

Acylanilide, 1. Mitt.

Synthese der Racemate und Enantiomere chiraler Acylanilide

Joachim Knabe* und Peter Christensen^{†)}Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes,
Im Stadtwald, D-6600 Saarbrücken

Eingegangen am 2. Juli 1987

Durch Umsetzung der racem. und optisch aktiven Cyanoessigsäurechloride **1-4** (R = Cl) oder der Cyanoessigsäuren **1-4** (R = OH) unter Zusatz von DCC mit *p*-Phenetidin bzw. 4-Hydroxyanilin wurde eine Reihe von racem. und optisch aktiven Cyano-Acylaniliden synthetisiert. Reaktion der Acylanilide **1a** und **3a** mit alkalischem Wasserstoffperoxid ergab die Malonsäuremonoamid-anilide **1c** und **3c**; das Cyanoacylanilid **2a** wurde in hoher Ausbeute zu 2-Aminomethyl-2-isopropyl-valeriansäure-4'-ethoxyanilid (**2d**) hydriert. Die Acylanilide sollen pharmakologisch getestet werden.

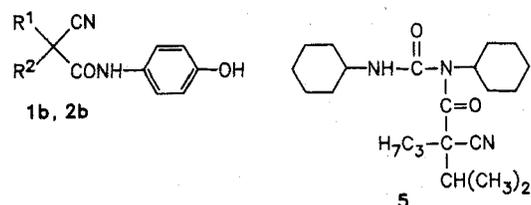
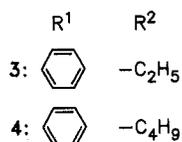
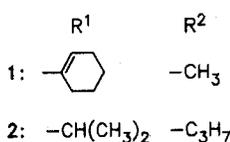
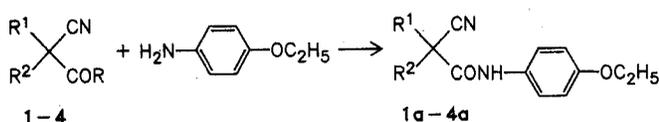
Acylanilides, I: Syntheses of the Racemates and Enantiomers of Chiral Acylanilides

The racemic and optically active cyanoacetyl chlorides **1-4** (R = Cl) or - in the presence of DCC - cyanoacetic acids **1-4** (R = OH) were reacted with *p*-phenetidine or 4-hydroxyaniline to give a series of racem. and optically active cyanoacetyl anilides. With alkaline hydrogen peroxide **1a** and **3a** are converted to the malonic monoamide anilides **1c** and **3c**. The cyanoacetyl anilide **2a** was hydrogenated with high yield to 2-(aminomethyl)-2-isopropyl-4'-ethoxyvalerianyl anilide (**2d**). The acyl anilides are to be tested pharmacologically.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Stereospezifität der Arzneistoffwirkung wurde für geplante pharmakologische Untersuchungen eine Reihe von Cyanoacylaniliden als Racemate und in Form der Enantiomere synthetisiert. Durch Abwandlung der Nitrilgruppe wurden die Eigenschaften der erhaltenen Cyanoacylanilide modifiziert.

Synthese der Acylanilide **1a-4a**, **1b** und **2b**¹⁾

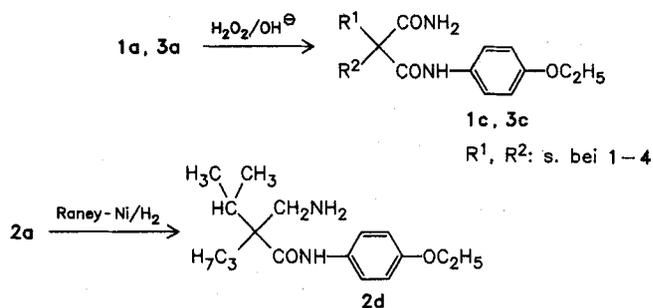
Die Synthese der Acylanilide erfolgte entweder durch Umsetzung der Säurechloride **1**, **2** und **4** (R = Cl) mit *p*-Phenetidin (Methode 1) oder durch Reaktion der Cyanoessigsäuren **1**, **3** und **4** (R = OH) mit *p*-Phenetidin oder 4-Hydroxyanilin unter Zusatz von DCC (Methode 2). Nach Methode 1



wurden die racem. und optisch aktiven Acylanilide **1a**, **2a** und **4a**, nach Methode 2 die Anilide **1a**, **3a** und **4a** jeweils in hohen Ausbeuten erhalten. Durch Ersatz von *p*-Phenetidin durch 4-Hydroxyanilin wurden nach Methode 2 auch die Acylanilide **1b** und **2b** erhalten. Dabei kommt es sehr auf die Wahl des Lösungsmittels an: In THF/CH₂Cl₂ (94 + 6) wurde **1b** in 84proz. Ausbeute erhalten. Bei der Synthese von **2b** entstanden in diesem Gemisch oder in reinem THF zwei Produkte, nämlich **2b** (59 %) und der N-acylierte Harnstoff **5** (29 %). Bei Verwendung von THF/CH₂Cl₂ (45 + 55) trat **5** nicht auf, und die Ausbeute an **2b** betrug 86 %.

