

Über die Umsetzung von *Schiffschen* Basen mit Derivaten von Carbonsäuren in Gegenwart alkalischer Katalysatoren, 1. Mitt.:

Synthese und Konfigurationsermittlung einiger
 \pm -3-Aryl-amino-2,3-diphenylpropansäuren

Von

E. Simova und B. Kurtev

Aus der Chemischen Fakultät der Universität in Sofia

(Eingegangen am 20. November 1964)

Die Umsetzung des Benzylidenanilins mit Phenylessigester in Gegenwart von Natriumäthylat ergibt in der Hauptsache den Äthylester der (\pm)-*erythro*-3-Anilino-2,3-diphenylpropansäure in geringerer Ausbeute als dies bei Verwendung von wasserfr. AlCl_3 der Fall ist. In Gegenwart von NaNH_2 gelingt es hingegen, Ausbeuten an *erythro*-Isomerem über 70% d. Th. zu gewinnen. Die letztgenannte Umsetzung läßt sich auch mit den *Schiffschen* Basen aus Benzaldehyd und p-Toluidin, p- oder m-Chloranilin verwirklichen. Die relativen Konfigurationen der durch alkalische Verseifung ihrer Ester erhaltenen diastereomeren (\pm)-3-(Chloranilino)-2,3-diphenylpropansäuren sind deshalb diesen zuzuordnen, da ja nur die *threo*-Isomeren beim Behandeln mit Benzolsulfochlorid in alkal. Lösung in die entsprechenden β -Lactame übergehen. Durch Rückveresterung der freien Aminosäuren werden auch die Konfigurationen ihrer Ester bestimmt.

The reaction of benzylideneaniline with ethyl phenylacetate in the presence of sodium ethoxide yields ethyl (\pm)-*erythro*-3-anilino-2,3-diphenylpropanoate as main product, but in lower yield than when anhydrous AlCl_3 is used. In the presence of NaNH_2 , however, a yield of more than 70% of the *erythro* isomer is obtainable. The latter reaction can also be carried out with *Schiff's* bases from benzaldehyde and p-toluidine or p- or m-chloroaniline, respectively. The relative configurations of the diastereomeric (\pm)-3-(chloroanilino)-2,3-diphenylpropanoic acids, obtained by the alkaline hydrolysis of their esters, are assigned on the basis that only the *threo* isomers yield β -lactams, when treated with benzenesulfonyl chloride in a strongly alkaline medium. The configuration of the esters was determined by reesterification of the free amino acids.

In einer Arbeit mit *Mollov* und *Stefanovsky*¹ gelang uns der Nachweis, daß den 3-Arylamino-2,3-diphenylpropansäuren, die durch Umsetzung der aromatischen *Schiffschen* Basen mit Salzen der α -Chlormagnesium- bzw. α -Lithium-phenylessigsäuren^{2, 3} bzw. mit einem Gemisch von Phenylessigsäure und überschüssigem Natriumamid⁴ entstanden waren, die *threo*-Konfiguration zuzuordnen ist, während die aus aromatischen *Schiffschen* Basen und Phenylessigsäure-äthylester in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid⁵ gewonnenen 3-Arylamino-propansäureester zur *erythro*-Reihe zählen. Im Zusammenhang mit der Prüfung des stereochemischen Ablaufs und des Mechanismus der Aldolreaktionen, die zur Synthese der β -Aminosäuren bzw. deren Abkömmlinge führen, erwies es sich als zweckmäßig, die Umsetzung der *Schiffschen* Basen mit den Estern der Carbonsäuren, in erster Linie der Arylessigsäuren, in Gegenwart alkalischer Katalysatoren in unsere Untersuchungen mit einzubeziehen.

