

Synthese und Konfiguration der mono- und dialkylsubstituierten Amide der diastereomeren 3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren

Von

J. Stefanovsky und P. Ninova

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

(Eingegangen am 5. Oktober 1965)

Die Umsetzung des Cyclohexylamids, Dimethylamids und Morpholids der Phenyllessigsäure mit Hydrobenzamid in Gegenwart von wasserfr. AlCl_3 führt zu einem Gemenge von Amiden der diastereomeren 3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren in nahezu gleichen Mengen. Die Konfiguration der gewonnenen Amide wird durch ihre Synthese aus den entsprechenden 3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren und sekundären Aminen bewiesen.

Reaction of the cyclohexylamide, dimethylamide and morpholide of phenylacetic acid with hydrobenzamide in the presence of anhydrous AlCl_3 yields a mixture of the amides of the diastereomeric 3-amino-2,3-diphenylpropanoic acids in nearly equal amounts. The configurations of the amides obtained have been proved by synthesis from the corresponding 3-amino-2,3-diphenylpropanoic acids and secondary amines.

Die Methoden zur Darstellung der Amide der β -Aminosäuren lassen sich im allgemeinen in zwei Gruppen unterteilen, je nachdem, ob man von den Säuren bzw. deren Derivaten ausgeht oder bei den Amiden der Fettsäuren nachträglich die Aminofunktion einführt. Die Methoden der ersten Gruppe stoßen vielfach auf Komplikationen, die sich aus Eigentümlichkeiten im chemischen Verhalten der β -Aminosäuren unter den Reaktionsbedingungen ihrer Darstellung ergeben. So wird die bei den α -Aminosäuren am häufigsten angewandte Methode (über ein Säurechlorid) nachträglich durch die Neigung der β -Aminosäuren zur Bildung von β -Lactamen¹ erschwert. Daher ist stets für den Schutz der Amino-

¹ O. Süs, Ann. Chem. **571**, 201 (1951); J. S. Sheehan und K. R. Henery-Logan, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3296 (1953); B. Kurtev, N. Mollov, Ek. Simova und J. Stefanovsky, C. r. Acad. Bulg. Sci. **13**, No. 2; 167 (1960), Chem. Abstr. **55**, 6437 b (1961).

gruppe, etwa durch Acylieren, vorzusorgen. Was die Herstellung von Amiden aus Estern anbelangt, so wickelt sie sich zwar ohne wesentliche Komplikationen ab, doch ist sie meist ziemlich aufwendig. Die Methoden der zweiten Gruppe setzen voraus, daß ein geeignetes Verfahren zur Synthese der β -Aminosäuren aus anderen Carbonsäuren vorliegt, deren Amide als Ausgangsprodukt zur Darstellung der Amide der erstgenannten Säuren dienen könnten.

Hierher gehört die Methode, bei der man von den Amiden der ungesättigten Säuren ausgeht, an deren Doppelbindung aliphatische oder aromatische Amine angelagert werden². Kürzlich berichteten wir über ein bequemes Verfahren zur Darstellung der Dialkylamide der diastereomeren 3-Anilino-2,3-diphenylpropansäuren aus Amiden der Phenylelessigsäure und Benzylidenanilin³; es stützt sich auf die bei uns entwickelten Methoden zur Synthese der erwähnten diastereomeren Säuren bzw. ihrer Ester⁵ aus Phenylelessigsäure bzw. deren Estern und Benzylidenanilin in Anwesenheit von Natriumamid. Einen anderen Weg zur Synthese solcher Amide schlugen *Mollov* und *Petrova*⁶ vor, die das Amid der (\pm)-*threo*-3-Amino-2,3-diphenylpropansäure aus dem Amid der Phenylelessigsäure und Hydrobenzamid in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid erhielten; diese Synthese beruht auf einer von *Kurtev* und *Mollov*⁷ beschriebenen Methode zur Synthese von Estern der vorstehend erwähnten Säure.

Um eine bequeme Methode zur Synthese von 3-Amino-2,3-diphenylpropansäureamiden zu entwickeln, die als Ausgangsprodukt für Synthesen von Verbindungen mit wahrscheinlich interessanter physiologischer Wirkung Verwendung finden könnten, untersuchten wir die Umsetzung des Dimethylamids, Morpholids und Cyclohexylamids der Phenylelessigsäure unter den in⁶ und⁷ beschriebenen Bedingungen. Die Umsetzung geht nach nebenstehendem Schema vor sich. (Siehe S. 89).