Synthese der Malonsäuremonoamid-4'-ethoxyanilide **1c**, **3c**²⁾ und von 2-Aminomethyl-2-isopropyl-valerianyl-4'-ethoxyanilid (**2d**)

Aus den racem. und den optisch aktiven Cyanoacylaniliden **1a** und **3a** wurden durch Umsetzung mit alkalischem Wasserstoffperoxid in wässrig-alkoholischer Lösung unter milden Bedingungen die primären Amide **1c** und **3c** in mittleren bis guten Ausbeuten erhalten. Das Racemat und die Enantiomere von **2a** wurden mit Raney-Nickel in NH₃-gesättigtem Methanol in praktisch quantitativer Ausbeute zu den racem. und optisch aktiven primären Aminen **2d** hydriert.

^{†)} Aus der Dissertation P. Christensen, Saarbrücken 1986.

Absolute Konfiguration

Alle neu dargestellten Verbindungen wurden aus chiralen disubstituierten Cyanessigsäuren bekannter Konfiguration³⁾ gewonnen, wobei bei allen Reaktionen die Bindungen am chiralen C-Atom erhalten blieben. In keinem Syntheseschritt erfolgte eine Umkehr des Drehsinns oder eine Änderung der Priorität der Liganden. Somit besitzen alle synthetisierten in Ethanol rechtsdrehenden Acylanilid-Enantiomere S-Konfiguration wie die ihnen zugrunde liegenden Cyanessigsäuren.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

1. Allg. Angaben

Elementaranalysen: Fachbereich Analytische und Biologische Chemie, Fachrichtung Organische und Instrumentelle Analytik der Universität des Saarlandes⁴⁾. – Spezifische Drehungen: Polarimeter Perkin-Elmer 241. – Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop Thermopan, Firma Reichert, Wien. – 60-MHz-¹H-NMR-Spektren: High Resolution NMR-Spektrometer R 24, Hitachi Perkin-Elmer, TMS als int. Stand. – IR-Spektren: Infrared Spectrophotometer Perkin-Elmer 398. – UV-Spektren: Spektralfotometer Perkin-Elmer Lambda 5. – Fließmittel (FM) zur DC-Kontrolle und zur SC: 1: Toluol/Aceton 6+4, 2: CH₂Cl₂, 3: CH₂Cl₂/Isopropanol 98+2. DC: Stationäre Phase: DC-Pulver 150 G/LS 254 (Schleicher und Schüll) mit Binder Acronal R 250 D (BASF). SC: Stationäre Phase: Kieselgel 60; 0,063-0,200 mm (Merck).

2. Racem. und optisch aktive Säurechloride der Cyanessigsäuren **2** und **4** (R = Cl)

Allgemeine Vorschrift: 10 g disubstituierte Cyanessigsäure wurden unter Eiskühlung mit 15 g PCl₅ vermischt. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurden 50 ml absol. Cyclohexan zugesetzt und der Ansatz 2 h unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde mit 15 ml absol. Aceton versetzt und am Rotationsverdampfer bei 40° Wasserbadtemp. eingengt. Der ölige Rückstand wurde kugelrohrdestilliert.

2 (R = Cl): Aus 10.0 g (59 mmol) **2** (R = OH); Ausb. 10.5 g (94.7 % d. Th.); Sdp_{0.05} ca. 45 °C.

(+)**2** (R = Cl): Aus 20.0 g (118 mmol) (+)**2** (R = OH); Ausb. 21.7 g (98.0 % d. Th.); Sdp_{0.01} ca. 43 °C.

(-)**2** (R = Cl): Aus 20.0 g (118 mmol) (-)**2** (R = OH); Ausb. 21.1 g (95.3 % d. Th.); Sdp_{0.01} ca. 43 °C.

