

GÜNTHER DREFAHL, MANFRED HARTMANN  
und HORST GROSSPIETSCH

**Darstellung der diastereomeren  
DL-1-Amino-1-phenyl-2-[*p*-methoxy-phenyl]-butane**

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena  
(Eingegangen am 24. Dezember 1957)

Auf mehreren Wegen wird das Diastereomerenpaar des DL-1-Amino-1-phenyl-2-[*p*-methoxy-phenyl]-butans dargestellt. Auf Grund stereospezifischer Reaktionen läßt sich eine theoretisch abgeleitete Konfigurationszuordnung vornehmen.

Die Möglichkeit des Überganges von Stilbenverbindungen in 1,2-Diphenyl-äthylamine durch intrazelluläre Ammoniakaddition wurde von H. LETTRÉ<sup>1)</sup> als Vorstellung für die Erklärung der Mitosegiftwirkung des Diäthylstilböstrols herangezogen. Diese Ansicht stützte sich auf die vom gleichen Autor gefundene zellteilungshemmende Wirkung des 4'-Methoxy-stilbylamins<sup>2)</sup>. Die bekannte Steigerung der hormonellen Wirksamkeit des Stilböstrols durch Alkylsubstitution an der Äthylenbrücke sollte möglicherweise auch für das Äthylderivat des 4'-Methoxy-stilbylamins eine quantitative Eigenschaftsänderung bewirken.

Aus Zwischenstufen der Synthese von Stilbenverbindungen wurde deshalb das DL-1-Amino-1-phenyl-2-[*p*-methoxy-phenyl]-butan dargestellt, für das auf Grund der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome mit dem Auftreten zweier diastereomerer Formen gerechnet werden muß.

Ein Gemisch beider Formen erhält man durch reduktive Aminierung des DL- $\alpha$ -[*p*-Methoxy-phenyl]-butyrophenons nach LEUCKART<sup>3)</sup>, wobei die anfallenden Formylverbindungen durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden müssen. Zur Isolierung der isomeren Amine werden die *N*-Formyl-Verbindungen verseift und die Amine als Hydrochloride ausgefällt. Die Darstellung des Ketons erfolgt durch Äthylierung des *p*-Methoxybenzyl-phenylketons<sup>4)</sup>, das aus dem *p*-Methoxystyryl-phenylketon<sup>5)</sup> durch Überführung in das Epoxyd und Spaltung der durch Umlagerung daraus erhältlichen DL-*p*-Methoxybenzyl-phenyl-glykolsäure in guter Ausbeute zugänglich ist. Auch die Umsetzung des *p*-Methoxyphenyl-acetylchlorids mit Benzol nach Friedel-Crafts führt zum bekannten Ausgangsketon.

Zur Umgehung einer Diastereomerentrennung der Amine wurden die beiden DL- $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -[*p*-methoxy-phenyl]-valeronitrile<sup>6)</sup> durch alkalische Verseifung in das

1) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **278**, 201 [1943].

2) H. LETTRÉ, M. ALBRECHT und H. FERNHOLZ, Naturwissenschaften **29**, 390 [1941].

3) S. Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/1, S. 648, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

4) T. C. MYERS, R. J. PRATT, R. L. MORGAN, J. O'DONELL und E. V. JENSEN, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5657 [1955].

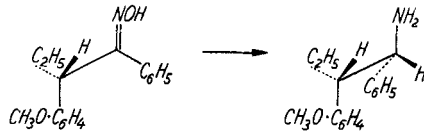
5) I. POND und A. S. SHOFFSTALL, J. Amer. chem. Soc. **22**, 666 [1900].

6) S. WAWZONEK, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5747 [1951]; D. A. FORSS, W. FREUND und E. R. STOVE, J. chem. Soc. [London] **1952**, 5038.

Gemisch der diastereomeren Säuren übergeführt, aus dem die Säure vom Schmp. 185° gut isoliert werden konnte. Die niedrigerschmelzende Säure (Schmp. 161°) ist nur schwer rein darzustellen. Die beiden sterisch nicht definierten Säuren lassen sich über die Azide in die genannten Amine überführen, deren Identität mit den nach der Leuckart-Reaktion gewonnenen durch Misch-Schmelzpunkte nachgewiesen wurde.

Zur Schaffung von Anhaltspunkten für eine spätere experimentelle sterische Zuordnung sowohl der Amine als auch der entsprechenden Alkohole und Säuren wurden zwei sterisch bevorzugt verlaufende Synthesen durchgeführt.

Die Reduktion des DL- $\alpha$ -[*p*-Methoxy-phenyl]-butyrophenon-oxims mit Natrium in Alkohol lieferte das einheitliche Amin vom Schmp. 67°, für das nach der „Regel der sterischen Beeinflussung der asymmetrischen Induktion“ von D. J. CRAM<sup>7)</sup> die *erythro*-Konfiguration angenommen werden kann.

