

- [6] *H. Audier, A. Diara, M. Durazo, M. Fétizon, P. Foy & W. Vetter*, Bull. Soc. chim. France 1963, 2827.
- [7] *C. Tamura, G. A. Sim, J. A. D. Jeffreys, P. Bladon & G. Ferguson*, Chem. Commun. 1965, 485.
- [8] *C. Mayer, W. Trueb, J. Wilson & C. H. Eugster*, Helv. 51, 661 (1968).
- [9] *C. L. Green, C. Mayer & C. H. Eugster*, Helv. 52, 673 (1969).
- [10] *Ch. Poupal, B. Rodriguez, H.-P. Husson, P. Potier & M.-M. Janot*, C.r. hebd. Séances Acad. Sci. [C] 269, 335 (1969).
- [11] *E. Schlittler & J. Hohl*, Helv. 35, 29 (1952).

160. Über die Stereochemie der Hydrogenolyse von N-Benzyl-Bindungen I. Die Hydrogenolyse von Derivaten der 2-Amino-2-phenyl-propionsäure

von **H. Dahn, J. A. Garbarino** und **C. O'Murchu**¹⁾

Institut de Chimie Organique de l'Université, Lausanne

Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet

(26. VI. 70)

Summary. The stereochemistry of the hydrogenolysis of benzyl-N bonds was studied using *S*(+)-2-dimethylamino-2-phenyl-propionic acid (I) and its derivatives, and *R*(-)-2-anilino-2-phenyl-propionic acid (II). The configuration of I was confirmed, that of II established by ORD. measurements, after transformation of the phenyl into cyclohexyl groups. On a palladium catalyst the hydrogenolysis of I, its methyl and ethyl esters and its amide proceeded with 72 to 99% inversion of configuration, that of II with at least 66% inversion. The ester of the quaternary ammonium derivative of I gave as much inversion as retention (= racemisation).

Die katalytische Hydrogenolyse von Benzylderivaten, eine Reaktion von präparativer Bedeutung, ist in bezug auf ihren Mechanismus noch nicht genau bekannt. Die Arbeitsgruppen von *Bonner* und *Mitsui* haben ihre Stereochemie untersucht und festgestellt, dass optisch aktive benzylartige Gruppen, die an Sauerstoff gebunden sind, an Nickel-Katalysatoren unter Retention der Konfiguration abgespalten werden [2] [3] [4], an Palladium dagegen unter überwiegender Inversion [4] [5]. Die Gründe für diesen Unterschied sind nicht genau bekannt; es kann sich um unterschiedliche Adsorption handeln [4] [5] [6]. Leichter spaltbare Verbindungen wie substituierte Benzylhalogenide [7] liefern racemisierte Hydrogenolysenprodukte; dies gilt auch für S-Benzylverbindungen [8], vielleicht infolge von Katalysatorvergiftung.

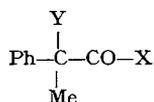
In diesem Zusammenhang wäre es interessant, das stereochemische Verhalten von N-Benzylverbindungen zu kennen. *Bonner & Zderic* [3] sowie *Mitsui & Sato* [9] erzielten mit 2-Amino-2-phenyl-propionsäure-äthylester [10] nur bei hoher Temperatur eine Hydrogenolyse der C-N-Bindung, neben Hydrierung des Benzolringes; mit Pd wurde überwiegend Racemisierung beobachtet [9]. Für 2-Anilino-2-phenyl-propionsäure und ihren Methylester wurde an Pd-Katalysatoren überwiegend Retention vermutet [9], was im Gegensatz zu der Hydrogenolyse von O-Benzylverbindungen steht.

¹⁾ Aus den Dissertationen *J. A. Garbarino*, Lausanne 1966, und *C. O'Murchu*, Lausanne 1967. Vorläufige Mitteilung s. [1].

Gestützt auf unsere früheren Untersuchungen [11] über die Hydrogenolyse von Benzylaminen haben wir die Frage nach der Stereochemie dieser Reaktion aufgenommen. Wir haben uns hierzu der Erfahrung bedient, dass die Leichtigkeit der Hydrogenolyse in der Reihe primäres < sekundäres < tertiäres Amin < quaternäre Ammoniumverbindung zunimmt [11] [12], dass Anilinogruppen leicht abgespalten werden und dass α -ständige Carboxyl- und Estergruppen die Reaktion weiterhin erleichtern. Daher haben wir als Substrate 2-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäure (I) und 2-Anilino-2-phenyl-propionsäure (II) sowie Derivate von beiden gewählt. Erwartungsgemäss lassen sich beide Verbindungen an Pd-Katalysatoren glatt bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck zu Hydratropasäure (III) und Dimethylamin bzw. Anilin spalten. Versuche mit optisch aktivem I und II ergaben optisch aktives III.

Zur Herstellung des stereochemischen Zusammenhanges musste die Chiralität der beteiligten Produkte bekannt sein. Das Reaktionsprodukt III besitzt die Konfiguration $S(+)$ [13] [14]. Für $(+)$ -I wurde von *Cram et al.* [15] auf Grund einer Verschiebungsreihe (*Freudenbergsches* Prinzip [16]) die S -Konfiguration angegeben. Diese Korrelation beruht indessen nur auf 4 übereinstimmenden Gliedern, weshalb wir sie durch Erweiterung zu stützen gesucht haben. In Tabelle 1 sind die molekularen Drehungswerte einer Reihe von Derivaten von I mit denjenigen der entsprechenden Atrolactinsäure-derivate IV zusammengestellt. $(-)$ -Atrolactinsäure besitzt die R -Konfiguration [17]; da in der Reihe von $(+)$ -I die Verschiebung der Drehungswerte in entgegengesetzter Richtung verläuft wie in der Reihe von $R(-)$ -IV, muss $(+)$ -I die S -Konfiguration besitzen.