(+)**4** (R = Cl): Aus 6.0 g (28 mmol) (+)**4** (R = OH); Ausb. 6.3 g (95.5 % d. Th.); Sdp_{0.1} ca. 83 °C.

(-)**4** (R = Cl): Aus 2.8 g (13 mmol) (-)**4** (R = OH); Ausb. 2.9 g (94.7 % d. Th.); Sdp_{0.1} ca. 83 °C.

3. Racem. und optisch aktive Cyanessigsäure-4'-ethoxyanilide **1a-4a**

Methode 1 (Allgemeine Vorschrift): 0.10 mol Säurechlorid der Cyanessigsäuren **1-4** (R = Cl) wurden bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß zu einer kräftig gerührten Mischung aus 400 ml absol. Toluol, 15 ml absol. Pyridin und 15.1 g (0.11 mol) frisch destilliertem p-Phenetidin zugetropft. Nach Beendigung der Säurechloridzugabe wurde 4 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und die Rückstände wie im folgenden jeweils beschrieben gereinigt.

Methode 2 (Allgemeine Vorschrift): 0.10 mol Cyanessigsäure **1-4** (R = OH) wurden mit 15.1 g (0.11 mol) frisch destilliertem p-Phenetidin unter Eiskühlung in 600 ml CH₂Cl₂ gelöst, unter Rühren wurde eine Lösung von 22.7 g (0.11 mol) DCC in 60 ml CH₂Cl₂ zügig zugetropft und der An-

satz bei 0 °C vor Licht geschützt 1 h, danach bei Raumtemp. 10 h gerührt. Der ausgeschiedene Dicyclohexylharnstoff wurde abgenutscht, mit CH₂Cl₂ gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde sc gereinigt.

SC: FM 2. Auf 3 Glassäulen (120 × 3 cm) wurde 1/3 des zu reinigenden Rückstandes als konz. Lösung in FM 2 gegeben. Die das reine Cyanoacetylphenetidid enthaltende Fraktion (Detektion: DC, Fluoreszenzminde- rung bei 254 nm) wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der Rückstand kugelrohrdestilliert und gegebenenfalls aus Ethanol/Wasser kristallisiert.

1a nach Methode 2: Aus 9.0 g (50 mmol) **1** (R = OH): Ausb. 13.9 g (93.2 % d. Th.); Schmp. 79–80 °C (Ethanol/Wasser); Sdp_{0.03} 135–140 °C. – IR (KBr): 3350 (NH), 2980, 2930 (CH), 2240 (CN), 1700 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.75 (s, 1H, NH); 6.70–7.50 (2 d, J = 10 Hz, 4H arom.); 6.12 (s, 1H olefin.); 3.80–4.15 (q, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 1.90–2.35 (m, breit, 5H, alicycl.); 1.75 (s, 3H, CH₃); 1.55–1.70 (m, 3H, alicycl.); 1.26–1.52 (t, J = 6 Hz, 3H, CH₃). – C₁₈H₂₂N₂O₂ (298.4) Ber. C 72.5 H 7.43 N 9.4 Gef. C 72.5 H 7.45 N 9.3.

(+)**1a nach Methode 1**: Aus 7.2 g (36 mmol) (+)**1** (R = Cl): Ausb. 10.1 g (94.0 % d. Th.); Schmp. 77–78 °C (Ethanol/Wasser); Sdp_{0.1} ca. 150 °C. – [α]_D²⁰ = +57.6° (c = 0.83; Ethanol). – IR (KBr): 3305 (NH), 2980, 2940 (CH), 2240 (CN), 1665 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR: identisch mit **1a**. – C₁₈H₂₂N₂O₂ (298.4) Ber. C 72.5 H 7.43 N 9.4 Gef. C 72.5 H 7.42 N 9.4.

(-)**1a nach Methode 1**: Aus 13.6 g (69 mmol) (-)**1** (R = Cl): Ausb. 19.3 g (93.7 % d. Th.); Schmp. 77–78 °C (Ethanol/Wasser); Sdp_{0.1} ca. 150 °C. – [α]_D²⁰ = -57.8° (c = 0.71; Ethanol). – IR und ¹H-NMR: identisch mit (+)**1a**. – C₁₈H₂₂N₂O₂ (298.4) Ber. C 72.5 H 7.43 N 9.4 Gef. C 72.6 H 7.50 N 9.4. Reinigung von nach Methode 1 dargestelltem (+)**1a** und (-)**1a**: Kugelrohrdestillation und Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser.