Bei der Umsetzung von Benzylidenanilin mit Phenylessigester verwendeten wir als Katalysator sowohl Natriumäthylat als auch -amid. Die erstgenannte Verbindung erwies sich als wenig aktiver, atypischer Katalysator. Aus dem Reaktionsgemisch gelang es, den reinen (\pm)-*erythro*-3-Anilino-2,3-diphenylpropansäureester (I) mit einer Ausbeute von 23% d. Th. sowie noch 10% eines Gemisches desselben Esters mit seinem *threo*-Isomeren zu isolieren. Durch Bestimmung des freigesetzten Anilins konnte nachgewiesen werden, daß mindestens die Hälfte der angesetzten Menge an Benzylidenanilin nicht umgesetzt worden war. Die ersten Versuche mit Natriumamid, die unter ähnlichen Bedingungen wie bei der Darstellung der freien 3-Arylamino-propansäuren⁴ verliefen, ergaben ein Gemisch vom *erythro*-I und *threo*-I in einer Gesamtausbeute von kaum 20% (beim Umkristallisieren aus Benzol bildet das eine Diastereomere Drusen, das zweite Nadeln; das ermöglicht die mechanische Trennung der beiden Diastereomeren sowie deren Identifizierung (Mischprobe mit reinem *erythro*-I und *threo*-I).

Da sich erwiesen hatte, daß längeres Erhitzen und starke Verdünnung zu einem Gemisch der Diastereomeren I mit ungenügender Ausbeute führen, wobei ein beträchtlicher Anteil der Ausgangsstoffe unverändert bleibt, erwärmte man ganz kurz das äquimolekulare Gemisch von Benzyliden-

¹ B. Kurtev, N. Mollov, Ek. Simova und J. Stefanovsky, C. r. Acad. Bulgar. Sci. **13**, Nr. 2, 167 (1960); Chem. Abstr. 6437 b (1961).

² B. Kurtev und S. Robev, C. r. Acad. Bulgar. Sci. **4**, Nr. 2 und 3, 37 (1953); Chem. Abstr. **49**, 958 g (1955).

³ N. Marekoff, G. Vasilieff und V. Alexieva, C. r. Acad. Bulgar. Sci. **10**, Nr. 3, 217 (1957); Chem. Abstr. **52**, 7243 c (1958).

⁴ A. Spassov und S. Robev, C. r. Acad. Bulgar. Sciences, Bull. de l'Inst. Chim. **2**, 37, 53 (1953); Chem. Abstr. **49**, 6182 f (1955).

⁵ B. Kurtev und N. Mollov, Dokl. Akad. Nauk SSSR **101**, Nr. 6, 1069 (1955); Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. **18**, 430 (1959).

denanilin, Äthylphenylacetat, Natriumamid in einer geringen Menge eines protonenfreien Lösungsmittels (die Reaktion erfolgt übrigens auch ohne Erwärmung und Lösungsmittel); es setzte eine exotherme Reaktion ein, die weiterhin spontan verlief und in wenigen Minuten zum Abschluß kam (Erstarren des Reaktionsgemisches). Am bequemsten läßt sich die Umsetzung dann durchführen, wenn man als Medium absol. Äther verwendet. Im gegebenen Fall erreicht die Ausbeute an *erythro*-I über 70% d. Th., selbst wenn man die Menge des NaNH_2 auf 0,25 Mol je Mol Benzylidenanilin herabsetzt.

