

7. Partielle asymmetrische Synthese von Derivaten des p-substituierten-Phenylalanins¹⁾

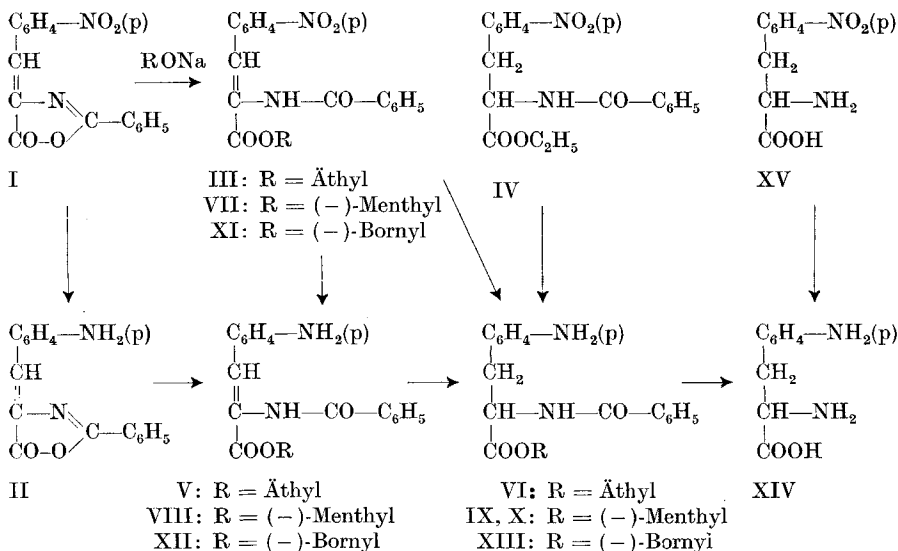
von **Andrea Pedrazzoli.**

(25. X. 56.)

Wir berichten hier über Arbeiten, die mit Studien über die Synthese des p-[Di-(2-chloräthyl)-amino]-phenylalanins zusammenhängen.

Das obengenannte racemische Produkt und seine Antipoden sind von *Bergel & Stock*²⁾ auf zwei Wegen erhalten worden: a) aus DL-, L- und D-Phenylalanin; b) aus 2-p-Nitrobenzyl-2-acetamino-malonsäurediäthylester.

Da beide Methoden sich für präparative Zwecke in der Regel nicht eignen, so zogen wir es vor, als Ausgangsprodukt den β -(4-Aminophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-äthylester (VI) durch Hydrierung des aus dem entsprechenden Oxazolon I mittels Natriumalkoholat gewonnenen α -Benzoylamino-p-nitrozimtsäure-äthylesters (III) herzustellen. Das durch Kondensation von VI mit Äthylenoxyd gebildete N,N-Di-hydroxyäthyl-Derivat ergibt bei Chlorierung und Endhydrolyse das gewünschte Produkt.



¹⁾ Vorgetragen in der Sommersammlung der Schweiz. chem. Gesellschaft vom 23. September 1956 in Basel und veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.

²⁾ *F. Bergel & J. A. Stock, J. chem. Soc. 1954, 2409.*

Ein ähnliches Verfahren mit dem α -Benzoylamino-p-nitrozimtsäure-(–)-menthylester (VII) führt in einer partiellen asymmetrischen Synthese zu den D- und L- β -(4-Aminophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-(–)-menthylestern IX bzw. X.

Mit dem (–)-Bornylester XI wird ein einziger β -(4-Aminophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-(–)-bornylester (XIII) erhalten.