2a nach Methode 1: Aus 33.3 g (0.18 mol) **2** (R = Cl): Ausb. 48.7 g (93.8 % d. Th.); Schmp. 112 °C (Ethanol/Wasser). – IR (KBr): 3320 (NH), 3080, 2980 (CH), 2250 (CN), 1665 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.00 (s, 1H, NH); 6.78–7.46 (2 d, J = 9 Hz, 4H, arom.); 3.80–4.15 (q, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 2.00–2.50 (sept., teilweise überlagert, 1H, CH); 1.68–2.00 (m, 5H aliph.); 1.30–1.51 (t, J = 6 Hz, 3H, CH₃); 0.80–1.27 (m, 8H aliph.). – C₁₇H₂₄N₂O₂ (288.4) Ber. C 70.8 H 8.39 N 9.7 Gef. C 70.9 H 8.38 N 9.6.

(+)**2a nach Methode 1**: Aus 21.7 g (0.12 mol) (+)**2** (R = Cl): Ausb. 33.2 g (95.9 % d. Th.); Schmp. 95–96 °C (Ethanol/Wasser). – [α]_D²⁰ = +12.0° (c = 0.41; Ethanol). – IR (KBr): 3320 (NH), 3140, 2960 (CH), 2240 (CN), 1650 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.11 (s, 1H, NH); 6.75–7.47 (2 d, J = 9 Hz, 4H, arom.); 3.80–4.15 (q, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 2.00–2.50 (sept., teilweise überlagert, 1H, CH); 1.68–2.00 (m, 5H aliph.); 1.25–1.48 (t, J = 6 Hz, 3H, CH₃); 0.80–1.20 (m, 8H, aliph.). – C₁₇H₂₄N₂O₂ (288.4) Ber. C 70.8 H 8.39 N 9.7 Gef. C 70.7 H 8.46 N 9.7.

(-)**2a nach Methode 1**: Aus 43.7 g (0.23 mol) (-)**2** (R = Cl): Ausb. 63.1 g (95.1 % d. Th.); Schmp. 95–96 °C (Ethanol/Wasser). – [α]_D²⁰ = -12.4° (c = 0.87; Ethanol). – IR und ¹H-NMR: identisch mit (+)**2a**. – C₁₇H₂₄N₂O₂ (288.4) Ber. C 70.8 H 8.39 N 9.7 Gef. C 70.8 H 8.42 N 9.8.

3a nach Methode 2: Aus 9.45 g (50 mmol) **3** (R = OH): Ausb. 14.2 g (92.1 % d. Th.); Schmp. 112 °C (Ethanol/Wasser); Sdp_{0.1} ca. 230 °C. – IR (KBr): 3340 (NH), 3060, 2970, 2930 (CH), 2235 (CN), 1670 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 (s, 1H, NH); 7.20–7.65 (m, 7H, arom.); 6.60–6.80 (d, 2H, arom.); 3.73–4.10 (q, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 1.80–2.70 (m, 2H, CH₂); 1.18–1.41 (t, J = 6 Hz, 3H, CH₃); 0.87–1.12 (t, 3 H, CH₃). – C₁₉H₂₀N₂O₂ (308.4) Ber. C 74.0 H 6.54 N 9.1 Gef. C 74.1 H 6.59 N 9.1.

(+)**3a nach Methode 2**: Aus 7.2 g (40 mmol) (+)**3** (R = OH): Ausb. 11.4 g (92.4 % d. Th.); Schmp. 98 °C (Ethanol/Wasser). – [α]_D²⁰ = +105.6° (c = 0.73; Ethanol). – IR (KBr): 3383 (NH), 3100, 2995, 2940 (CH), 2240 (CN), 1700 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR: identisch mit **3a**. – C₁₉H₂₀N₂O₂ (308.4) Ber. C 74.0 H 6.54 N 9.1 Gef. C 73.8 H 6.60 N 9.3.

(-)**3a** nach Methode 2: Aus 10.0 g (53 mmol) (-)**3** (R = OH): Ausb. 15.2 g (93.0 % d. Th.); Schmp. 98 °C (Ethanol/Wasser); $[\alpha]_D^{20} = -105.5^\circ$ (c = 1.40; Ethanol). – IR und ¹H-NMR: identisch mit (+)**3a**. – C₁₉H₂₀N₂O₂ (308.4) Ber. C 74.0 H 6.54 N 9.1 Gef. C 74.0 H 6.52 N 9.1.