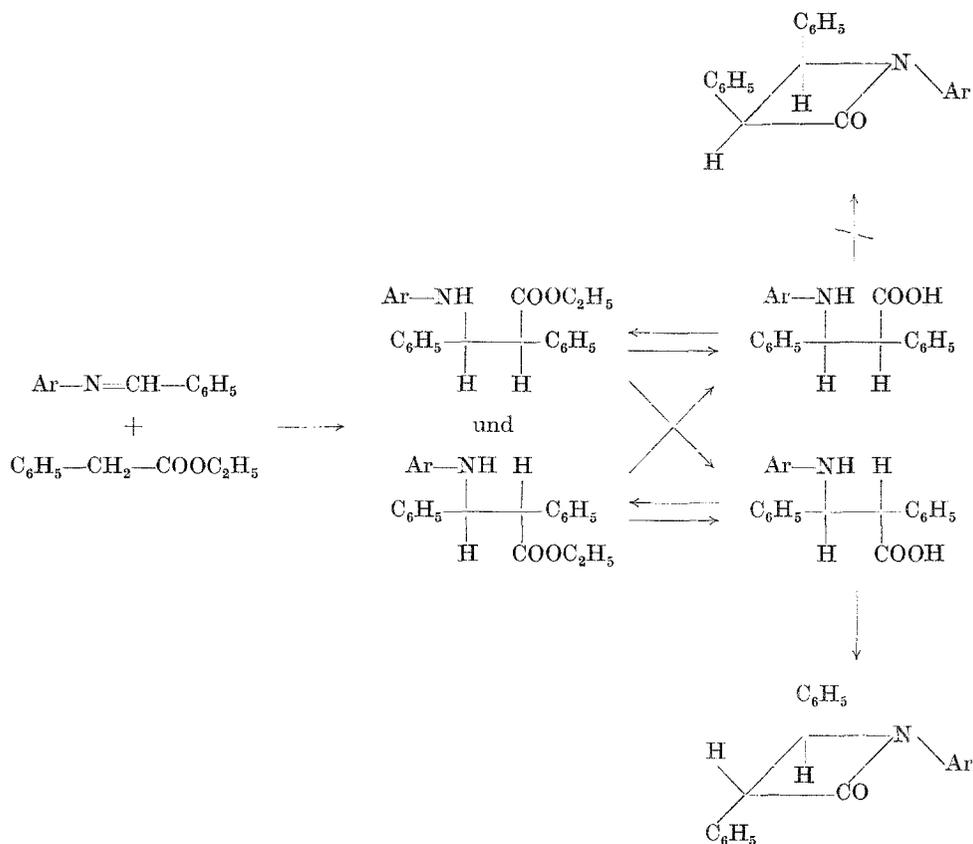
Die Umsetzung des Benzyliden-p-toluidins mit Äthylphenylacetat und Natriumamid in äther. Medium verlief etwas langsamer und ergab ein Gemisch von Äthylestern der diastereomeren (\pm)-3-p-Toluidino-2,3-diphenylpropansäuren mit einer Ausbeute von 60% d. Th., das sich nicht in die Isomeren trennen ließ. Nach Verringerung der Natriumamidmenge auf die Hälfte sank die Ausbeute an Gemisch auf ein Viertel. Die herabgesetzte Aktivität des Benzyliden-p-toluidins (gegenüber der des Benzylidenanilins) dürfte wohl auf die geringe Polarität der Azomethin-gruppe zurückzuführen sein. Die Umsetzung mit Benzyliden-o-toluidin, bei der auch noch eine durch die o-Methylgruppe bewirkte räumliche Behinderung auftritt, versagte völlig. Im Gegensatz dazu waren die Benzyliden-p- und -m-chloraniline aktiver als Benzylidenanilin. Die Ausbeute an Äthylester der (\pm)-*erythro*-3-(p-Chloranilino)-3-diphenylpropansäure (II) erreichte 80% d. Th., die an Äthylester der (\pm)-*erythro*-(m-Chloranilino)-2,3-diphenylpropansäure (III) 70 bis 75% d. Th. In beiden Fällen wurde ein Nebenprodukt isoliert, das höchstwahrscheinlich ein Gemisch von Diastereomeren darstellt, bei der Synthese von III etwa 10% d. Th.

Die Ester II und III sind in der Literatur noch nicht beschrieben worden, ebenso die entsprechenden freien Säuren: die 3-(p-Chloranilino)-2,3-diphenylpropansäure (IV) und die 3-(m-Chloranilino)-2,3-diphenylpropansäure (V). Diese wurden als ein Gemisch von zwei möglichen Racematen bei alkalischer Verseifung ihrer Ester gewonnen*. In Analogie zu unserer vorausgegangenen Arbeit¹ wurden die relativen Konfigurationen der Diastereomeren IV und V auf Grund der Tatsache ermittelt, daß nur die Isomeren der einen sterischen Reihe die Fähigkeit besitzen, unter der Einwirkung von Benzolsulfochlorid in stark alkalischem Medium in β -Lactame überzugehen. Diesen Diastereomeren ordnen wir die *threo*-

* Bei der alkalischen Hydrolyse von *threo*-I wurde früher nur eines der Diastereomeren der (\pm)-3-Anilino-2,3-diphenylpropansäure von unbestimmter Konfiguration isoliert⁶; wir haben den Versuch unter unseren Bedingungen wiederholt und hierbei sowohl das *erythro*- als auch das *threo*-Isomere in einer Ausb. von 10% bzw. 82% d. Th. erhalten.

⁶ A. Spassov, S. Robev und B. Panajotova, *Annuaire univers. de Sofia*, livre 2-chim., 110 (1956); *Chem. Abstr.* 51, 12031 c (1957).

