

Literatur

- 1 4. Mitt. L. Gracza, Dtsch. Apoth. Ztg. 121, 381 (1981).
- 2 K. Herrmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 293, 1043 (1960).
- 3 J. B. Harborne, Z. Naturforsch. 21b, 604 (1966).
- 4 J. A. Pedersen, Phytochemistry 17, 775 (1978).
- 5 K. Hiller, Pharmazie 20, 574 (1965).
- 6 K. Herrmann, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 116, 224 (1962).
- 7 N. Z. Alimkhodzhaeva und R. L. Khazanovich, ref.: C. A. 82, 167491 (1975).
- 8 Nattermann Cie. GmbH (Erf. M. Zenk, E. Etschenberg und E. Graf) US Pat. 4.329.361 (11. Mai 1982).
- 9 B. E. Ellis and G. H. N. Towers, Biochem. J. 118, 291 (1970).
- 10 E. Steinegger und R. Brenneisen, Pharm. Acta Helv. 55, 20, 83 (1980).
- 11 V. I. Litvinenko, T. P. Popova, A. V. Simonjan, I. G. Zoz und Y. S. Sokolov, Planta Med. 27, 372 (1975).
- 12 H. Böhme und K. Hartke, DAB 8. (1978), Kommentar, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart und Govi Verlag GmbH, Frankfurt/M. 1981.
- 13 Ph. Eur. II, S. 335-336.
- 14 E. C. Bate-Smith, Biochem. J. 58, 122 (1954).
- 15 R. Hegnauer, Chemotaxonomie der Pflanzen, Bd. 4, S. 289, Birkhäuser Verlag, Basel - Stuttgart 1966.

[Ph 743]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 345-352 (1984)

Über synthetische Aromastoffe, 4. Mitt.¹⁾**Diastereomere Amide der 3-Methyl-3-phenylglycidsäure**

Armin Mosandl

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland, D 8700 Würzburg
Eingegangen am 7. Februar 1983

Die Synthese des 3-Methyl-3-phenylglycidsäure-N-[(S)-1-phenylethyl]-amids liefert 4 Stereoisomere. Das (Z)-Diastereomerenpaar wird chromatographisch getrennt und die Konfiguration der zugrunde liegenden enantiomeren Glycidsäuren mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

On Synthetic Aroma Substances, IV: Diastereomeric 3-Methyl-3-phenylglycidamides

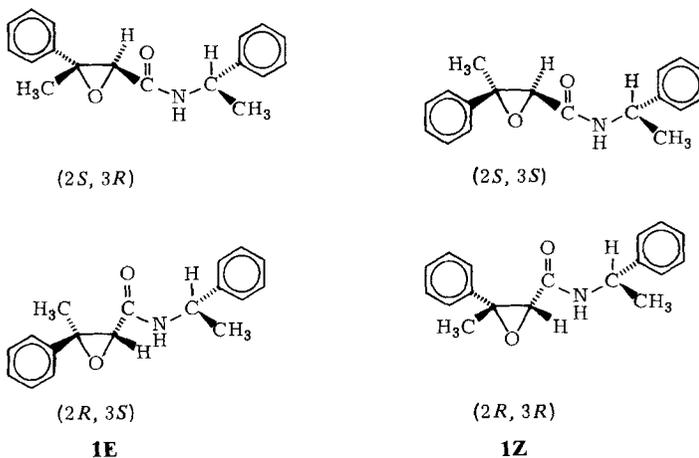
The synthesis of 3-methyl-3-phenyl-N-[(S)-1-phenylethyl]glycidamide results in four stereoisomers. The pair of Z-diastereomers was separated by liquid chromatography and the configurations of the corresponding enantiomeric glycidic acids were determined by ¹H-NMR spectroscopy.