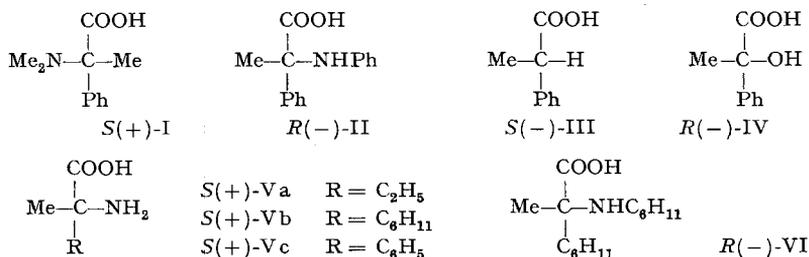
Tabelle 1. Vergleich der molekularen Drehungswerte der Derivate von $R(-)$ -Atrolactinsäure (IV) und $(+)$ -2-Amino-2-phenyl-propionsäure (Vc)



X	Y		Derivate von	
			$R(-)$ -IV ($[\phi]_{578}$)	Vc ($[\phi]_{589}$)
OH	OMe	NMe ₂	- 94	+174
OH	OH	NH ₂	- 86	+118
OEt	O-Bz	NH-Bz	- 67	- 75
OEt	OH	NH ₂	- 59	+ 59
OEt	O-Ac	NH-Ac	- 40	+ 39,5
OMe	OH	NH ₂	- 29	+ 13
NH ₂	OH	NH ₂	+ 9	+ 11
OMe	OMe	NMe ₂	+100	- 78

Diese Zuordnung ist in Einklang mit den Resultaten einer ORD.-Messung: Der linksdrehende Methylester von $(+)$ -I zeigt einen negativen *Cotton*-Effekt mit einem Maximum bei 245 nm. *Kuhn & Biller* [18] haben gezeigt, dass der analoge $R(+)$ -O-Methyl-atrolactinsäure-methylester einen positiven *Cotton*-Effekt mit einem Maximum bei 245 nm aufweist, was für $(+)$ -I die S -Konfiguration bestätigt.

Schliesslich haben wir die Hydrierung des Benzolkerns zur Bestätigung der Konfiguration herangezogen. Mit Pt-Katalysator wird (+)-2-Amino-2-phenylpropionsäure und ihr (+)-Äthylester in (+)-2-Amino-2-cyclohexyl-propionsäure bzw. ihren Äthylester von gleicher Chiralität verwandelt. Diese Verbindungen enthalten an Stelle des Phenylchromophors eine Alkylgruppe (Vb, R=Cyclohexyl) und lassen sich mit (+)-Isovalin (Va, R=C₂H₅) vergleichen, für das *Yamada et al.* [19] kürzlich die S-Konfiguration bewiesen haben. Ein Vergleich der ORD.-Kurven zeigt für (+)-Vb wie für S(+)-Va [20] einfach positive Kurven, in Übereinstimmung mit der vorgeschlagenen S-Konfiguration für (+)-Vb und damit auch (+)-I²⁾.



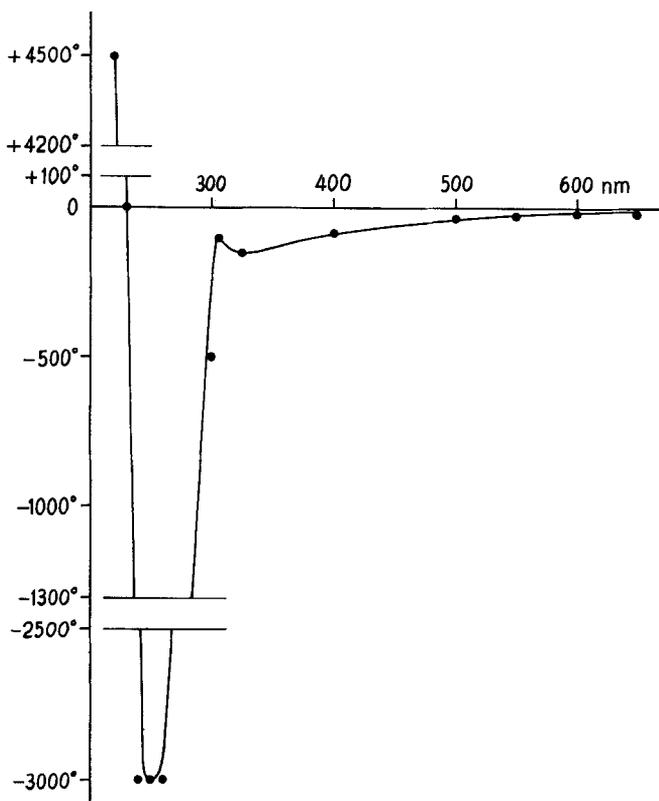
Während die konfigurative Zuordnung der von uns verwendeten Derivate von I durch direkte Umsetzung gegeben ist, macht die Anilinoverbindung II eine Ausnahme. Da alle Synthesen das Asymmetriezentrum betreffen und da mit der Einführung eines relativ starken Chromophors die Reihenfolge der optischen Gewichte der beteiligten Gruppen verändert wird, war eine eigene Konfigurationsbestimmung erforderlich. Hierzu wurden in (-)-2-Anilino-2-phenyl-propionsäure((-)-II), die aus dem Racemat mittels Chinin erhalten worden war, beide Benzolkerne mittels PtO₂ in Eisessig perhydriert. Die in 28% Ausbeute erhaltene (-)-2-Cyclohexylamino-2-cyclohexyl-propionsäure (VI) unterscheidet sich von Vb nur durch die optisch bedeutungslose Alkylierung am Stickstoff. Der Vergleich der ORD.-Kurven von S(+)-Vb und von (-)-VI ergibt entgegengesetzte Konfigurationen. (-)-VI besitzt also R-Konfiguration und (-)-II ebenso.