4a nach Methode 2: Aus 5.0 g (23 mmol) **4** (R = OH): Ausb. 7.2 g (93.1 % d. Th.); Schmp. 78 °C (Ethanol/Wasser). – IR (KBr): 3320 (NH), 3070, 2970, 2940 (CH), 2240 (CN), 1675 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.86 (s, 1H, NH); 7.25–7.74 (m, 7H, arom.); 6.70–6.88 (d, 2H, arom.); 3.78–4.10 (q, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 1.65–2.70 (m, 4H, CH₂); 1.23–1.65 (m, 2H, CH₂, überlagert von einem Triplett; J = 6 Hz, 3H, CH₃); 0.70–1.05 (t, 3H, CH₃). – C₂₁H₂₄N₂O₂ (336.4) Ber. C 75.0 H 7.19 N 8.3 Gef. C 75.2 H 7.22 N 8.4.

(+)**4a** nach Methode 1: Aus 2.85 g (12 mmol) (+)**4** (R = Cl): Ausb. 3.8 g (94.1 % d. Th.); Sdp_{0.05} ca. 150 °C. – $[\alpha]_D^{20} = +96.5^\circ$ (c = 0.31; Ethanol). – IR (NaCl-Film): 3330 (NH), 3060, 2980, 2960, 2870 (CH), 2240 (CN), 1675 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR: identisch mit **4a**. – C₂₁H₂₄N₂O₂ (336.4) Ber. C 75.0 H 7.19 N 8.3 Gef. C 74.9 H 7.20 N 8.4.

(-)**4a** nach Methode 1: Aus 2.85 g (12 mmol) (-)**4** (R = Cl): Ausb. 3.8 g (94.1 % d. Th.); Sdp_{0.05} ca. 150 °C. – $[\alpha]_D^{20} = -96.8^\circ$ (c = 0.21; Ethanol). – IR und ¹H-NMR: identisch mit (+)**4a**. – C₂₁H₂₄N₂O₂ (336.4) Ber. C 75.0 H 7.19 N 8.3 Gef. C 74.9 H 7.13 N 8.3. Reinigung von nach Methode 1 dargestelltem (+)**4a** und (-)**4a**: SC: FM 2.

4. Racem. und optisch aktive Cyanessigsäure-4'-hydroxyanilide **1b** und **2b**

1b: Zu einer eisgekühlten Lösung von 8.95 g (50 mmol) **1** (R = OH) in 500 ml THF wurden 6.0 g (55 mmol) 4-Aminophenol gegeben. Unter Rühren wurde eine Lösung von 11.3 g (55 mmol) DCC in 30 ml CH₂Cl₂ zügig zugetropft und der Ansatz bei 0 °C vor Licht geschützt 1 h, danach bei Raumtemp. 10 h gerührt. Der ausgeschiedene Dicyclohexylharnstoff wurde abgenutscht, mit THF gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde sc gereinigt. SC: FM 1, vgl. Abschn. 3, 2 Glassäulen. Ausb.: 11.35 g (84.0 % d. Th.); Sdp_{0.05} ca. 230 °C. – Schmelzintervall 155–165 °C (Zers.) (Ethanol/Wasser). – IR (KBr): 3400 (OH), 3290 (NH), 2940, 2830 (CH), 2235 (CN), 1680 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ (ppm) = 8.60 (s, 1H, NH); 8.13 (s, 1H, OH); 6.66–7.43 (2 d, J = 10 Hz, 4H, arom.); 6.12 (s, 1H, olefin.); 1.85–2.25 (m, breit, 5H, alicycl.); 1.71 (s, 3H, CH₃); 1.45–1.85 (m, 3H, alicycl.). – C₁₆H₁₈N₂O₂ (270.3) Ber. C 71.1 H 6.71 N 10.4 Gef. C 71.0 H 6.73 N 10.4.

(+)**1b**: Aus 4.0 g (22 mmol) (+)**1** (R = OH): Ausb. 4.8 g (80.7 % d. Th.); Sdp_{0.05} ca. 220 °C. – $[\alpha]_D^{20} = +54.2^\circ$ (c = 0.52; Ethanol). – IR (NaCl-Film): 3360 (NH, OH, breit), 2930, 2850, 2830 (CH), 2235 (CN), 1675 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR: identisch mit **1b**. – C₁₆H₁₈N₂O₂ (270.3) Ber. C 71.1 H 6.71 N 10.4 Gef. C 71.1 H 6.77 N 10.5.