Die Reaktion läuft in allen von uns untersuchten Fällen nicht stereoselektiv ab; analog der Synthese von β -Aminoestern nach⁷ liefert sie ein Gemisch von Diastereomeren in annähernd gleichen Mengen. Die gefundenen Mengen der nichtumgesetzten Ausgangsverbindungen (s. exper. Teil) zeigen, daß vermutlich nur unwesentliche Mengen an Nebenprodukten entstehen.

Im Falle der Umsetzung des Dimethylamids der Phenylelessigsäure mit Hydrobenzamid erhält man ein Gemisch von Dimethylamiden (Ausb. 40%);

² Brit. Pat. 154924, 15/VIII. 1956; Chem. Abstr. **51**, 6987 b (1957).

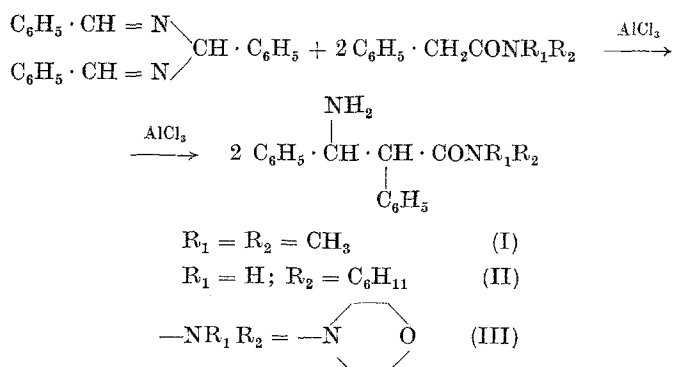
³ *J. Stefanovsky* und *B. Kurtev*, Tetrahedron Lett. **1965**, 4691.

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

⁵ *E. Simova* und *B. Kurtev*, Mh. Chem. **96**, 722 (1965).

⁶ *N. Mollov* und *P. Petrova*, Izv. Inst. Org. Chim. Bulg. Akad. Nauk **1**, 127, (1964); Chem. Abstr. **62**, 5223 f (1965).

⁷ *B. Kurtev* und *N. Mollov*, Dokl. Akad. Nauk SSSR **101**, No. 6, 1069 (1955); Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **18**, 430 (1959).



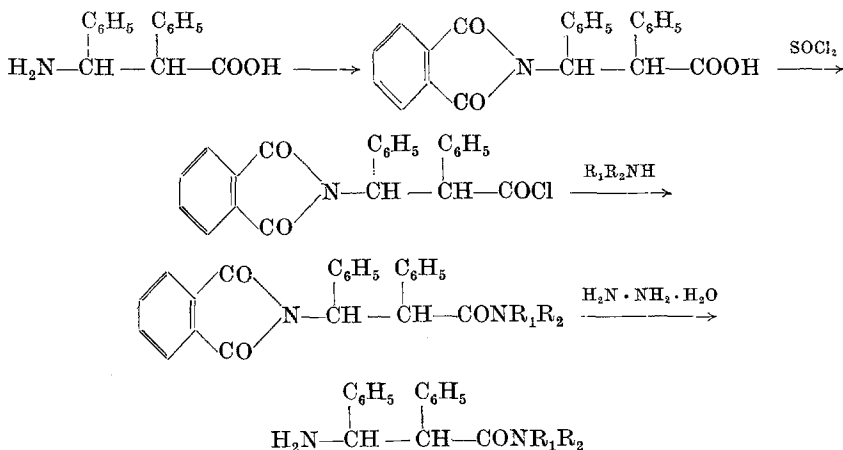
aus welchem das *erythro*-Isomere (Ia) in 12proz., das *threo*-Isomere in 19proz. Ausbeute (bezogen auf das eingesetzte Dimethylamid) erhalten werden konnte. Ein ähnliches Verhalten weist auch das Cyclohexylamid der Phenyllessigsäure auf. Das in 36proz. Ausbeute gewonnene Rohgemisch liefert nach Umkristallisation aus Benzol 11% des *erythro*-Isomeren (IIa) und 16% des *threo*-Isomeren (IIb). Das Gemisch von diastereomeren Morpholiden (Ausb. 41%) konnte man durch Umkristallisieren, selbst nach vorausgegangener Umwandlung in Chlorhydrate, nicht trennen. Das gelingt erst, wenn das Gemisch durch Vorbehandlung mit der äquimolekularen Menge Benzaldehyd in ein Gemisch von Morpholiden der diastereomeren 3-Benzylidenamino-2,3-diphenylpropansäuren übergeführt wird. Das Morpholid der (\pm)-*erythro*-3-Benzylidenaminosäure (IVa) wurde in 11proz., das der (\pm)-*threo*-Form derselben Säure (IVb) in 16proz. Ausbeute (bez. auf das eingesetzte Phenyllessigsäuremorpholid) getrennt. Die Struktur dieser Produkte wurde durch Analyse und IR-Spektren nachgewiesen. Bei der Reduktion der IVb mit LiAlH_4 entstand das (\pm)-*threo*-N-(3-Benzylamino-2,3-diphenylpropyl)-morpholin. Durch Hydrolyse der Benzylidenderivate IVa und IVb in saurem Medium wurden die Morpholide der Aminosäure bzw. IIIa und IIIb in hoher Ausbeute gewonnen.