R(-)-2-Anilino-2-phenyl-propionsäure (II) zeigt eine ORD.-Kurve mit zwei Cotton-Effekten, von denen der längerwellige von ca. 300 nm der UV.-Absorption der Anilino-Gruppe zuzuschreiben ist. Der Wert $\alpha = 0$ wird infolge der Nähe der zweiten Cottonbande nicht erreicht. Diese letztere ist viel stärker und erreicht $\alpha = 0$ bei $\lambda = 230$ nm; sie ist auf die Phenylgruppe zurückzuführen (s. Fig.).

Hydrogenolysen: Die S-(+)-Dimethylaminosäure I lieferte mit Pd-C in Alkohol in 82% Ausbeute S(+)-Hydratropasäure, deren optische Drehung nach Destillation einer optischen Reinheit von 82% bzw. 72% entsprach (je nach den zu Grunde gelegten Literaturwerten [23] [24]). Zur besseren Charakterisierung wurde das Produkt in das bekannte Amid verwandelt und mehrfach umkristallisiert. Dieses zeigte $[\alpha]_D^{24} = +58,3^\circ \pm 1,6^\circ$ (in Chloroform), d.h. 98% optische Reinheit bezogen auf neuere, zuverlässige Drehwerte [25]. Da die spezifische Drehung durch chemische

²⁾ Weitere Bestätigungen der S-Konfiguration von (+)-I finden sich in einer von *Yamada et al.* angegebenen Nitren-Insertionsreaktion [21] sowie in einer nach Abschluss der vorliegenden Arbeit publizierten chemischen Korrelation mit R(-)-Isovalin (Va) [22].

Reinigungsoperationen normalerweise nicht zunimmt, schliessen wir, dass die zuerst erhaltene Hydratropasäure nicht rein war und dass die Hydrogenolyse von *S*(+)-I zu



Rotationsdispersionskurve von *R*(-)-2-Anilino-2-phenyl-propionsäure (II) in Methanol

S(+)-III ohne Racemisierung verlief; wie ein Blick auf die Formeln zeigt, handelt es sich um Inversion der Konfiguration³⁾.

Der linksdrehende Methylester von *S*(-)-I ergab *S*(+)-Hydratropasäure-methylester unter 72% Inversion und 28% Retention; der *S*(+)-Äthylester von I zeigte 79% Inversion, das *S*(+)-Amid 84% Inversion.

Das quaternäre *S*(+)-Ammoniumsalz, aus dem Methylester von I durch Methylierung erhalten, wurde an Pd-C-Katalysator besonders rasch hydrogenolysiert; der erhaltene Hydratropasäure-äthylester war racemisiert.

R(-)-2-Anilino-2-phenyl-propionsäure (II) von $[\alpha]_D^{20} = -29,77^\circ$ lieferte bei der Hydrogenolyse Hydratropasäure, die zur Reinigung in das Amid verwandelt wurde, das noch 31% optische Reinheit zeigte. Nimmt man für das Ausgangsmaterial 100% optische Reinheit an, so ergibt sich, dass die Hydrogenolyse mit mindestens 66% Inversion (und 34% Retention) verlaufen ist. Da II jedoch nicht bis zur Konstanz der

³⁾ Die Beibehaltung der gleichen Chiralitätsbezeichnung trotz Inversion ist auf den konventionellen Charakter der *Cahn-Ingold-Prelog*'schen Nomenklatur zurückzuführen.

Drehung gereinigt werden konnte, ist anzunehmen, dass der Anteil der Inversion entsprechend höher war.

Tabelle 2. *Hydrogenolysen von Derivaten der 2-Amino-2-phenyl-propionsäure (Vc) (Pd-C in Alkohol)*

$$\begin{array}{ccc} \text{X} & & \text{H} \\ | & & | \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{CO}-\text{Y} & \longrightarrow & \text{Ph}-\text{C}-\text{CO}-\text{Y} \\ | & & | \\ \text{Me} & & \text{Me} \end{array}$$

X	Y	Opt. Reinheit	Stereo- spezifität
NH ₂	OH	–	–
NH ₂	OMe	–	–
NH-CHO	OH	–	–
NH-COCH ₃	OEt	–	–
NMe ₂	OH	98%	99% Inversion
NMe ₂	OMe	45%	72% Inversion
NMe ₂	OEt	59%	79% Inversion
NMe ₂	NH ₂	67%	84% Inversion
NMe ₃ ⁺	OMe	0%	50% Inversion
NHPh	OH	>31%	>66% Inversion

In Übereinstimmung mit anderen Benzylverbindungen zeigen also die untersuchten N-Benzyl-derivate (Tab. 2) bei der Hydrogenolyse an Pd-Katalysator Inversion der Konfiguration, die von meist geringerer Retention begleitet sein kann.

Wir danken Herrn Dr. *F. Burkhardt, F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, für die Aufnahme von ORD-Kurven. *J.A.G.* und *C.O'M.* danken der *Eidgenössischen Stipendienkommission für ausländische Studierende* für gewährte Stipendien.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind korrigiert. Mikroanalysen: Dr. *K. Eder*, Mikroanalytisches Laboratorium der Ecole de Chimie, Université de Genève. UV.-Spektren: *Zeiss* RPQ 20 A; IR.-Spektren: *Beckman* IR 5; NMR.-Spektren: *Varian* A-60 A.