Kürzlich wurde gezeigt, daß die Geruchsqualität substituierter Glycidsäureester sowohl durch geometrische als auch durch optische Isomerie mitbestimmt wird^{1,2)}. Enantiomer reine Glycidsäureester darzustellen, ist bislang nicht einfach, weshalb weitere Synthesewege von Interesse sind. Im folgenden wird über die diastereomeren Amide der 3-Methyl-3-phenylglycidsäure berichtet.

Bei gegebenem chiralem Amin sind vier stereoisomere Amide der 3-Methyl-3-phenylglycidsäure (**1**) denkbar, die als *E*- bzw. *Z*-Diastereomerenpaar bei der Synthese nach *Darzens-Claisen* entstehen sollten.

Diastereomere Carbonsäureamide können chromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch differenziert werden, wenn planare *trans*-Konformation der Amidgruppe zugrunde gelegt wird³⁾. Beiden Diastereomerenpaaren von **1** ist die durch die Gruppierung -CONH-CH- definierte Ebene gemeinsam.

Nach allgemeinen Angaben zum chromatographischen Verhalten diastereomerer Amide darf nach *Helmchen*^{4,5)} bei gegebenem Fließmittelsystem für das *trans*oide Diastereomerenpaar (**1E**) schnellere Elution erwartet werden als für das Diastereomerenpaar, das den (*Z*)-3-Methyl-3-phenylglycidsäurerest (**1Z**) enthält (Schema 1).



Schema 1: Diastereomerenpaare der Carbonsäureamide, die sich aus 3-Methyl-3-phenylglycidsäure und (*S*)-1-Phenylethylamin ableiten

Zur Synthese der Carbonsäureamide setzt man zunächst Chloracetylchlorid mit *S*(-)-Phenylethylamin in Ether unter Zusatz von *Hünig*'scher Base zum entsprechenden Chloracetamid um, das nach *sc* Reinigung (PE/Aceton = 8:2) mit Acetophenon der *Darzens-Claisen*-Synthese unterworfen wird⁶⁾.

Während Glycidester-Synthesen im allgemeinen mit hohen Ausbeuten ablaufen, zeigt das DC des hier erhaltenen Reaktionsproduktes noch erhebliche Mengen der eingesetzten Carbonylkomponente. Durch *SC* und Mitteldruckflüssigkeitschromatographie an Kieselgel (PE/Aceton) wird nicht umgesetztes Acetophenon abgetrennt. Die drei erhaltenen Substanzfraktionen werden in der Reihenfolge ihrer Elution als *A*₁, *A*₂ und *A*₃ bezeichnet. Zur Strukturklärung werden IR-, Massen- und ¹H-NMR-Spektroskopie herangezogen. In den Schwingungsspektren wird eine scharfe Absorptionsbande für *A*₁ bei 3310, für *A*₂ bei 3335 und für *A*₃ bei 3390 cm⁻¹ registriert, die als nicht

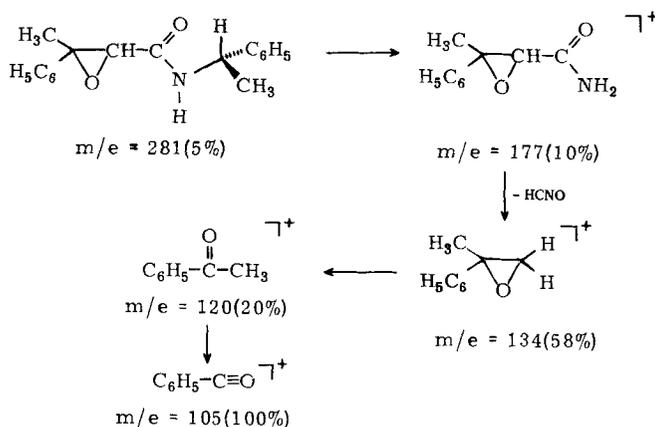
assoziierte, freie NH-Valenzschwingung zu interpretieren ist. Das intensive, scharfe Signal läßt darauf schließen, daß die Amidgruppe *trans*-planare Konformation besitzt³). Als intensivste Bande ist in allen Fällen die CarbonylabSORption (Amidbande I) zu verzeichnen, die für A₁ bei 1665 und 1650 cm⁻¹, für A₂ bei 1660 mit Schulter bei 1675 cm⁻¹ und für A₃ bei 1675 cm⁻¹ gemessen wird. Die Banden bei 1540 cm⁻¹ (A₁), 1555 cm⁻¹ (A₂) und 1535 cm⁻¹ (A₃) werden der Amid II-Absorption zugeordnet.

