

SYNTHESE UND RELATIVE KONFIGURATION EINIGER DIALKYLAMIDE
DER DIASTEREOMEREN (\pm)-3-ANILINO-2,3-DIPHENYLPROPANSÄUREN

Juri N.Stefanovsky und Bogdan J.Kurtev

Institut für organische Chemie der

Bulgarischen Akademie der Wissenschaften in Sofia

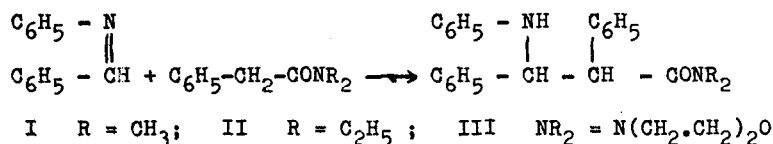
(Received 7 October 1965).

Die bisher in einigen Varianten (1-7) verwirklichte Umsetzung von Azomethinverbindungen (Schiffschen Basen und Hydramiden) mit Arylessigsäuren oder deren Estern erwies sich als eine gute Möglichkeit zur präparativen Darstellung der 3-Amino- und 3-Arylamino-2,3-diarylpropansäuren bzw. deren Ester. Eine Untersuchung darüber, inwiefern eine analoge Reaktion unter Beteiligung von Arylessigsäureamiden als nucleophiles Agens möglich ist, wäre sehr aufschlußreich, denn verschiedene Amide der β -Aminosäuren könnten sich als pharmakologisch aktiv oder geeignetes Ausgangsmaterial für neue Synthesen u.a. auch für neue Verbindungen mit potentieller biologischer Wirksamkeit erweisen. Das einzige uns bekannte Beispiel in dieser Hinsicht ist die von Mollov und Petrova (8) verwirklichte Synthese des Amids der 3-Amino-2,3-diphenylpropansäure aus Hydrobenzamid und Phenylelessigsäureamid in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid. In der vorliegenden Mitteilung

soll über die ersten Ergebnisse unserer Untersuchung der Umsetzung des Benzylidenanilins mit dem Dimethylamid, Diäthylamid und dem Morpholid der Phenyllessigsäure berichtet werden.

Vorversuche ergaben, daß Benzylidenanilin ohne Katalysator mit den erwähnten Amiden praktisch nicht reagiert; ähnlich verhält es sich übrigens auch zu den Phenyllessigsäureestern. Während sich diese jedoch in Gegenwart von Aluminiumchlorid (4) oder Natriumamid (7) unter bevorzugter Bildung von β -Anilinoestern mit erythro-Konfiguration und in hoher Ausbeute umsetzen, ist die erwünschte Umsetzung mit Dialkylamiden (s. Schema 1) nur im Beisein eines basischen Katalysators möglich. Außerdem ist ihre Stereoselektivität von der Art des eingesetzten Dialkylamids in hohem Maße abhängig.

Schema. 1



Um das unterschiedliche Verhalten der gewählten Dialkylamide der Phenyllessigsäure dem Benzylidenanilin gegenüber, wenn auch bloß durch qualitative Vergleiche, aufzuklären, entschieden wir uns für folgende Arbeitsmethode. Das Gemisch von äquimolekularen Mengen (0,05 bis 0,1 Mol) an Benzylidenanilin und Dialkylamid wird unter gelindem Erwärmen in 15-30 ml absol. Äther aufgelöst, der Lösung auf einmal Natriumamid in einer um die Hälfte verringerten äquimolekularen Menge hinzugesetzt, und die Suspension kräftig geschüttelt. Die exotherme Reaktion setzt sofort ein, der Äther verflüchtigt sich und der Rückstand erhärtet; somit ist die 1 bis 3 Min. dauernde Reaktion abge-

geschlossen. Das Umsetzungsprodukt wird im Mörser mit Wasser verrieben, abfiltriert, getrocknet und in analoger Weise mit Benzin (150-300 ml) behandelt, um das nichtumgesetzte Benzylidenanilin und die entstandenen geringen Mengen an Farbstoffen zu entfernen. Das so abgetrennte feste Produkt stellt ein ausreichend reines Gemisch an entsprechenden Dialkylamiden der diastereomeren (\pm)-3-Anilino-2,3-diphenylpropansäuren (I bis III) dar, wie aus der Aufstellung in Tab. I ersichtlich ist.