Konfiguration zu, da es sich hier zweifellos um eine *cis*-Ringschlußreaktion handelt*. Infolgedessen muß die Entstehung des Übergangszustandes aus der verdeckten Konformation eines der *erythro*-Isomeren wegen der *cis*-Stellung der beiden an asymmetrischen C-Atomen angeordneten Phenylgruppen stark behindert sein. Das von uns aus *threo*-V gewonnene β -Lactam hat man nach einem anderen Verfahren synthetisiert⁷, doch wurde seine Konfiguration hierbei nicht bestimmt.



* Eine Bestätigung der Auffassung, daß die Entstehung der β -Lactame nach diesem Verfahren tatsächlich unter Retention verläuft, erblicken wir darin, daß die *threo*-I-Säure und deren β -Lactam bei der Reduktion mit LiAlH_4 ein und dasselbe 1-Anilino-1,2-diphenylpropanol⁸ bilden, das von dem aus *erythro*-I⁹ gewonnenen verschieden ist.

⁷ R. Pflieger und A. Jäger, Chem. Ber. **90**, 2464 (1957).

⁸ A. Spassov und B. Panajotova, Annuaire univers. de Sofia, livre 3-chim., 84 (1959); Chem. Abstr. **55**, 3515 (1961).

⁹ N. Mollov und A. Orahovats, C. r. Acad. Bulgar. Sci. **11**, 283 (1958); Chem. Abstr. **53**, 17971 a.

Mittels Veresterung von *erythro*- und *threo*-IV sowie von *erythro*- und *threo*-V durch Erhitzen ihrer Silber- oder Kaliumsalze mit Äthyljodid konnte auch die Konfiguration der jeweiligen Arylaminoester festgestellt werden. Im nachstehenden Schema sind alle diese Umwandlungen kurz zusammengefaßt.

Die angeführten Ergebnisse stimmen mit der allgemeinen Theorie der Reaktionen von der Art der Aldolkondensation^{10, 11} überein, während der von *Spasov* und *Robev* vorgeschlagene Mechanismus, der die Entstehung der freien 3-Arylamino-propansäuren⁴ erklären soll, in diesem Fall unzulänglich ist, da er die Anwendung des Natriumamids zumindest in äquimolekularer Menge zum erhaltenen Ester der 3-Arylamino-propansäure erfordert. Die Ergebnisse der eingehenden Untersuchung dieses Mechanismus sollen in absehbarer Zeit veröffentlicht werden.

Wir nehmen die Gelegenheit wahr, Herrn *B. Jordanov* für die Aufnahme und Auswertung der IR-Spektren, der Chemiestudentin *P. Ninova* für ihre Mitarbeit an den Versuchen mit Benzyliden-*m*-chloranilin, und der Chemikerin *L. Goranova* für die Ausführung der Elementaranalysen unseren Dank auszusprechen.

Experimenteller Teil

1. Umsetzung von Benzylidenanilin mit Phenylessigester in Gegenwart von NaOC_2H_5

Ein Gemisch von 3,60 g (0,02 Mol) Benzylidenanilin mit äquimolekularen Mengen von Phenylessigester und alkoholfreiem NaOC_2H_5 sowie einer geringen Menge absol. Äthers wurde unter Umrühren 1 Stde lang gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit verd. HCl (1:4) hydrolysiert, der Niederschlag abfiltriert und erst mit Säure, dann mit Wasser und Äther ausgewaschen. Nach Umkristallisieren aus Alkohol erhielten wir 1,55 g (23% d. Th.) eines farblosen Produkts vom Schmp. 138—140°, dessen Mischschmelzpunkt mit dem Äthylester der (\pm)-*erythro*-3-Anilino-2,3-diphenylpropansäure (135—136°)^{5, 1} keine Depression zeigte. Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$: N 4,06; gef. N 4,09.