Massenspektren der Amidfraktionen A₁, A₂ und A₃

Die kristallinen Rückstände der Amidfraktionen A₁, A₂ und A₃ wurden im Direkteinlaß mit der Methode der Elektronenstoßionisation (20 eV) ms analysiert. Für die chromatographisch einheitliche A₁-Fraktion werden dabei zwei Verbindungen (A₁' und A₁'') registriert, die völlig identische Massenspektren ergeben. A₂ und A₃ sind massenspektroskopisch reine Substanzen. Sie zeigen ebenfalls das gleiche Fragmentierungsschema. In Bezug auf die Signalintensitäten bestehen nur geringfügige Unterschiede zum Spektrum von A₁' und A₁''.

Folgendes Fragmentierungsschema wird als wesentlicher Zerfallsweg betrachtet (Schema 2).

Daneben ist aber auch denkbar, daß aus dem Molekülion (m/e = 281) direkt der Alkylrest des Säureamids als (Radikal-)Kation eliminiert wird, welches ebenfalls m/e = 105 anzeigt. Charakteristisch in allen vier Spektren ist daneben noch das Fragment m/e = 253, das mit einer CO-Abspaltung aus dem Molekülion gedeutet werden kann.



Schema 2: Fragmentierung der Amidfraktionen A₁, A₂ und A₃

Aus der Massenspektroskopie der Amidfraktionen A₁, A₂ und A₃ ergibt sich, daß die Fraktion A₁ offensichtlich ein Gemisch diastereomerer Amide A₁' und A₁'' ist, während sich die Fraktionen A₂ und A₃ als reine Diastereomere erweisen.

¹H-NMR-Spektroskopie der Amidfraktion A₁

Die Signale bei δ = 3.26 und 3.19 ppm (Ges. Intensität 1H) sind als Singulets für das H-Atom am Asymmetriezentrum C-2 der diastereomeren Epoxysäureamide A₁' und A₁'' zu deuten.

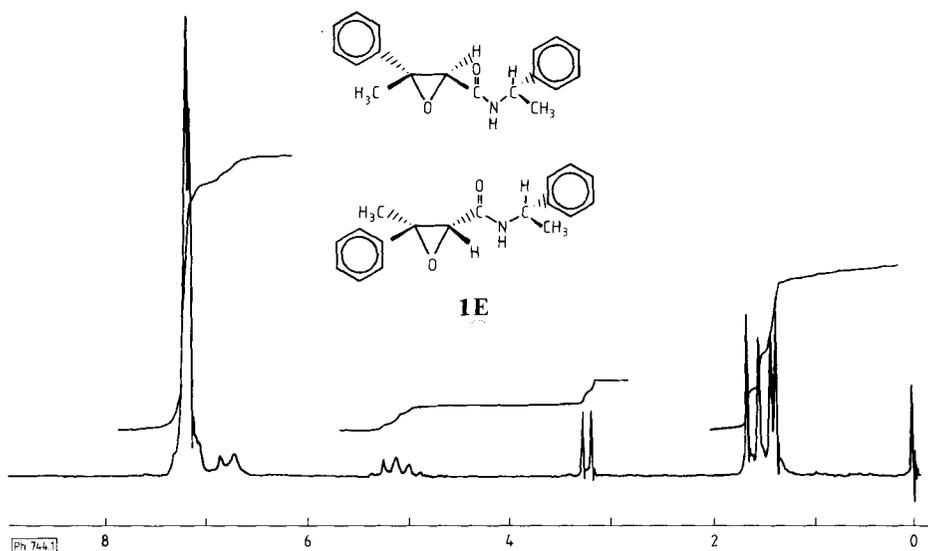


Abb. 1: 60 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von A_1 (**1E**) (CCl_4/TMS)

