

## Stereoselektive Synthese einiger Amidester der ( $\pm$ )-erythro-2,3-Diphenylglutarsäure

Von

J. N. Stefanovsky und A. G. Božilova

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

(Eingegangen am 12. Dezember 1967)

Bei der Umsetzung von Methylphenylacetat mit Dialkylamiden der Zimtsäure in Gegenwart von  $\text{NaNH}_2$  wurden Amidester der ( $\pm$ )-erythro-2,3-Diphenylglutarsäure hergestellt. Die Konfiguration der erhaltenen Verbindungen wurde durch Hydrolyse mit  $\text{HCl}$  (1 : 1) zu der entsprechenden Säure und im Falle der Umsetzung mit dem Zimtsäuredimethylamid durch eine mehrstufige Synthese aus dem erythro-Säurenitril-ester festgestellt. Es wurden auch Bedingungen gefunden, unter welchen nur die Estergruppe hydrolysiert werden kann, wobei Mono-dimethylamid entsteht, das mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  den Ausgangs-Amidester liefert.

Im Gange unserer Untersuchungen über Aldolreaktionen mit Derivaten der Phenylessigsäure wurde gezeigt, daß sich deren Dialkylamide an aromatische Aldehyde<sup>1, 2</sup> oder *Schiffsche* Basen<sup>3</sup> in Gegenwart von Natriumamid in ätherischer Lösung addieren können. Dabei entstehen Dialkylamide der 3-Hydroxy- bzw. 3-Anilino-2,3-diphenylpropansäuren. Während die Umsetzung mit Aldehyden zu entsprechenden *threo*-Isomeren stereoselektiv verläuft, und diese Stereoselektivität durch Änderung der Reaktionsbedingungen nicht zu beeinflussen ist, wird der sterische Verlauf der Reaktion mit Benzylidenanilin von der Menge des Natriumamids, der Temperatur und der Reaktionsdauer bestimmt<sup>4</sup>. Es wurde festgestellt, daß sich zuerst das *threo*-Isomere bildet, das sich weiterhin

<sup>1</sup> J. N. Stefanovsky, C. r. Acad. Bulg. Sci. **20**, Nr. 10, 1029 (1967).

<sup>2</sup> J. N. Stefanovsky und V. B. Grantarova, C. r. Acad. Bulg. Sci., im Druck.

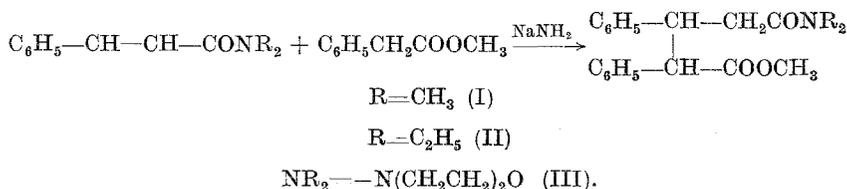
<sup>3</sup> J. N. Stefanovsky und B. J. Kurtev, Tetrahedron Lett. **1965**, 4691.

<sup>4</sup> J. N. Stefanovsky und B. J. Kurtev, nicht veröffentlicht.

zum unlöslichen *erythro*-Isomeren isomerisiert. Beim Dimethylamid der Phenylelessigsäure wurden Bedingungen gefunden, unter denen man vorwiegend das eine oder andere Isomere herstellen kann. Zur weiteren Untersuchung der Faktoren, die die Stereoselektivität der Anlagerung von Derivaten der Phenylelessigsäure an ungesättigte Verbindungen bedingen, führten wir die Addition des Methylphenylacetats an einige Dialkylamide der Zimtsäure in Gegenwart von Natriumamid durch. In der Literatur ist eine Reihe ähnlicher Reaktionen beschrieben. Es ist z. B. bekannt, daß sich Benzylcyanid<sup>5</sup> und manche Ester der Phenylelessigsäure<sup>6</sup>, sowie entsprechende substituierte Verbindungen an Zimtsäureester addieren, wobei Derivate der 2,3-Diphenylglutarsäure entstehen, deren Konfiguration lange unbekannt gewesen ist. Erst die Feststellung der relativen Konfigurationen der Diphenylglutarsäuren selbst<sup>7</sup> hat es ermöglicht, obigen Verbindungen die *erythro*-Konfiguration zuzuschreiben. In den meisten Fällen ist das zweite Isomere nicht isoliert worden. Nur im Falle der Verwendung von Benzylcyanid (in einer verhältnismäßig neuen Arbeit) ist auch das entsprechende *threo*-Isomere gewonnen und identifiziert worden<sup>8</sup>.