(-)**1b**: Aus 2.8 g (16 mmol) (-)**1** (R = OH): Ausb. 3.6 g (83.2 % d. Th.); Sdp_{0.05} ca. 220 °C. – $[\alpha]_D^{20} = -53.3^\circ$ (c = 0.60; Ethanol). – IR und ¹H-NMR: identisch mit (+)**1b**. – C₁₆H₁₈N₂O₂ (270.3) Ber. C 71.1 H 6.71 N 10.4 Gef. C 71.3 H 6.66 N 10.4.

2b: Zu einer eisgekühlten Lösung von 4.0 g (24 mmol) **2** (R = OH) in 150 ml THF und 150 ml CH₂Cl₂ wurden 2.8 g (25 mmol) 4-Aminophenol gegeben. Unter Rühren wurde eine Lösung von 5.2 g (25 mmol) DCC in 30 ml CH₂Cl₂ zügig zugetropft und der Ansatz bei 0 °C vor Licht geschützt 1 h, danach bei Raumtemp. 10 h gerührt. Der ausgeschiedene Dicyclohexylharnstoff wurde abgenutscht, mit CH₂Cl₂ gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der kristalline Rückstand wurde sc gereinigt. SC: FM 3, vgl. Abschn. 3. Ausb. 5.3 g (84.8 % d. Th.); Schmelzintervall 172–185 °C (Zers.) (Ethanol/Wasser). – IR (KBr): 3420 (OH), 3300 (NH), 2965, 2930, 2875, 2850 (CH), 2250 (CN), 1650 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ (ppm) = 8.68 (s, 1H, NH); 8.19 (s, 1H, OH); 6.70–7.50 (2 d, J = 9 Hz, 4H, arom.); 2.00–2.50 (sept., teilweise

überlagert, 1H, CH); 0.80–2.00 (m, 13H, aliph.). – C₁₅H₂₀N₂O₂ (260.3) Ber. C 69.2 H 7.74 N 10.8 Gef. C 69.5 H 7.67 N 10.9.

(+)**2b**: Aus 4.35 g (26 mmol) (+)**2** (R = OH): Ausb. 5.8 g (85.7 % d. Th.); Schmelzintervall 143–154 °C (Zers.) (Ethanol/Wasser). – $[\alpha]_D^{20} = +13.3^\circ$ (c = 0.59; Ethanol). – IR (KBr): 3440 (OH), 3284 (NH), 2965, 2930, 2880, 2850 (CH), 2250 (CN), 1650 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR: identisch mit **2b**. – C₁₅H₂₀N₂O₂ (260.3) Ber. C 69.2 H 7.74 N 10.8 Gef. C 69.1 H 7.73 N 10.9.

(-)**2b**: Aus 8.0 g (47 mmol) (-)**2** (R = OH): Ausb. 10.5 g (85.8 % d. Th.); Schmelzintervall 143–154 °C (Zers.) (Ethanol/Wasser). – $[\alpha]_D^{20} = -12.9^\circ$ (c = 0.55; Ethanol). – IR und ¹H-NMR: identisch mit (+)**2b**. – C₁₅H₂₀N₂O₂ (260.3) Ber. C 69.2 H 7.74 N 10.8 Gef. C 69.3 H 7.73 N 10.9.

5. N,N'-Dicyclohexyl-N-(2-cyano-2-isopropyl-valerianyl)-harnstoff (**5**) als Nebenprodukt bei der Synthese von **2b**

Lösungsmittel THF, sonst Reaktionsbedingungen wie bei der Synthese von **2b**: Aus 1.5 g (9 mmol) **2** (R = OH): Ausb. an **5**: 1.0 g (29.6 % d. Th.); Ausb. an **2b**: 1.38 g (58.9 % d. Th.); Schmp. 147 °C (Ethanol/Wasser). – IR (KBr): 3350 (NH), 2940, 2850 (CH), 2230 (CN), 1680, 1650 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.50–5.70 (d, 1H, NH); 4.00–4.40 (s, 1H, CH); 3.55–3.85 (s, 1H, CH); 2.20–2.75 (sept., teilweise überlagert, 1H, CH); 0.75–2.20 (m, 33H, aliph. und alicycl.). – MS (70 eV): m/z = 375 (0.5 % M⁺), 376 (0.5 % M⁺+1). – C₂₂H₃₇N₃O₂ (375.6) Ber. C 70.4 H 9.93 N 11.2 Gef. C 70.5 H 9.81 N 11.1.

