.6	14	440 ^{d)}	90	178–179° (181–182° ¹¹⁾)	245	244
4	1.0	2	0.8	0.4	15	121 ^{e)}	83	172–173° (175–176° ¹³⁾)	257	258
5	2	3	1.5	0.6	16	465	89	173–174° ^{d)}	271	270
6	2	3	1.5	0.6	17	520	91	168–170° (176° ¹³⁾)	285	293
7	10	15	7.5	3.0	18	285	95	166–167° ^{g)}	299	298

a) a mMol, Substanzen der Nummern in Tab. 5.

b) T. = Triäthanolamin, b ccm.

c) d Gramm.

d) Nach Umkristallisieren aus 25 ccm Pyridin/Wasser (1 : 1).

e) Nach Klären der verd. HCl-Lösung und Fällen mit Ammoniak.

f) Nur als unreines Hydrochlorid beschrieben¹⁴⁾.

g) Bisher unbekannt.