

# Über die Umsetzung von Hydrobenzamid mit Estern der Phenylelessigsäure in Gegenwart von Aluminiumchlorid

Synthese der diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren und deren Ester

Von

**B. J. Kurtev, N. M. Mollov, M. J. Ljapova und A. S. Orahovats**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie  
der Wissenschaften, Sofia 13

(Eingegangen am 17. Juli 1963)

Bei der Umsetzung von Hydrobenzamid mit dem Methyl- oder Äthylester der Phenylelessigsäure in Gegenwart von wasserfr.  $\text{AlCl}_3$  entstanden hauptsächlich die Ester der diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren neben geringen Mengen der einen freien DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäure und ihres Amids sowie der trans- $\alpha$ -Phenylzimsäure und deren Ester, Amid und Imid. Festgestellt wurden ferner die konfigurativen Korrelationen zwischen den diastereomeren Aminosäuren und deren Methyl- bzw. Äthylestern.

Kürzlich haben zwei von uns eine bequeme präparative Methode zur Darstellung von Estern verschiedener N-substituierter oder nichtsubstituierter DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren ausgearbeitet. Sie beruht auf der durch wasserfreies Aluminiumchlorid katalysierten Reaktion von der Art der Aldolkondensation der Arylessigsäureester mit Azomethinverbindungen (s. Übersichtsartikel<sup>1</sup>). Diese Synthese führt zum gleichzeitigen Auftreten von zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen, was uns veranlaßte, diese auch vom stereochemischen Gesichtswinkel aus zu untersuchen. Wir zeigten in unserer ersten Mitteilung dieser Reihe<sup>2</sup>, daß die Umsetzung des Phenylelessigsäure-äthylesters mit rein aromatischen Schiffschen Basen in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid in der Regel stereospezifisch verläuft, wobei Ester der DL-*erythro*-3-Arylamino-2,3-diphenylpropansäuren entstehen, während die aus aro-

<sup>1</sup> B. Kurtev und N. Mollov, Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. **18**, 430 (1959).

<sup>2</sup> B. Kurtev, N. Mollov, E. Simova und J. Stefanovsky, Compt. rend. Acad. Bulgar. Sci. **13**, No. 2, 167 (1960); Chem. Abstr. 6437 b (1961).

matischen Schiffschen Basen und Salzen der  $\alpha$ -metallierten Phenylessigsäuren erhaltenen freien DL-3-Arylamino-2,3-diphenylpropansäuren<sup>2, 3, 4</sup> zur *threo*-Reihe gehören.

In vorliegender Arbeit haben wir die Umsetzung des Hydrobenzamids mit Estern der Phenylessigsäure in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid eingehend untersucht. Vorausgegangene Untersuchungen hingegen erstrebten lediglich den Nachweis, daß die  $\beta$ -Aminoester, darunter auch solche mit vermutlicher pharmakologischer Wirkung, auf diesem Wege dargestellt werden können<sup>5, 6, 7</sup>. So erhielt man aus Hydrobenzamid und Phenylessigestern nur ein Äthylesterhydrochlorid der DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäure vom Schmp. 226—227° C (Zers.); aus diesem gewann man ferner einen freien Äthylester derselben Aminosäure vom Schmp. 60—61° C und das Hydrochlorid der Aminosäure vom Schmp. 228° C (Zers.)<sup>5</sup>. Das letztere Produkt erwies sich als identisch mit dem bereits von *Th. Posner*<sup>8</sup>, später auch von *D. Ivanoff* und *N. Marekoff*<sup>9</sup> beschriebenen. Ähnliche Resultate erzielten wir auch, als wir den Phenylessigsäureäthylester durch andere Ester der Phenylessigsäure ersetzten, wobei aus der Methylverbindung ein Hydrochlorid des Methyl-esters der DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäure (Schmp. 226—227° C) entstand<sup>6</sup>. Als Nebenprodukt dieser Umsetzung konnte früher lediglich ein damals nicht identifizierter Stoff vom Schmp. 198—200° abgetrennt werden. Wir fanden nun, daß er sich durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge leicht zu *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure und deren Amid hydrolysieren läßt. Dieses Verhalten des Stoffes sowie dessen Zusammensetzung, Molekulargewicht und IR-Spektrum lassen ihn als Imid der *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure erkennen.

