

## Notiz über die Synthese optisch aktiver $\alpha$ -Halogenpropionanilide

Günther Snatzke\* und Mustafa M. El-Abadela\*\*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn\*, und Chemistry Department der Jordanischen Universität in Amman\*\*

Eingegangen am 14. Februar 1973

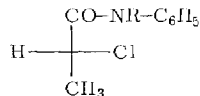
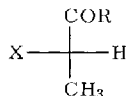
In Verbindung mit unseren Untersuchungen über die Beziehung zwischen chiroptischen Eigenschaften aromatischer Verbindungen und deren absoluter Konfiguration benötigten wir eine Reihe von optisch aktiven  $\alpha$ -Halogenpropionaniliden, deren Circular dichroismus an anderer Stelle beschrieben wird<sup>1)</sup>. Verschiedene sind schon als Racemate bekannt, nicht jedoch als reine Enantiomere. Zur Synthese letzterer bedienten wir uns der Methode der Umsetzung von  $\alpha$ -Chlor- oder  $\alpha$ -Brompropionsäurechlorid mit dem entsprechenden Anilin<sup>2–15)</sup>.

Massenspektrometrisch und durch Cl-Analyse ließ sich die Gegenwart kleiner Mengen der Chloranalogen in den  $\alpha$ -Brompropionaniliden nachweisen; bei der Reaktion der Säuren mit Thionylchlorid tritt offenbar in geringer Menge auch Halogenaustausch in der  $\alpha$ -Position ein.

Die optisch aktiven Ausgangssäuren wurden aus L-(+)-Alanin nach *Fu* und Mitarbb.<sup>16)</sup> (Reaktion mit  $\text{NaNO}_2$  in Gegenwart von HCl oder HBr) dargestellt. Da die Autoren<sup>16)</sup> berichteten, daß die Fluor- und Jod-Verbindung auf diesem Weg nicht zugänglich ist, versuchten wir, diese durch Substitution des Chlors gegen Fluor (KF in Diäthylenglykol<sup>17)</sup>)

\* Neue Anschrift: Lehrstuhl für Strukturchemie, Ruhr-Universität, D-4630 Bochum, Postfach 2148.

- 1) G. Snatzke, M. M. El-Abadela und M. Z. Nazer, *Tetrahedron* **29**, 487 (1973).
- 2) M. Saunders und R. W. Murray, *Tetrahedron* **11**, 1 (1960).
- 3) C. A. Bischoff und P. Walden, *Liebigs Ann. Chem.* **279**, 71 (1894).
- 4) R. Wolfenstein und J. Rolle, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **41**, 733 (1908).
- 5) P.-F. Roland und E. Schroepf, *Pharmazie* **23**, 561 (1968).
- 6) N. E. Good, *Plant Physiol.* **36**, 788 (1961).
- 7) *Fisons Pest Control Ltd.* (Erf. O. L. Hoffman), Belg. Pat. 617249, Aug. 31, 1962 [C. A. **59**, 2830h (1963)].
- 8) J. V. Braun, F. Jostes und W. Munch, *Liebigs Ann. Chem.* **453**, 113 (1927).
- 9) E. K. Harvill, R. M. Herbst und E. G. Schreiner, *J. Org. Chem.* **17**, 1597 (1952).
- 10) A. Tigerstedt, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **25**, 2919 (1892).
- 11) T. Takahashi, J. Okada, M. Hori, A. Kato, K. Kanematsu und Y. Yamamoto, *J. Pharm. Soc. Japan* **76**, 1180 (1956).
- 12) C. A. Bischoff, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **31**, 3236 (1898).
- 13) *Chem. Fabrik vorm. Goldenberg, Geromont & Cie.*, D.R.P. 85212 [C. **1896** I, 1152].
- 14) *Willows Francis Ltd.*, Franz. Pat. 1494815, 15. Sept. 1967 [C. A. **69**, 51854p (1968)].
- 15) *Pfizer Corp.* (Erf. P. R. Leeming und A. Canas-Rodriguez), S. Afrikan. Pat. 6801099, 30. Sept. 1968 [C. A. **71**, 61205h (1969)].
- 16) S. C. J. Fu, S. M. Birnbaum und J. P. Greenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 6054 (1954).
- 17) I. Shahak und E. D. Bergmann, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 319.