Das nach der Hydrolyse des Reaktionsgemisches erhaltene salzsaure Filtrat wurde mehrmals mit Äther extrahiert. Die äther. Auszüge wurden vereinigt und zur Entfernung des Benzaldehyds mit Natriumbisulfit behandelt. Nach Durchwaschen des festen Ätherrückstandes mit Benzin wurde aus Alkohol umkristallisiert; Ausb. an Gemisch der Äthylester der 3-Anilino-2,3-diphenylpropansäuren 0,70 g (10% d. Th.), Schmp. 113—116° (gef. N 4,24 und 4,09). Das mit Äther extrahierte salzsaure Filtrat ließen wir zur Trockne verdunsten. Aus dem Rückstand erhielten wir mit Hilfe von Benzoylchlorid

¹⁰ *C. Hauser* und *D. Breslow*, *J. Amer. Chem. Soc.* **61**, 793 (1939); **62**, 593 (1940).

¹¹ *O. A. Reutow*, *Theoret. Grundlagen organ. Chemie* **1964**, S. 327—334. Verlag der Moskauer Universität (Russisch).

1,04 g (50%, bez. auf Benzylidenanilin) des Benzamids vom Schmp. 161 bis 162,5°, das durch Mischschmp. mit einer Vergleichsprobe identifiziert wurde.

2. Allgemeines Verfahren der Umsetzung der Schiffischen Basen mit Phenyllessigester in Gegenwart von Natriumamid

In einen Erlenmeyerkolben, der ein homogenes Gemisch von äquimolekularen Mengen (0,01—0,02 Mol) der Schiffischen Basen mit Phenyllessigester und 1—3 ml absol. Äthyläther enthielt, wurde auf einmal eine abgewogene Menge von fein verriebenem NaNH_2 gebracht und daraufhin gelinde unter Umrühren bis zum Einsetzen der exothermen Reaktion erhitzt. Nach einigen Min. war der größte Teil des Äthers verdunstet und das Gemisch erstarrt. Nach Abkühlung wurde verd. HCl (1:4) zugesetzt, das feste Produkt innig verrieben, nach 1 bis 2 Stdn. abfiltriert, gewaschen wie im vorausgegangenen Versuch und dann aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

a) Synthese der (\pm) -erythro-3-Anilino-2,3-diphenylpropansäureäthylester (I)

Aus der äther. Lösung von 1,80 g Benzylidenanilin, 1,60 g Phenyllessigester und 0,10 g NaNH_2 fielen nach einmaliger Umkristallisation aus Alkohol 2,57 g (74% d. Th.) eines farblosen Stoffes vom Schmp. 138—140° an. Mischprobe mit nach ^{5, 1} erhaltenem erythro-I zeigte keine Depression.

b) Synthese des Gemisches von Äthylestern der diastereomeren (\pm) -3-(p-Toluidino)-2,3-diphenylpropansäuren.

Umgesetzt wurden 1,90 g (0,01 Mol) Benzyliden-p-toluidin, 1,60 g (0,01 Mol) Phenyllessigester, 0,40 g (0,01 Mol) NaNH_2 und 1 ml absol. Äther. Das Gemisch erstarrte nach 10 Min. Das nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Benzol erhaltene farblose feste Produkt wies einen Schmp. von 136—142° auf; Ausb. 2,15 g (59% d. Th.). Vor der Analyse wurde das Produkt abermals aus Äthanol umkristallisiert.

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (359,45). Ber. N 3,92. Gef. N 3,73.

Die Versuche, die Diastereomeren zu trennen, führten bloß zu Fraktionen mit sehr breitem Schmelzbereich. Eine dieser Fraktionen (Schmp. 140—150°, Ausb. 0,5 g) wurde der alkalischen Hydrolyse nach¹ unterworfen; dabei entstanden (\pm) -erythro- und (\pm) -threo-3-(p-Toluidino)-2,3-diphenylpropansäure mit Ausb. von 20 bzw. 65% d. Th. Die Identifizierung erfolgte durch Bestimmung der Schmelzpunkte ihrer Gemische mit den vorstehend beschriebenen p-Toluidinosäuren¹.

c) Synthese des Äthylesters der (\pm) -erythro-3-p-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure (erythro-II).

Ansatz: 2,15 g Benzyliden-p-chloranilin, 1,60 g Phenyllessigester, 0,10 g NaNH_2 und 3 ml absol. Äther. Das Gemisch erstarrte in 2 bis 3 Min. Als erstes Umsetzungsprodukt isolierten wir (nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol) 3,05 g (80% d. Th.) erythro-II vom Schmp. 132,5—137°. Durch weitere Umkristallisation aus Alkohol stieg der Schmp. auf 135—137° an. (Die Kapillare mit dem Produkt wurde in ein Bad mit Temp. 130° gelegt, um die Schwankungen des Schmelzpunktes zu vermeiden.)