Arbeitet man die Versuchsansätze in zweckmäßiger Weise auf, wie im experim. Teil beschrieben, so erhält man bei Verwendung des Phenylessigsäure-methylesters die in Tab. 1 angegebenen Verbindungen, aus dem Phenylessigsäure-äthylester\* die in Tab. 2 aufgeführten.

---

\* Beim Versuch mit Phenylessigsäure-äthylester hat sich eine geringe Menge der *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure abgeschieden.

<sup>2</sup> *A. Spassov* und *S. Robev*, Acad. Bulgar. Sciences, Bull. l'Inst. Chim. 2, 37, 53 (1953); Chem. Abstr. 49, 6182 f.

<sup>3</sup> *N. Marekoff*, *G. Vasiloff* und *V. Alexieva*, Compt. rend. Acad. Bulgar. Sci. 10, No. 3, 217 (1957); Chem. Abstr. 52, 7243 c.

<sup>5</sup> *N. Mollov* und *B. Kurtev*, Dokl. Akad. Nauk USSR 102, 287 (1955); Chem. Abstr. 50, 6368.

<sup>6</sup> *N. Mollov*, *M. Božilova* und *V. Baeva*, Compt. rend. Acad. Bulgar. Sci. 13, No. 3, 307 (1960); Chem. Abstr. 23 431 f. (1961).

<sup>7</sup> *N. Mollov*, Annuaire univ. Sofia, Chimie, 54, No. 3, 189 (1960).

<sup>8</sup> *Th. Posner*, Ann. Chem. 389, 92 (1912).

<sup>9</sup> *D. Ivanoff* und *N. Marekoff*, Compt. rend. Acad. Bulgar. Sci. 5, No. 2, 21 (1952); Chem. Abstr. 49, 6878 g.

Tabelle 1. Produkte aus Phenylessigsäure-methylester

1	$C_6H_5-CH(NH_2)-CH(C_6H_5)-COOCH_3$ ; Diastereom. <b>a</b>	18,0%
2	$C_6H_5-CH(NH_2)-CH(C_6H_5)-COOCH_3$ ; Diastereom. <b>b</b>	19,0%
3	$C_6H_5-CH(NH_2HCl)-CH(C_6H_5)-COOH$ ; Diastereom. <b>b</b>	0,7%
4	$C_6H_5-CH(NH_2)-CH(C_6H_5)-CONH_2$	0,9%
5	$C_6H_5-CH=C(C_6H_5)-COOCH_3$	4,0%
6	$C_6H_5-CH=C(C_6H_5)-CONH_2$	2,4%
7	$[C_6H_5-CH=C(C_6H_5)-CO]_2NH$	1,0%
8	$C_6H_5-CH_2COOH$	3,5%

Tabelle 2. Produkte aus Phenylessigsäure-äthylester

1	$C_6H_5-CH(NH_2)-CH(C_6H_5)-COOC_2H_5$ ; Diastereom. <b>a</b>	11,0%
2	$C_6H_5-CH(NH_2)-CH(C_6H_5)-COOC_2H_5$ ; Diastereom. <b>b</b>	10,0%
3	$C_6H_5-CH(NH_2)-CH(C_6H_5)-CONH_2$	2,1%
4	$C_6H_5-CH=C(C_6H_5)-COOH$	0,2%
5	$C_6H_5-CH=C(C_6H_5)-COOC_2H_5$	1,0%
6	$C_6H_5-CH=C(C_6H_5)-CONH_2$	4,3%
7	$[C_6H_5-CH=C(C_6H_5)-CO]_2NH$	3,1%

Die angeführten Ergebnisse zeigen, daß die Umsetzung nicht stereospezifisch verläuft. Als Hauptprodukte erhält man in annähernd gleichen Mengen die diastereomeren Hydrochloride der DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäureester. In dieser Hinsicht besteht kein qualitativer Unterschied zwischen dieser Reaktion und der von *Rodionow* zur Darstellung der 3-Amino-2-alkyl-3-arylpropansäuren<sup>10</sup>. Die Desaminierungsprozesse treten hier mehr zurück als bei der Methode von *Rodionow*<sup>11, 12</sup>.