Unsere gegenwärtige Arbeit steht in gewissem Sinne den Untersuchungen von *Hauser*<sup>9</sup> nahe. Er hat die Addition von Dinatriumderivaten des Phenylacetamids und seiner N-Methyl- und N-Phenyl-derivate an Zimtsäureester in flüssigem Ammoniak verwirklicht. Dabei hat er in manchen Fällen beide Isomere isoliert, deren Bildung unter der Annahme, daß Dianionen unterschiedlicher Konfigurationen entstehen, erklärt wird.

Wir untersuchten die Umsetzung von Phenylelessigsäure-methylester mit dem Dimethylamid, Diäthylamid und Morpholid der Zimtsäure:



Die Reaktion wurde nach in <sup>1</sup> und <sup>2</sup> beschriebenen Verfahren durchgeführt. Wegen der begrenzten Löslichkeit der Amide in Äther wurde das Natriumamid zu der Schmelze der Komponenten zugegeben. In allen

<sup>5</sup> *S. Avery*, J. Amer. Chem. Soc. **50**, 2512 (1928).

<sup>6</sup> *W. Borsche*, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 4496 (1909); *C. R. Hauser* und *R. A. Abramovitch*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 1763 (1940).

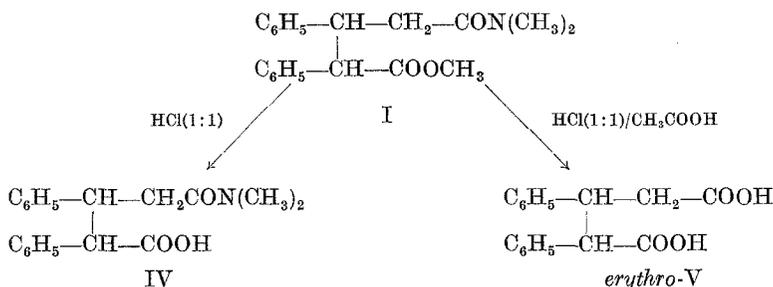
<sup>7</sup> *S. Avery* und *W. D. Maclay*, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 2833 (1929); *D. Lednicer* und *C. R. Hauser*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 6364 (1958).

<sup>8</sup> *R. L. Helmkamp*, *L. J. Tanghe* und *J. T. Plati*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 3215 (1940).

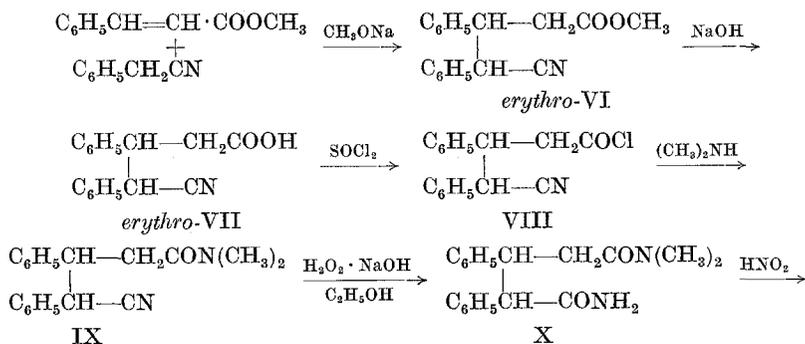
<sup>9</sup> *R. B. Meyer* und *C. R. Hauser*, J. Org. Chem. **26**, 3183, 3187 (1961).