Wenn die von *Golding*⁷⁾ für racem. 1,2-Epoxybutan getroffene Zuordnung auf die hier diskutierten Verbindungen übertragbar ist, wäre das Singulett bei $\delta = 3.26$ dem Proton am $2S$ -Kohlenstoff, das bei $\delta = 3.19$ ppm dem Wasserstoffatom am $2R$ -konfigurierten 3-Methyl-3-phenylglycidsäureamid zuzuordnen. Die Signalgruppe bei $\delta = 1.60$ ppm wird als Dublett für die Methylgruppe des Säureamids gedeutet, wobei für das Diastereomerenpaar A_1' und A_1'' im 60 MHz-Spektrum nur ein Signal registriert wird. Für die CH_3 -Gruppe am $(3S)$ -C-3 bzw. $(3R)$ -C-3 des Epoxidrings bestehen geringfügige Verschiebungsunterschiede, die zur Registrierung der beiden Singulett bei $\delta = 1.44$ bzw. $\delta = 1.37$ ppm führen (Ges. Intensität 3H). Durch Verschiebungsexperimente mit $\text{Eu}(\text{TFC})_3$ wird diese Deutung bestätigt. Die beiden CH_3 -Singulett werden bereits durch Zusatz von 0.1 Äquiv. Verschiebungsreagens stark entschirmt und erscheinen beide bei tieferem Feld als das CH_3 -Dublett aus dem Alkylrest des Säureamids, das auch bei größeren $\text{Eu}(\text{TFC})_3$ -Mengen nicht aufspaltet, sondern weiterhin als ein Methylublett mit $J = 6.75$ Hz registriert wird.

Die relativ geringen Verschiebungsunterschiede für die Substituenten an den Asymmetriezentren C-2 und C-3, das völlig gleiche Massenspektrum sowie das identische Fließverhalten bei der Säulen- bzw. Mitteldruckflüssigkeitschromatographie lassen den Schluß zu, daß es sich bei A_1' und A_1'' um das Diastereomerenpaar des (*E*)-3-Methyl-3-phenylglycidsäure-N-[(*S*)-1-(phenylethyl)]amids (**1E**) handelt.

Identifizierung der A_2 - und A_3 -Fraktion Fließverhalten und ^1H -NMR-Spektrum

Die Amide A_2 und A_3 werden später von der Säule eluiert als das A_1'/A_1'' -Gemisch und zeigen auch untereinander unterschiedliches Fließverhalten. Dies kann nur als Charakteristikum für das Diastereomerenpaar des (*Z*)-3-Methyl-3-phenylglycidsäure-N-[(*S*)-1-(phenylethyl)]amids (**1Z**) gedeutet werden. Bestätigt wird diese Deutung

durch die chemische Verschiebung der Singulett für das Proton an C-2 des Epoxidrings. Sie beträgt in beiden Fällen (A_2 bzw. A_3) $\delta = 3.62$ ppm und ist vergleichbar mit dem entsprechenden Signal des racem. Glycidsäureethylesters. Im Vergleich zu den entsprechenden Singulett $\delta = 3.26$ bzw. 3.19 ppm des Diastereomerenpaares von **1E** erscheint das 2-H-Atom relativ tieffeldverschoben. A_2 und A_3 sind deshalb als Diastereomerenpaar **1Z'** und **1Z''** zu bezeichnen.