Die Entstehung von geringen Mengen der freien 3-Amino-2,3-diphenylpropansäure und ihres Amids sowie der *trans-α*-Phenylzimtsäure neben deren Amid und Imid dürfte wohl auf die bekannte Umsetzung des wasserfreien Aluminiumchlorids mit den Carbonsäureestern unter Bildung von Säurechloriden zurückzuführen sein<sup>13</sup>. Da die Nebenprodukte in geringeren Mengen anfallen, wurde auf die Aufklärung des Mechanismus ihrer Bildung verzichtet. Vermutlich sind sie sekundäre Produkte, von denen ein Teil erst während der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches entstanden sein muß; es ließe sich sonst schwerlich erklären, weshalb z. B. der Ester der *trans-α*-Phenylzimtsäure sich aus dem Hydrochlorid-Niederschlag, nicht aber aus den ätherischen Auszügen abscheidet.

Wiederholte Untersuchungen der alkalischen Hydrolyse des salzsauren Äthylesters der 3-Amino-2,3-diphenylpropansäure vom Schmp. 226—227° ergaben, daß dabei die beiden möglichen diastereomeren Amino-

<sup>10</sup> *W. M. Rodionow* und *K. P. Preobrajenskaja*, J. obschtsch. Chim. **24**, 1971 (1954).

<sup>11</sup> *W. M. Rodionow* und *E. F. Malewinskaja*, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 2952 (1926).

<sup>12</sup> *W. M. Rodionow* und *A. M. Fedorowa*, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 804 (1927).

<sup>13</sup> *Ch. Thomas*, Das wasserfreie Aluminiumchlorid in der Organischen Chemie (Russisch), Moskwa, 1949, S. 673.

säuren entstehen. Die eine ist mit der von *Posner*<sup>8</sup> sowie von *Ivanoff* und *Marekoff*<sup>9</sup> beschriebenen identisch; die andere stellt das bisher unbekannte Diastereomere der erstgenannten Säure dar.

Die Hydrolyse der Methyl ester in saurem Medium ergab hingegen in beiden Fällen nur die den Estern jeweils entsprechenden Aminosäuren, deren Rücküberführung in die Ester durch mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigtes Methanol bzw. Äthanol erfolgte. Auf diese Weise konnte man die konfigurative Zuordnung der Aminoester zu den jeweiligen Aminosäuren bestätigen.

Tab. 3 gibt die Schmelzpunkte der beiden Aminosäuren und ihrer Methyl- bzw. Äthylester an, zusammengestellt nach ihrer Zugehörigkeit zu den beiden möglichen sterischen Reihen (hier mit **a** und **b** bezeichnet).

Tabelle 3

Formel	Freie Basen		Hydrochloride	
	a	b	a	b
$C_6H_5-CH(NH_2)-$ $-CH(C_6H_5)-COOH$	175,0—176,0°	200—201°	210—211°	230—231°
$C_6H_5-CH(NH_2)-$ $-CH(C_6H_5)-COOCH_3$	87,0—88,5°	85—87°	245—247°	210—212°
$C_6H_5-CH(NH_2)-$ $-CH(C_6H_5)-COOC_2H_5$	63,5—64,5°	65—66°	226—227°	191—193°

Als präparative Methode zur Synthese der freien DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren bzw. ihrer Hydrochloride empfehlen wir die Umsetzung des Hydrobenzamids mit Estern der Phenyllessigsäure und anschließende alkalische Hydrolyse des rohen Gemisches von Hydrochloriden der entstandenen Aminoester; denn in dieser Weise gelingt die Trennung der Diastereomeren am leichtesten und ist mit geringsten Verlusten verbunden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Konfigurationen der vorstehend beschriebenen Verbindungen sollen in einer anderen Mitteilung erörtert werden.

Wir nehmen die Gelegenheit wahr, an dieser Stelle Herrn Ing. chem. *B. Jordanov* für die Untersuchung der IR-Spektren, Frau *N. Berova* für die Untersuchung der Säurehydrolyse der Aminoester und Frau Ing. chem. *E. Čuparova* für die Elementaranalysen der für uns in Frage kommenden Verbindungen unseren verbindlichen Dank auszusprechen.