6. Racem. und optisch aktive Malonsäure-monoamid-4'-ethoxy-anilide **1c** und **3c**

1c: 4.0 g (13.4 mmol) **1a** in 130 ml Methanol wurden mit 50 ml 0.5 N-NaOH und 25 ml 30proz. H₂O₂ 2 h bei Raumtemp. gerührt, dann noch 25 ml 30proz. H₂O₂ zugegeben und weitere 17 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde der Ansatz am Rotationsverdampfer bei 45 °C Badtemp. eingengt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die CH₂Cl₂-Phasen wurden mit Wasser gewaschen, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der ölige Rückstand sc gereinigt. SC: FM 3, vgl. Abschn. 3. Ausb. 3.5 g (82.6 % d. Th.); Schmp. 145–146 °C (Ethanol/Wasser); Sdp_{0.05} ca. 235 °C. – IR (KBr): 3495, 3350, 3150 (NH), 3000, 2940, 2870 (CH), 1695, 1650, 1610 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.69 (s, 1H, NH sek.); 6.70–7.50 (2 d, J = 9 Hz, 4H, arom.); 6.80–7.00 (s, 1H, NH prim.); 6.30–6.45 (s, 1H, NH prim.); 5.80–5.98 (s, 1H, olefin.); 3.77–4.15 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂); 1.80–2.30 (m, breit, 5H, alicycl.); 1.63 (s, 3H, CH₃); 1.48–1.80 (m, 3H, alicycl.); 1.20–1.43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃). – C₁₈H₂₄N₂O₃ (316.4) Ber. C 68.3 H 7.65 N 8.9 Gef. C 68.2 H 7.70 N 8.9.

(+)**1c**: Aus 3.0 g (10 mmol) (+)**1a**: Ausb. 2.6 g (82.2 % d. Th.); Sdp_{0.05} ca. 210 °C. – $[\alpha]_D^{20} = +36.0^\circ$ (c = 0.46; Ethanol). – IR (KBr-Film): 3350 (breit, NH), 3000, 2950 (CH), 1700 (breit), 1610 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR: identisch mit **1c**. – C₁₈H₂₄N₂O₃ (316.4) Ber. C 68.3 H 7.65 N 8.9 Gef. C 68.4 H 7.65 N 8.9.

(-)**1c**: Aus 3.0 g (10 mmol) (-)**1a**: Ausb. 2.65 g (83.8 % d. Th.); Sdp_{0.05} ca. 210 °C. $[\alpha]_D^{20} = -35.7^\circ$ (c = 0.40; Ethanol). – IR und ¹H-NMR: identisch mit (+)**1c**. – C₁₈H₂₄N₂O₃ (316.4) Ber. C 68.3 H 7.65 N 8.9 Gef. C 68.2 H 7.64 N 9.0.

3c: Zu einer auf 60 °C erwärmten Lösung von 4.0 g (13 mmol) **3a** in 130 ml Isopropanol wurden 50 ml 0.5 N-NaOH und 25 ml 30proz. H₂O₂ gegeben und 2 h bei 75 °C gerührt, dann noch 25 ml 30proz. H₂O₂ zugegeben und weitere 22 h bei 75 °C gerührt, wobei das Lösungsmittelvol. konstant gehalten wurde. Danach wurde am Rotationsverdampfer bei 45 °C Badtemp. eingengt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die CH₂Cl₂-Phasen wurden mit Wasser gewaschen, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der ölige Rückstand sc gereinigt. SC: FM 3, vgl. Abschn. 3. Ausb. 2.8 g (66.0 % d. Th.); Schmp. 141–142 °C (Etha-

nol/Wasser); Sdp_{0.05} ca. 215 °C. – IR (KBr): 3470, 3350, 3200, 3060 (NH), 2995, 2940, 2860 (CH), 1695, 1650, 1605, 1545, 1515 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.90 (s, 1H, NH sek.); 7.20–7.60 (m, 5H, arom.); 6.68–7.50 (2 d, J = 9 Hz, 4H, arom.); 6.40–6.55 (s, 1H, NH prim.); 6.00–6.20 (s, 1H, NH prim.); 3.75–4.13 (q, J = 6.5 Hz, 2H, OCH₂); 2.00–2.78 (m, J = 7 Hz, 2H, CH₂); 1.21–1.44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃); 0.89–1.11 (t, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃). – C₁₉H₂₂N₂O₃ (326.4) Ber. C 69.9 H 6.79 N 8.6 Gef. C 70.0 H 6.84 N 8.6.