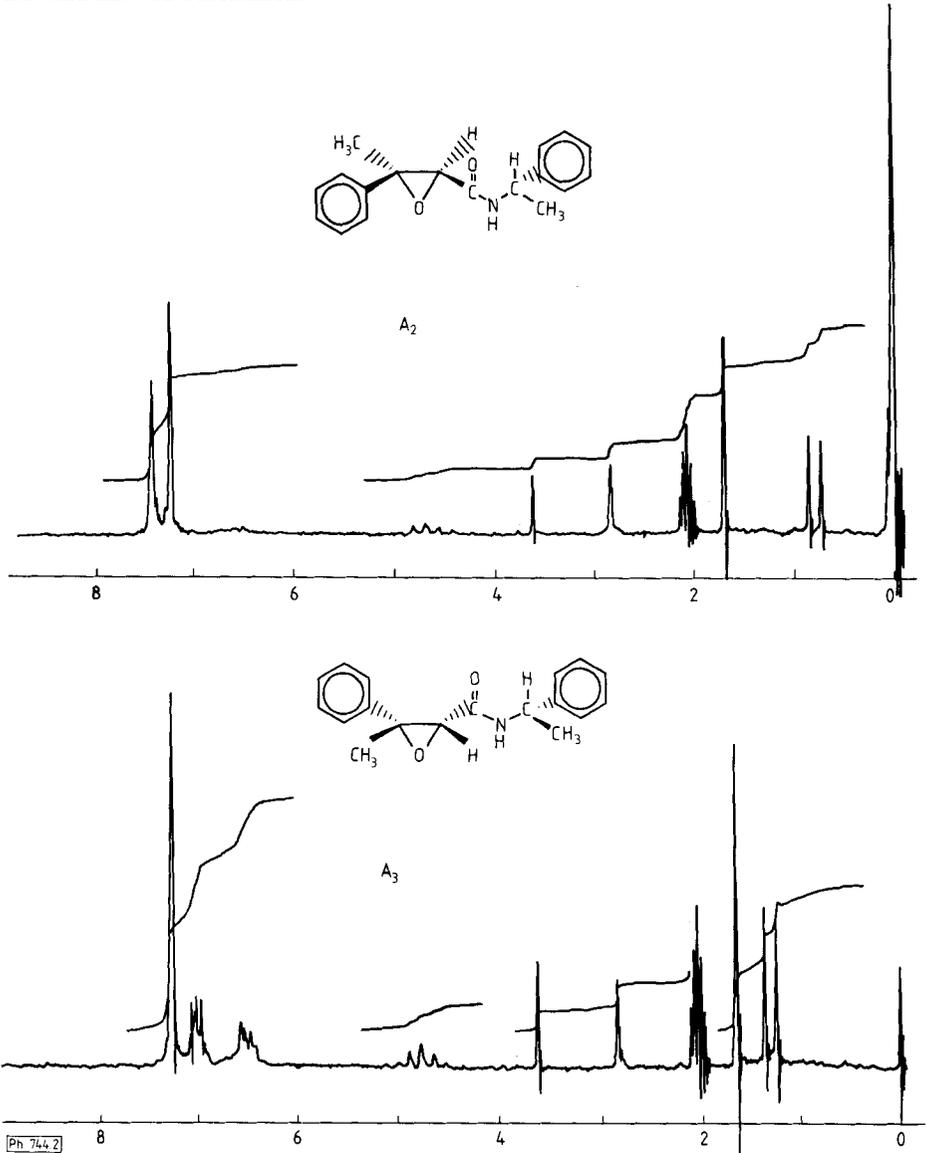


Abb. 2: 60 MHz-¹H-NMR-Spektren der Amidfraktionen A_2 (**1Z'**) und A_3 (**1Z''**) (Aceton-d₆/TMS)

Das Methylgruppendiffez (J = 6.75 Hz) für **1Z'** erscheint bei $\delta = 0.80$, während das vergleichbare Signal in Verbindung **1Z''** bei $\delta = 1.30$ ppm registriert wird. Die Aromatensignale des Amids **1Z'** bei $\delta = 7.40$ und 7.20 ppm sind zwei schmale, wenig strukturierte 5H-Multipletts. In Verbindung **1Z''** wird das dem bei $\delta = 7.40$ ppm in **1Z'** entsprechende Aromatensignal hochfeldverschoben und stark aufgespalten. Die 5 Protonen dieses Phenylrestes werden als 3H-Multiplett bei $\delta = 7.00$ und 2H-Multiplett $\delta = 6.50$ ppm angezeigt.