Fällen wird aus dem Reaktionsgemisch nur eines der Diastereomeren in einer Ausbeute von etwa 80% isoliert. Die Versuche, auch das andere Isomere zu gewinnen, führen zu keinen reinen Substanzen. Die Verwendung von einem Drittel der äquivalenten Menge Natriumamid zeigt, daß letzteres unter den gewählten Reaktionsbedingungen keine katalytische Wirkung hat. (Die Ausbeute an reinem Produkt betrug kaum 30%.)

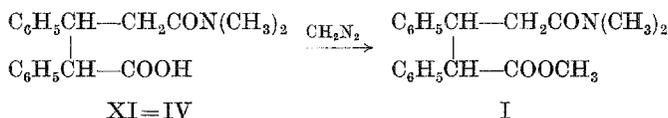
Um die Struktur und relative Konfiguration der erhaltenen Amidester zu beweisen, wurde I in saurem Medium hydrolysiert: 20stdg. Erhitzen in HCl (1:1) lieferte das Monodimethylamid IV, dessen Struktur durch IR-Spektrum und Elementaranalyse bestätigt wurde. Die Hydrolyse zu 2,3-Diphenylglutarsäure kann man in einem Gemisch von HCl (1:1) und Eisessig im Verhältnis 1:1 verwirklichen. Die erhaltene Säure erwies sich (nach dem Schmelzpunkt) als mit der *erythro*-2,3-Diphenylglutarsäure (V) identisch. Dieselbe Säure erhielt man auch bei der Hydrolyse von II und III.



Wie bekannt, kann beim Erhitzen in wäßrig-alkoholischer Salzsäure eine Isomerisation der *threo*-Säure in das *erythro*-Isomere eintreten<sup>10</sup>. Deshalb haben wir auch folgendes Schema zur Feststellung der relativen Konfiguration von I und IV verwendet, um zu zeigen, daß die Produkte IV und V ein und dieselbe Konfiguration besitzen:



<sup>10</sup> N. Kishner, J. russ. phys.-chem. Ges. **47**, 1837 (1915); Chem. Zbl. **1916**, II, 318.



Die Darstellung von VI und VII hat schon *Avery*<sup>5</sup> beschrieben. Bei der Hydrolyse in konz. HCl, die zu keiner Isomerisation führt<sup>9</sup>, liefern diese Verbindungen hochschmelzende 2,3-Diphenylglutarsäure, welcher später *erythro*-Konfiguration zugeordnet worden ist<sup>7</sup>. Bei der Umwandlung von VII in IX wurde das Säurechlorid VIII nicht isoliert. Die Verseifung von IX zu XI konnte nicht verwirklicht werden. Negative Resultate ergaben auch die Versuche zur direkten Herstellung des Amidesters I durch Sättigung einer methanolisch-ätherischen Lösung von IX mit HCl. Die Darstellung des Amids X und seine Hydrolyse mit NaNO<sub>2</sub> in 30proz. Schwefelsäure verlaufen glatt und in hohen Ausbeuten. Die Amidsäure XI ist mit dem bei der Hydrolyse von I erhaltenen Monodimethylamid der 2,3-Diphenylglutarsäure IV identisch. Um zu beweisen, daß bei der Hydrolyse von I keine Konfigurationsänderung zustande kommt, wurden Versuche zur Esterifizierung von IV durchgeführt. Die Herstellung des Esters über das entsprechende Säurechlorid gelang uns nicht (alle Produkte sind dunkel gefärbt und lassen sich nicht leicht reinigen). Gute Resultate erzielten wir bei Zugabe einer ätherischen Lösung von Diazomethan zu einer Lösung von IV in Dimethylsulfoxid\*. Das erhaltene Produkt erwies sich als mit dem Amidester I identisch, weshalb man dem letzteren *erythro*-Konfiguration zuordnen kann. Dieselbe Konfiguration ist auch den Produkten II und III zuzuordnen, da sie (ebenso wie I) bei der Hydrolyse *erythro*-2,3-Diphenylglutarsäure ergaben.

