

Zur Kenntnis der cis-trans-Asymmetrie, 7. Mitt.¹

Nachweis der optischen Aktivität des 1-cis,3-trans-Bis-(α -phenyleinnamoylamino)-2-phenyl-propans

Von

Randolph Riemschneider und Albert Rook

Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem, Lehrstuhl für Biochemie²

(Eingegangen am 31. Juli 1961)

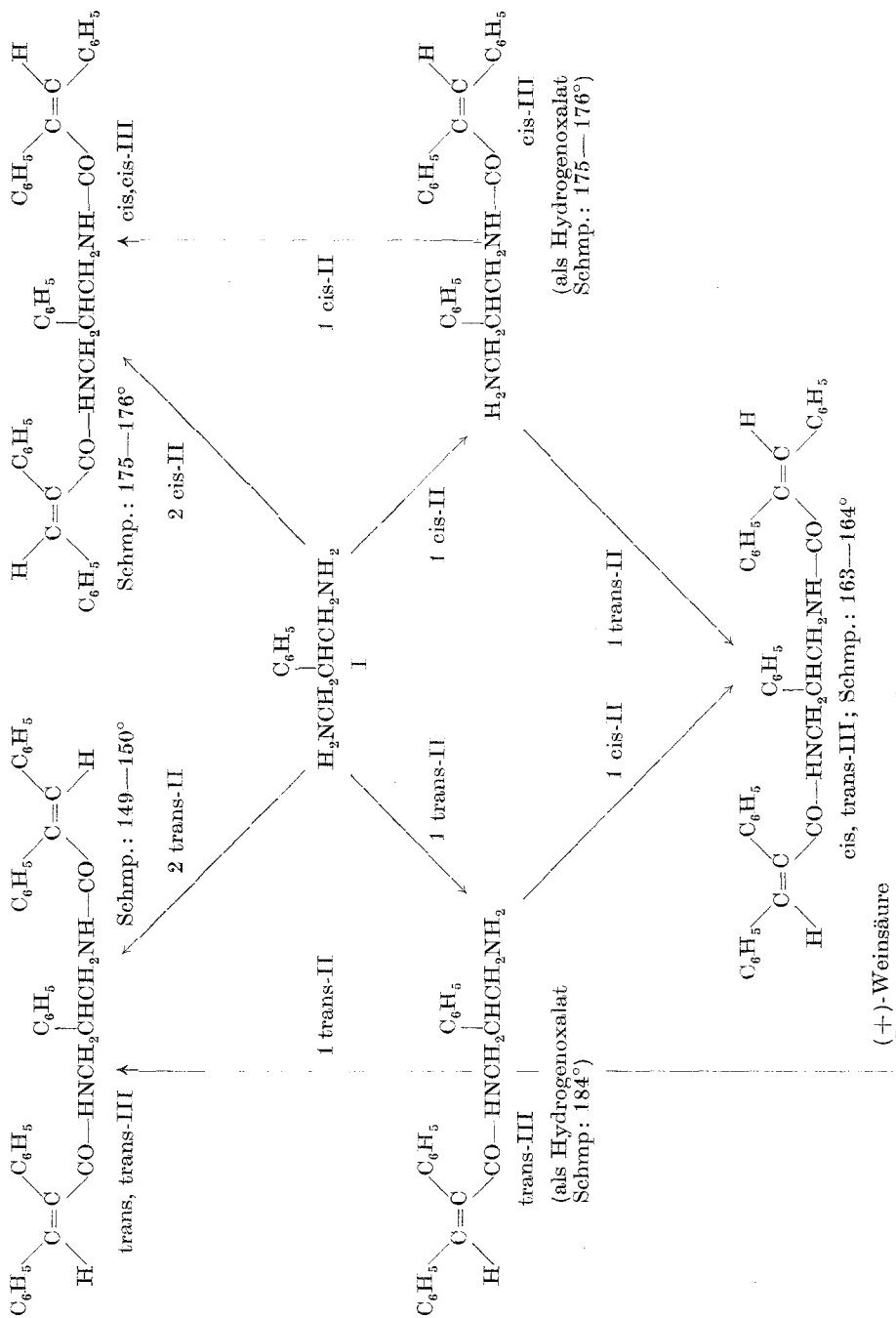
Es wird über die Umsetzungen von *cis*- und *trans*- α -Phenylzimsäurechlorid mit 1,3-Diamino-2-phenyl-propan berichtet. Aus 2-Phenyl-3-(*trans*- α -phenyleinnamoylamino)-propylamin konnten nach der Aufspaltung in Antipoden mit *cis*- α -Phenylzimsäurechlorid optisch aktive 1-*cis*,3-*trans*-Bis-(α -phenyleinnamoylamino)-2-phenyl-propane (*cis,trans*-III) erhalten werden.