### Experimenteller Teil

#### *Umsetzung des Phenyllessigsäuremethylesters mit Hydrobenzamid*

Einer Auflösung von 15 g (0,1 Mol) Phenyllessigsäuremethylester und 15 g (0,05 Mol) Hydrobenzamid in 24 ml Benzol werden 13 g (0,1 Mol) fein zerriebenes  $AlCl_3$  portionsweise zugesetzt. Steigt hierbei die Temperatur des Gemisches über 70°, so muß das Reaktionsgefäß mit Wasser abgekühlt

werden. Die Reaktionsmischung wird noch 2 Stdn. bei 70—75° gekocht und unter leichter Abkühlung mit 100 ml HCl (1:1) hydrolysiert\*. Nach kräftigem Umrühren läßt man das Gemisch einige Stdn. stehen bis zum völligen Erstarren der abgetrennten öligen Schicht. Der feste Stoff wird nach Abfiltrieren mit etwas Wasser und dann mit Äther ausgewaschen, der Niederschlag in einen Glaskolben geschüttet und zweimal je 30 Min. mit je 200 ml Äther verrührt. Nach Abfiltrieren und Trocknen erhält man 18,1 g eines chlorhaltigen Gemisches. Nach dreimaliger Extraktion mit je 50 ml Äther wird die salzsaure Lösung zur Trockne eingedampft und mehrfach mit absolutem Alkohol extrahiert. Nach Verdunstung der alkoholischen Lösung enthält der trockene Rückstand keinen organischen Stoff.

*Methylester der diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenyl-propansäuren*

Der gewonnene chlorhaltige Stoff (18,1 g) wird in 170 ml Methanol gelöst, die Lösung bis zum Auftreten von Kristallen eingeengt und zur Auskristallisation stehengelassen. Die Kristalle werden nach Abfiltrieren mit Methanol ausgewaschen. Man erhält 4,8 g *Hydrochlorid* des Aminoesters **a**, Schmp. 245—247° C. Nach anschließender Konzentration scheidet sich noch eine Fraktion ab, die bei 228—231° C schmilzt; sie ergibt nach neuerlichem Umkristallisieren aus Methanol weitere 1,32 g der ersten Substanz. Die Gesamtmenge dieses Hydrochlorids wird in heißem Wasser gelöst, mit 50 ml 10proz. Natriumcarbonatlösung behandelt und mit Äther ausgezogen. Die äther. Lösung wird mit wasserfr. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft, der trockene Rückstand aus Hexan umkristallisiert. Man gewinnt 4,58 g (18% d. Th.) eines *freien Aminoesters a* vom Schmp. 87—88,5° C.

IR-Spektrum (in CCl<sub>4</sub>, *c* = 8%, Küvette: NaCl): CO-Bande bei 1745/cm; NH-Bande 3495/cm, 3454/cm, 3392/cm und 3324/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N (255,30). Ber. N 5,49. Gef. N 5,66.

Sämtliche nach Abtrennung des Hydrochlorids **a** (Schmp. 245—247°) gewonnene Methanolfiltrate werden vereinigt und mit Äther ausgefällt. Man erhält 9,03 g einer Substanz vom Schmp. 200—205°. Nach Behandlung mit Natriumcarbonatlösung und Extraktion mit Äther (wie beim ersten Diastereomeren) wird ein *Aminoester b* gewonnen, der nach Umkristallisieren aus Hexan bei 85—87° schmilzt (Ausbeute 4,82 g, 19% d. Th.); sein Mischschmelzpunkt mit dem obenerwähnten Aminoester zeigt starke Depression.

IR-Spektrum (in CCl<sub>4</sub>, Küvette: NaCl): CO-Bande bei 1738/cm; NH-Bande 3445/cm, 3395/cm und 3330/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N (255,30). Ber. N 5,49. Gef. N 5,56.

Das bei 85—87° schmelzende Diastereomere **b** geht in salzsaures Salz über, wenn man seine äther. Lösung mit trockenem HCl sättigt. Nach Reinigung durch Auflösen in Methanol und anschließende Fällung mit Äther schmilzt das *Hydrochlorid b* bei 212° (Zers.).