Die Oxazolone werden meistens ohne Schwierigkeiten durch Kondensation der Aldehyde mit den N-Acylaminosäuren gewonnen. Die Reaktion verläuft zwischen 20° und 100° in Gegenwart von alkalischen Katalysatoren wie Natriumacetat und -hydrogencarbonat. Im Falle des 2-Phenyl-4-nitrobenzal-oxazolons-(5) (I) erhielten wir die besten Ausbeuten mit Kaliumacetat in Essigsäureanhydrid ohne Wärmebehandlung. Das stark gelb gefärbte Produkt absorbiert in indifferenten Lösungsmitteln im Ultraviolett bei 377 m μ (in Cyclohexan, $\epsilon = 38647$; in Essigsäure, $\epsilon = 36008$); in alkoholischer Lösung ist dagegen eine ziemlich rasche Alkoholyse zu beobachten (Fig. 1),

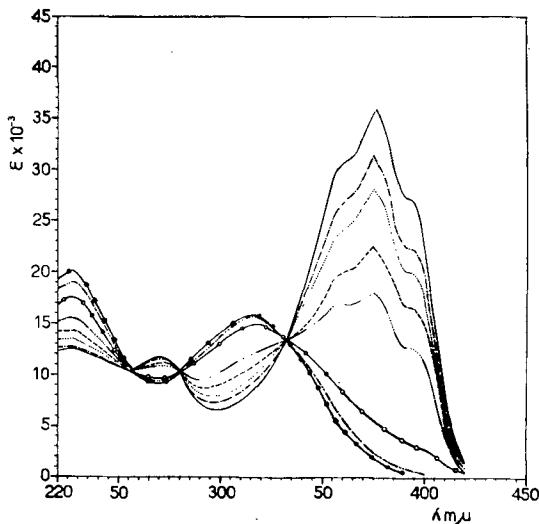


Fig. 1.

UV.-Spektren von 2-Phenyl-4-p-nitrobenzal-oxazolons-(5) (I) in Äthanol nach verschiedenen Zeiten: — sofort; - - - nach 10 Min.; nach 30 Min.; - · - · nach 1 Std.; - · - · - nach 2 Std.; -○-○-○- nach 4 Std.; -△-△-△- nach 8 Std.; -●-●-●- nach 24 Std. (= α -Benzoyl-amino-p-nitrozimtsäure-äthylester (III)).

und nur wenn die Ablesung unmittelbar nach der Auflösung erfolgt, kann das Maximum bei 376 m μ beobachtet werden ($\epsilon = 35900$). Die Öffnung des fünfatomigen Ringes macht sich optisch bereits nach wenigen Min. bemerkbar und führt in 24 Std. zur quantitativen Bildung von α -Benzoylamino-p-nitrozimtsäure-äthylester.

Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit einer von *Bennett & Hoerger*³⁾ gemachten Feststellung: die von *Schüler & Wang*⁴⁾ für einige ähnliche Azlactone angegebenen Lagen von $\lambda_{\max}$ und die entsprechenden Extinktionen sind falsch, da es sich in Wirklichkeit um Derivate der α -Acylamino-zimtsäure und nicht um Azlactone handelt.

Die katalytische Hydrierung des Nitroazlactons I mit 5-proz. Pd-Al₂O₃ führt stets nur zum entsprechenden Aminoderivat; selbst wenn länger und bei erhöhter Temperatur hydriert wird, wird die hemicyclische Doppelbindung nicht angegriffen. Das 2-Phenyl-4-aminobenzal-oxazolon-(5) (II) kristallisiert in stark gefärbten orangefarbenen Plättchen; im UV. ist $\lambda_{\max}$ 451 m μ (in Äthanol, ϵ = 43900). Gegen Alkoholyse ist II sehr beständig; erst nach einigen Tagen nimmt beim Stehen in alkoholischer Lösung die maximale Absorption bei 451 m μ etwas ab, um in zwei Monaten auf $\frac{3}{4}$ des ursprünglichen Wertes zu fallen.