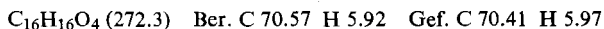


Dagegen lieferte die katalytische Hydrierung des 4'-Methoxy- $\alpha$ -acetamino- $\beta$ -äthylstilbens<sup>8)</sup> ausschließlich die Acetylverbindung des anderen Diastereomeren vom Schmp. 150°, so daß für diese Verbindung die *threo*-Konfiguration anzunehmen ist. Dieses Ergebnis würde übereinstimmen mit den Anschauungen einer bevorzugten *cis*-Addition bei der katalytischen Hydrierung gerade von Stilbenverbindungen<sup>9)</sup>, die bei Einwirkung auf ein *trans*-System in die *threo*-Reihe führt.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*DL-p*-Methoxybenzyl-phenyl-glykolsäure: 39 g *p*-Methoxystyryl-phenylketon<sup>5)</sup> werden in einer Mischung von 300 ccm Äthanol und 100 ccm Aceton gelöst und mit 30 ccm 4 *n* NaOH versetzt. Unter Kühlen werden sodann 46 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd zugefügt, wobei die Temperatur der Mischung nicht über 40° steigen soll. Nach 40 Min. Erwärmen auf 40° und Stehenlassen über Nacht bei 0° wird das abgeschiedene, alkalifrei gewaschene *Epoxyd* aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 86–87°; Ausb. 80% d. Th.

27 g des Epoxyds werden in 100 ccm Äthanol mit 26 ccm 30-proz. Natronlauge 1½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt, die Lösung in 1 l Wasser gegossen und filtriert. Durch Versetzen mit 20 ccm konz. Salzsäure wird die Säure gefällt, die nach dem Waschen mit Wasser und Umkristallisieren aus verd. Äthanol in farb. Kristallen vom Schmp. 190–191° erhalten wird. Ausb. 90% d. Th.



### *p*-Methoxybenzyl-phenylketon

a) 14 g gepulverte *DL-p*-Methoxybenzyl-phenyl-glykolsäure werden mit 42 ccm Eisessig verrührt und 35 g Pb<sub>3</sub>O<sub>4</sub> portionsweise eingetragen, so daß die Temperatur nicht über 60° steigt. Die erhaltene Paste wird 15 Min. auf 60° erwärmt, mit einigen Tropfen Glycerin und

7) D. J. CRAM und F. A. A. ELHAFEZ, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5828 [1952].

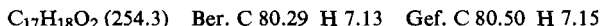
8) G. DREFAHL und M. HARTMANN, Liebigs Ann. Chem. **589**, 87 [1954].

9) F. v. WESSELY und H. WELLEBA, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 779 [1941].

500 ccm Wasser versetzt. Das abgeschiedene Produkt verreibt man mit verd. Natronlauge, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Äthanol um. Farbl. Blättchen vom Schmp. 96°; Ausb. 80% d. Th. Die Substanz zeigt keine Schmelzpunktsdepression mit dem bereits bekannten Stoff<sup>4)</sup>.

b) Eine Lösung von 23 g *p*-Methoxyphenyl-acetylchlorid<sup>10)</sup> in 50 ccm Benzol läßt man unter Rühren und Kühlen zu einer Suspension von 35 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 100 ccm Benzol zutropfen. Nach 1½stdg. Erwärmen auf 40–50° wird auf Eis gegossen, überschüss. Benzol mit Wasserdampf entfernt und das abgeschiedene Keton mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Farbl. Blättchen vom Schmp. 96° (aus Äthanol). Ausb. 83% d. Th.

*DL-α-[p-Methoxy-phenyl]-butyrophenon*: Eine Mischung von 19.2 g *p*-Methoxybenzyl-phenylketon und 6.2 g alkoholfreiem Natriumäthylat versetzt man allmählich mit 80 ccm Äthyljodid. Nach 20 Min. Erwärmen auf dem Wasserbad und Abdestillieren des überschüss. Äthyljodids wird der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschene und getrocknete ätherische Fraktion liefert beim Eindampfen ein gelbes Öl, das beim Anreiben mit wenig Methanol erstarrt. Farbl. Nadeln vom Schmp. 38–39° (aus Methanol); Ausb. 80% d. Th.



*Oxim*: Schmp. 150–152° (aus verd. Methanol).



*Diastereomere DL-α-Phenyl-β-[p-methoxy-phenyl]-valeriansäuren*: 36 g *DL-α-Phenyl-β-[p-methoxy-phenyl]-valeronitril* (Schmp. 120°)<sup>6)</sup> werden in 360 ccm Äthylenglykol mit 43 g Natriumhydroxyd 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung gießt man in 400 ccm Wasser, filtriert und versetzt mit überschüss. verd. Salzsäure. Das abgeschiedene Produkt liefert nach dem Waschen mit Wasser und wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol farbl. Kristalle vom Schmp. 184–185°; Ausb. 50% d. Th.