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NCl}$ (379,87). Ber. N 3,68, Cl 9,33. Gef. N 3,79, Cl 9,10.

Aus dem durch Auswaschen des rohen Umsetzungsprodukts erhaltenen äther. Filtrat erhielten wir noch 0,5 g, Schmp. 126,5—128°.

d) Synthese des Äthylesters der (\pm)-*erythro*-3-m-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure (*erythro*-III).

Umgesetzt wurden 4,30 g Benzyliden-m-chloranilin, 3,28 g Phenylessigester, 0,40 g NaNH_2 und 4 ml absol. Äther. In etwa einer Min. kam es zur völligen Erstarrung des Gemisches. Ausb. an Rohprodukt 6,30 g. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol 5,37 g (70% d. Th.) einer farblosen Substanz, Schmp. 136—138°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NCl}$ (379,87). Ber. N 3,68. Gef. N 3,63.

Nach Verdunstung der äther. Auszüge und Umkristallisieren des Rückstandes aus Alkohol fielen weitere 0,46 g desselben Stoffes, Schmp. 135—137°, an.

Führte man dieselbe Synthese mit um die Hälfte verringerter Menge an NaNH_2 durch, so erhielt man etwa 70% des Produkts vom Schmp. 136—138°, 6% des Produkts vom Schmp. 122—128° und 4% des Produkts vom Schmp. 118—121°. Gef. für die letzte Portion N 3,48.

3. Alkalische Hydrolyse der Äthylester der 3-Arylamino-2,3-diphenylpropansäuren.

2 g Ester wurden mit 20 ml 10proz. wässriger NaOH und 15 ml Äthanol versetzt, 60 bis 90 Min. erwärmt, dann abgekühlt und mit verd. Essigsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen wurde in heißem Alkohol gelöst und Wasser bis zum Auftreten einer Trübung hinzugesetzt. Nach Abkühlung kristallisierte das *erythro*-Isomere aus. Das *threo*-Isomere fällten wir durch Zugabe von überschüssigem Wasser zum Filtrat. Die getrennten Diastereomeren wurden nachher durch Umkristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln weiter gereinigt.

a) Die Hydrolyse des Äthylesters der (\pm)-*erythro*-3-p-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure führte zu nachstehenden Produkten: (\pm)-*erythro*-3-p-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure (*erythro*-IV) (Ausb. an Rohprodukt, Schmp. 162—163°: 55% d. Th.; Schmp. nach Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser 168—169°). (\pm)-*threo*-3-p-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure (*threo*-IV); Ausb. an Rohsäure 44% d. Th.; Schmp. 141—143° (nach Umkristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von etwas Wasser).

b) Die Hydrolyse des Äthylesters der (\pm)-*erythro*-3-m-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure ergab folgende Säuren: (\pm)-*erythro*-3-m-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure (*erythro*-V); Ausb. 46% d. Th.; Schmp. des aus Benzol umkristallisierten Präparates: 144—146°. (\pm)-*threo*-3-m-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure (*threo*-V); Ausb. 41% d. Th., Schmp. 152—153° (nach Umkristallisation aus Benzol).

IR-Spektren (in CCl_4 , $1,5 \times 10^{-3}\text{m}$; 3 cm, Quarzküvette): Alle Arylamino-säuren zeigen eine breite Bande im Bereich von etwa 2750—3350/cm, die bekanntlich auf Dimerisation hinweist. $\nu_{\text{freies OH}}$ für die beiden *erythro*-Säuren beträgt 3520/cm, für deren *threo*-Isomere hingegen 3518/cm; $\nu_{\text{N-H}}$ für *erythro*-IV: 3406/cm, für *erythro*-V: 3410/cm, für *threo*-IV und *threo*-V: 3418/cm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl}$ (351,81). Ber. N 3,99. Gef. N für *erythro*-IV 4,24; für *threo*-IV 4,11; für *erythro*-V 3,84; für *threo*-V 4,04.