Der α -Benzoylamino-p-nitrozimtsäure-äthylester wird in Anwendung von 5-proz. Pd-Al₂O₃ bei 60° ohne Schwierigkeiten und mit sehr guten Ausbeuten reduziert. Die Reduktion und Hydrierung des (–)-Menthylesters VII liefert eine Gesamtausbeute von 92%; durch fraktionierte Kristallisation des reduzierten Produktes werden 30% IX vom Smp. 175–176° und 60% X vom Smp. 130–136° erhalten. Die höherschmelzende Fraktion IX ist linksdrehend mit $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$ (in Äthanol, $c = 0,5$); nach saurer Hydrolyse und Entfernung des Menthols scheidet sich, nach Verdampfen des Wassers, ein hygroskopisches Hydrochlorid ab, aus dem p-Amino-D-phenylalanin (D-XIV) vom Smp. 245–248° und $[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$ (in Wasser, $c = 1,5$) gewonnen wird. Durch gleiche Behandlung liefert das bei 130–136° schmelzende Produkt X mit $[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ$ (in Äthanol, $c = 0,5$) ein p-Amino-L-phenylalanin (L-XIV) vom Smp. 244–247° und $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ$ (in Wasser, $c = 1,5$). Um die Daten dieser Verbindung mit denjenigen des reinen L-XIV zu vergleichen, haben wir letzteres aus reinem L-Phenylalanin durch Nitrierung und Reduktion dargestellt. Das so erhaltene Produkt vom Smp. 248–251° zeigte ein $[\alpha]_D^{25} = -47^\circ$ (in Wasser, $c = 1,6$).

Zu demselben Produkt führt die Hydrolyse des L- β -(4-Aminophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-äthylesters (L-VI), der aus dem entsprechenden Nitroderivat (L-IV) gewonnen wurde. So ist der Beweis erbracht, dass durch Hydrierung der Doppelbindung des (–)-Menthylesters der α -Benzoylamino-p-nitrozimtsäure und gleichzeitige Reduktion der Nitrogruppe eine partielle asymmetrische Synthese verwirklicht wird, wobei die linksdrehende Form überwiegt. Die

³⁾ E. L. Bennett & E. Hoerger, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5975 (1952).

⁴⁾ F. W. Schüler & S. L. Wang, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2220 (1950).

Trennung der Diastereoisomeren ist hier äusserst einfach. Durch Behandlung mit Äthylenoxyd, gefolgt von Chlorierung und Endhydrolyse, werden beide Produkte in die entsprechenden rechts- und linksdrehenden Formen des p-[Di-(2-chloräthyl)-amino]-phenylalanins umgewandelt ($[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ (in Methanol, $c = 0,7$) und $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (in Methanol, $c = 0,67$)).

Durch Reduktion und Hydrierung des (–)-Bornylesters XI wird ein einziges Produkt vom Smp. $70-103^\circ$ erhalten. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol schmilzt es bei $74-76^\circ$, enthält eine Molekel Kristallbenzol und ergibt bei saurer Hydrolyse ein praktisch inaktives p-Amino-phenylalanin mit $[\alpha]_D^{25} = +2^\circ$ (in Wasser, $c = 1,5$).

Experimenteller Teil⁵⁾.

2-Phenyl-4-p-nitrobenzal-oxazon-(5) (I). Eine Suspension von 196 g Kaliumacetat (2 Mol) in 1500 cm³ Essigsäureanhydrid wird unter Rühren gleichzeitig mit 358 g fein gepulverter Hippursäure (2 Mol) und mit 302 g p-Nitrobenzaldehyd (2 Mol) versetzt. Innerhalb weniger Min. wird die Masse gelb und fest, während die Temperatur 70° erreicht. Sobald die Temperatur auf 35° gesunken ist, wird das Gemisch in 1300 g Eis und 2200 cm³ Wasser gegossen, eine halbe Std. gut gerührt und zentrifugiert. Man erhält 570 g eines ziemlich reinen, bei $230-236^\circ$ schmelzenden Produktes. Aus Toluol kleine kanariengelbe Nadeln. Smp. $240-242^\circ$. Ausbeute 495 g. $\lambda_{\max} = 376 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 35900$.

2-Phenyl-4-p-aminobenzal-oxazon-(5) (II). 147 g Azlacton I (0,5 Mol) werden in 2500 cm³ Äthylacetat mit 20 g 5-proz. Pd-Al₂O₃ bei Raumtemperatur hydriert. Nach 7 Std. ist die für $\text{NO}_2 \rightarrow \text{NH}_2$ berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung beendet. Die filtrierte Lösung wird im Vakuum bis zur Kristallisation eingedampft; nach Abkühlen erhält man 70 g II. Smp. $173-176^\circ$. Die Operation wird bis zur weiteren Gewinnung von 45 g II (Smp. $171-174^\circ$) wiederholt. Ausbeute 87%. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthylacetat glänzende, orangegelbe Plättchen. Smp. $180-182^\circ$. $\lambda_{\max} = 451 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 43900$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$	Ber. C 72,71	H 4,58	N 10,60%
	Gef. „ 72,13	„ 4,64	„ 10,53%

Bei 60° ist die Reduktion schon in 1 Std. beendet. Selbst bei längerer Dauer findet keine Hydrierung der Doppelbindung statt.