Tabelle I

Gemische der Diastereomeren $C_6H_5-CH(NH-C_6H_5)-CH(C_6H_5)-CONR_2$

-N R ₂	Ausbeute %	Schmp. °C	Elementaranalyse		
			Bruttoformel	Ber. %N	Gef. %N
I-N(CH ₃) ₂	88	176-192	C ₂₃ H ₂₄ ON ₂	8,13	8,02
II-N(C ₂ H ₅) ₂	89	141-162	C ₂₅ H ₂₈ ON ₂	7,52	7,32
III-N(CH ₂ -CH ₂) ₂ O	88	132-162	C ₂₅ H ₂₆ O ₂ N ₂	7,25	7,33 ⁺⁾

⁺⁾ Diese Analyse bezieht sich auf ein Gemisch, für dessen Synthese Natriumamid in einer Menge eingesetzt wurde, die den Mengen der reagierenden Stoffe äquimolekular war.

Trennung der Diastereomeren

Trennung der Dimethylamide erythro-I und threo-I. Das Gemisch wird in heißem Äthanol (100 ml je 1 g Gemisch) gelöst, die Lösung abfiltriert, und etwa die Hälfte des eingesetzten Lösungs-

mittels abdestilliert. Nach 10-12 Stdn. wird der Niederschlag abfiltriert, mit Äthylacetat (10 ml auf 1 g Ausgangsgemisch) in der Kälte gut vermischt. Nach Trennung des ungelösten Rückstandes durch Filtrieren und Umkristallisieren aus Äthanol fällt das reine Dimethylamid der (+)-erythro-3-Anilino-2,3-diphenylpropansäure (erythro-I, s. unten) vom Schmp. 236-237° (in zugeschmolzener Kapillare) an; Ausbeute 19,5 % d.Th.; leicht löslich in Chloroform bei Raumtemperatur, schwer löslich in Äthanol, Benzol, Nitrobenzol, Aceton und Äthylacetat.

Gef. % N 8,8 (s. Tab. I). IR-Spektrum ⁺): ν_{CO} 1650/cm, ν_{NH} 3405/cm.

Aus Benzol kristallisiert erythro-I mit einem Molekül Benzol aus und schmilzt dann bei 227-228,5°.

$C_{23}H_{24}ON_2 \cdot C_6H_6$ Ber % C 82,42 H 7,16 N 6,63
Gef. % C 82,32 H 7,25 N 6,83

Neben den vorstehenden sind im IR-Spektrum auch die für das freie Benzol charakteristischen Banden nachweisbar.

Zur Trennung von threo-I wird die alkoholische Mutterlauge aus dem Rohamid erythro-I durch Verdunstung auf ein Zehntel ihres Volumens eingengt, der Niederschlag mit dem nach Verflüchtigung des Äthylacetats verbleibenden Trockenrückstand vereinigt und zwei- bis dreimal aus Heptan umkristallisiert. Schmelzpunkt 184-185°; Ausbeute 53,5 % d.Th.; leicht löslich in Chloroform, Äthylacetat und Nitrobenzol schon bei Raumtemperatur.

⁺) Sämtliche IR-Spektren wurden mit Hilfe des Spektrometers UR-10 Carl Zeiss, Jena aufgenommen (NaCl-Prismen in 700-2000/cm und LiF in 1800-3700/cm; 1%ige $CHCl_3$ -Lsgg. 1mm- NaCl-Küvetten).

$C_{23}H_{24}ON_2$ Ber. %C 80,20 H 7,02 N 8,13
 Gef. %C 80,35 H 7,24 N 8,38

IR-Spektrum : ν_{CO} 1648/cm , ν_{NH} 3393/cm .

Die beiden Diastereomeren wurden auch als N-Nitroso-Derivate erkannt, die durch Behandlung mit Kaliumnitrit im Gemisch Eisessig/Äthanol im Verhältnis 2:3 entstanden sind.
 erythro-Isomeres: Schmp. 128-129° (aus Äthanol-Wasser). Gef. %N 11,00
 threo - Isomeres: Schmp. 148-149° (aus Äthanol). Gef. %N 11,16

$C_{23}H_{23}O_2N_3$ Ber. %N 11,25

Auffallend ist, daß das Nitrosoderivat von threo-I erheblich weniger löslich in Äthanol ist als das des threo-Isomeren; daraus ergibt sich eine andere Möglichkeit zur Trennung der Diastereomeren, vor allem aber zur zuverlässigen Reinigung des threo-Isomeren (vgl. Darstellung des reinen Diäthylamids threo-II).