In Anlehnung an Modellvorstellungen von *Helmchen*⁴⁾ sollten diese Unterschiede auf die 2R,3R-Konfiguration des Oxiranrings in **1Z''** und die 2S,3S-Anordnung der Substituenten im heterocyclischen Dreiring von **1Z'** zurückzuführen sein. Nur in **1Z''** stehen beide Phenylreste auf derselben Seite der durch die *trans*planare Säureamidgruppe gelegten Ebene. Dies führt zur Aufspaltung und Hochfeldverschiebung des Signals für den Aromaten im Alkylrest des Säureamids. Damit einher geht eine stärkere Retardierung dieses Amids auf der Kieselgelsäule, da beide sperrigen aromatischen Reste auf derselben Seite der Ebene stehen, während die andere Seite des Amids zur H-Brückenbildung mit dem Kieselgel zur Verfügung steht. Im Amid **A₂** (**1Z'**) weist die sekundäre Methylgruppe des Säureamids in dieselbe Richtung wie der Phenylring an C-3 des Epoxids. Die Folge davon ist, daß jetzt diese Methylgruppe stark hochfeldverschoben wird und bei $\delta = 0.80$ ppm als 3H-Dublett in Resonanz tritt, während das entsprechende Signal in **A₃** (**1Z''**) bei $\delta = 1.30$ ppm erscheint.

		Physikalische Eigenschaften				
		Löslichkeit		Schmp.°	$[\alpha]_D^{20}$	
A₂	(1Z')	Aceton	mäßig – schlecht	}	112	(-) wegen zu geringer Löslichkeit nicht genau meßbar (< -40°)
		Methanol CCl ₄				
A₃	(1Z'')	Aceton	gut	}	102	-33.7° (c = 14.8/CH ₃ OH)
		Methanol CCl ₄				

Aus dem Drehwert des Amids **A₃** (**1Z''**) kann geschlossen werden, daß die zugrunde liegende (2R,3R)-3-Methyl-3-phenylglycidsäure (+)-Drehsinn aufweisen muß, da bei Einsatz von (S)-1-Phenylethylamin ($[\alpha]_D^{20} = (-)40^\circ$; c = 10,0; CH₃OH) die spezifische Drehung in **A₃** in positiver Richtung verändert worden ist.

Ergebnisse

Bei der *Darzens-Claisen*-Synthese entstehen aus Acetophenon und Chloressigsäure-N[(S)-1-(phenylethyl)]amid die entsprechenden Diastereomerenpaare der (*E*)- bzw. (*Z*)-3-Methyl-3-phenylglycidsäure. Während das *E*-Diastereomerenpaar nicht getrennt werden kann, gelingt die Reindarstellung der *Z*-isomeren Carbonsäureamide durch Mitteldruckflüssigkeitschromatographie. Die Konfigurationszuordnung der zugrunde liegenden enantiomeren Epoxysäuren läßt sich aus den ¹H-NMR-Spektren der diastereomeren Amide ableiten. Jedoch ist es bisher nicht gelungen, aus den dargestellten reinen „*cisoiden*“ Carbonsäureamiden zu den entsprechenden geruchsaktiven Ethylestern zu gelangen. Die Ursache hierfür liegt in der schwierigen Hydrolyse der Amide. Die von

*Helmchen*⁸⁾ entwickelte einfache Amidspaltung mit 1N-H₂SO₄ in Dioxan/Wasser (1 : 1) ist wegen der extremen Säureempfindlichkeit der zugrunde liegenden Epoxysäuren nicht anwendbar. Hydrolyseversuche in wäßriger bzw. ethanol. Kalilauge sind ebenfalls nicht geeignet, da die Reaktivität des Epoxidrings gegenüber nucleophilen Reagenzien besonders ausgeprägt ist.