α -Benzoylamino-p-nitrozimtsäure-äthylester (III). 147 g Azlacton I, 1000 cm³ Äthanol und 70 cm³ H₂SO₄ werden unter Rühren bis zur völligen Lösung gekocht. Nach dem Erkalten auf Raumtemperatur wird mit Eis gekühlt und so über Nacht stehengelassen. Der auskristallisierte Ester wird in 600 cm³ kochendem Äthanol aufgenommen. Nach Abkühlung erhält man 132 g III. Smp. $157-163^\circ$. Aus der Mutterlauge werden weitere 12 g (85%) III vom Smp. $151-159^\circ$ gewonnen. Aus Äthanol weisse Nadeln vom Smp. $168-169,5^\circ$. $\lambda_{\max} = 317 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 15900$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_2$	Ber. N 8,23%	Gef. N 8,19%
--	--------------	--------------

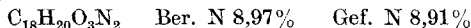
α -Benzoylamino-p-aminozimtsäure-äthylester (V). a) 34 g III (0,1 Mol) werden in 300 cm³ Äthanol mit 3,4 g 5-proz. Pd-Al₂O₃ bei Raumtemperatur hydriert. Die Reduktion der NO₂-Gruppe ist in 1 Std. beendet. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum jeweils bis zur Kristallisation eingengt. Durch Sammlung der verschiedenen Fraktionen werden 28 g (90%) V erhalten. Smp. $159-162^\circ$. Aus Äthanol hellgelbe Kristalle vom Smp. $163-164,5^\circ$. $\lambda_{\max} = 346 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 25200$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$	Ber. N 9,03%	Gef. N 9,1%
--	--------------	-------------

⁵⁾ Die Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden in Äthanol mit dem Beckman'schen Spektrophotometer aufgenommen.

b) Durch Alkoholyse von II mit Äthanol und gasförmigem HCl erhält man V vom Smp. 163—164°.

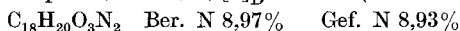
DL- β -(4-Aminophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-äthylester (DL-VI). a) 85 g III (0,25 Mol) in 1000 cm³ Methanol werden mit 8,5 g 5-proz. Pd-Al₂O₃ versetzt und 3 Std. bei 50° hydriert. Die filtrierte Lösung wird im Vakuum eingengt: 69 g (90%) DL-VI vom Smp. 111—115°. Aus Äthanol kleine weisse Nadeln vom Smp. 117 bis 118°. λ_{max} = 236 m μ ; ϵ = 18300.



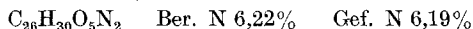
b) 10,26 g V (0,03 Mol) in 100 cm³ Methanol werden mit 2 g 5-proz. Pd-Al₂O₃ 1,5 Std. bei 50° hydriert. Durch dasselbe Verfahren wie in a) werden 8,5 g (91%) DL-VI gewonnen. Smp. 110—114°.

c) 85,5 g DL- β -(4-Nitrophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-äthylester (DL-IV) vom Smp. 113—115° (durch Veresterung von DL-p-Nitrophenylalanin mit Äthanol und gasförmigem HCl und darauffolgende Behandlung mit Benzoesäureanhydrid erhalten) in 700 cm³ Methanol werden mit 8,5 g 5-proz. Pd-Al₂O₃ bei Raumtemperatur 45 Min. hydriert. Durch Aufarbeiten wie in a) erhält man 71,5 g (93%) DL-VI. Smp. 111—114°.