Darstellung der reinen Diäthylamide erythro-II und threo-II

Die Diastereomeren durch Kristallisation zu trennen, ist uns nicht gelungen. Nach Nitrosieren des Gemisches in der zuvor beschriebenen Weise mit anschließender Ausfällung mit Wasser und zweimaliger Umkristallisation des Niederschlags aus Äthanol konnte das reine Diäthylamid lediglich der (\pm)-threo-3-(N-Nitroso-anilino)-2,3-diphenylpropansäure abgeschieden werden; Ausbeute 80% d.Th., berechnet in bezug auf die angesetzte Menge des Diastereomeregemisches; blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 132-133°.

$C_{25}H_{27}ON_3$ Ber. %N 10,47 Gef. %N 10,43

Nach Reduktion des vorstehenden Nitrosoderivaten durch 1stünd. Erhitzen auf 100° mit Zinn(II)-chlorid (in Überschuß), gelöst in HCl vom spez. Gew. 1,18, und anschließender Reinigung des isolierten Produkts durch Umkristallisation aus Äthanol

fiel das reine threo-II vom Schmp.165-166° an.

Gef. $\%N$ 7,64(vgl.Tab.I); IR-Spektrum: ν_{CO} 1630/cm, ν_{NH} 3380/cm.

Die Trennung des reinen Erythro-II gelang erst nach der Umsetzung des Benzylidenanilins mit dem Diäthylamid der Phenyl-essigsäure (je 0,04 Mol) in Gegenwart von geringer Menge des Katalysators (0,006 Mol $NaNH_2$), doch in stark verdünnter Lösung (in 150 ml wasserfreiem Äther) und halbstündigem Erhitzen auf Siedetemperatur. Die Ausbeute an Stereomergemisch betrug in diesem Fall 72% d.Th. Nach dreimaliger Umkristallisation des Gemisches aus Äthanol kam es zur Ausscheidung des reinen Di-äthylamids erythro-II vom Schmp.180-182°; Ausbeute 32% d.Th. Gef. $\%N$ 7,36; IR-Spektrum: ν_{CO} 1635/cm, ν_{NH} 3408/cm.

Versuche, threo-II als Reinprodukt aus den vorstehenden Mutterlaugen zu isolieren, blieben erfolglos.

Die reinen Diastereomeren haben ähnliche Löslichkeitsverhältnisse (alle beide lösen sich leicht in Chloroform und Äthylacetat, aber nur wenig in Äthanol, Benzol u.a.), doch zeigt ihr Mischschmp. Depression.

Trennung der Morpholide erythro-III und threo-III

Nach zweimaligem Umkristallisieren des Gemisches aus Äthanol wird das reine erythro-III vom Schmp.179-181° isoliert; (mit dem Kofler-Heiztischmikroskop untersucht, beträgt die Sublimation über 176°; die zunächst winzigen Kristalle werden zu wohlausgebildeten Kristallnadeln). Ausbeute 51 % d.Th.

Die erste alkoholische Mutterlauge wird durch Eindampfen eingengt, die zweite mit Wasser ausgefällt. Beide Niederschläge werden zusammen aus Äthanol mit geringem Wasserzusatz umkristallisiert. Ausgeschieden wird threo-III vom Schmp.150-155° (in der Kapillare; mit dem Kofler-Heiztischmikroskop gemessen beträgt der Schmp.155-156,5°). Ausbeute 25% d.Th.

erythro-III : Gef. $\%N$ 7,28; ν_{CO} 16,40/cm, ν_{NH} 3410/cm

threo -III : Gef. $\%N$ 7,23; ν_{CO} 16,40/cm, ν_{NH} 3390/cm .

Die beiden Diastereomeren lösen sich in Chloroform und Äthylacetat schon bei Raumtemperatur, doch sind sie in Äthanol, Benzol, Aceton, insbesondere in Äther und Heptan, schwer löslich. (In Äthanol ist das threo-Isomere leichter löslich).