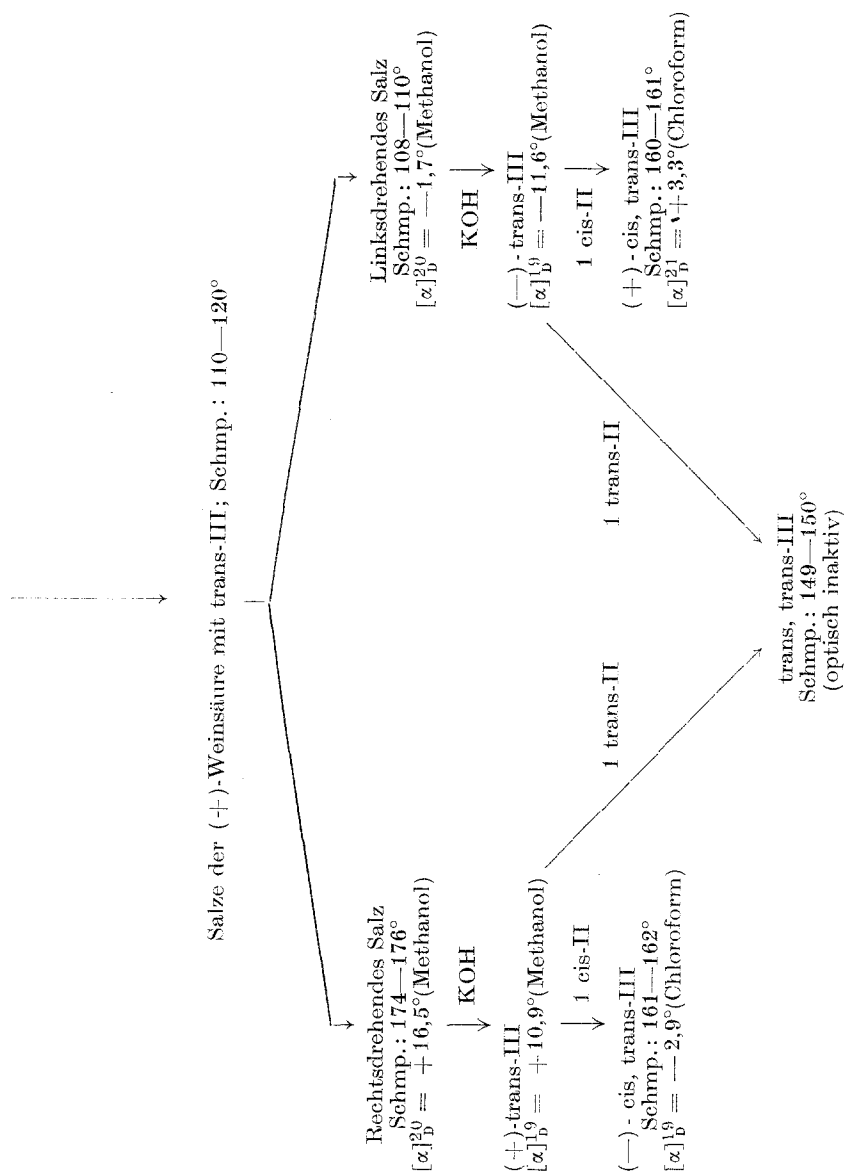
Die nach der Entdeckung der optischen Aktivität gegebene Deutung dieses Phänomens hat im Laufe der Zeit eine wesentliche Erweiterung erhalten. Während anfangs die durch entsprechende Substitution hervorgerufene Asymmetrie eines Zentralatoms im Vordergrund stand, diskutiert man heute allgemein die Asymmetrie des Gesamtmoleküls. Der am längsten bekannte und am häufigsten vorkommende Fall molekularer Asymmetrie ist der des sogen. asymmetrischen C-Atoms, eines C-Atoms mit vier energetisch verschiedenen Substituenten. Energetische Verschiedenheit der Substituenten ist auch noch gegeben, wenn zwei der vier Substituenten an einem Zentralatom geometrische Isomere, z. B. *cis-trans*-Isomere darstellen, dagegen nicht mehr, wenn zwei der Substituenten Antipoden sind, wie im Fall der Pseudoasymmetrie.