RS-2-Formylamino-2-phenyl-propionsäure-methylester. Eine Lösung von 3,9 g (20 mMol) 2-Formylamino-2-phenyl-propionsäure [15] in 60 ml Äthanol wurde mit einer ätherischen Diazomethanlösung (aus 10 g Nitrosomethylharnstoff) 1 h stehengelassen. Die Lösungsmittel wurden abgedampft und der Rückstand aus Benzol-Ligroin umkristallisiert: 3,89 g (94% d. Th.). Smp. 87°⁴). IR.-Spektrum (CHCl₃): 3380; 1690; 1490 cm⁻¹ (Amid); 1730 cm⁻¹ (Ester).

C₁₁H₁₃NO₂ (207,2) Ber. C 63,75 H 6,34 N 6,76% Gef. C 63,88 H 6,38 N 6,85%

N-Carboxy-2-amino-2-phenyl-propionsäureanhydrid. Eine Lösung von 0,83 g (5,0 mMol) 2-Amino-2-phenyl-propionsäure (*RS-Vc*) [26] in 3,75 ml 1,33N NaOH wurde bei 0° mit 1,0 g (6 mMol) Benzoxycarbonylchlorid und 1,5 ml 4N NaOH versetzt. Nach 1 h wurde mit 2 ml Äther extrahiert, die wässrige Phase angesäuert und mit Essigester extrahiert; die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft, der Rückstand aus Äther-Petroläther kristallisiert. 0,3 g des erhaltenen unreinen Benzoxycarbonylderivates wurden mit 0,2 ml Thionylchlorid in 5 ml Benzol 2¹/₂ h unter Rückfluss gekocht, dann wurde eingedampft; der Rückstand kristallisiert aus Benzol-Petroläther: 0,16 g (51%), Smp. 84–85°. IR. (KBr): 3330; 1285 cm⁻¹ (NH-CO); 1865; 1750 cm⁻¹ (Anhydrid).

C₁₀H₉NO₃ (191,2) Ber. C 62,82 H 4,75 N 7,33% Gef. C 63,12 H 4,90 N 7,71%

⁴) Der Smp. der optisch aktiven Verbindung liegt bei 112° [3].

RS-2-Amino-2-phenyl-propionamid wurde aus dem Hydrochlorid [27] in üblicher Weise hergestellt und aus Chloroform-Petroläther (1:2) umkristallisiert. Smp. 113–115°. IR. (KBr): 3450; 3380 cm^{-1} (NH); 1670 cm^{-1} (Amid I).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (164,2) Ber. C 65,83 H 7,37 N 17,06% Gef. C 66,00 H 7,45 N 17,01%

Die gleiche Verbindung wurde auch aus 2-Amino-2-phenyl-propionsäureäthylester [15] [28] mit Ammoniak hergestellt.

S(+)-2-Amino-2-phenyl-propionamid. 2,20 g (13,4 mMol) rac. Verbindung wurden mit 2,01 g (13,4 mMol) *R(+)*-Weinsäure in 180 ml 80-proz. Aceton 1 h unter Rückfluss gekocht. Nach Stehen über Nacht bei 0° wurde filtriert; nach Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel 1,0 g (48%) vom Smp. 228–230°; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +69,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ($c = 1,03$ in Wasser). IR. (KBr): 1690 cm^{-1} (Amid I); 1660 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$ (314,3) Ber. C 49,67 H 5,78 N 8,91% Gef. C 49,83 H 5,79 N 9,11%

0,435 g (+)-Tartrat wurden mit 15 ml *N* NaOH zersetzt und mit Chloroform extrahiert. Aus Chloroform-Äther kristallisierten 0,11 g (48%) *S*-Amid vom Smp. 115–116°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6,7^\circ \pm 1,1^\circ$ ($c = 1,08$ in Äthanol). IR.-Spektrum identisch mit demjenigen des Racemats.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (164,2) Ber. C 65,83 H 7,37 N 17,06% Gef. C 66,07 H 7,37 N 17,03%

S(+)-2-Acetamino-2-phenyl-propionsäure-äthylester. Eine Lösung von 0,58 g (3 mMol) *S(+)-2*-Amino-2-phenyl-propionsäure-äthylester [15] [28] in 10 ml Äther wurde mit 0,61 g Acetanhydrid $1\frac{1}{2}$ h unter Rückfluss gekocht, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äther-Petroläther kristallisiert: 0,41 g (59%) vom Smp. 95–97°. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +16,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,78$ in Äthanol). IR. (CHCl_3): 3425; 1680 cm^{-1} (Amid); 1730 cm^{-1} (Ester) (das IR.-Spektrum ist mit demjenigen des Racemats identisch; dieses zeigt Smp. 77–78°; Lit. [29]: Smp. 76–78°).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (235,3) Ber. C 66,36 H 7,28 N 5,96% Gef. C 66,38 H 7,30 N 6,04%