4. Veresterung der 3-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäuren

Die angesetzte Arylamino-säure wurde nach⁶ in das Silber- oder nach¹ in das Kaliumsalz übergeführt, und das Gemisch nach Zusatz von überschüss.

Äthyljodid 3 bis 4 Stdn. gekocht. Dem Reaktionsgemisch wurde eine wässrige Lösung von Natriumacetat zugesetzt und darauf mit Äther extrahiert. Nach Verdunstung des Äthers Umkristallisation des Rückstandes aus einem geeigneten Lösungsmittel.

a) Die Veresterung von *erythro*-IV nach⁶ ergab den Äthylester der (\pm)-*erythro*-3-p-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure in einer Ausb. von etwa 35% d. Th.; Schmp. des mit Alkohol gereinigten Präparats: 135—137°. Mischprobe mit dem unter 2 c beschriebenen Produkt: keine Depression. (Gef. N 3,86; Cl 9,46.)

b) Durch Veresterung von *threo*-IV nach¹ erhielten wir den Äthylester der (\pm)-*threo*-3-p-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure (*threo*-II) vom Schmp. 79—81°, der nach weiterer Umkristallisation aus 75proz. Alkohol unverändert blieb.

Der Mischschmp. mit dem *erythro*-Isomeren ergab kleine Depression.

$C_{23}H_{22}O_2NCl$ (379,81). Ber. N 3,68. Gef. N 3,76.

c) Durch Veresterung von *erythro*-V nach⁶ gelangten wir zum Äthylester der (\pm)-*erythro*-3-m-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure (*erythro*-III, Ausb. 56% d. Th.). Nach Reinigung durch Umkristallisation aus Alkohol, dann aus Benzol/Benzin schmolz das Produkt bei 138,5—140,5° und zeigte keine Depression mit dem unter 2 d beschriebenen Stoff. (Gef. N 3,42; 3,62.)

d) Die Veresterung von *threo*-V nach⁶ führte zum Äthylester der (\pm)-*threo*-3-m-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäure (*threo*-V) in einer Ausb. von 53% d. Th. Das aus Benzol umkristallisierte Produkt schmolz bei 136—138°. Starke Depression des Mischschmp. mit dem *erythro*-Isomeren.

$C_{23}H_{22}O_2NCl$ (379,81). Ber. N 3,68. Gef. N 3,67.

5. Untersuchung der Neigung der 3-Chloranilino-2,3-diphenylpropansäuren zur Bildung von β -Lactamen nach⁶

Durchgeführt wurden vergleichende Versuche, die wir früher eingehender beschrieben haben¹. Je 0,7 g (0,002 Mol) der Ausgangssäure wurden mit Benzolsulfochlorid umgesetzt.

a) Der Versuch mit *erythro*-IV führte nicht zu einem β -Lactam. 85% der Ausgangssäure wurden zurückgewonnen.

b) Aus *threo*-IV entstand (\pm)-*trans*-1-p-Chlorphenyl-3,4-diphenylazetidinon-(2) mit einer Ausb. von 80% d. Th.; Schmp. 148,5—149° (nach Umkristallisieren aus Alkohol). IR-Spektrum (in CCl_4 , 1%; 1 mm, NaCl-Küvette): $\nu_{C=O} = 1767/cm$; $\nu_{C-H} = 2920/cm$.

$C_{21}H_{16}ONCl$ (333,80). Ber. N 4,19. Gef. 3,92.

Aus dem alkal. Filtrat wurden etwa 6% der Säure zurückgewonnen.

c) *Erythro*-V wurde zu 75% zurückgewonnen. In geringen Mengen entstand eine in Alkalien unlösliche Substanz.

d) Aus *threo*-V erhielten wir (\pm)-*trans*-1-(m-Chlorphenyl)-3,4-diphenylazetidinon-(2) in einer Ausb. von nahezu 70% d. Th. Nach Umkristallisation aus Alkohol entstanden farblose kristalline Plättchen, die bei 123,5—124° schmolzen. Die Literatur gibt Schmp. 123° an. (Gef. N 3,96 und 4,00.) Das IR-Spektrum wies die gleichen charakteristischen Banden auf wie das β -Lactam aus *threo*-IV. Aus dem alkohol. Filtrat ließen sich etwa 10% der Ansatzsäure zurückgewinnen.