¹ 6. Mitt., Mh. Chem. **92**, 1197 (1961).

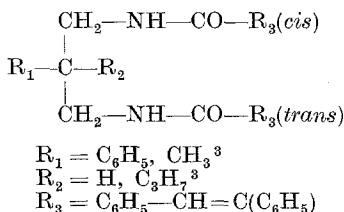
5. Mitt., Naturwiss. **48**, 500 (1961).

² Anschrift für den Schriftverkehr: Prof. Dr. R. Riemschneider, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.





Seit einer Reihe von Jahren sind wir bemüht, die Spiegelbildisomerie von *cis-trans*-asymmetrischen Verbindungen nachzuweisen. Als ein geeigneter Vertreter erwies sich folgender Diamidtyp¹:



der aus einem entsprechenden Diamin und konfigurationsstabilen stereoisomeren Säurechloriden erhältlich ist.

1,3-Diamino-2-phenyl-propan (I) wurde analog den für das 1,3-Diamino-propan⁴ beschriebenen Verfahren mit *cis*- und *trans*- α -Phenylzimsäurechlorid (*cis*- und *trans*-II) umgesetzt. Die nicht kristallisierenden Monoacylverbindungen (*cis*- und *trans*-III) konnten als Hydrogenoxalate charakterisiert werden.

Weiter gearbeitet wurde mit dem Hydrogenoxalat des 2-Phenyl-3-(*trans*- α -phenylcinnamoylamino)-propylamins (*trans*-III-Hydrogenoxalat). Die aus diesem mit KOH abgeschiedene Base wurde mit (+)-Weinsäure umgesetzt. Die diastereomeren Salze ließen sich durch die unterschiedliche Löslichkeit in heißem Isopropanol trennen und durch anschließende mehrmalige Kristallisation aus Methanol und Äthanol weiter reinigen. Die aus den Salzen mit KOH in Freiheit gesetzten optisch aktiven Monoacylderivate (+)-*trans*-III und (—)-*trans*-III wurden mit *cis*-II zur Reaktion gebracht. Hierbei entstanden zwei *cis-trans*-substituierte optisch aktive Verbindungen, und zwar (+)-*cis,trans*-III und (—)-*cis,trans*-III. Wenn dagegen die beiden optisch aktiven *trans*-III-Isomeren mit *trans*-II umgesetzt werden, erhielten wir, wie zu erwarten, optisch inaktive *trans,trans*-III-Präparate, die sowohl untereinander als auch mit authentischem 1,3-Bis-(*trans*- α -phenylcinnamoylamino)-2-phenyl-propan identisch waren. Dieses Ergebnis beweist gleichzeitig die Identität der beiden optisch aktiven *trans*-III-Isomeren.