Nach Behandlung des bei 200—205° schmelzenden Stoffes (s. o.) mit Natriumcarbonat und anschließender Extraktion mit Äther bleibt ein in Äther unlöslicher Anteil zurück, der abfiltriert und mit Äther ausgewaschen wird. Dieselbe Substanz scheidet sich auch aus dem äther. Auszug nach Trocknen mit Natriumsulfat ab; nach Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt

\* Beim Arbeiten mit größeren Mengen ist es zweckmäßig, das warme Reaktionsgemisch in dünnem Strahl und unter heftigem Umrühren in die auf 70° vorerwärmte Salzsäure einzugießen.

sie bei 194—196° (Ausbeute 0,54 g; 0,9% d. Th.). Analyse und IR-Spektrum zeigen, daß ein Amid der DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäure vorliegt.

IR-Spektrum (in Nujol): Amid-Bande bei 1680/cm und 1610/cm; NH-Bande bei 3272/cm und 3320/cm.

$C_{15}H_{16}N_2O$  (240,29). Ber. C 74,97, H 6,71, N 11,66.

Gef. C 75,10, H 6,78, N 11,72.

Aus dem Natriumcarbonatauszug gewinnt man nach Ansäuern mit HCl, Eindampfen zur Trockne, Extraktion des Rückstandes mittels absol. Alkohols und anschließender Fällung durch Äther 0,18 g (0,7%) des Hydrochlorids der DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäure **b** vom Schmp. 230—231°. Der Mischschmelzpunkt zeigt mit dem salzsauren Salz der nach *Ivanoff* und *Marekoff*<sup>9</sup> synthetisierten Aminosäure derselben Struktur keine Herabsetzung.

Die nach Abfiltrieren des bei 200—205° schmelzenden Niederschlags erhaltende Methanol—Äther-Mutterlauge wird eingedampft, der Rückstand in Methanol gelöst und mit Petroläther ausgefällt. Es fallen 0,56 g eines kristallinen Stoffes an, der auf Grund des Mischschmelzpunktes als Amid der *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure erkannt wurde (s. nachstehende Ausführungen). Das Benzol—Äther-Filtrat wird neuerlich eingedampft und der trockene Rückstand aus 80proz. Äthanol umkristallisiert. Keine Mischschmelzpunkt-Depression nach Versetzung des gewonnenen Stoffes (Schmp. 74—76°; Ausb. 0,93 g, 3,5% d. Th.) mit dem Methylester der *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure<sup>14</sup>.

#### Untersuchung der aus dem Reaktionsgemisch anfallenden ätherischen Auszüge

Die einmal durch Auswaschen des Niederschlags der salzsauren Salze der diastereomeren Aminoester und zum anderenmal durch Extraktion des salzsauren Filtrats anfallenden äther. Auszüge ergaben nach der im nachfolgenden näher zu beschreibenden Behandlung nachstehende Stoffe:

##### 1. Imid der *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure

Die äther. Auszüge werden so lange eingengt, bis ein fester Stoff sich abzuscheiden beginnt. Die Lösung wird zum Auskristallisieren stehengelassen, die Kristalle werden abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 198—200°, Ausb. 0,21 g (1%).

IR-Spektrum (in Chloroform,  $c = 1\%$ , Küvette: NaCl): —CO—NH—CO-Bande bei 1742/cm, 1682/cm; —C=C-Bande 1622/cm.

$C_{30}H_{23}NO_2$  (429,49). Ber. C 83,89, H 5,40, N 3,26,

Gef. C 84,22, H 5,53, N 3,25.

Bei der alkal. Hydrolyse von 0,3 g Imid (2stdg. Kochen mit 10proz. alkohol. KOH auf dem Wasserbad) entstehen 0,07 g einer bei 115—118° schmelzenden Substanz, die nach Reinigung durch Auflösung in Benzol und anschließende Fällung mit Petroläther bei 123—124,5° schmilzt. Keine Depression mit *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure-amid<sup>15</sup>.

Die nach Abfiltrieren des genannten Amids gewonnene Mutterlauge wird angesäuert, der Niederschlag (0,2 g) abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen. Nach Reinigung durch Umkristallisieren aus 70proz. Alkohol schmilzt der Stoff bei 169—170°. Keine Depression mit *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure.

<sup>14</sup> R. Stoermer und G. Voht, Ann. Chem. **409**, 37 (1915).

