

Eindeutiger Nachweis der Konfiguration der diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren

Von

J. N. Stefanovsky und B. J. Kurtev

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

(Eingegangen am 21. Februar 1964)

Zur Bestätigung der relativen Konfigurationen der diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren hat man die Azide der N-Phthalyl-Derivate der beiden Verbindungen dem Abbau nach *Curtius* mit anschließender Hydrazinolyse unterworfen. Erwartungsgemäß ergab hierbei die *erythro*-Aminosäure das *meso*-Stilbendiamin, ihr *threo*-Isomeres hingegen das DL-Stilbendiamin.

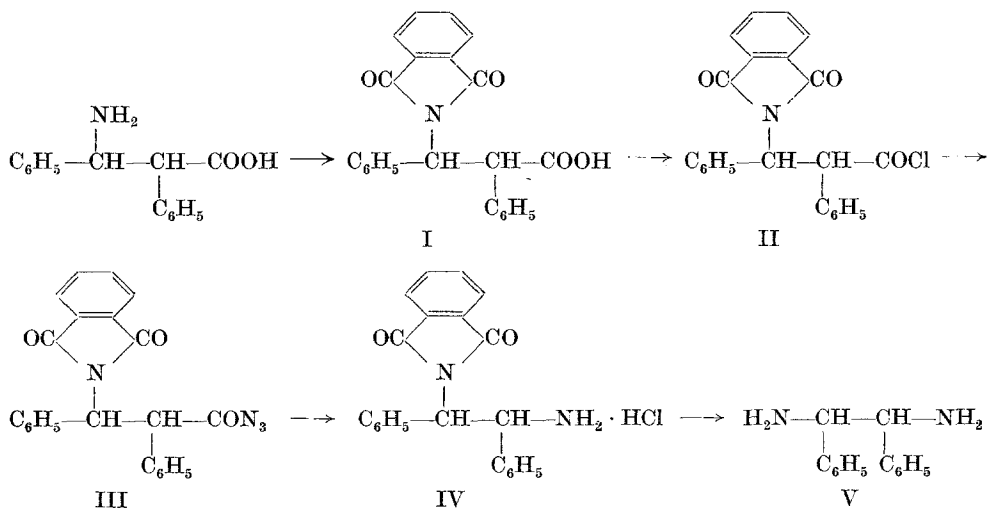
Die relativen Konfigurationen der diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren und ihrer Ester wurden kürzlich durch Reduktion zu DL-1-Amino-1,2-diphenyl-3-propanolen mit anschließender Untersuchung der IR-Spektren derselben sowie anhand der Neigung ihrer N-Benzoylderivate zur N \rightarrow O-Acylwanderung nachgewiesen¹. In vorliegender Arbeit hat man sich zum Ziel gesetzt, durch Umwandlung der Ausgangsaminosäuren in Verbindungen von bekannter Konfiguration die Bestätigung der so abgeleiteten Konfigurationen zu suchen. Man hat hierbei zwei Möglichkeiten in Erwägung gezogen: einmal die Darstellung aus *meso*- bzw. DL-2,3-Diphenyl-bernsteinsäuren und zum andern die Überführung in *meso*- bzw. DL-Stilbendiamine in der Weise, daß man eine der bekannten Reaktionen anwendete, die unter Beibehaltung der Konfiguration am benachbarten C-Atom den Austausch der Carboxyl- gegen eine Aminogruppe bewirken. *Pojarlieff* und *Kurtev*² haben gezeigt, daß die Monoamide der *meso*- und der racemischen 2,3-Dimethyl-bernsteinsäuren auf dem Wege des *Hofmann*schen Säureamidabbaus

¹ B. Kurtev, N. Mollov und A. Orachovats, Mh. Chem. **95**, 64 (1964).

² I. Pojarlieff und B. Kurtev, Tetrahedron Lett. **1963**/8/525.

glatt unter Retention zu den entsprechenden DL-3-Amino-2-methylbuttersäuren führen. Da *McRae* und *Townshend*³ durch Anwendung der *Hofmann*schen Reaktion auf das Amid der 2,3-Diphenyl-bernsteinsäure die Diphenylessigsäure in hoher Ausbeute erhielten, aus dem Monoamid der Diphenylbernsteinsäure hingegen lediglich Benzoesäure aus dem Reaktionsgemisch isolieren konnten, entschlossen wir uns, der Überführung in Stilbendiamine den Vorzug zu geben. Aus den Arbeiten von *Rodionow* ist bekannt, daß aus Amiden⁴ oder Hydraziden⁵ der N-acylierten β -Aminosäuren entsprechende Imidazol-Abkömmlinge entstehen, die sich weiter zu Diaminen hydrolysieren lassen. Das Bestreben, unter möglichst milden Bedingungen zu arbeiten, war maßgebend für unseren Entschluß zugunsten der Reaktion von *Curtius*, die bekanntlich analog der *Hofmann*schen Reaktion unter Beibehaltung der Konfiguration am benachbarten C-Atom verläuft⁶. Im Gegensatz zu *Rodionow* wandten wir diese Reaktion bei den N-Phthalylderivaten unserer Aminosäuren an, um die Bildung der bisher noch nicht beschriebenen 4,5-Diphenylimidazol-derivate zu verhindern; deren Hydrolyse hätte vermutlich härtere Bedingungen erfordert als die Entfernung der Phthalylgruppe durch Hydrazinolyse.

