

α -VERZWEIGTE N-PHTHALOYL- β -AMINOSÄUREN

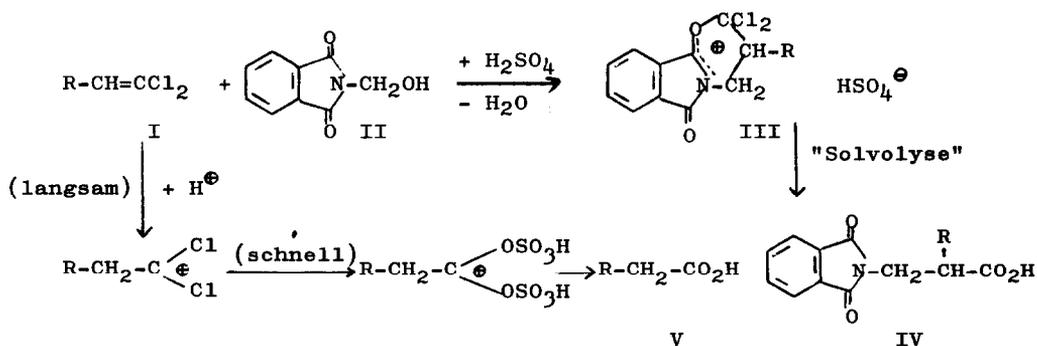
K. Bott

Forschungslaboratorien der Chemische Werke Hüls AG, Marl.

(Received in Germany 24 August 1970; received in UK for publication 11 September 1970)

Nach den Arbeiten von Tscherniac und Einhorn (1) bildet das N-Hydroxymethyl-phthalimid in Schwefelsäure ein bemerkenswert reaktionsfähiges "Carboniumion", dessen Alkylierungsvermögen jedoch für einen Angriff auf die α -Stellung nicht aktivierter Carbonsäuren noch zu gering ist (2).

Wie wir fanden (3), können 1,1-Dichloralkene-(1) I (als funktionelle Carbonsäure-Derivate) schon unterhalb Raumtemperatur (+ 5 bis + 15°) mit N-Hydroxymethyl-phthalimid (II) in 95-proz. Schwefelsäure reagieren, um bei der anschließenden Hydrolyse in die entsprechenden α -Phthalimidomethyl-carbonsäuren IV überzugehen (Ausbeuten > 90 %). Besitzt die Alkylkette in I noch Arylreste, so müssen diese durch Einführung eines elektronegativen Kernsubstituenten vor der Amidomethylierung geschützt werden.



Anstelle von II läßt sich mit gleichem Erfolg das N-Hydroxymethyl-maleinimid verwenden, während bei der Einwirkung des N-Hydroxymethyl-trichloracetamids auf I ein beträchtlicher Abfall der Aminosäure-Ausbeute zu beobachten ist.

Unter den Synthesebedingungen für IV werden die Vinylidenchlorid-Derivate I in Abwesenheit des N-Hydroxymethyl-phthalimids (II) lediglich zu den Carbonsäuren V verseift. Eine solche "Leerverseifung", deren erster Schritt in der Protonierung von I besteht, ist immer mit einem raschen Austausch des Chlors gegen Sulfatreste (Formelbild) und infolgedessen mit einer HCl-Eliminierung verbunden. Im Gegensatz dazu unterbleibt bei der Herstellung der N-geschützten β -Aminosäuren IV die Freisetzung des Chlorwasserstoffs, wenn man die Reaktionstemperatur nicht über 5° ansteigen läßt. Wir sehen in diesem Befund einen Hinweis dafür, daß die Bildung von IV - ähnlich wie die Anlagerung anderer Amidomethyl-Kationen an Olefine (4, 5, 6) - über eine cyclische Zwischenstufe III und nicht über ein α -Chlor-stabilisiertes Carboniumion (7) verläuft.