<sup>15</sup> Th. Posner, J. prakt. Chem. [2] **82**, 437 (1910).

## 2. Phenyllessigsäure

Mehrfache Extraktion des nach Abscheidung des Imids der *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure anfallenden äther. Filtrats mit gesätt. Natriumcarbonatlösung, Ansäuern der vereinigten Auszüge mit HCl und anschließende Extraktion mit Äther. Nach Verdunstung des Äthers bleibt ein schnell erhärtendes Öl (0,62 g = 3,5% Ausb.) zurück; es wird durch Umkristallisation aus Heptan gereinigt und durch Mischschmelzpunkt als Phenyllessigsäure erkannt.

## 3. Amid der *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure

Die äther. Schicht wird bis zur neutralen Reaktion mit Wasser ausgewaschen. Einengen und 2stdg. Verrühren mit gesätt. Kaliummetabisulfatlösung. Nach Entfernung der Bisulfitverbindung des Benzaldehyds wird das äther. Filtrat über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdunstung des Äthers bleiben ölgetränkte Kristalle zurück, die durch Auswaschen mit etwas Äther abgeschieden, durch Auflösen in Benzol und anschließende Fällung mit Petroläther gereinigt werden (Ausb. 0,18 g). Keine Mischschmelzpunkt-Depression nach Versetzen mit *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäureamid<sup>15</sup>. Die Gesamtausbeute des besagten Amids macht also 0,74 g (2,4% d. Th.) aus.

Nach Entfernung dieses Stoffes stellt der Rückstand vermutlich ein Gemisch von Methylestern der *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure mit Phenyllessigsäure dar, das stark nach Phenyllessigsäure-methylester riecht. Abdestillieren im Vakuum. Ölartiger Rückstand geht bei der Hydrolyse in *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure über.

## Umsetzung des Äthylesters der Phenyllessigsäure mit Hydrobenzamid

Die Äthylester der diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren werden in ähnlicher Weise dargestellt wie die Methylester derselben Säuren. Analoge Aufarbeitung des Reaktionsgemisches.

Aus der salzsauren Lösung wird fast kein organischer Stoff abgeschieden. Aus den äther. Auszügen gewinnt man das Imid der *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure (Ausb. 0,14 g). Durch Extraktion der äther. Lösung mit Natriumcarbonat läßt sich ein Gemisch von *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure (0,04 g; 0,2%) und Phenyllessigsäure (0,5 g; 3,7%) isolieren.

Das aus den salzsauren Salzen der Äthylester der diastereomeren Aminosäuren **a** und **b** zusammengesetzte Gemisch wird aus Äthanol umkristallisiert. Zunächst scheidet sich in Form von Kristallnadeln das Imid der *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure ab (Gesamtausb.: 0,68 g; 3,1% d. Th.). Nach Einengung bis zum Einsetzen der Kristallbildung und anschließender Abkühlung scheidet sich aus der Lösung DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäure-äthylester **a** vom Schmp. 224—227° ab. Das Salz wird durch Umkristallisation aus Alkohol gereinigt (Schmp. 226—227°). Den freien Aminoester **a** gewinnt man durch Behandeln mit Natriumcarbonatlösung. Wird er aus Benzin umkristallisiert, dann schmilzt er bei 60—61°. Keine Depression des Mischschmelzpunktes nach Versetzen mit dem früher von Mollov und Kurtev<sup>5</sup> beschriebenen „ $\beta$ -Aminoester“. In reinem Zustand ist derselbe Ester durch Umkristallisation aus Hexan darzustellen (Schmp. 63,5—64,5°; Ausb. 3,05 g; 11% d. Th.).

IR-Spektrum (in CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1%, Küvette: KBr): CO-Bande bei 1734/cm, NH-Bande bei 3430/cm, 3377/cm und 3315/cm.

Der zweite diastereomere Äthylester wird durch Ausfällung des alkohol. Filtrats mit Äther gewonnen. Den Niederschlag (Schmp. 190—193°) behandelt man mit wässriger Natriumcarbonatlösung. Der *freie Aminoester b* wird aus Hexan umkristallisiert (Ausb. 2,65 g; 10% d. Th.; Schmp. 65—66°).