Zur Klärung der Herstellungsbedingungen des anderen Diastereomeren werden weitere Untersuchungen über die die Stereoselektivität der Reaktion beeinflussenden Faktoren vorgenommen.

## Experimenteller Teil

### 1. Zimtsäuremorpholid

Zu einer Lösung von 9,3 g (0,02 Mol) Cinnamoylchlorid in 5 ml Aceton gibt man unter Kühlen und Rühren eine wäßrige Lösung von Morpholin (1 : 1) zu, bis der Morpholingeruch bestehen bleibt. Nach Verdünnen mit Wasser und Umkristallisierung des ausgefallenen Niederschlags aus n-Hexan erhält man das Morpholid in einer Ausb. von 79% d. Th., Schmp. 88—89°.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. N 6,45. Gef. N 6,53.

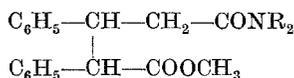
\* Die Produkte IV und I sind in Äther, Methanol und Tetrahydrofuran unlöslich.

## 2. Umsetzung des Methylphenylacetats mit Dialkylamiden der Zimtsäure Allgemeines

Zu einer Schmelze äquimolek. Mengen (je 0,05 Mol) von Phenylessigsäure-methylester und dem entsprechenden Dialkylamid der Zimtsäure wird frisch zerriebenes  $\text{NaNH}_2$  (0,05 Mol) zugegeben. Nach dem Abklingen einer exothermen Reaktion erhärtet das Gemisch; es wird mit Wasser behandelt und aus Alkohol umkristallisiert. Die Angaben über Ausb., Schmp., Elementaranalyse und charakteristische Maxima der IR-Spektren der erhaltenen Amidester der 2,3-Diphenylglutarsäure sind in Tab. 1 wiedergegeben.

3,0 g (0,018 Mol) Dimethylamid der Zimtsäure, 2,7 g (0,018 Mol) Phenylessigsäure-methylester und 0,23 g (0,006 Mol)  $\text{NaNH}_2$  liefern unter obigen Bedingungen 1,05 g (30% d. Th.) I, Schmp. 165—166°.

Tabelle 1



—NR <sub>2</sub>	Ausbeute,* % d. Th.	Schmp., °C	Formel	Analyse		IR-Spektrum	
				Ber. %N	Gef. %N	$\nu_{\text{CO}}(\text{amid})$	$\nu_{\text{CO}}(\text{ester})$
—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	88/73	165—166	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N	4,36	4,01	1645	1740
—N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	92/83	122—123	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N	3,96	3,96	1638	1738
—N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	94/70	180—181	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> O <sub>4</sub> N	3,83	3,80	1638	1738

\* Des rohen bzw. analytisch reinen Produkts.

## 3. Hydrolyse der Amidester I—III zu erythro-2,3-Diphenylglutarsäure

Eine Lösung des entsprechenden Amidesters (0,003 Mol) in 20 ml Eisessig und 20 ml HCl (1 : 1) wird 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wonach man den ausgefallenen Niederschlag filtriert und aus Äthanol—Wasser umkristallisiert. In allen Fällen wird ein und dasselbe Produkt in etwa 90% Ausb. isoliert. Schmp. 229—231° (vorgewärmtes Bad). Das Gemisch mit erythro-2,3-Diphenylglutarsäure (erhalten nach<sup>10</sup>, mit Schmp. 230—232°) weist keine Depression auf.

## 4. Hydrolyse des Amidesters I zur Amidsäure IV

Eine Suspension von 1,00 g (0,003 Mol) I in 30 ml HCl (1 : 1) wird 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Kühlung wird der Niederschlag (IV) filtriert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0,9 g (91% d. Th.), Schmp. 221—222° (in zugeschmolzener Kapillare). IR-Spektrum ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{CO}}(\text{amid}) = 1645/\text{cm}$  und  $\nu_{\text{CO}}(\text{säure}) = 1700/\text{cm}$ .

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. N 4,56. Gef. N 4,46.