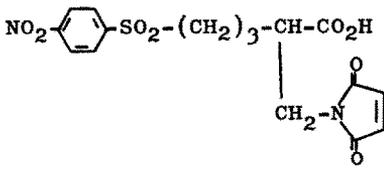
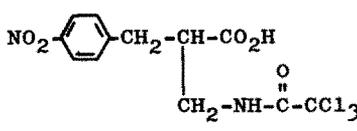
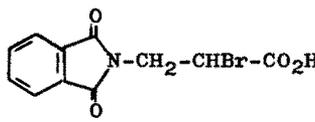
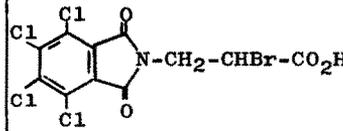
Das p-Nitro- β , β -dichlor-styrol (I, R = p-Nitrophenyl), in dem die olefinische Doppelbindung mit dem Arylrest konjugiert ist, zeigt gegenüber II eine dem Trichloräthylen (7) oder dem 1.1-Dichlor-2-bromäthylen vergleichbare Reaktivität und wird erst oberhalb 40° mit merklicher Geschwindigkeit amidomethyliert.

Arbeitsvorschrift: Eine auf $+ 5^\circ$ abgekühlte Lösung von 3.00 g N-Hydroxymethyl-phthalimid in 35 ccm 95-proz. Schwefelsäure wird mit 2.00 g 1.1-Dichlor-2-(p-nitrobenzyl)-äthylen versetzt und 2 Stdn. bei 5 bis 10° gerührt. Das nach der anschließenden Hydrolyse mit Eis anfallende Rohprodukt rührt man 1 - 2 Stdn. in 300 ccm warmem Wasser (60°) und trocknet es (nach dem Filtrieren) bei 80° im Vakuum: 2.88 g (94 %) α -(p-Nitrobenzyl)- β -phthalimido-propionsäure, Schmp. $213 - 214^\circ$ (aus Propionsäure-Toluol 1 : 1).

Herrn Professor Dr. H. Hellmann bin ich für das entgegengebrachte Interesse, den Herren Dr. P.-J. Frenzel, Dr. F. Salzer, Dr. R. Wickbold und G. Zurhausen für die Ausführung der Analysen zu Dank verpflichtet.

TABELLE

N-Geschützte β -Aminosäuren aus I oder CHBr = CCl₂

Produkt		Schmp. (°C)	% Ausbeute
IV	R = p-Nitrophenyl	216 - 217	90
	R = p-Nitrobenzyl	213 - 214	94
	R = 3-Chlorpropyl	111 - 112	92
	R = 3-(p-Toluolsulfonyl)-propyl	135 - 136	94
	R = 3-(p-Nitrophenylsulfonyl)-propyl	196 - 196.5	95
	R = 3-Phthalimido-propyl	114 - 115 ^{a)}	93
		146 - 147	93
		115 - 116	39 ^{b)}
		172 - 173 ^{c)}	91
		255 - 256	90

a) Kristalle enthalten 1/2 Mol Propionsäure (Lösungsmittel) pro Mol Aminosäure.

b) Nach verlustreicher Umkristallisation.

c) Lit. (8): Schmp. 169 - 170°.

LITERATURVERZEICHNIS

1. H.E. Zaugg und W.B. Martin, Org. Reactions, 14, 63 (1965).
2. H. Hellmann, G. Aichinger und H.P. Wiedemann, Liebigs Ann. Chem., 626, 35 (1959).
3. Chemische Werke Hüls AG (Erf. K. Bott), Dtsch. Bundes-Patentanm. 2 019 016 (1970).
4. R.R. Schmidt, Angew. Chem., 77, 218 (1965); Angew. Chem. internat. Edit., 4, 241 (1965).
5. W. Seeliger und W. Diepers, Liebigs Ann. Chem., 697, 171 (1966).
6. R.R. Schmidt, Angew. Chem., 81, 576 (1969); Angew. Chem. internat. Edit., 8, 602 (1969).
7. K. Bott, J. Chem. Soc. (D), 1304 (1969).
8. S. Gabriel, Ber. d. Ges. dtsh. Chem., 40, 2648 (1907).