S(-)-2-Benzamino-2-phenyl-propionsäure-äthylester. Eine Lösung von 0,77 g (4 mMol) *S(+)-2*-Amino-2-phenyl-propionsäure-äthylester [15] [28] in 0,4 ml Pyridin wurden bei 0° langsam mit 0,62 g (4,4 mMol) Benzoylchlorid versetzt, 4 h bei 20° stehengelassen und 5 min mit 10 ml Wasser geheizt. Nach Stehen über Nacht bei 0° wurde abfiltriert und dreimal aus Äther-Petroläther (1:3) umkristallisiert: 0,23 g (19%) vom Smp. 53–55°. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -25,3^\circ \pm 0,8^\circ$ ($c = 1,18$ in Äthanol); $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +2,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,96$ in Chloroform). IR. (CHCl_3): 3390 cm^{-1} (NH); 1725 cm^{-1} (Ester); 1660 cm^{-1} (Amid I); 1580 cm^{-1} (Amid II). Das opt. inaktive Produkt wurde mit 77% Ausbeute erhalten; es zeigt ein identisches IR.-Spektrum, jedoch Smp. 84–85°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (297,4) Ber. C 72,69 H 6,44 N 4,71% Gef. C 72,87 H 6,49 N 4,78%

RS-2-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäure-äthylester. 13,46 g (63,3 mMol) 2-Chlor-2-phenyl-propionsäure-äthylester [8] in 30 ml abs. Äther wurden bei 0° langsam mit 170 ml einer 10-proz. Lösung von Dimethylamin in Äther (ca. 270 mMol) versetzt. Nach 6 h Rühren bei 0° wurde filtriert, das Filtrat mit 2*N* HCl extrahiert, die wässrige Phase alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert, der Äther gewaschen, getrocknet und abgedampft und der Rückstand destilliert: 5,74 g (41%) vom Sdp. 133–134°/12 Torr. $n_{\text{D}}^{23} = 1,4948$. IR. (CHCl_3): 2900, 2850, 2800 cm^{-1} (NCH_3); 1740 cm^{-1} (C=O). NMR. (CCl_4) (δ): 1,25 ppm, Triplett ($J = 7,33$), 3 H (CH_2CH_3); 1,55 ppm, Singulett, 3H (CH_3); 2,27 ppm, Singulett, 6H (NCH_3); 4,21 ppm, Quartett ($J = 7,33$), 2H (CH_2); 7,42 ppm, Multipllett, 5H (Phenyl).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (221,3) Ber. C 70,55 H 8,65 N 6,33% Gef. C 70,73 H 8,68 N 6,46%

Die Verbindung konnte auch mit 73% Ausbeute aus *RS*-I mit Diazoäthan hergestellt werden.

Chlorhydrat: Smp. 157–159°. IR. (KBr): 2800–2200 cm^{-1} (NH⁺); 1725 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ (257,8) Ber. C 60,71 H 7,97 N 5,59% Gef. C 60,65 H 7,82 N 5,43%

S(+)-2-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäure-äthylester. Eine Lösung von 1,20 g (6,22 mMol) *S(+)-2*-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäure (*S(+)*-I, opt. Reinheit 96,3%) [15] in 90 ml abs. Alkohol wurde mit einer ätherischen Lösung von Diazoäthan (aus 8 g Nitrosoäthylharnstoff) [30] versetzt, nach 1 h Stehen eingedampft und der Rückstand destilliert: 1,1 g (80%) vom Sdp. 130

bis 131°/12 Torr. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +11,7^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ($c = 1,99$ in Äthanol); $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -14,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ ($c = 2,015$ in CHCl_3). IR. und NMR.: identisch mit den Spektren der *RS*-Verbindung (s. o.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (221,3) Ber. C 70,55 H 8,65 N 6,33% Gef. C 70,68 H 8,68 N 6,50%

S(-)-2-Dimethylamino-2-phenyl-propionamid. Eine Lösung von 0,705 g (4,30 mMol) *S(+)-2-Amino-2-phenyl-propionamid* und 0,74 ml 38-proz. Formalinlösung (9,5 mMol CH_2O) in 15 ml Äthanol wurden mit 0,55 g 10-proz. Pd-C-Katalysator hydriert; H_2 -Aufnahme 253 ml (21°, 722 Torr) = 115%. Nach Filtrieren und Eindampfen wurde der Rückstand aus CCl_4 -Petroläther umkristallisiert: 0,70 g (85%) vom Smp. 85–92°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$; $[\alpha]_{578}^{25} = -5,2^{\circ}$; $[\alpha]_{546}^{25} = -7,9^{\circ}$; $[\alpha]_{436}^{25} = -29,5^{\circ}$; $[\alpha]_{365}^{25} = -91,5^{\circ}$ ($c = 1,00$ in Alkohol). IR. (KBr): 3450, 3260–3030 cm^{-1} (NH); 1675 cm^{-1} (Amid I); 1600 cm^{-1} (Amid II). NMR. (CCl_4): 1,51 ppm, Singulett, 3H (CH_3); 2,21 ppm, Singulett, 6H (N- CH_3); 6,66–7,08 ppm, breite Bande, verschwindet bei Zusatz von D_2O (NH₂); 7,1–7,8 ppm, Multipllett, ca. 5H (Phenyl).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (192,3) Ber. C 68,62 H 8,33 N 14,57% Gef. C 68,72 H 8,50 N 14,55%

RS-2-Trimethylammonio-2-phenyl-propionsäure-methylester-jodid. 1 g (4,8 mMol) *RS-2-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäure-methylester* [15] und 1 g Methyljodid in 6 ml abs. Alkohol wurden über Nacht bei 0° stehengelassen; 1,51 g (90%), nach Umkristallisieren aus Alkohol Smp. 200° (Zers.). IR. (KBr): 1725 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{INO}_2$ (349,2) Ber. C 44,71 H 5,78 N 4,01% Gef. C 44,61 H 5,59 N 3,92%