Nachweis der Konfigurationen von I, II und III

Den diastereomeren (\pm)-3-Anilino-2,3-diphenylpropansäuren sowie einigen anderen β -Arylamino-säuren wurden die relativen Konfigurationen auf Grund der Tatsache zugeordnet, daß lediglich die threo-Isomeren unter der Einwirkung von Benzol- bzw. Toluolsulfochlorid in stark alkalischem Medium bei Raumtemperatur oder von Thionylchlorid in Dioxanlösung bei gelindem Erwärmen in die entsprechenden β -Lactame umgewandelt werden (7,9). Unter Berücksichtigung dieses Umstandes gelang es uns, die erythro-Dialkylamine I bis III aus dem Säurechlorid der (\pm)-erythro-3-Anilino-2,3-diphenylpropansäure und dem entsprechenden sekundären Amin zu synthetisieren. Hierbei wurden nachstehende zwei Arbeitsmethoden eingesetzt.

Methode A. Die angesetzte erythro-Säure wird unter Rühren in Dioxan aufgelöst, das mit wasserfreiem Chlorwasserstoff gesättigt ist. Man gibt hinzu Phosphor(V)-chlorid in äquimolekularer Menge, erhitzt das Gemisch etwa 2 Stdn. auf 50° und bringt dann das erhaltene homogene Gemisch in die wäßrige Lösung des betreffendenamins in beträchtlichem Überschuß (33%ige Dimethylamin- bzw. Morpholin- oder 10%ige Diäthylaminlösung). Der ausgeschiedene Niederschlag wird aus Äthanol oder Äthanol/Wasser umkristallisiert.

Methode 3. Die Auflösung von 0,01 Mol der erythro-Säure und 0,1 Mol Thionylchlorid in 200 ml wasserfreiem Äther wird 2 Stdn. lang bei Siedetemperatur erhitzt, der Äther und das überschüssige Thionylchlorid werden i. Vak. abdestilliert, dem Rückstand setzt man die wäßrige Lösung des Amins hinzu. Nach 5 bis 6 Stdn. wird der Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

Die nach beiden Methoden hergestellten Produkte sind von gelber Farbe; ihre Reinigung gelingt erst nach mehrmaliger Umkristallisation; Schmelzpunkte und Ausbeuten der so synthetisierten Dialkylamine sind in Tab. II angegeben.

Tabelle II

(±)-erythro-C ₆ H ₅ -CH(NH-C ₆ H ₅)-CONR ₂				
Verbindung	Darstellungsmethode	Schmp. °C	Ausbeute %d.Th.	Analyse Gef. %N (vgl. Tab. I)
I- N(CH ₃) ₂	A	234 - 236	60	8,23
II- N(C ₂ H ₅) ₂	A	182 - 183 (in zugeschn. Kapillare)	57	7,22
	B	177 - 180	42	-
III- N(CH ₂ -CH ₂) ₂ O	A	177 - 180 (in zugeschn. Kapillare)	42	7,15
	B	176,5 - 178	48	-

Die Identität der vorstehenden Produkte mit den entsprechenden, aus Benzylidenanilin und Phenyllessigsäure-dialkylamid gewonnenen und mit erythro-I, erythro-II bzw. erythro-III bezeichneten Verbindungen wurde auf Grund des Mischschmelzpunktes bestätigt. Berücksichtigt man, daß die (±)-erythro-3-Anilino-

2,3-diphenylpropansäure vorläufig einzig und allein durch alkalische Hydrolyse ihres Äthylesters darstellbar ist, die mit der Bildung auch ihres threo-Isomeren (9) einhergeht, sowie den Umstand, daß die Reinigung der nach den Methoden A und B anfallenden Produkte schwieriger ist, so leuchtet die Bevorzugung der direkten Synthese der erythro-Isomeren I bis III aus Benzylidenanilin und Dialkylamid der Phenylelessigsäure ohne weiteres ein.

Die Ableitung der threo-Dialkylamide aus der (\pm)-threo-3-Anilino-2,3-diphenylpropansäure gelingt nicht wegen der ausgesprochenen Neigung dieser Säure zur Ringschlußbildung, die zu 1,3,4-Triphenyl-2-azetidinen (9,10) führt. Dasselbe β -Lactam erwies sich am bequemsten herstellbar durch Erhitzen der vorstehenden Anilinosäure mit äquimolekularer Menge von Phosphor(V)-chlorid in ätherischer Lösung, da das so gewonnene Produkt leichter zu reinigen war als nach (9,10).