Die Konfiguration der erhaltenen Amine wurde nach dem folgenden Schema bestimmt (die der Ausgangssäuren ist bereits in vorausgegangenen Mitteilungen^{8, 9} nachgewiesen worden). (Siehe S. 90).

Die Darstellung der diastereomeren Phthalimidosäuren und ihrer Chloride ist in⁶ beschrieben. Die darauffolgenden Stufen verlaufen glatt mit Ausbeuten über 50%, indem aus den beiden Phthalimidosäuren zwei Reihen von diastereomeren Verbindungen abgeleitet werden. Daraus ergibt sich, daß diese Umwandlungen ohne wesentliche Isomerisation vor sich gegangen sind. Da ferner bei den Zwischenstufen keine Wal-

⁸ B. Kurtev, N. Mollov und A. Orahovats, Mh. Chem. **95**, 64 (1964).

⁹ J. Stefanovsky und B. Kurtev, Mh. Chem. **95**, 603 (1964).



densche Umkehr zu erwarten ist, muß die Konfiguration der Verbindungen jeder Reihe dieselbe sein wie die der angesetzten Phthalimidosäure. Die Ergebnisse dieser Umwandlungen sind in Tab. 1 und 2 zusammengestellt (s. exper. Teil).

Wir nehmen die Gelegenheit wahr, Herrn Ing. chem. *B. Jordanov* für die Aufnahme der IR-Spektren und Frau Ing. chem. *E. Čuparova* für die Ausführung der Elementaranalysen unseren Dank auszusprechen.

Experimenteller Teil

Umsetzung der Amide der Phenyllessigsäure mit Hydrobenzamid in Gegenwart von wasserfr. AlCl_3

Allgemeines. Zur Lösung von 0,02 Mol Amid und 0,01 Mol Hydrobenzamid in 10 ml wasserfr. Benzol gibt man portionsweise unter Kühlung 0,02 Mol AlCl_3 hinzu und erwärmt die Mischung 2 Stdn. auf 90°C . Das abgekühlte Gemisch wird mit 15 ml HCl (1:1) zersetzt und sogleich der Wasserdampfdestillation unterzogen, um den Benzaldehyd zu entfernen. Man entfernt nicht-umgesetztes Phenyllessigsäureamid durch mehrmalige Äther-Extraktion der salzsauren Lösung, die dann mit Aktivkohle behandelt und mit NaOH unter Kühlung alkalisiert wird. Die ausgeschiedenen diastereomeren freien Basen werden mit Äther extrahiert; die äther. Lösung trocknet man mit wasserfr. Na_2SO_4 und läßt dann zur Trockne verdunsten. Das derart gewonnene Rohgemisch wird daraufhin der Trennung unterzogen.

a) *Dimethylamide I a und I b.* Das Rohgemisch (2,20 g; 40%) wird in etwa 700 ml kochendem Wasser aufgelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt und auf dem Wasserbad auf 200 ml eingengt. Es scheiden sich 0,99 g (19% d. Th.) des Dimethylamids der (\pm)-*threo*-3-Amino-2,3-diphenylpropan-säure (I b) ab. Schmp. $156\text{--}157^\circ \text{C}$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ON}_2$. Ber. N 10,44. Gef. N 10,38.