X	R	X	R	X	R		
1	Cl	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	17	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-( <i>p</i> )	33	CH <sub>3</sub>
2	Cl	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	18	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> J-( <i>p</i> )	34	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
3	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -( <i>p</i> )	19	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN-( <i>p</i> )		
4	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -( <i>p</i> )	20	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -( <i>p</i> )		
5	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F-( <i>p</i> )	21	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -( <i>p</i> )		
6	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-( <i>p</i> )	22	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -( <i>m</i> )		
7	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-( <i>p</i> )	23	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -( <i>m</i> )		
8	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> J-( <i>p</i> )	24	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-( <i>m</i> )		
9	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN-( <i>p</i> )	25	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-( <i>m</i> )		
10	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -( <i>p</i> )	26	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -( <i>m</i> )		
11	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -( <i>p</i> )	27	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-( <i>m</i> )		
12	Br	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	28	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -( <i>m</i> )		
13	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -( <i>p</i> )	29	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -( <i>o</i> )		
14	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -( <i>p</i> )	30	Cl	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-( <i>o</i> )		
15	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F-( <i>p</i> )	31	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -( <i>o</i> )		
16	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-( <i>p</i> )	32	Br	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-( <i>o</i> )		

oder Jod (KJ in Aceton<sup>18</sup>) zu erhalten. In beiden Fällen konnten jedoch nur Racemate isoliert werden. Der Ersatz der OH-Gruppe in L-(+)-Milchsäure durch Chlor mittels Thionylchlorids, der hauptsächlich unter Inversion verläuft<sup>19</sup>, führte schließlich zu einem D-(+)- $\alpha$ -Chlorpropionanilid von nur etwa 80% optischer Reinheit. Obwohl die Ausbeute bei dieser Reaktion gegenüber der der Literatur<sup>19</sup> verbessert werden konnte, arbeiteten wir deshalb im allgemeinen nach dem erstgenannten Verfahren. L-(+)-N,N-Diäthyl- $\alpha$ -chlorpropionamid (I), das für Vergleichszwecke benötigt wurde, war in Analogie zum bekannten Methylhomologen<sup>20</sup> erhältlich. Eine andere Darstellungsmethode wurde für das Racemat bereits beschrieben<sup>21</sup>.

Die optische Reinheit der L-(-)- $\alpha$ -Chlorpropionanilide wurde nach Pirkle<sup>21</sup>, aber mit D-(+)-Phenyläthylamin als Lösungsmittel, kontrolliert, und zu >97% gefunden<sup>22</sup>. Bei der Anilidbildung trat demnach keine Racemisierung ein. Auf die Brom-Analogen konnte die Methode nicht angewandt werden, da diese schnell mit dem Lösungsmittel reagieren. Aus der spezifischen Drehung der Ausgangssäure läßt sich jedoch schließen, daß die optische Reinheit der Brom-Verbindungen etwa 80% beträgt.

G.S. dankt dem *Fonds der Chemischen Industrie*, M.M.E. der *Heinrich-Hertz-Stiftung* sehr für finanzielle Unterstützung.

<sup>18</sup>) H. Roedig, in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. V/4, S. 595; Thieme Verlag, Stuttgart 1960.

<sup>19</sup>) P. F. Frankland und W. E. Garner, *J. Chem. Soc.* **105**, 1101 (1914).

<sup>20</sup>) K. Freudenberg, W. Kuhn und I. Bumann, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **63** B, 2380 (1930).

<sup>21</sup>) W. H. Pirkle und S. D. Beare, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5150 (1969), dort weitere Literaturangaben.

<sup>22</sup>) G. Snatzke, J. E. Fox und M. M. El-Abadelah, *Organic Magnetic Resonance*, im Druck.