S(+)-2-Trimethylammonio-2-phenyl-propionsäure-methylester-jodid wurde analog der *RS*-Verbindung aus dem *S(-)*-Methylester von I [15] hergestellt; Smp. 160–161° (Zers.). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 59,8^{\circ} \pm 0,9^{\circ}$ (1,03 in Wasser).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{INO}_2$ (349,2) Ber. C 44,71 H 5,78 N 4,01% Gef. C 44,84 H 5,86 N 4,04%

S(+)-2-Amino-2-cyclohexyl-propionsäure (*S(+)-Vb*). 1,15 g (7,00 mMol) *S(+)-2-Amino-2-phenyl-propionsäure* (*S(+)-Vc*, opt. Reinheit: 93%) [10] wurden mit 0,15 g PtO_2 in 20 ml Eisessig + 5 ml Wasser hydriert. Nach 50 h war die H-Aufnahme mit 580 ml (20°, 717 Torr) entspr. 109% beendet. Nach Filtrieren und Eindampfen wurde der Rückstand in 3 ml 4N HCl gelöst, mit Äther extrahiert und die wässrige Phase abgedampft; der Rückstand wurde in 15 ml Alkohol gelöst und mit 1,5 ml Pyridin bei 0° stehengelassen: 0,33 g (27%); nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser Smp. 326° (Zers.). IR. (KBr): 3030–2500, 2080, 1525 cm^{-1} (NH_3^+); 1605 cm^{-1} (COO^-). UV.: bis 215 nm transparent. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10,85 \pm 1,0^{\circ}$ ($c = 1,00$ in HCl 5N). $[\alpha]_{700} = 7,5^{\circ}$; $[\alpha]_{600} = +10,3^{\circ}$; $[\alpha]_{500} = +15,3^{\circ}$; $[\alpha]_{400} = +28,8^{\circ}$; $[\alpha]_{340} = +47^{\circ}$; $[\alpha]_{300} = +78^{\circ}$; $[\alpha]_{260} = +155^{\circ}$; $[\alpha]_{240} = +300^{\circ}$ ($c = 1,356$ in 5N HCl, 20°). Chlorhydrat: $[\alpha]_{\text{D}} = +8,5^{\circ} \pm 1,0^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = +9,3^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = +10,4^{\circ}$; $[\alpha]_{436} = +18,3^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = +31,2^{\circ}$ ($c = 1,01$ in Alkohol bei 25°).

RS-2-Anilino-2-phenyl-propionsäure (*RS-II*)⁵⁾. 1,85 g (10 mMol) 2-Chlor-2-phenyl-propionsäure [31] und 1,86 ml Anilin (20 mMol) wurden in 20 ml Benzol 2 h unter Rückfluss gekocht; ein rasch entstandener Niederschlag ging langsam in Lösung, worauf Anilin-HCl ausfiel. Das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen und eingengt: es kristallisierten 0,85 g (46%); nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 152–153°. IR.-Spektrum (KBr): 3030–2250 cm^{-1} (NH_2^+); 1630 cm^{-1} (COO^-).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ Ber. C 74,53 H 6,09 N 5,87% Äqu.-Gew. 241,3
Gef. „ 74,66 „ 6,27 „ 5,81% „ 242

R(-)-2-Anilino-2-phenyl-propionsäure (*R(-)-II*)⁵⁾. 3,37 g (14,0 mMol) *RS-II* in 35 ml Methanol wurden mit 5,04 g (14,0 mMol) Chinin in 35 ml Methanol versetzt; nach Kristallisationsbeginn wurden noch 35 ml Methanol zugegeben. Nach 30 Min. Stehen bei 0° wurde das Chininsalz abfiltriert und dreimal aus Methanol umkristallisiert: 1,69 g (40%) vom Smp. 210–211° (Zers.): $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -127^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,00$ in CHCl_3). Lit. [9]: Smp. 200°; $[\alpha]_{\text{D}}^6 = -89,0$ ($c = 1,07$ in CHCl_3).

$\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ (565,7) Ber. C 74,04 H 6,95 N 7,61% Gef. C 74,31 H 6,95 N 7,43%

Das Chininsalz wurde durch Verteilen zwischen 1N NaOH und Äther zersetzt und die wässrige Phase angesäuert und mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wurde eingengt und mit Petroläther versetzt: 0,46 g (67%) *R(-)-II* vom Smp. 146–147°; $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -29,0^{\circ} \pm 2,0^{\circ}$ ($c = 0,50$ in CHCl_3). Lit. [9]: Smp. 147–148°; $[\alpha]_{\text{D}}^8 = 50,0^{\circ}$ ($c = 5,0$ in 99-proz. Alkohol). $[\alpha]_{650} = -21^{\circ}$; $[\alpha]_{600} = -26^{\circ}$; $[\alpha]_{550} = -32^{\circ}$; $[\alpha]_{500} = -42^{\circ}$; $[\alpha]_{400} = -85^{\circ}$; $[\alpha]_{324} = -157^{\circ}$; $[\alpha]_{306} = -100^{\circ}$;

⁵⁾ Versuch von *R. Mauli*.

$[\alpha]_{300} = -500^\circ$; $[\alpha]_{260-240} = -3000^\circ$; $[\alpha]_{230} = 0^\circ$; $[\alpha]_{220} = +4500^\circ$ ($c = 0,9$ in Methanol bei 25°). IR.-Spektrum: identisch mit RS-II. UV.-Spektrum: Maxima bei 293,5 und 247,6 nm. NMR.-Spektrum (CF_3COOH): 2,21 ppm, Singulett, 3H (CH_3); 6,8–8,0 ppm, Multiplet, 11H (2 Phenyl + NH).