Experimenteller Teil

Chloressigsäure-N[(S)-1-(phenylethyl)]amid

10 mmol (S)-1-Phenylethylamin in 10 ml trockenem Ether lösen und mit 10 mmol Diisopropylethylamin (*Hünig*-Base) versetzen. 10 mmol Chloracetylchlorid, gelöst in 10 ml Ether, zutropfen (Eiskühlung!). Es entsteht eine weiße Fällung. Aufarbeitung: Zusatz von 30 ml Ether. Etherische Lösung mit 20 ml 1 N-HCl behandeln, organische Phase säurefrei waschen, Lösungsmittel trocknen und abdunsten lassen.

DC: PE/Aceton = 8 : 2, einheitliche Substanz (R_f = 0.2) mit bräunlichem Polymerenanteil (R_f = 0). Reinigung: Sc an SiO₂, Hexan/Ethylacetat, kontin. gesteigert auf 4 : 1, PE/Aceton, kontin. gesteigert auf 8 : 2; weiße Nadeln, Schmp. 101–102°; Ausb. 86 %. C₁₀H₁₂NOCl (197.7). Ber.: C 60.8 H 6.12 N 7.1 Gef.: C 60.2 H 6.05 N 7.3.

¹H-NMR: ([D₆]-Aceton/TMS): δ (ppm) = 8.00–7.50 (m; 1H, –NH–), 7.50–7.10 (m; 5H, Aromaten-H), 5.40–4.85 (m; 1H, –CH–), 4.08 (s; 2H, Cl–CH₂CO–), 2.00 (d, J = 6.75 Hz; 3H, CH–CH₃).

3-Methyl-3-phenylglycidsäure-N-[(S)-1-phenylethyl]-amid

7.9 mmol Chloressigsäure-N[(S)-1-(phenylethyl)]amid und 8.3 mmol Acetophenon in trockenem Ether lösen, 9.0 mmol NaNH₂ zusetzen und 8 h auf 40° erwärmen. DC-Kontrolle: (PE/Aceton = 8 : 2/SiO₂). In der Lösung befinden sich 4 Verbindungen und nicht umgesetztes Ausgangsmaterial. Aufarbeitung: weiße Fällung (NaCl) abfiltrieren, etherische Lösung mit Wasser waschen, trocknen, Lösungsmittel entfernen. SC-Reinigung: PE/Aceton = 8 : 2 an SiO₂. Nach Abtrennen nicht umgesetzten Acetophenons werden drei Amidfraktionen eluiert, die der Reihe nach als Fraktion A₁, A₂ und A₃ bezeichnet werden. Ausb.: A₁ : 32 %; A₂ : 15 %; A₃ : 15 %. C₁₈H₁₉NO₂ (281.36) Ber.: C 76.8 H 6.81 N 5.0 Gef.: C 76.2 H 6.96 N 5.0.

IR-Spektren (KBr)

A₁

3310 (NH-Valenz, nicht assoz.), 3100, 3070, 3040, 2990, 2880, 1665 und 1650 (Amid I), 1600, 1580, 1540 (Amid II), 1500, 1450, 1410, 1385, 1350, 1275, 1250, 1210, 1130, 1080, 1030, 1010, 960, 910, 870, 830, 760, 735, 700 cm⁻¹.

A₂

3335 (NH Valenz, nicht assoz.), 3100, 3080, 3050, 3030, 3000, 2990, 2950, 2880, 1675, 1660 (Amid I), 1600, 1555 (Amid II), 1500, 1450, 1445, 1400, 1380, 1370, 1320, 1310, 1275, 1220, 1140, 1100, 1070, 1030, 1020, 890, 770, 765, 710, 700 cm⁻¹.