## Ausbeute, Schmelzpunkt, Elementaranalyse und spezif. Drehung für die Amide 1-34.

Verbindung	Gesamt- ausb. (%) <sup>a)</sup>	Schmp. °C	Racemat		Lit.	Summenformel	Mol.-Masse	Analyse		[α] <sub>D</sub> <sup>b)</sup>
			Schmp. °C	Spezif. Drehung °C				Ber.	N <sup>b)</sup> Gef.	
L-(+)-N,N'-Diäthyl-α-chlorpropionamid	(1)	27			2)	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> ClNO	(208.6)	13.42	13.16	+25.7°
L-(+)-α-Chlorpropionamid	(2)	18	82-83		3)	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClNO	(232.7)	5.48	5.59	-23.2°
L-(+)-α-Chlorpropion-p-toluidid	(3)	20	115-116		4,3)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO				-25.6°
L-(+)-α-Chlorpropion-p-anisidid	(4)	13	109-110		5)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>				-26.4°
L-(+)-α-Chlor-4-fluorpropionamid	(5)	23	113-114		5)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClFNO				-24.0°
L-(+)-α,4'-Dichlorpropionamid	(6)	25	109-110		5-7)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NO				-22.6°
L-(+)-4'-Brom-α-chlorpropionamid	(7)	22	118-119		5,8)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrClNO				-19.0°
L-(+)-α-Chlor-4'-jodpropionamid	(8)	24	146-147		5)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClJNO				-16.7°
L-(+)-α-Chlor-4'-cyanpropionamid	(9)	21	135-136			C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>2</sub> O	(208.6)	13.42	13.16	-27.7°
L-(+)-4-(Athyoxycarbonyl)-α-chlorpropionamid	(10)	16	91-92			C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub>	(255.7)	5.48	5.59	-24.2°
L-(+)-α-Chlor-4-nitropropionamid	(11)	23	134-135		9)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClNO <sub>2</sub>				-26.6°
L-(+)-α-Brompropionamid	(12)	34	109-110		9,10)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrNO				-34.4°
L-(+)-α-Brompropion-p-toluidid	(13)	38	128-129		10,11)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> BrNO				-31.5°
L-(+)-α-Brompropion-p-anisidid	(14)	30	123-124		11)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub>				-36.8°
L-(+)-α-Brom-4-fluorpropionamid	(15)	50	113-115			C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrFNO	(246.1)	5.69	5.93	-31.2°
L-(+)-α-Brom-4'-chlorpropionamid	(16)	52	135-136			C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrClNO	(262.5)	5.33	5.42	-33.7°
L-(+)-α,4'-Dibrompropionamid	(17)	47	147-148			C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> NO	(307.0)	4.56	4.59	-31.1°
L-(+)-α-Brom-4'-jodpropionamid	(18)	45	165-166			C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrJNO	(354.0)	3.95	4.00	-30.7°
L-(+)-α-Brom-4'-cyanpropionamid	(19)	51	145-146			C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>2</sub> O	(253.1)	11.06	10.95	-45.8°
L-(+)-4-(Athyoxycarbonyl)-α-brompropionamid	(20)	35	110-111			C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>3</sub>	(300.2)	4.67	4.82	-36.4°
L-(+)-α-Brom-4'-nitropropionamid	(21)	45	141-142		9,12)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(197.7)	7.09	7.13	-34.5°
L-(+)-α-Chlorpropion-m-toluidid	(22)	22	90-91			C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO				-26.5°
L-(+)-α-Chlorpropion-p-anisidid	(23)	14	69-70		3)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>				-26.8°
L-(+)-α,3'-Dichlorpropionamid	(24)	23	70		5)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NO				-23.7°
L-(+)-3'-Brom-α-chlorpropionamid	(25)	21	79-80			C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrClNO	(262.5)	5.33	5.46	-19.6°
L-(+)-α-Chlor-3'-nitropropionamid	(26)	20	100		9)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClNO <sub>2</sub>				-19.9°
L-(+)-α,3'-Dibrompropionamid	(27)	41	99-100			C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> NO	(307.0)	4.56	4.70	-26.5°
L-(+)-α,3'-Nitropropionamid	(28)	45	118		9)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>				-26.4°
L-(+)-α-Chlorpropion-σ-toluidid	(29)	19	112-113		12)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO				-19.6°
L-(+)-α,2'-Dichlorpropionamid	(30)	18	62-63		3,13)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NO				-13.3°
L-(+)-α-Brompropion-σ-toluidid	(31)	38	132-133		5,6)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> BrNO				-11.2°
L-(+)-α-Brom-2-chlorpropionamid	(32)	40	102-103		10,12)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> BrClNO	(262.5)	5.33	5.35	-9.3°
L-(+)-α-Chlor-N-methylpropionamid	(33)	18	48-49		14)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO				-93.4°
D-(+)-α-Chlor-N-phenylpropionamid	(34)	17	102-103		15)	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClNO				+54.7°