I b ist in Äther, Benzol, CHCl_3 und Aceton leicht, in Wasser, Benzin und Heptan schwer löslich. IR-Spektrum (in CHCl_3 , $c = 1\%$): $\nu_{\text{C=O}}$ $1640/\text{cm}$, ν_{NH_2} $3380/\text{cm}$.

Das *salzsaure Salz* von I b wird gewonnen, indem man zur Lösung der Base im absol. Äther wasserfr. äther. HCl hinzusetzt. Nach Umkristallisation aus Alkohol/Äther schmilzt es bei 158—163° (Zers.).

$C_{17}H_{21}ON_2Cl$. Ber. N 9,19, Cl 11,63. Gef. N 9,04, Cl 11,80.

Beim Einengen der Mutterlauge entsteht nach der Ausscheidung von I b zunächst eine Fraktion (0,26 g), die ein Gemisch von I b und I a darstellt. Aus dem Filtrat gewinnt man nach Extraktion mit Äther durch Umkristallisation aus Heptan 0,62 g (12%) farblose Kristallnadeln von I a, die in Äther, Benzol, $CHCl_3$ und CCl_4 leicht und in Heptan, Benzin und Wasser schwer löslich sind; Schmp. 119—121°; IR-Spektrum (in $CHCl_3$, $c = 1\%$): ν_{NH_2} 3380/cm, ν_{CO} 1640/cm.

$C_{17}H_{20}ON_2$. Ber. N 10,44. Gef. N 10,47.

Salzsaures Salz von I a (Schmp. 215—216°):

$C_{17}H_{21}ON_2Cl$. Ber. N 9,19, Cl 11,63. Gef. N 8,97, Cl 11,72.

Nach der Destillation mit Wasserdampf wurden aus dem wäßrigen Destillat 98% der ber. Menge des bei der Umsetzung abgeschiedenen und bei der Hydrolyse des Hydrobenzamins als 2,4-Dinitrophenylhydrazon gewonnenen Benzaldehyds isoliert; aus dem äther. Auszug des salzsauren Reaktionsgemisches fielen 1,25 g (93% der berechneten Menge) des Dimethylamids der Phenylsäure an.

b) *Cyclohexylamide II a und II b*. Aus dem festen Rohgemisch (2,33 g; 36%) scheiden sich nach Umkristallisation aus Benzol 1,06 g eines Produkts vom Schmp. 157—161° ab. Nach mehrmaliger Umkristallisation aus Heptan fallen 0,80 g (12%) farblose, in Äther, Alkohol, Aceton und $CHCl_3$ leicht, in Wasser und Heptan hingegen schwer lösliche Kristalle des Cyclohexylamids der (\pm)-*threo*-3-Amino-2,3-diphenyl-propansäure (II b) an; Schmp. 163—164,5°, IR-Spektrum (in $CHCl_3$, $c = 1\%$): $\nu_{C=O}$ 1633/cm, ν_{NH} 3432/cm und ν_{NH_2} 3380/cm.

$C_{21}H_{26}ON_2$. Ber. N 8,69. Gef. N 8,74.

Salzsaures Salz von II b (Schmp. 230,5—231° nach Umkristallisation aus Alkohol/Äther).

$C_{21}H_{27}ON_2Cl$. Ber. N 7,81, Cl 9,88. Gef. N 7,65, Cl 9,97.

Der nach Verdunstung der benzol. Mutterlauge verbleibende Rückstand wird in üblicher Weise in das *salzsaure Salz* übergeführt, das nach mehrmaligem Auflösen in Alkohol und Ausfällen mit Äther Schmp. 227,5—228° hat; Depression beim Mischschmelzpunkt mit dem salzsauren Salz von II b, Ausb. 0,80 g (II a · HCl, 11% d. Th.).

$C_{21}H_{27}ON_2Cl$ Ber. Cl 9,88. Gef. Cl 10,01.