R(-)-2-Cyclohexylamino-2-cyclohexyl-propionsäure (*R(-)-VI*). 0,32 g (1,50 mMol) *R(-)-II* wurden mit 50 mg PtO_2 in 3 ml Essigsäure + 0,5 ml Wasser hydriert. Ca. 50% der berechneten H_2 -Menge wurden in $1\frac{1}{2}$ h aufgenommen (Anilino-Gruppe), der Rest in 4 Tagen nach nochmaliger Zugabe von 50 mg PtO_2 . Nach Aufnahme von insgesamt 270 ml H_2 (20° , 715 Torr) entspr. 119% wurde unterbrochen, filtriert und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Äthanol-Wasser: 0,10 g (28%) vom Smp. 249° . Das UV.-Spektrum war frei von Aromaten-Absorption. $[\alpha]_{\text{D}} = -4,00^\circ \pm 0,2^\circ$; $[\alpha]_{578} = -4,35^\circ$; $[\alpha]_{546} = -5,06^\circ$; $[\alpha]_{486} = -8,53^\circ$; $[\alpha]_{365} = -12,6^\circ$ ($c = 1,125$ in Alkohol bei 25°).

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (253,4) Ber. C 71,10 H 10,67 N 5,52% Gef. C 71,12 H 10,78 N 5,49%

Hydrogenolysen

S(+)-2-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäure (*S(+)-I*). 2,60 g *S(+)-I* wurden in 480 ml Feinsprit mit 0,84 g 10-proz. Pd-C bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach 2 h war die H_2 -Aufnahme mit 404 ml (23° , 710 Torr) entspr. 114% beendet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand zwischen Äther und 2N HCl verteilt, die ätherische Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand destilliert: 1,40 g (69%) *S(+)-III* vom Sdp. $90^\circ/0,04$ Torr. $n_{\text{D}}^{20} = 1,5222$. IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von authentischer Hydratropasäure. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +66,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 3,19$ in Äthanol). Lit.: *S(+)-Hydratropasäure*: $n_{\text{D}}^{24} = 1,5210$ [23] [32] [33]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +81,1^\circ$ ($c = 3,11$ in Äthanol) [33].

0,5 g *S(+)-III* wurden 1 h mit 2,5 ml SOCl_2 erhitzt; der Überschuss wurde abgedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und bei 0° NH_3 in die Lösung eingeleitet: 0,19 g (39%) vom Smp. 99 bis 100° (aus Benzol-Petroläther). IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von authentischem Hydratropamid. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +58,3^\circ \pm 1,6^\circ$ ($c = 1,07$ in CHCl_3). Lit. [25]: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +59,5^\circ$ ($c = 1,07$ in CHCl_3).

S(-)-2-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäure-methylester. 2,07 g (-)-Methylester von *S(+)-I* [15] in 30 ml Feinsprit mit 0,60 g Pd-C; in 1 h Aufnahme von 111% H_2 . Aufarbeitung wie oben beschrieben: 1,03 g (63%) *S(-)-III*-Methylester vom Sdp. $99-99,5^\circ/11$ Torr. $n_{\text{D}}^{26} = 1,4988$. IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von authentischem Hydratropasäure-methylester. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +49,3 \pm 0,4^\circ$ ($c = 5,213$ in Äthanol). Lit. [3]: $n_{\text{D}}^{21,5} = 1,4978$; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +108,7^\circ$ ($c = 5,5$ in Äthanol).

S(+)-2-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäure-äthylester. 0,94 g Äthylester von *S(+)-I* (opt. Reinheit 96%) in 100 ml Feinsprit mit 0,26 g 10-proz. Pd-C hydriert; H_2 -Aufnahme in 100 min 115%. Aufarbeitung wie beschrieben: 0,50 g (59%) *III*-Äthylester vom Sdp. $110^\circ/12$ Torr. $n_{\text{D}}^{21} = 1,4920$. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +42,0^\circ \pm 0,3^\circ$ ($c = 3,0$ in Äther); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +39,8^\circ \pm 0,3^\circ$ ($c = 3,10$ in Äthanol). Lit. [34]: $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +53,6^\circ$ ($c = 6,7$ in Äthanol). IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von authentischem Hydratropasäure-äthylester. NMR.-Spektrum (CCl_4): 1,17 ppm, Triplett ($J = 7,33$), 3H (CH_2-CH_3); 1,51 ppm, Singulett, 3H (CH_3); 3,61 ppm, Quartett ($J = 7,33$), 1H (CH); 4,08 ppm, Quartett ($J = 7,33$), 2H (CH_2); 7,25 ppm, Singulett, 5H (Phenyl).

S(-)-2-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäureamid. 0,57 g *S(-)-Amid* von *I* (opt. Reinheit 100%) in 70 ml Feinsprit mit 0,185 g 10-proz. Pd-C hydriert; H_2 -Aufnahme in 3 h 105%. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus CHCl_3 -Petroläther umkristallisiert: 0,39 g (87%) vom Smp. $95-96^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +39,0^\circ \pm 0,04^\circ$ ($c = 2,71$ in CHCl_3) Lit. [13]: Hydratropamid: $[\alpha]_{\text{D}} = +58,3^\circ$ ($c = 2,73$ in CHCl_3).

S(+)-2-Trimethylammonio-2-phenyl-propionsäure-methylester. 1,54 g wurden in 350 ml Feinsprit mit 0,60 g 10-proz. Pd-C hydriert; H_2 -Aufnahme in 5 h 126%. Aufarbeitung wie beschrieben: 0,37 g (52%) vom Sdp. $101-102^\circ/12$ Torr. $n_{\text{D}}^{23} = 1,4980$. IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von authentischem Hydratropasäure-methylester. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +1,7^\circ \pm 0,4^\circ$ ($c = 2,9$ in Äthanol). Lit. [3]: $n_{\text{D}}^{21,5} = 1,4978$; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +108,7^\circ$ ($c = 5,5$ in Äthanol).