IR-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1\%$ , Küvette: KBr): CO-Bande 1730/cm NH-Bande 3380/cm und 3315/cm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (269,33). Ber. N 5,20. Gef. N 5,24.

Das aus dem Aminoester **b** vom Schmp. 65—66° dargestellte *salzsaure Salz b* schmilzt bei 191—193° (Zers.).

Wie bei den Methylestern wird das Amid der DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäure isoliert im Zuge der Umwandlung des Niederschlags (Schmp. 190—193°) in freien Aminoester. Ausb. 0,48 g; 2,1%. Aus der alkohol. äther. Mutterlauge dieses Niederschlags scheiden sich das Amid der *trans*- $\alpha$ -Phenylzimtsäure (Ausb. 0,95 g; 4,3%) und der Äthylester derselben Säure (Ausb. 0,22 g; 1% d. Th.) ab.

Alkalische Hydrolyse des Äthylesterhydrochlorids (Schmp. 226—227°) der DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäure **a**

Ein Gemisch von 3 g (0,01 Mol) Äthylesterhydrochlorid der Aminosäure **a** vom Schmp. 226—227° und 20 ml 10proz. alkohol. KOH wird unter mäßigem Kochen 3 Stdn. erwärmt. Ansäuern und Eindampfen der Lösung. Mehrmaliges Ausziehen des trockenen Rückstandes mit absol. Alkohol. Einengen und Kristallisierenlassen der Auszüge. Die abgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit etwas Alkohol ausgewaschen. Nach neuerlicher Einengung des Filtrats setzen sich weitere Kristalle ab, die den gleichen Schmp. besitzen wie das ursprüngliche Gemisch. Nach Umkristallisieren aus Alkohol liegt der Schmp. des Hydrochlorids der Säure **b** bei 230—231°. Gesamtausb. 0,50 g (18% d. Th.).

Der wäßrigen Lösung des salzsauren Salzes der Aminosäure **b** wird gesätt. Natriumacetatlösung zugesetzt. Der sich nach einiger Zeit bildende Niederschlag wird aus Alkohol umkristallisiert (Schmp. 200,5°). Keine Depression nach Versetzen mit der nach *Ivanoff* und *Marekoff*<sup>7</sup> synthetisierten Aminosäure (**b**).

IR-Spektrum (in Nujol): CO-Bande bei 1580/cm, 1540/cm und 1630/cm ( $\text{COO}^-$ ).

Die alkohol. Mutterlauge des vorstehend erwähnten salzsauren Salzes der Aminosäure **b** wird eingeengt und mit Äther ausgefällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und durch neuerliche Auflösung in Alkohol mit anschließender Ausfällung mit Äther gereinigt. Man erhält 1,5 g (64%) des salzsauren Salzes der Aminosäure **a** vom Schmp. 210—212°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$  (277,74). Ber. N 5,05. Gef. N 4,96.

Die freie Aminosäure **b** gewinnt man chromatographisch auf Ionenaustauscher Wofatit L-150. Dieser wird vorher durch aufeinanderfolgende Behandlung durch Säure und Base mit anschließender Wäsche mit Wasser aktiviert. In 70 ml Wasser werden 0,70 g Hydrochlorid der Aminosäure gelöst. Zusatz von Ionenaustauscher unter ständigem Umrühren bis pH 6,5. In der wäßrigen Lösung sind nur Spuren von Chlorionen nachweisbar. Die Lösung wird abfiltriert und dann zur Trockene eingedampft. Man gewinnt 0,35 g der freien Aminosäure **a**, die nach Reinigung durch Umkristallisieren aus absol. Äthanol bei 175—176° schmilzt.

Bei einem ähnlichen Versuch wurde das Gemisch der Hydrochloride der Aminoester der alkal. Hydrolyse unterzogen. Das Gemisch hatte man aus 30 g Methylphenylacetat, 30 g Hydrobenzamid und 26 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 60 ml Benzol erhalten. Aus dem Reaktionsgemisch wurden in ähnlicher Weise wie oben isoliert: 9,00 g (16% d. Th., bezogen auf das verwendete Methylphenylacetat) Hydrochlorid der Aminosäure **b** und 19,81 g (36% d. Th.) Hydrochlorid des Diastereomeren **a**. Mit der bei 200 bis 200,5° schmelzenden Säure versetzt, ergab sich ein Mischschmelzpunkt von 178—182°.