Die einzelnen Umsetzungen, Schmelzpunkte und spezifischen Drehungen der optisch aktiven Verbindungen sind dem Formelschema zu entnehmen.

Die *cis-trans*-Asymmetrie und ähnliche Fälle, wie z. B. *endo-exo* und *syn-anti*-Asymmetrie, bezeichnen wir intern auch als „Stereomeren-Asymmetrie“.

³ 8. Mitt., Z. Naturforsch. **16 b**, 704 (1961).

⁴ s. 6. Mitt.¹.

Experimenteller Teil⁵

1,3-Diamino-2-phenyl-propan (I)

a) β -Phenylglutarsäuredihydrazid (Schmp. 177—178°⁶) wurde aus Benzaldehyd und Acetessigester über Benzylidendiacetessigester, Schmp. 155—156°⁷, β -Phenylglutarsäure, Schmp. 140°⁸, und β -Phenylglutarsäuredimethylester, Schmp. 87—88°⁹, dargestellt.

b) *Curtius*-Abbau des Dihydrazids zum I-Dihydrochlorid: Ein 2 l-Weithalskolben wird in eine Eis-Kochsalz-Kältemischung gestellt, mit 200 ml konz. HCl und 400 g Eis beschickt und diese Mischung gerührt. Darauf werden 108 g β -Phenylglutarsäuredihydrazid hinzugegeben und mit 500 ml Äther überschichtet. Im Verlauf von 30 Min. werden 80 g NaNO₂, gelöst in 150 ml Wasser, aus einem Scheidetrichter, dessen Rohr bis auf den Boden des Gefäßes reicht, zugetropft. Die Temp. wird dabei unter + 3° gehalten. Im Scheidetrichter wird die Ätherphase abgetrennt, zum Trocknen auf 50 g wasserfreies CaCl₂ gegeben und im Eisbad weiter gekühlt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 100 ml gekühltem Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösungen vereinigt und 5 Min. im Eisbad geschüttelt. Die trockene Lsg. wird in einen 2 l-Rundkolben, der 400 ml Benzol enthält, gegeben und das CaCl₂ mit 50 ml Äther nachgewaschen. Der Äther wird vorsichtig auf dem Wasserbad abdestilliert, wobei bereits N₂ entweicht. Wenn das Volumen nur noch etwa 400 ml beträgt, wird 30 Min. auf dem Wasserbad stärker erhitzt. Anschließend werden 200 ml konz. HCl vorsichtig zugesetzt und bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung stehen gelassen. Jetzt wird 30 Min. auf dem Wasserbad stark erhitzt und dann die Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Sobald kristalline Ausscheidungen auftreten, werden die Kolbenwände mit 50 ml Methanol gespült, dann wird zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 100 ml Methanol aufgerührt, abgesaugt und mit Äther gewaschen: 102 g (55—59% d. Th.) I-Dihydrochlorid. Aus Äthanol-Äther umkristallisiert zeigt das Salz den Schmp. 249—251°.

c) Zur Herstellung des Diamins werden 162 g I-Dihydrochlorid in kleinen Anteilen zu einer warmen Lösung von 75 g NaOH in 25 ml Wasser gegeben. Nach dem Abkühlen wird 15mal mit je 70 ml Äther ausgeschüttelt, der Äther über NaOH getrocknet und dann abdestilliert. Das Amin wird mit wenig Na getrocknet und im Vak. destilliert: 101 g (92% d. Th.) I, Sdp.₇ 126—127°. $n_D^{20} = 1,5548$, $d_4^{20} = 1,0236$.

Eine Probe des Diamins in Äther liefert beim Einleiten von CO₂ das Carbonat vom Schmp. 171—172° (unter Zers.). (Lit.⁶: Schmp. 172° unter Zers.).