Nachstehendes Schema gibt die Reihe der Umsetzungen wieder, die den oben erwähnten diastereomeren Aminosäuren gemeinsam sind.



³ *J. McRae* und *A. S. Townshend*, *Canad. J. Res.* **11**, 628 (1934); *Chem. Zbl.* **1935**, I 1223.

⁴ *W. M. Rodionow* und *W. K. Zworikina*, *Isvest. Akad. Nauk USSR* **1950**, 608; *W. M. Rodionow* und *W. W. Kiselewa*, l. c. **1951**, 57; **1953**, 513.

⁵ *W. M. Rodionow* und *N. N. Besinger*, l. c. **1952**, 962.

⁶ *J. Kenyon* und *D. P. Young*, *J. chem. Soc.* [London] **1941**, 263.

Alle Zwischenprodukte wurden isoliert, gereinigt, analysiert und dann mit dem jeweiligen Diastereomeren verglichen. Die Schmelzpunkte der Produkte sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

Konfig.	I Schmp. °C	II Schmp., °C	III Schmp., °C	IV Schmp., °C	V Schmp., °C
<i>erythro</i> -	272,5—274	185—186	165—169 (Zers.)	221—223	118—119
<i>threo</i> -	221—222	172—174	138—140 (Zers.)	206—208	87—89

Erwartungsgemäß entstand aus der DL-Amino-2,3-diphenylpropansäure vom Schmp. 174—176° ein *meso*-Stilbenamin, aus dem Diastereomeren derselben Säure (Schmp. 200—201°) hingegen das racemische Stilbendiamin. Auf diese Weise wurde eindeutig nachgewiesen, daß der ersten Aminosäure die *erythro*-, der zweiten aber die *threo*-Konfiguration zuzuordnen ist. Bestätigt wird zugleich auch die Zuverlässigkeit der in diesem Fall verwendeten und oben angeführten Methoden¹, die sich nach den Grundsätzen der qualitativen Konformationsanalyse richten.

Die Überführung der β -Aminosäuren mittels der Reaktion von Curtius in 1,2-Diamine kann zweifellos auch in anderen Fällen Anwendung finden, vorausgesetzt, daß entweder die Aminosäure oder das jeweilige Amin von bekannter Konfiguration ist, wobei es offenbar nicht stets notwendig ist, über die beiden möglichen Diastereomeren zu verfügen.

Experimenteller Teil

A. *Erythro*-Reihe

1. DL-*erythro*-3-Phthalimido-2,3-diphenylpropansäure

Zu einer gekühlten homogenen Lösung von 8,33 g (0,03 Mol) DL-*erythro*-3-Amino-2,3-diphenylpropansäure-hydrochlorid und 8,00 g (0,075 Mol) Na₂CO₃ in 170 ml Wasser fügt man 7,60 g (0,035 Mol) fein zerriebenes Carbäthoxyphthalimid hinzu und rührt das Gemisch 4—5 Stdn. bei Raumtemp. Man filtriert den Überschuß an festem Phthalimid ab und fällt die DL-*erythro*-3-Phthalimido-2,3-diphenylpropansäure mittels HCl (1:1). Nach einmaligem Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol ist sie für präparative Zwecke genügend rein.

Das analytisch reine Produkt hat Schmp. 272,5—274° (aus CHCl₃).

C₂₃H₁₇NO₄ (371,37). Ber. N 3,77. Gef. N 4,01.

2. DL-*erythro*-3-Phthalimido-2,3-diphenylpropansäure-chlorid

Eine Mischung von 7,42 g (0,02 Mol) DL-*erythro*-3-Phthalimido-2,3-diphenylpropansäure und 20 ml SOCl₂ wird 1 Stdn. auf 50° erwärmt. Man destilliert den Überschuß an SOCl₂ im Vak. ab, löst den festen Rückstand in 500 ml *n*-Heptan, behandelt die Lösung mit Aktivkohle, filtriert, und engt das Filtrat ein, bis das rohe DL-*erythro*-3-Phthalimido-2,3-diphenyl-

propansäure-chlorid auszukristallisieren beginnt. Ausb. 7,30 g (95% d. Th.), Schmp. 185—186°.

$C_{23}H_{16}ClNO_3$ (389,82). Ber. N 3,60, Cl 9,10. Gef. N 3,88, Cl 9,34.