A₃

3410, 3390 (NH-Valenz, nicht assoz.), 3070, 3040, 3010, 2980, 2940, 2880, 1675 (Amid I), 1670, 1660,

1535 (Amid II), 1500, 1450, 1400, 1380, 1320, 1250, 1210, 1130, 1100, 1070, 1060, 1050, 1030, 980, 890, 810, 775, 765, 750, 710, 705 cm^{-1} .

Massenspektren, Fraktionen A_1 , A_2 , A_3 (20 eV)

M/z = 281 (M^+ , $C_{18}H_{19}NO_2$; rel. Int. 5 %); 280 (20 %), 253 (17 %), 177 (8 %), 161 (12 %), 160 (8 %), 149 (10 %), 134 (63 %), 132 (20 %), 121 (25 %), 120 (22 %), 118 (15 %), 106 (15 %), 105 (100 %), 104 (12 %).

Fraktion A_1 besteht aus 2 Verbindungen: A_1' und A_1'' . Die Fraktionen A_2 bzw. A_3 erweisen sich als Reinsubstanzen. In allen Fällen das gleiche MS erhalten. Im 70 eV-Spektrum, wird kein M^+ -peak erhalten; stattdessen wird jeweils ($M-104$) mit M/z = 177 gefunden.

1H -NMR-Spektren

A_1 (**1E**) (CCl_4/TMS): δ (ppm) = 7.40–7.00 (m; 5H, Aromaten-H), 6.80 (d, J = 8.25 Hz; 1H, $\geq NH$), 5.15 (m; 1H, $-\underline{CH}$), 3.26 und 3.19 (s; 1H, 2-H in A_1' und A_1''), 1.60 (d, J = 6.75 Hz; 3H, $\geq CH-\underline{CH}_3$), 1.44 und 1.37 (s; 3H, CH_3 an C-3 in A_1' und A_1'').

A_2 (**1Z'**) ($[D_6]$ -Aceton/TMS): δ (ppm) = 7.50–7.20 (m; 5H, C_6H_5 an C-3), 7.20 (s; 5H, $\geq CH-C_6H_5$), 4.70 (m, 1H $\geq CH-G_6H_5$), 3.62 (s; 1H, 2-H), 2.82 (s; 1H, NH austauschb.), 1.70 (s; CH_3 an C-3), 0.80 (d, J = 6.75 Hz; 3H, $CH-\underline{CH}_3$).

A_3 (**1Z''**) ($[D_6]$ -Aceton/TMS):

δ (ppm) = 7.25 (s; 5H, $\geq CH-C_6H_5$), 7.10–6.40 (m; 5H, C_6H_5 an C-3), 4.75 (m; 1H, $\geq CH-C_6H_5$), 4.70 (m, 1H $\geq CH-C_6H_5$), 3.62 (s; 1H, 2-H), 2.82 (s; 1H, $\geq NH$ austauschb.), 1.64 (s; 3H, CH_3 an C-3), 1.30 (d, J = 6.75 Hz; 3H, $\geq CH-\underline{CH}_3$).

Literatur

3. Mitt.: A. Mosandl, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 177, 129 (1983).
2. Mitt.: A. Mosandl, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 177, 41 (1983).
- L. A. LaPlanche und M. T. Rogers, J. Am. Chem. Soc. 86, 337 (1964).
- G. Helmchen, R. Ott und K. Sauber, Tetrahedron Lett. 37, 3873 (1972).
- G. Helmchen und W. Strubert, Chromatographia 7, 713 (1974).
- Habilitationsschrift A. Mosandl, Würzburg 1982.
- B. T. Golding, P. J. Sellars und A. K. Wory, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 570.
- G. Helmchen, G. Nill, D. Flockerzi, W. Schühle und M. S. K. Youssef, Angew. Chem. 91, 64 (1979).

[Ph 744]