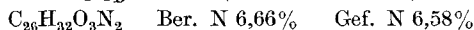
L- β -(4-Aminophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-äthylester (L-VI). 34,2 g L- β -(4-Nitrophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-äthylester (L-IV), aus L-p-Nitrophenylalanin entsprechend der DL-Verbindung dargestellt, Smp. 119—121° und $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -72° (in Äthanol, c = 1), werden in 300 cm³ Methanol mit 3,5 g 5-proz. Pd-Al₂O₃ bei Raumtemperatur 30 Min. hydriert: 29,5 g (94%) L-VI, Smp. 136—140°. Aus Äthanol kleine weisse Nadeln. Smp. 140,5—142,5°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -20° (in Äthanol, c = 1).



α -Benzoylamino-p-nitrozimtsäure-(-)-menthylester (VII). 72 g (-)-Menthol (0,46 Mol), 9,2 g Na (0,4 Mol) und 300 cm³ wasserfreies Xylol werden 16 Std. zum Sieden erhitzt. Der vom unveränderten Natrium abfiltrierten, abgekühlten Lösung werden zuerst 700 cm³ wasserfreies Xylol und danach 38 g fein gepulvertes Oxazon I (0,33 Mol) zugesetzt. Das Oxazon löst sich sofort unter Dunkelrotfärbung. Nach 10 Min. werden die ungelösten Spuren entfernt und die Lösung mit 24 cm³ Eisessig versetzt. Die so erhaltene helle und dichte Masse wird zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wird das auskristallisierte Produkt mit Filterpresse abgetrennt, getrocknet und zur Auflösung des darin noch vorhandenen Natriumacetats mit 500 cm³ Wasser versetzt. Man gewinnt 140 g (93%) VII. Smp. 158—163°. Aus Äthylacetat Nadelrosetten. Smp. 170—171,5°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -21° (in Äthanol, c = 0,5).

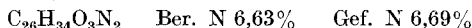


α -Benzoylamino-p-aminozimtsäure-(-)-menthylester (VIII). a) 45 g VII (0,1 Mol) werden in 550 cm³ Äthylacetat mit 4,5 g 5-proz. Pd-Al₂O₃ hydriert. Die Reduktion der NO₂-Gruppe ist in 1 Std. beendet. Die filtrierte Lösung wird im Vakuum eingengt und das zurückbleibende Öl in 70-proz. Äthanol aufgenommen. Nach einigen Std. stehen erhält man 31 g VIII. Smp. 137—146°. Aus 70-proz. Äthanol hellgelbe Kristalle vom Smp. 151—153°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -28° (in Äthanol, c = 1).



b) Durch Behandlung von II mit (-)-Natriummentholat, wie bei VII, erhält man ein Produkt vom Smp. 151—153°; Misch-Smp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt ohne Depression.

D- β -(4-Aminophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-(-)-menthylester (IX) und L- β -(4-Aminophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-(-)-menthylester (X). 90 g VII (0,2 Mol) in 1000 cm³ Äthylacetat werden mit 20 g 5-proz. Pd-Al₂O₃ 4 Std. bei 50° hydriert. Nach Entfernung des Katalysators wird die Lösung auf 300 cm³ eingengt und die sich abscheidenden feinen Kristalle scharf abgesaugt. Ausbeute 23 g IX. Smp. 168—170°. Aus Äthylacetat weisse Kristalle vom Smp. 175—176°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -9° (in Äthanol, c = 0,5).



Die Mutterlaugen werden zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Äther und Petroläther aufgenommen. Man erhält 50 g X. Smp. 127—135°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther Smp. 130—136°. $[\alpha]_D^{20} = -47,5$ (in Äthanol, $c = 2$).

$C_{26}H_{34}O_3N_2$ Ber. N 6,63% Gef. N 6,58%

α -Benzoylamino-p-nitrozimtsäure-(-)-bornylester (XI). 73 g (-)-Borneol (0,46 Mol), 9,2 g Na (0,4 Mol), 300 cm³ Xylol und 98 g I (0,33 Mol) werden wie bei VII behandelt. Man erhält 135 g (85%) XI. Smp. 169—171°. Aus Benzol Smp. 173,5 bis 175°. $[\alpha]_D^{20} = -5$ (in Äthanol, $c = 1$).