Die vermutliche threo-Konfiguration der übrigen drei Dialkylamide I-III konnten wir durch die Synthese ihrer N-Acetyl-Derivate bestätigen. Das Acetylieren verläuft glatt bei zwei-stündigem Erhitzen über dem Wasserbad mit Essigsäureanhydrid und etwas Natriumacetat (8 ml Essigsäureanhydrid und 0,5 g Natriumacetat auf 0,001 Mol des Ausgangs-Dialkylamids). Andererseits wurde die nach (10) erhaltene (\pm)-threo-3-(N-Acetylanilino)-2,3-diphenylpropansäure durch Erhitzen mit äquimolekularer Menge von Phosphor(V)-chlorid in absol. Äther (25 ml auf 0,001 Mol der Reagenzien) bis zur Bildung einer klaren Lösung in das Säureanhydrid umgewandelt. Auf die durch weitere Zugabe von etwas Äther verdünnte Lösung ließ man wasserfreies Amin einwirken und entfernte nach 30 Min. das gebildete Dialkyl-

ammoniumsalz und das überschüssige Amin. Aus der ätherischen Lösung wurde dann das gewünschte Dialkylamid getrennt. In allen Fällen erreichte man die Reinigung der acetylierten Dialkylamide durch Umkristallisation aus Heptan. Die Identität der auf beiden Wegen gewonnenen Produkte wurde durch den Mischschmelzpunkt bestätigt. Tabelle III gibt Aufschluß über Ausbeuten, Schmelzpunkte und Elementaranalysen.

Tabelle III

Synthese von (+)-threo-C ₆ H ₅ -CH N[(COCH ₃)C ₆ H ₅] CH(C ₆ H ₅)-CONR ₂						
-NR ₂ (Bruttoformel)	Durch Acetylieren der Dialkylamide I-III		Aus threo-3-(N-Acetylylino)- 2,3-diphenylpropansäure			
	Ausbeute % d.Th.	Schmp. °C	Ausbeute % d.Th.	Schmp. °C	Ber. %N	Gef. %N
N(CH ₃) ₂ (C ₂₅ H ₂₆ O ₂ N ₂)	82	170-171	84	172-173	7,25	7,11
N(C ₂ H ₅) ₂ (C ₂₇ H ₃₀ O ₂ N ₂)	90	135-136	76	135-136	6,76	6,67
N(CH ₂ -CH ₂) ₂ O (C ₂₇ H ₂₈ O ₃ N ₂)	85	133-134	60	133-134	6,54	6,53

Weitere Beweise für die Konfiguration der beschriebenen Diastereomeren sowie die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Faktoren, welche die Stereoselektivität der entwickelten Synthese beeinflussen, sollen in absehbarer Zeit veröffentlicht werden.

Literatur

- (1). B.Kurtev, S.Robev, C.r.Acad.Bulg.Sci. 4, N^o2 und 3, 37(1951); Chem.Abstr. 49, 958 g (1955).
- (2). D.Ivanoff, N.Marekoff, C.r.Acad.Bulg.Sci. 5, N^o2 und 3, 21 (1952); Chem.abstr. 49, 6878 g (1955).
- (3). A.Spassev, S.Robev, Acad.Bulg.Sci., Bull.l'Inst.chim. 2, 37, 53 (1963); Chem.Abstr. 49, 6182 f (1955).
- (4). B.Kurtev, N.Mollov, Dokl.Akad.Nauk SSSR 101, N^o6, 1065 (1955); Acta Chim.Acad.Sci.Hungar. 18, 430(1959).
- (5). N.Mollov, B.Kurtev, Dokl.Akad.Nauk.SSSR 102, 287(1955); B.Kurtev, N.Mollov, M.Ljapova, A.Orahovats, Mh.Chem. 94, 904 (1963).
- (6). N.Marekoff, G.Vassilieff, V.Alexieva, C.r.Acad.Bulg.Sci. 10, N^o3, 217(1957); Chem.Abstr. 52, 7243 c (1958).
- (7). E.Simova, B.Kurtev, Mh.Chem. 96, 722 (1965).
- (8). N.Mollov, P.Petrova, Acad.Bulg.Sci., Mittell.Inst.Org.Chem. 1, 127 (1964); Chem.Abstr. 62, 5223 (1965).
- (9). B.Kurtev, N.Mollov, E.Simova, J.Stefanovsky, C.r.Acad. Bulg.Sci. 13, N^o 2, 167 (1960); Chem.Abstr. 6437 b (1961).
- (10). A.Spassev, S.Robev, B.Panajotova, Annuaire univers.de Sofia, livre 2-chim., 110 (1956); Chem.Abstr. 51, 12031 c (1957).