Aus dem salzsauren Salz wird das Cyclohexylamid der (\pm)-*erythro*-3-Amino-2,3-diphenylpropansäure (II a) in 85proz. Ausb. als farblose Kristalle gewonnen, die in Äther, Aceton, Benzin $CHCl_3$ und Alkohol leicht, in Hexan schwer löslich sind. Schmp. 153—154°. Mischschmp. mit II b zeigt Depression. IR-Spektrum (in $CHCl_3$, $c = 1\%$): $\nu_{C=O}$ 1663/cm, ν_{NH} 3436/cm, ν_{NH_2} 3385/cm.

$C_{21}H_{26}ON_2$. Ber. N 8,69. Gef. N 8,78.

Wie bei den beiden Dimethylamiden wurden aus dem Reaktionsgemisch 95% des Benzaldehyds als 2,4-Dinitrophenylhydrazon und 95% des Cyclohexylamids der Phenylsäure isoliert.

c. *Morpholide III a und III b.* Das Rohgemisch von Aminobasen (2,61 g; 41%) wird in 20 ml Äthanol aufgelöst; nach Zugabe von 1 ml Benzaldehyd und 5 ml 10proz. NaOH läßt man das Reaktionsgemisch 4—5 Stdn. stehen. Der Niederschlag an Morpholiden der diastereomeren 3-Benzylidenamino-2,3-diphenylpropansäuren (IV a und IV b) wird abfiltriert und getrocknet; Ausb. 3,09 g (94%, bez. auf das Ausgangsgemisch von Aminobasen). Auflösung des Gemisches in 60 ml Äthanol, Behandlung mit Aktivkohle und Einengung der Lösung auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens führen zur Abscheidung von IV b in Form von farblosen, in Äther, Aceton und CHCl_3 leicht, in Alkohol und Heptan schwer löslichen Nadeln. Nach abermaligem Umkristallisieren aus Alkohol fallen 1,26 g (15%, bez. auf das Morpholid der Phenyllessigsäure) eines Produkts von Schmp. 194—196° an. IR-Spektrum (in CHCl_3 , $c = 1\%$): $\nu_{\text{C=O}}$ 1635/cm, $\nu_{\text{C=N}}$ 1620/cm, $\nu_{\text{C-O}}$ 1118/cm; keine NH_2 -Banden.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$. Ber. N 7,03. Gef. N 7,27.

Aus dem alkohol. Extrakt wird durch Fällung mit Wasser (nach Entfernen einer Zwischenfraktion) das Rohprodukt IV a isoliert. Nach Umkristallisation aus Heptan Ausb. 0,89 g (11%); Schmp. 144—146°, Depression beim Mischschmelzpunkt mit IV b. Das Produkt ist in Äther, Aceton, CHCl_3 und Äthanol leicht, in Heptan schwer löslich. IR-Spektrum (in CHCl_3 , $c = 1\%$): $\nu_{\text{C=O}}$ 1637/cm, $\nu_{\text{C=N}}$ 1620/cm (Inflex.), $\nu_{\text{C-O}}$ 1118/cm; keine Banden für $-\text{NH}_2$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$. Ber. N 7,03. Gef. N 7,22.

Hydrolyse von IV a. 0,48 g (0,001 Mol) IV a und 10 ml HCl (1:2) werden solange der Destillation unterworfen, bis im Destillat kein Benzaldehyd mehr vorhanden ist. Nach Alkalisieren wird das ausgeschiedene III a mit Äther extrahiert und in das *salzsaure Salz* übergeführt. Nach mehrmaligem Auflösen in Alkohol und Ausfällung mit Äther schmilzt es bei 229—229,5°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$. Ber. Cl 10,22. Gef. Cl 10,20.

Hydrolyse von IV b. In analoger Weise gewinnt man aus 0,80 g (0,002 Mol) IV b nach Alkalisieren der salzsauren Lösung 0,56 g (90%) von III b. Das analytisch reine Produkt wird nach Umkristallisation aus Heptan getrennt. Ausb. 0,52 g (84%), Schmp. 153—154°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$. Ber. N 9,03. Gef. N 9,04

IR-Spektrum (in CHCl_3 , $c = 1\%$): $\nu_{\text{C=O}}$ 1635/cm, ν_{NH_2} 3380/cm, $\nu_{\text{C-O}}$ 1118/cm.

Das *salzsaure Salz* schmilzt nach Umkristallisieren aus Alkohol/Äther bei 157,5—160° (Zers.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$. Ber. N 8,08, Cl 10,22. Gef. N 8,15, Cl 10,05.