3. DL-erythro-3-Phthalimido-2,3-diphenylpropansäure-azid

Man gibt zu einer Lösung von 1,95 g (0,005 Mol) DL-erythro-3-Phthalimido-2,3-diphenylpropansäure-chlorid in 25 ml Aceton eine wässrige Lösung von 0,65 g (0,01 Mol) NaN_3 tropfenweise hinzu. Das Gemisch wird noch 15 Min. gerührt und dann portionsweise mit 70—80 ml Wasser versetzt. Das kristalline DL-erythro-3-Phthalimido-2,3-diphenylpropansäure-azid wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausb. 1,74 g (88% d. Th.), Schmp. 165—169° (Zers.).

$C_{23}H_{16}O_3N_4$ (396,38). Ber. N 14,13. Gef. N 13,81.

4. DL-erythro-1-Amino-2-phthalimido-1,2-diphenyläthan

Eine Lösung von 1,00 g (0,0025 Mol) DL-erythro-3-Phthalimido-2,3-diphenylpropansäure-azid in 20 ml trockenem Benzol wird 2 Stdn. gekocht (die N_2 -Entwicklung hört in etwa 30 Min. auf), dann mit 7 ml bei 0° gesättigter Salzsäure versetzt und unter Umrühren 30 Min. weiter erwärmt. Es entweicht CO_2 , und ein voluminöser Niederschlag setzt sich ab. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand bei 80° getrocknet, dann fein zerrieben und 30 Min. mit 20 ml Benzol verrührt. Beim Umkristallisieren des festen Stoffes aus Äthanol fällt zunächst ein halogenfreies kristallines Produkt vom Schmp. 184—186° aus, das nicht näher untersucht wurde. Nach weiteren Einengung der Mutterlauge und Fällung mit Äther gewinnt man das salzsaure Salz des DL-erythro-1-Amino-2-phthalimido-1,2-diphenyläthans. Reinigung durch dreimalige Fällung mit Äther aus äthanol. Lösung. Schmp. 221—223°. Ausb. 0,52 g (52% d. Th.).

$C_{22}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$ (378,85). Ber. N 7,40, Cl 9,36. Gef. N 7,24, Cl 8,97.

5. Überführung des DL-erythro-1-Amino-2-phthalimido-1,2-diphenyl-äthans in meso-Stilbendiamin

Das Hydrochlorid des DL-erythro-1-Amino-phthalimido-1,2-diphenyl-äthans (0,200 g) wird in alkohol. Lösung (5 ml) mit 10proz. wäbr. NaOH in Gegenwart von Phenolphthalein in freie Base übergeführt, dann mit 0,1 ml Hydrazinhydrat versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Eindampfen des Reaktionsgemisches zur Trockene und Ausziehen mit 50 ml Äther liefert das rohe meso-Stilbendiamin (0,072 g). Nach Umkristallisieren aus Äther erhält man 0,060 g (53% d. Th.) des reinen Präparats. Schmp. und Mischschmelzpunkt mit dem nach ⁷ synthetisierten meso-Stilbendiamin 118—119° (Kofler).

$C_{14}H_{16}N_2$ (212,28). Ber. N 13,19. Gef. N 13,03.

B. threo-Reihe

Sämtliche Versuche zur Darstellung der Verbindungen der threo-Reihe wurden analog den entsprechenden Versuchen in der erythro-Reihe durchgeführt. Daher sollen hier nur die Lösungsmittel, Ausbeuten und die Analysendaten aufgeführt werden.

⁷ A. Darapsky und H. Spannagel, J. prakt. Chem. [2] **92**, 289 (1915).

6. DL-threo-3-Phthalimido-2,3-diphenylpropansäure: farblose Nadeln (aus wenig CHCl_3), löslich in Äthanol und Benzol, unlösl. in Wasser, Äther und *n*-Heptan. Ausb.: 50% d. Th.

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$. Ber. N 3,77. Gef. N 3,82.

7. DL-threo-3-Phthalimido-2,3-diphenylpropansäure-chlorid, farblose Prismen (aus *n*-Heptan), löslich in Aceton, Benzol und Äther, unlöslich in Wasser, schwer hydrolysierbar; bleibt bei langem Aufbewahren unverändert. Ausb.: 95% d. Th.

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NCl}$. Ber. N 3,60, Cl 9,10. Gef. N 3,67, Cl 9,17

8. DL-threo-3-Phthalimido-2,3-diphenylpropansäure-azid, lösl. in Aceton und Benzol. Ausb.: 83% d. Th.

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_4$. Ber. N 14,13. Gef. N 14,25.

9. DL-threo-1-Amino-2-phthalimido-1,2-diphenyläthan-hydrochlorid; kristalliner Niederschlag, der durch mehrmalige Ausfällung mit Äther aus äthanol. Lösung gereinigt wird. Ausb.: 50% d. Th.

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$. Ber. N 7,40, Cl 9,36. Gef. N 7,61, Cl 9,67.

10. DL-Stilbendiamin aus DL-threo-1-Amino-2-phthalimido-1,2-diphenyläthan Mischschmp. mit dem nach ⁸ synthetisierten DL-Stilbendiamin zeigt keine Depression. Ausb.: 50% d. Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2$. Ber. N 13,19. Gef. N 12,86.

⁸ F. Feist, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 214 (1894).