a) Bezogen auf eingetrocknetes Alanin für 1-32, auf Milchsäure für 33 und 34.

b) Analysen wurden nur ausgeführt, wenn auch das Racemat unbekannt war.

c) Sdp. 112°C/8 Torr.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heitzisch nach *Kofler* bestimmt, die optischen Drehungen mit einem Polarimeter 141 von Perkin-Elmer (Konz. 1–2% in Chloroform). Die N-Analysen wurden vom Mikroanalytischen Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn, ausgeführt. Von allen Verbindungen wurden Massenspektren aufgenommen (CH-4 von Varian-Atlas GmbH oder MS-9 von AEI), die jeweils die richtigen Molekül-Ionen als Ionen größter Masse anzeigten.

*Ausgangssäuren:* *L*-(-)- $\alpha$ -Chlorpropionsäure:  $[\alpha]_D^{20} = -14.2^\circ$  (unverd.); Lit.<sup>16)</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -14.6^\circ$  (unverd.).

*L*-(-)- $\alpha$ -Brompropionsäure:  $[\alpha]_D^{20} = -23.8^\circ$  (unverd.); nach Destillation (Sdp.  $93^\circ\text{C}/10$  Torr):  $[\alpha]_D^{20} = -21.2^\circ$  (unverd.); Lit.<sup>16)</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -27.2^\circ$  (unverd.).

### $\alpha$ -Halogenpropionanilide (Tab.)

Im allgemeinen wurden die  $\alpha$ -Halogenpropionsäuren und ihre Chloride zur Synthese der Anilide sofort nach ihrer Darstellung und ohne Destillation weiter eingesetzt, um die beschriebene<sup>16)</sup> Racemisierung zu vermeiden, obwohl Kontrollversuche zeigten, daß die Endprodukte gleiche optische Drehungen aufwiesen, ob die rohen oder destillierten Säuren verwendet wurden.

Die Ausbeute an  $\alpha$ -Chlorpropionylchlorid, erhalten aus Milchsäure mit  $\text{SOCl}_2$ , läßt sich gegenüber der Lit.<sup>19)</sup> (10%) auf 23% erhöhen, wenn der Reaktionsansatz zur Destillation sehr schnell erhitzt wird, nicht wie angegeben, allmählich.

Zur Darstellung der Anilide wurden zu einer eisgekühlten Lösung von 0.1 mol  $\alpha$ -Halogenpropionylchlorid in 100 ml getrocknetem Benzol 0.12 mol des entsprechenden Anilins, gelöst in 100 ml trockenem Benzol, gegeben. Dann erwärmte man unter Rückflußkühlung solange auf dem Wasserbad (einige Stunden), bis die HCl-Entwicklung aufhörte. Schließlich wurde die Lösung filtriert, gut mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über Calciumchlorid i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Petroläther ( $60\text{--}80^\circ\text{C}$ ) oder wäbr. Äthanol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert.