

2. 4-Methoxytropasäureäthylester-p-toluolsulfonat (2)

Schmp. 58–59° (Methanol)

$C_{19}H_{22}O_6S$ (378,4)	Ber.: C 60,37	H 5,87
	Gef.: C 59,60	H 5,63

3. 4-Methoxytropasäure (3)

Durch Kochen von 1 mit äthanol. KOH am Rückfluß. Schmp. unscharf 111–125° (Toluol/Essigester 1:1)

$C_{10}H_{12}O_4$ (196,2)	Ber.: C 61,28	H 6,17
	Gef.: C 61,32	H 6,23

4. 4-Methoxytropasäureäthylester (4)

Durch Kochen von 14 g 2 in 350 ml Pyridin 5Std. am Rückfluß, Abziehen des Pyridins i.Vak., Aufnehmen in 2 n HCl und Ausäthern. Nach Abziehen des Äthers Destillation im Feinvakuum. Ausbeute 3,5 g = 45,5% d.Th. Sdp._{0,1} = 92–94° (Lit.⁹) Sdp.₅ = 132–136° IR-Spektrum (Film): $\bar{\nu}_{CO} = 1720/cm$, $\bar{\nu}_{C=C} = 1613/cm$.

5. Tropasäurediäthylamid (5)

1,9 g (0,01 Mol) Phenylelessigsäurediäthylamid wurden zusammen mit 0,37 g (0,012 Mol) Paraformaldehyd und 1 ml 0,5 m Natriumäthylat in 10 ml DMSO 1/2 Std. bei Raumtemp. stehen gelassen und wie unter 1. aufgearbeitet. Es hinterbleibt ein gelbes Öl, das nach dem Destillieren im Feinvakuum fest wird. Ausbeute 1,1 g = 51% d.Th. Sdp._{0,45} = 122°, Schmp. 84°.

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,7)	Ber.: C 70,56	H 8,65	N 6,33
	Gef.: C 70,48	H 8,65	N 6,21

IR-Spektrum (KBr): $\bar{\nu}_{OH} = 3340/cm$, $\bar{\nu}_{CO} = 1625/cm$.

Für wertvolle Unterstützung der Arbeiten durch Sachbeihilfen möchten wir uns bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie herzlich bedanken.

Anschrift: Prof. Dr. Gerhard Schwenker, 75 Karlsruhe, Kaiserstr. 12

[Ph 128]

G. Schwenker und S. Stauß

Aminoalkylierungen von Phenylelessigsäureestern

Aus dem Pharmaz.-Chem. Institut der Universität Karlsruhe

(Eingegangen am 16. November 1971)

Phenylelessigsäureäthylester reagiert in DMSO bei Raumtemperatur in Gegenwart katalytischer Mengen von Natriumäthylat mit verschiedenen substituierten Benzylidenanilinen zu β -Aryl-amino- β -aryl- α -phenylpropionsäureäthylestern.

Aminoalkylations of Phenylacetic Esters

Ethyl phenylacetate reacts in DMSO at room temperature in the presence of catalytic amounts of sodium ethylate with several substituted benzyldene anilines to give ethyl β -arylamino- β -aryl- α -phenylpropionates.

Unter den üblichen Bedingungen sind Phenylelessigsäureester als C-H-acide Komponente von Mannich-Kondensationen ungeeignet¹⁾. Kurtev, Mollov und Mitarb.²⁾ konnten jedoch in einer Reihe von Arbeiten zeigen, daß Schiff'sche Basen mit Phenylelessigsäureestern zu den entsprechenden Aminoalkylierungsprodukten umgesetzt werden können, wenn man äquivalente Mengen von AlCl_3 zugibt. In diesem Fall wird durch Lewis-Säure ein Addukt mit polarisierter und aktivierter C=N-Doppelbindung gebildet, das mit dem schwach C-H-aciden Phenylelessigsäureäthylester reagiert. Wesentlich schlechtere Ausbeuten konnten die genannten Autoren dann erzielen, wenn sie statt dessen mit NaOC_2H_5 in Äther eine entsprechende Reaktion durchführten. Erst die Verwendung von NaNH_2 in abs. Äther brachte Ausbeuten von über 70 % für die Reaktion von Benzylidenanilin mit Phenylelessigsäureäthylester. Das Kennzeichen der so durchgeführten Reaktionen sind energische Bedingungen, hohe Konzentrationen der Reaktanden und i.a. äquimolare Mengen an Lewis-Säure oder Base.

Wir fanden indessen, daß analog den Hydroxyalkylierungen von Phenylelessigsäureestern³⁾ unter den gleichen milden Bedingungen (Raumtemp. und katalytische Mengen NaOC_2H_5) in DMSO auch Aminoalkylierungen durch Addition der C-H-aciden Komponente an C=N-Doppelbindungen von Schiff'schen Basen ablaufen, die z.T. sehr gute Ausbeuten erbrachten. Wir haben die in Tab. 1 zusammengestellten substitu-

-
- 1 H. Hellmann u. G. Opitz, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim 1960, S. 99
2a B.I. Kurtev u. N.M. Mollov, C.R. Acad. Bulg. Sci. 8, 21 (1955)
b N.M. Mollov u. B.I. Kurtev, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 102, 287 (1955); C. 1956, 4705.
c B.I. Kurtev u. N.M. Mollov, ibid. 101, 1069 (1955); C. 1956, 1866
d N.M. Mollov, ibid. 106, 482 (1956); C. 1957, 410
e N.M. Mollov u. M.A. Mitieva, C.R. Acad. Bulg. Sci. 9, 31 (1956); C.A. 52, 15476 (1958)
f N.M. Mollov u. N.V. Spasovska, ibid. 9, 45 (1956); C.A. 51, 17847 (1957)
g B.I. Kurtev u. N.M. Mollov, Acta Chim. Acta Sci. Hung. 18, 429 (1959)
h B.I. Kurtev, N.M. Mollov u. Je. M. Simova, Nachricht. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. Chem. Wiss. 1959, 758; C. 1961, 2953
i B.I. Kurtev, N.M. Mollov, Je. M. Simova u. Yu. Stefanovski, C.R. Acad. Bulg. Sci. 13, 167 (1960); C.A. 55, 6437^b (1961)
j B.I. Kurtev, N.M. Mollov, M.Ya. Lyapova u. A.S. Orakhovats, Mh. Chem. 94, 904 (1963)
k B.I. Kurtev, N.M. Mollov u. A.S. Orakhovats, ibid. 95, 64 (1964)
l Je. M. Simova u. B.I. Kurtev, ibid. 96, 722 (1965).
m N.D. Berova u. B.I. Kurtev, C.R. Acad. Bulg. Sci. 20, 931 (1967).
3 G. Schwenker u. R. Gerber, Chem. Ber. 100, 2460 (1967)

ierten Benzylidenaniline 1–7 mit Phenylessigsäureäthylester zu den entsprechenden β -Arylamino- β -aryl- α -phenylpropionsäureäthylestern 8 – 14 mit den angegebenen Ausbeuten umgesetzt.

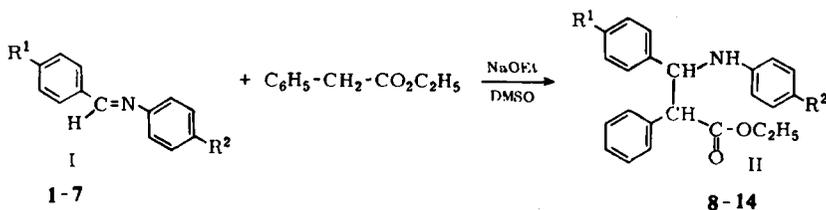


Tabelle 1:

I	II	R ¹	R ²	Ausb. (%)
1	8	H	H	85
2	9	OCH ₃	H	79
3	10	CH ₃	H	62
4	11	NO ₂	H	53
5	12	H	CH ₃	74
6	13	OCH ₃	CH ₃	54
7	14	CH ₃	CH ₃	31

Bei der Reaktion entstehen zwei Chiralitätselemente, die Anlaß zum Entstehen zweier Diastereomerenpaare geben. Kurtev, Mollov und Mitarb. haben die Stereochemie in dieser Beziehung genau untersucht und eine Zuordnung der Diastereomerenpaare für die von ihnen untersuchten Beispiele zur erythro- bzw. threo-Reihe getroffen^{2b)}. Wir haben uns daher zunächst damit begnügt, die anfallenden Gemische, die nach densitometrischen Bestimmungen an DC aus vergleichbaren Mengen der beiden Diastereomere zusammengesetzt sind, durch Umkristallisation aus Äthanol und anschließend aus Petroläther zu reinigen, wobei jeweils das höher schmelzende Isomere, dem auch dc immer der größere Rf-Wert zukommt (Benzol-Petroläther 8 : 2, Kieselgel GF₂₅₄ Merck), weitgehend rein anfiel. Wir vermuten, daß es sich hierbei stets um die erythro-Formen handelt.

Lediglich für 8 wurde eine schichtchromatographische Trennung vorgenommen, die reine D,L-threo-Form mit einem Schmp. von 131° und reine D,L-erythro-Form mit dem Schmp. 141° ergab. Simova und Kurtev²¹⁾ hatten für letztere 138 – 140° angegeben. Beim fraktionierten Kristallisieren von 12 aus Äthanol konnte dc reine threo-Form, Schmp. 128°, und ein erythro-threo-Gemisch 20 : 1 (densitometrisch), Schmp. 156°, gewonnen werden.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Arbeitsmethode: 0,025 Mol Benzylidenanilin 1 – 7 und 0,03 Mol Phenyllessigsäure-äthylester wurden in 25 ml DMSO gelöst und mit 2,5 ml 0,5 m NaOC_2H_5 versetzt. Unter vorübergehender Verfärbung der Lösung trat leichte Erwärmung ein. Nach 15 Min. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde die Lösung mit Essigsäure neutralisiert und das DMSO i.Vak. abgezogen. Der Rückstand erstarrte zu einem Kristallbrei, der aus Äthanol, dann aus Petroläther umkristallisiert wurde.

Tabelle 2:

II	Schmp. °	Bemerkg.	Ber.			Gef.			Summenformel (Mol.-Gew.)
			C	H	N	C	H	N	
8	141 131	erythro threo	80,0	6,71	4,05	80,1	6,62	4,13	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (345,4)
9	126		76,8	6,71	3,73	76,7	6,75	3,77	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (375,5)
10	125		80,2	7,01	3,90	79,4	6,91	3,98	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (359,5)
11	155	gelb	70,8	5,68	7,17	70,7	5,53	6,68	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (390,4)
12	156 128	20 : 1 erythro threo	80,2	7,01	3,90	80,4	6,92	4,12	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (359,5)
13	147		77,1	6,99	3,60	77,7	7,03	3,50	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (389,5)
14	150		80,4	7,29	3,75	80,0	7,36	3,70	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (373,5)

Die densitometrischen Bestimmungen wurden mit dem Vitatron Universal-Densitometer TLD 100 im Durchlicht an Platten vorgenommen, die mit dem Sprühreagens 122⁴⁾ behandelt worden waren. Über die Methode und ihre Ergebnisse soll zu gegebener Zeit gesondert berichtet werden.

Wir möchten uns für wertvolle Sachbeihilfen bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie herzlich bedanken.

4 K.G. Krebs, D. Heusser u. H. Wimmer, in: Dünnschichtchromatographie. ein Laboratoriumshandbuch, E. Stahl Hrsg., 2. Aufl. Springer, Berlin 1967, S. 834