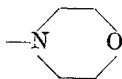
(±)-*threo-N-(3-Benzylamino-2,3-diphenylpropyl)-morpholin (V b)*

Zu 0,38 g (0,01 Mol) Lithiumhydrid in absol. Äther wird eine Suspension von 0,50 g (0,0013 Mol) IV b in Äther portionsweise zugesetzt. Nach 3stdg. Umrühren bei Raumtemp. wird das Gemisch vorsichtig mit Wasser zersetzt. Aus dem äther. Auszug scheiden sich 0,44 g eines blaßgelben Öls aus, dessen *salzsaures Salz* aus Alkohol/Äther gereinigt wurde. Ausb. 0,48 g, Schmp. 251—252°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ON}_2 \cdot 2 \text{HCl}$. Ber. N 6,10, Cl 15,43. Gef. N 6,19, Cl 15,84.


*Darstellung von Amid*en der diastereomeren 3-Phthalamido-2,3-diphenylpropansäuren. Der Auflösung von 0,39 g (0,001 Mol) Chlorid der *erythro*- oder *threo*-3-Phthalamido-2,3-phenylpropansäure (gewonnen nach⁹⁾ in 8—10 ml wasserfr. Aceton gibt man das jeweilige Amin in Überschuß hinzu. Nach 15—20 Min. wird die Lösung mit Wasser verdünnt und das ausgeschiedene Amid nach Waschen mit Wasser an der Luft getrocknet. Die Rohprodukte werden aus Alkohol (unter geringem Wasserzusatz) umkristallisiert. Angaben über Ausb., Schmp. und Elementaranalyse: Tab. 1.

Tabelle 1

Amid (Bruttoformel)	Konfig.	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C.	Ber. N %	Gef. N %
—N(CH ₃) ₂	<i>erythro</i>	90	211—212,5	7,03	7,31
(C ₂₅ H ₂₂ O ₃ N ₂)	<i>threo</i>	84	235—236	7,03	7,24
	<i>erythro</i>	81	176—177	6,36	6,62
	<i>threo</i>	96	197—199	6,36	6,60
(C ₂₇ H ₂₄ O ₄ N ₂)					
—NH·C ₆ H ₁₁	<i>erythro</i>	78	215—216	6,19	6,45
(C ₂₉ H ₂₈ O ₃ N ₂)	<i>threo</i>	87	228,5—229	6,19	6,40

Hydrazinolyse der Amide der diastereomeren 3-Phthalamido-2,3-diphenylpropansäuren. Die Lösung von 0,001 Mol Amid und etwas mehr als die äquivalente Menge an Hydrazinhydrat in 6 ml Äthanol wird am Wasserbad 1 Stde. erhitzt. Nach Zugabe von 3 ml HCl (1:1) setzt man das Erhitzen noch 30 Min. fort, alkalisiert das Gemisch und extrahiert dann mit Äther. Die Rohbasen werden in salzsaure Salze übergeführt, aus denen man die gereinigten Amide der 3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren gewinnt. Über Ausb. und Schmp. der salzsauren Salze und freien Basen gibt Tab. 2 Auskunft.

Tabelle 2

Amid (Bruttoformel)	Konfig.	Ausb.* (HCl-Salz)	Schmp. (HCl-Salz).	Ausb. (freie Base)	Schmp., (freie Base)
		% d. Th.	°C	% d. Th.	°C
—N(CH ₃) ₂	<i>erythro</i>	75	215—216	54	119—121
(C ₁₇ H ₂₀ ON ₂)	<i>threo</i>	70	159—163	67	156—157
	<i>erythro</i>	78	225—226	(halbflüssig)	—
	<i>threo</i>	74	158—160	71	152—153
(C ₁₉ H ₂₂ O ₂ N ₂)					
—NH·C ₆ H ₁₁	<i>erythro</i>	90	227—228	75	153—154
(C ₂₁ H ₂₆ ON ₂)	<i>threo</i>	87	230—231	60	162—164

* als Rohprodukt

Die vorstehenden Amide werden durch Mischschmelzpunkt mit den Amidinen identifiziert, die aus den Phenyllessigsäureamidinen durch Umsetzung mit Hydrobenzamid entstanden sind.