(+)**3c**: Aus 4.0 g (13 mmol) (+)**3a**; Ausb. 2.7 g (63.6 % d. Th.); Sdp_{0.05} ca. 200 °C. – [α]_D²⁰ = +17.1° (c = 0.54; Ethanol). – IR (KBr-Film): 3160–3500 (breit), 3050 (NH), 2980, 2930, 2870 (CH), 1690, 1650, 1600, 1530, 1510 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR: identisch mit **3c**. – C₁₉H₂₂N₂O₃ (326.4) Ber. C 69.9 H 6.79 N 8.6 Gef. C 70.0 H 6.73 N 8.7.

(–)**3c**: Aus 4.0 g (13 mmol) (–)**3a**; Ausb. 2.8 g (66.0 % d. Th.); Sdp_{0.05} ca. 200 °C. – [α]_D²⁰ = –17.1° (c = 0.62; Ethanol). – IR und ¹H-NMR: identisch mit (+)**3c**. – C₁₉H₂₂N₂O₃ (326.4) Ber. C 69.9 H 6.79 N 8.6 Gef. C 69.9 H 6.77 N 8.6.

7. *Racem. und optisch aktives 2-Aminomethyl-2-isopropyl-valeriansäure-4'-ethoxy-anilid (2d)*

2d: In einem 1-l-Autoklaven wurden 700 ml eiskalt mit Ammoniakgas gesättigtes Methanol, 7.5 g (26 mmol) **2a** und 3.8 g Raney-Nickel unter Rühren 20 h bei einem H₂-Druck von 50 bar und 85 °C hydriert. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde der Katalysator abgenutzt und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der ölige Rückstand wurde sc gereinigt. SC: FM 2, vgl. Abschn. 3, 1 Glassäule. Ausb. 7.5 g (98.7 % d. Th.); Schmp. 105–107 °C (Ethanol/Wasser). – IR (KBr): 3390, 3330 (NH₂), 2970, 2940, 2880 (CH), 1670, 1615, 1550, 1515 (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.20 (s, 1H, NH); 6.65–7.50 (2 d, J = 9.5 Hz, 4H, arom.); 3.79–4.12 (q, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 2.92 (s, 2H, NH₂);

1.85–2.30 sept., 1H, CH); 1.00–1.85 (m, 5H, aliph.); 1.20–1.45 (t, J = 6 Hz, 3H, CH₃); 0.70–1.00 (d, 10H, aliph.). – C₁₇H₂₈N₂O₂ (292.4) Ber. C 69.8 H 9.65 N 9.6 Gef. C 70.1 H 9.54 N 9.8.

(+)**2d**: Aus 7.5 g (26 mmol) (+)**2a**; Ausb. 7.45 g (98.0 % d. Th.); Schmp. 91–92 °C (Ethanol/Wasser). – [α]_D²⁰ = +35.8° (c = 0.51; Ethanol). – IR und ¹H-NMR: identisch mit **2d**. – C₁₇H₂₈N₂O₂ (292.4) Ber. C 69.8 H 9.65 N 9.6 Gef. C 69.4 H 9.59 N 9.7.

(–)**2d**: Aus 7.9 g (27.4 mmol) (–)**2a**; Ausb. 7.85 g (98.0 % d. Th.); Schmp. 91–92 °C (Ethanol/Wasser); [α]_D²⁰ = –35.3° (c = 0.87; Ethanol). – IR und ¹H-NMR: identisch mit **2d**. – C₁₇H₂₈N₂O₂ (292.4) Ber. C 69.8 H 9.65 N 9.6 Gef. C 70.0 H 9.58 N 9.8.

Literatur

- 1 Y. S. Klausner und M. Bodansky, *Synthesis* 1972, 453; A. Williams und I. T. Ibrahim, *Chem. Rev.* 81, 589 (1981); F. Kurzer und K. Dou-raghi-Zadeh, *Chem. Rev.* 67, 107 (1967); M. Mikolajczyk und P. Kiel-basinski, *Tetrahedron* 37, 233 (1981).
- 2 H. Henecka und P. Kurtz in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie* Bd. 8, 4. Aufl., S. 661, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952; Y. Sa-waki und Y. Ogata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 54, 793 (1981); N. Kornblum und S. Singaram, *J. Org. Chem.* 44, 4727 (1979); S. Cacchi und D. Mi-siti, *Synthesis* 1980, 243; J. H. Hall und M. Gisler, *J. Org. Chem.* 41, 3769 (1976).
- 3 J. Knabe, W. Rummel, H. P. Büch und N. Franz, *Arzneim. Forsch.* 28, (II), 1048 (1978).
- 4 W. Walisch, *Chem. Ber.* 94, 2314 (1961).
- 5 J. Knabe und W. Wunn, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 313, 538 (1980).

[Ph 362]