$C_{26}H_{28}O_5N_2$ Ber. N 6,25% Gef. N 6,28%

α -Benzoylamino-p-aminozimtsäure-(-)-bornylester (XII). a) Aus 45 g XI (0,1 Mol) erhält man durch Reduktion wie bei VIII (Methode a) 30 g XII. Smp. 200 bis 208°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol hellgelbe Kristalle. Smp. 210 bis 212°. $[\alpha]_D^{20} = -12,5$ (in Äthanol, $c = 1$).

$C_{26}H_{30}O_3N_2$ Ber. N 6,69% Gef. N 6,63%

b) Durch Behandlung von II mit (-)-Borneol nach der für VII angewandten Methode wird XII vom Smp. 210—212° erhalten. Misch-Smp. mit nach a) gewonnenem Produkt ohne Depression.

β -(4-Aminophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-(-)-bornylester (XIII). 90 g XI (0,2 Mol) werden wie bei II hydriert. Durch starkes Einengen der Lösung und Zusatz von Cyclohexan erhält man 71 g XIII vom Smp. 70—103°. Aus Benzol glänzende Plättchen vom Smp. 74—76°. $[\alpha]_D^{20} = -11$ (in Äthanol, $c = 2$).

$C_{26}H_{32}O_3N_2, C_6H_6$ Ber. N 5,62 Kristallbenzol 15,66%
Gef. „ 5,56 Kristallbenzol 14,87%

L- und D-p-Aminophenylalanin (XIV). a) 21 g X (0,05 Mol) werden in einem Becher mit 200 cm³ Methanol und 200 cm³ 6-n. Salzsäure 3½ Std. gekocht. Das Niveau wird durch Zusatz von 6-n. Salzsäure konstant gehalten, während das Menthol im Dampfstrom destilliert. Nach Einengen auf 80 cm³ und Abkühlung wird die Benzoesäure abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand gewinnt man L-XIV durch Lösen in sehr wenig Wasser und Einstellen auf pH 7,3 mit verdünntem Ammoniak. Aus Wasser Kristalle vom Smp. 244—247°. $[\alpha]_D^{25} = -42$ (in Wasser, $c = 1,6$).

$C_9H_{12}O_2N_2, H_2O$ Ber. N 14,14 Kristall-H₂O 9,09% Gef. N 13,86 Kristall-H₂O 9,4%

b) Durch Reduktion von p-Nitro-L-phenylalanins (XV) mit 5-proz. Pd-Al₂O₃ in 50-proz. Methanol und darauffolgende Kristallisation aus Wasser des erhaltenen Produktes wird L-XIV vom Smp. 248—251° und $[\alpha]_D^{25} = -47$ (in Wasser, $c = 1,5$) erhalten.

c) Bei Anwendung der Methode a) erhält man:

aus IX D-XIV vom Smp. 245—248° und $[\alpha]_D^{25} = +45$ (in Wasser, $c = 1,6$); aus XIII XIV vom Smp. 242—245° und $[\alpha]_D^{25} = +2$ (in Wasser, $c = 1,5$); aus L-VI L-XIV vom Smp. 247—250° und $[\alpha]_D^{25} = -46$ (in Wasser, $c = 1,5$).

Zusammenfassung.

Es werden die Darstellung der Äthyl-, Menthyl- und Bornyl-ester der α -Benzoylamino-p-nitrozimtsäure und deren Reduktion zu den entsprechenden Estern der α -Benzoylamino-p-aminozimtsäure beschrieben.

Bei der katalytischen Hydrierung und Säurehydrolyse des (-)-Menthylesters entsteht ein leicht trennbares Gemisch von Diastereomeren, aus dessen Komponenten durch saure Hydrolyse L- und D-p-Aminophenylalanin (ersteres in grösserer Menge als das zweite) in optisch ziemlich reiner Form erhalten werden.

Organisch-chemisches Laboratorium des
Istituto Sieroterapico Milanese „S. Belfanti“, Milano.