## 5. (±)-erythro-4-Dimethylcarbamyl-2,3-diphenylbutyronitril (Amidnitril IX)

1 g (0,0037 Mol) (±)-erythro-4-Carboxy-2,3-diphenylbutyronitril (Nitrilsäure VII) werden 2 Stdn. bei 60—70° mit 2,1 g (0,018 Mol)  $\text{SOCl}_2$  behandelt. Nach Beseitigung des überschüssigen  $\text{SOCl}_2$  wird das rohe Säurechlorid VIII

in 20 ml Äther gelöst; zu dieser Lösung werden unter Kühlung und Umrühren etwa 3,5 ml 15proz. wäβr. Lösung von Dimethylamin zugegeben. Der feste Rückstand (nach Verdampfen der getrockneten äther. Lösung) wird aus Äthanol—Wasser umkristallisiert, Ausb. 0,8 g (87%). Das so erhaltene Amidnitril IX wird zur Herstellung von X benutzt.

Analytisch reines Produkt mit Schmp. 108—109° erhielt man nach mehrmaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel. IR-Spektrum ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{CO}} = 1645/\text{cm}$  und  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 2244/\text{cm}$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ . Ber. N 9,58. Gef. N 9,80.

6. ( $\pm$ )-erythro-4-Dimethylcarbamyl-2,3-diphenylbutyramid (Diamid X)

Zu einer Lösung von 0,1 g (0,0003 Mol) IX in 1,3 ml Äthanol und 0,1 ml 6*n*-NaOH wird unter Kühlung bei 5° tropfenweise 1 ml 30proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$  zugegeben. Nach 1stdg. Stehen bei 10° und 3stdg. Erhitzen bei 50° wird der ausgefallene Niederschlag von X aus Äthanol—Wasser umkristallisiert. Ausb. 0,09 g (91%), Schmp. 277—277,5° (in zugeschmolzener Kapillare).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ . Ber. N 9,03. Gef. N 9,21.

7. ( $\pm$ )-erythro-4-Dimethylcarbamyl-2,3-diphenylbuttersäure (Amidsäure IV)

Man fügt zu einer heißen Lösung von 1,0 g (0,03 Mol) X in 30proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  unter dem Flüssigkeitsniveau eine konz. Lösung von 0,42 g (0,006 Mol)  $\text{NaNO}_2$  portionsweise hinzu. Der nach Abkühlen ausgefallene Niederschlag (Amidsäure IV) wird durch Auflösen in verd. NaOH und Fällung mit HCl (1 : 1) gereinigt und dann aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0,6 g (60%), Schmp. 220—220,5° (in zugeschmolzener Kapillare). Mischschmp. mit der bei der Hydrolyse von I hergestellten Amidsäure zeigt keine Depression. IR-Spektrum ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{CO}(\text{amid})} = 1645/\text{cm}$  und  $\nu_{\text{CO}(\text{säure})} = 1700/\text{cm}$ .

8. Darstellung von ( $\pm$ )-erythro-1-Dimethylcarbamyl-2,3-diphenylbuttersäuremethylester (I) durch Veresterung von IV mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$

Zu einer Lösung von 0,25 g (0,0007 Mol) Amidsäure IV in 25 ml Dimethylsulfoxid wird eine äther. Lösung von  $\text{CH}_2\text{N}_2$  portionsweise zugegeben, bis die gelbe Lösung sich nicht mehr entfärbt. Nach Entfernung des Äthers in Vak. und Verdünnen mit 50 ml Wasser wird der ausgefallene Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0,24 g (98% d. Th.), Schmp. 162—164°. Mischschmp. dieses Produkts mit dem bei der Umsetzung von Methylphenylacetat mit Zimtsäuredimethylamid erhaltenen Amidester I: keine Depression. IR-Spektrum ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{CO}(\text{amid})} = 1648/\text{cm}$  und  $\nu_{\text{CO}(\text{ester})} = 1740/\text{cm}$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. N 4,36. Gef. N 4,38.