Aus der alkoholischen Mutterlauge werden durch Versetzen mit Wasser und fraktionierte Kristallisation aus Ligroin farbl. Kristalle vom Schmp. 160–161° in geringerer Ausb. erhalten.

Durch analoge Verseifung des öligen *DL-α-Phenyl-β-[p-methoxy-phenyl]-valeronitrils*<sup>6)</sup> wird ebenfalls ein Gemisch der diastereomeren Säuren erhalten.



### Darstellung der diastereomeren DL-1-Amino-1-phenyl-2-[p-methoxy-phenyl]-butane

#### 1. Aus dem Keton nach Leuckart<sup>3)</sup>

47.6 g Ammoniumcarbonat werden mit 50.7 g 85-proz. Ameisensäure versetzt und die erhaltene Lösung allmählich auf 165° erhitzt, wobei langsam Wasser abdestilliert. Nach Zugabe von 28 g *DL-α-[p-Methoxy-phenyl]-butyrophenon* erhitzt man 7 Stdn. auf 170–180°. Das beim Eingießen in Wasser abgeschiedene Produkt wird mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

Frakt. 1: Farbl. Kristalle vom Schmp. 178–179°; Ausb. 50% d. Th.

Frakt. 2: Aus der Mutterlauge werden durch Einengen und wiederholtes Umlösen aus Essigester/Petroläther farbl. Nadeln erhalten, die unter schwachem Sintern bei 146–148° schmelzen. Ausb. 20% d. Th.

<sup>10)</sup> R. C. ELDERFIELD und V. B. MEYER, J. Amer. chem. Soc. 76, 1883 [1954].

Beide Formylderivate (Frakt. 1 und 2) werden getrennt mit konz. Salzsäure bis zur entstandenen Lösung erhitzt, die beim Abkühlen ausgeschiedenen Hydrochloride in Wasser gelöst und mit überschüss. Ammoniak versetzt. Nach Aufnehmen der freien Amine in Äther werden die mit Wasser gewaschenen und getrockneten Lösungen eingedampft. Aus der Frakt. 1 werden so nach dem Umkristallisieren aus Hexan farbl. Nadeln vom Schmp. 65–67° erhalten. Ausb. 80% d. Th.

$C_{17}H_{21}NO$  (255.4) Ber. C 79.94 H 8.29 N 5.48 Gef. C 79.70 H 8.56 N 5.32

*Hydrochlorid*: Farblose Nadeln vom Schmp. 275–276° (Zers.) (aus Wasser).

$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$  (291.8) Ber. C 69.97 H 7.60 N 4.80 Gef. C 69.82 H 7.72 N 4.86

*Acetylderivat*: Farbl. Nadeln vom Schmp. 187–188° (aus Essigester/Petroläther).

$C_{19}H_{23}NO_2$  (297.4) Ber. C 76.73 H 7.80 N 4.71 Gef. C 76.89 H 7.91 N 4.72

Die Frakt. 2 liefert ein farbl. Öl, das beim Behandeln mit alkoholischer Salzsäure in das krist. Hydrochlorid übergeht. Nach Umkristallisieren aus Wasser bildet es farbl. Nadeln vom Schmp. 235–237° (Zers.); Ausb. 70% d. Th.

$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$  (291.8) Ber. C 69.97 H 7.60 N 4.80 Gef. C 70.18 H 7.98 N 5.06

*Acetylderivat*: Farbl. Nadeln vom Schmp. 149–150° (aus Essigester/Hexan).

$C_{19}H_{23}NO_2$  (297.4) Ber. C 76.73 H 7.80 N 4.71 Gef. C 76.84 H 7.97 N 4.51

## 2. Aus den Säuren nach Curtius

a) 3.5 g *DL- $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -[p-methoxy-phényl]-valeriansäure* (Schmp. 185°) werden mit 6 ccm *Thionylchlorid* 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, das überschüss. Thionylchlorid i. Vak. entfernt und der krist. Rückstand wiederholt mit absol. Benzol i. Vak. abgedampft. Nach Aufnehmen in 40 ccm Aceton läßt man bei +1° eine Lösung von 2.7 g *Natriumazid* in 18 ccm Wasser zutropfen, rührt 15 Min. bei Zimmertemperatur und trägt in 70 ccm Wasser ein. Das abgeschiedene Azid wird nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen in 50 ccm absol. Benzol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Durch Zugabe von 20 ccm konz. Salzsäure und 30 Min. Kochen fällt das Hydrochlorid aus, das in Wasser gelöst und mit überschüss. Ammoniak versetzt wird. Nach Aufnehmen des abgeschiedenen Amins in Äther wird die getrocknete Lösung eingedampft und der Rückstand aus Hexan umkristallisiert. Farbl. Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp. 65–67°; Ausb. 70% d. Th.

b) 1.3 g *DL- $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -[p-methoxy-phenyl]-valeriansäure* (Schmp. 160°) werden analog über das Azid abgebaut. Das erhaltene ölige Amin liefert beim Behandeln mit alkoholischer Salzsäure und Umkristallisieren aus Wasser ein Hydrochlorid vom Schmp. 235–237° (Zers.). Der Misch-Schmp. der Acetylverbindung zeigt mit der unter 1. beschriebenen Verbindung vom Schmp. 149–150° keine Depression.