IR-Spektrum: wie bei der „ $\beta$ -Aminosäure“ vom Schmp. 200—200,5°.

$C_{15}H_{15}O_2N$ . Ber. C 74,66, H 6,27. Gef. C 74,66, H 6,57.

### Säurehydrolyse der Methylester der DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren

#### a) Hydrolyse des Diastereomeren **a**

Das Gemisch von 12,15 g fein verriebenem Hydrochlorid des Methylesters **a** mit 90 ml Eisessig und 50 ml konz. HCl wird auf dem Wasserbad 2 Stdn. gekocht. Die entstandene Lösung läßt man über Nacht stehen; allmählich scheidet sich ein kristallines Produkt ab. Umkristallisieren aus Äthanol/Äther. Der Mischschmelzpunkt mit dem Präparat des reinen Hydrochlorids der DL-3-Amino-2,3-diphenylpropionsäure von der Konfiguration **a** ergibt keine Depression (Ausb. 8,9 g, 78% d. Th.).

#### b) Hydrolyse des Diastereomeren **b**

In 23 ml einer Mischung von Eisessig und Salzsäure im Verhältnis 9 : 5 werden 5,2 g Hydrochlorid des Methylesters **b** 90 Min. gekocht, dann über Nacht stehengelassen. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Ausb. 3,75 g; Schmp. 220—223°. Durch Eindampfen des Filtrats und Umkristallisieren des gelblichen Rückstandes aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle fallen weitere 0,52 g eines festen Stoffes vom Schmp. 218—223° an. Die beiden Portionen werden vereinigt und aus Wasser umkristallisiert. Die Gesamtausbeute des in dieser Weise dargestellten Hydrochlorids der Aminosäure **b** beträgt 3,23 g (66% d. Th.); Schmp. 222,5—224,5° (Zers.). Keine Herabsetzung des Mischschmelzpunktes mit einem analytisch reinen Präparat von **b**.

Anmerkung: Die saure Hydrolyse gelingt auch bei 8—10stdg. Kochen der Aminoester mit Salzsäure (1 : 1).

### Veresterung der diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren

#### Methylester

0,50 g salzsaures Salz der Aminosäure vom Schmp. 210—212° (**a**) werden unter Erhitzen in 30 ml absol. Methanol aufgelöst. Abkühlung der Lösung durch ein Gemisch von NaCl und Eis, Sättigung mit trockenem HCl. Nach 24stdg. Liegenlassen wird der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat konzentriert und zum abermaligen Auskristallisieren stehengelassen. Schließlich bringt man die Methanolmutterlauge mit Äther zur Ausfällung. Behandlung der drei Niederschläge mit wäbr. Natriumcarbonatlösung und nachheriger Extraktion. Der nach Verdunstung der äther. Auszüge verbleibende trockene Rückstand (52% Ausb.) schmilzt bei 86—88°, nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 87—88,5°. Keine Depression des

Mischschmelzpunktes nach Versetzen mit dem oben beschriebenen Aminosäuremethylester **a** mit demselben Schmp.

In analoger Weise erhält man auch den Methylester des salzsauren Salzes der Aminosäure vom Schmp. 230—231° (**b**). Nach Umkristallisieren aus Petroläther schmilzt die Substanz bei 85—86°. Nach Versetzen mit dem Aminosäuremethylester **b** vom gleichen Schmelzpunkt tritt keine Depression des Mischschmelzpunktes ein.

#### Äthylester

Man löst 0,25 g des salzsauren Salzes der Aminosäure vom Schmp. 230 bis 231° (**b**) unter Erhitzen in Äthanol auf. Die Lösung wird abgekühlt und dann mit HCl gesättigt. Nach 16 Stdn. wird das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak alkalisiert. Extraktion mit Äther. Nach Verdunstung der äther. Lösung wird der Trockenrückstand aus Benzin umkristallisiert (Ausb. 0,16 g 64%; Schmp. 65—66°). Keine Herabsetzung des Mischschmelzpunktes nach Versetzen mit dem Aminosäureäthylester (**b**) von demselben Schmelzpunkt.