R(-)-2-Anilino-2-phenyl-propionsäure (*R(-)-II*)⁵. 241 mg *R(-)-II* (1,0 mMol) in 20 ml Feinsprit mit 100 mg 10-proz. Pd-C; H_2 -Aufnahme in 9 h 109%. Nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zwischen Äther und 2N HCl verteilt. Aus der wässrigen Phase konnte nach Benzoylieren Benzanilid isoliert werden. Die durch Abdampfen des Äthers er-

haltene unreine Hydratropasäure wurde wie oben durch Behandeln mit SOCl_2 , dann mit NH_3 ins Amid umgewandelt: Hydratropasäureamid vom Smp. 95–96° (aus Benzol-Petroläther). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8,9 \pm 0,3^\circ$ ($c = 0,89$ in Äthanol-Wasser 3:1). Lit. [8]: $[\alpha]_{\text{D}} = -28,5^\circ$ ($c = 0,81$ in 75-proz. Äthanol-Wasser).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Dahn & J. A. Garbarino*, Bull. Soc. vaud. Sci. nat. **70**, 27 (1968).
- [2] *W. A. Bonner, J. A. Zderic & G. A. Casaletto*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5086 (1952).
- [3] *W. A. Bonner & J. A. Zderic*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3218 (1956).
- [4] *S. Mitsui, K. Iijima & T. Masuko*, Nippon Kagaku Zasshi **84**, 833 (1963) [Chem. Abstr. **60**, 5369 (1964)]; *S. Mitsui, Y. Senda & K. Konno*, Chemistry & Ind. **1963**, 1354; *S. Mitsui & Y. Kudo*, *ibid.* **1965**, 381.
- [5] *A. M. Khan, F. J. McQuillan & I. Jardine*, Tetrahedron Letters **1966**, 2649; J. chem. Soc. (C) **1967**, 136.
- [6] *S. Mitsui & S. Imaizumi*, Bull. chem. Soc. Japan **36**, 855 (1963); *S. Mitsui, M. Fujimoto, Y. Nagahisa & T. Suhegawa*, Chemistry & Ind. **1969**, 241; *C. O'Murchu*, Tetrahedron Letters **1969**, 3231.
- [7] *S. Imaizumi*, Nippon Kagaku Zasshi **82**, 245 (1961) [Chem. Abstr. **57**, 9730 (1962)].
- [8] *W. A. Bonner*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1034 (1952).
- [9] *S. Mitsui & E. Sato*, Nippon Kagaku Zasshi **86**, 416 (1965) [Chem. Abstr. **63**, 8149 (1965)].
- [10] *A. McKenzie & G. W. Clough*, J. chem. Soc. **101**, 390 (1912).
- [11] *H. Dahn & U. Solms*, Helv. **35**, 1162 (1952); *H. Dahn, P. Zoller & U. Solms*, Helv. **37**, 565 (1954).
- [12] *L. Birkofer*, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 429 (1942).
- [13] *C. L. Arcus & J. Kenyon*, J. chem. Soc. **1939**, 916.
- [14] *H. I. Bernstein & F. C. Whitmore*, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1324 (1939).
- [15] *D. J. Cram, L. K. Gaston & H. Jäger*, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2183 (1961).
- [16] *K. Freudenberg, W. Kuhn & I. Bumann*, Ber. deutsch. chem. Ges. **63**, 2380 (1930).
- [17] *K. Freudenberg, J. Todd & R. Seidler*, Liebigs Ann. Chem. **501**, 199 (1933).
- [18] *W. Kuhn & H. Biller*, Z. physikal. Chem. **29 B**, 1 (1935).
- [19] *S. Yamada & K. Achiwa*, Chem. pharmaceut. Bull. **12**, 1525 (1964).
- [20] *J. P. Greenstein & M. Winitz*, «The Chemistry of Amino Acids», vol. 1, 116; J. Wiley & Son, New York 1961.
- [21] *S. Yamada, S. Terashima & K. Achiwa*, Chem. pharmaceut. Bull. **14**, 800 (1966).
- [22] *H. Mizuno, S. Terashima, K. Achiwa & S. Yamada*, Chem. pharmaceut. Bull. **15**, 1749 (1967).
- [23] *H. S. Raper*, J. chem. Soc. **123**, 2557 (1923).
- [24] *E. L. Eliel & J. P. Freeman*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 923 (1952).
- [25] *K. Mislow & M. Heffler*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3668 (1952).
- [26] *R. E. Steiger*, Org. Synth. Coll. Vol. **3**, 88 (1955).
- [27] *H. E. Johnson & D. G. Crosby*, J. org. Chemistry **27**, 798 (1962).
- [28] *A. McKenzie & J. R. Myles*, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 209 (1932).
- [29] *J. P. Branquet & H. Pacheco*, Bull. Soc. chim. France **1965**, 2942.
- [30] *F. Arndt & H. Scholz*, Angew. Chem. **46**, 47 (1933).
- [31] *A. McKenzie & G. W. Clough*, J. chem. Soc. **97**, 2564 (1910).
- [32] *R. Delaby, P. Reynaud & F. Lilly*, Bull. Soc. chim. France **1961**, 2067.
- [33] *F. A. Abd Elhafez & D. J. Cram*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5846 (1952).
- [34] *S. Mitsui & S. Imaizumi*, Bull. chem. Soc. Japan **34**, 774 (1961).