## 3. Aus dem Oxim durch Reduktion

Zu einer siedenden Lösung von 13.6 g *DL- $\alpha$ -[p-Methoxy-phenyl]-butyrophenon-oxim* in 1.4 l absol. Äthanol werden 110 g Natrium schnell zugegeben und nach vollständiger Auflösung 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit 1.5 l Wasser destilliert man das Äthanol ab, nimmt das ölig abgeschiedene Amin in Äther auf und leitet in die getrocknete Lösung Chlorwasserstoff ein. Das ausgefallene Hydrochlorid wird, wie vorstehend beschrieben, in das Amin übergeführt. Farbl. Nadeln vom Schmp. 65–67° (aus Hexan); Ausb. 45% d. Th.

## 4. Aus der Stilbenverbindung durch Hydrierung

7 g *4'-Methoxy- $\alpha$ -acetamino- $\beta$ -äthyl-stilben*<sup>8)</sup> werden in 500 ccm Methanol mit Palladiummohr unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge *Wasser-*

stoff wird vom Katalysator abdekantiert und das Lösungsmittel bis auf wenige ccm abdestilliert. Die beim Abkühlen erhaltenen Kristalle liefern beim Umlösen aus Essigester/Hexan farbl. Nadeln vom Schmp. 149–150°. Ausb. 90% d. Th.

Durch 15 stdg. Verseifung in Eisessig und konz. Salzsäure erhält man das Hydrochlorid vom Schmp. 235–237° (Zers.).

## FRIEDHELM KORTE, KARL-HEINZ BÜCHEL und LUDOLF SCHIFFER

Zur chemischen Klassifizierung von Pflanzen, XVI<sup>1)</sup>

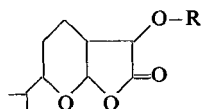
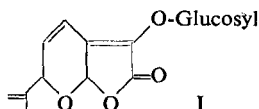
### Zur Kenntnis des Gentiopikrins

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 31. Dezember 1957)

Die Konstitutionsformel des Gentiopikrins wird durch Synthese des vollständigen Grundskeletts gestützt. Man erhält dieses aus dem  $\delta$ -Isopropyl- $\delta$ -valerolacton durch Anwendung der Hydroxyalkylden-lacton-Umlagerung. Die Reindarstellung des Gentiopikrins aus handelsüblicher *Radix Gentianae* gelingt durch Gegenstromverteilung. Die Befunde von S. PESONEN und E. RAMSTAD<sup>2)</sup> am Gentiopikrin werden gedeutet.

Für die Aufstellung der Konstitutionsformel des Gentiopikrins (I) war der Nachweis der Isopropylgruppe im Tetrahydrogentiopikrin<sup>3)</sup> von wesentlicher Bedeutung. Er stützte sich sowohl auf die Identifizierung der Isobuttersäure nach Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$  wie auf das Auftreten der typischen Isopropylbanden im IR-Spektrum<sup>3,4)</sup> bei den Hexahydroderivaten II a–c. Zur Sicherung der Gentiopikrinformel haben wir daher das die Isopropylgruppe enthaltende Grundskelett (XVII) synthetisiert.



IIa: R = H

IIb: R = Glucosyl

IIc: R = Tetraacetylglucosyl

Wir gingen dabei vom  $\gamma, \gamma$ -Dimethyl-acetessigester (III) aus, der nach einer allgemeinen Synthese für  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen von HAUSER<sup>5)</sup> hergestellt werden kann, indem entsprechend substituierte Malonsäure-äthylester-tert.-butylester der Isobutylenspaltung unterworfen werden. Bessere Ausbeuten (55–65% d. Th.) ergibt

<sup>1)</sup> XV. Mittel.: F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **90**, 2276 [1957].

<sup>2)</sup> J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit., Vol. XLV, **8**, 522 [1956].

<sup>3)</sup> F. KORTE, Chem. Ber. **87**, 512, 769, 774 [1954].

<sup>4)</sup> N. SHEPHARD und D. M. SIMPSON, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **7**, 161 [1953].

<sup>5)</sup> D. S. BRESLOW, E. BAUMGARTEN und R. C. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1286 [1944].