Etwas Diamin wird in Äthanol gelöst und mit einer konz. äthanol. Pikrinsäurelsg. versetzt. Das ausfallende *Dipikrat* wird aus Äthanol umkristallisiert. Zersp.: 243—246° (Lit.: 247°⁶, 244—246°¹⁰).

Mit Benzoylchlorid wird die *Dibenzoylverbindung* dargestellt, die aus Äthanol umkristallisiert wird; Schmp. 179—180° (Lit.: Schmp. 179°⁶, 176—177°¹⁰).

⁵ Die Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät nach *Kofler* bestimmt. Temperaturangaben in °C.

⁶ J. G. Jackson und J. Kenner, J. Chem. Soc. [London] **1928**, 1658.

⁷ W. T. Smith, jr. und P. G. Kort, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1878 (1950).

⁸ D. H. Hey und D. H. Kohn, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 3179.

⁹ D. Vorländer und P. Hermann, Ann. Chem. **320**, 83 (1902).

¹⁰ W. H. Davies und H. A. Piggott, J. Chem. Soc. [London] **1945**, 351.

α -Phenylzimtsäurechloride (II)

cis-II⁴ und *trans*-II¹¹ wurden nach bekannten Verfahren gewonnen.

2-Phenyl-3-(*trans*- α -phenyleinnamoylamino)-propylamin
(*trans*-(-III) [als Hydrogenoxalat])

12,2 g (0,050 Mol) *trans*-II in 300 ml CH₂Cl₂ werden im Verlauf von 10 Stdn. unter Rühren zu 75 g (0,50 Mol) I in 20 ml CH₂Cl₂ getropft und 12 Stdn. stehen gelassen. Im Vak. wird bis zu 100° das Lösungsmittel abdestilliert und dann aus dem sirupösen Rückstand mit Wasser das Gemisch von Mono- und Diamid als Öl gefällt. Das Öl wird mit 60 ml n HCl kurz erwärmt und das unlösliche *trans,trans*-Diamid abgesaugt. Aus dem Filtrat wird das *trans*-III durch tropfenweisen Zusatz von konz. KOH gefällt, das Öl mehrmals mit Wasser durchgeknetet und im Vak. über P₂O₅ getrocknet. Die zähe Masse wird in wenig warmem absol. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von wasserfr. Oxalsäure in absol. Äthanol versetzt. Das ausgefallene Salz wird dreimal aus absol. Äthanol umkristallisiert. 15 g (67% d. Th.), Schmp. 184° (unter Zers.).

C₂₄H₂₄N₂O (COOH)₂ (446,5). Ber.: N 6,28. Gef. N 6,25.

Das abgesaugte *Diamid* wird zweimal aus Methanol umkristallisiert und liefert 1,8 g vom Schmp. 149°.

2-Phenyl-3-(*cis*- α -phenyleinnamoylamino)-propylamin (*cis*-III)
(als Hydrogenoxalat)

5,2 g (0,0214 Mol) *cis*-II in 125 ml CHCl₃ werden im Verlauf von 6 Stdn. unter Rühren zu 25 g (0,167 Mol) I in 20 ml CHCl₃ getropft und 12 Stdn. stehen gelassen. Im Vak. bis zu 100° wird das Lösungsmittel abdestilliert und dann aus dem Rückstand mit Wasser das Gemisch von Mono- und Diamid als Öl gefällt. Das Öl wird mit 25 ml n HCl kurz erwärmt und das unlösliche *cis,cis*-Diamid abgesaugt. Aus dem Filtrat wird das *cis*-III durch tropfenweisen Zusatz von konz. KOH gefällt, das Öl mehrmals mit Wasser durchgeknetet und im Vak. über P₂O₅ getrocknet. Die spröde Masse wird in wenig absol. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von wasserfr. Oxalsäure in absol. Äthanol versetzt. Das ausgefallene Salz wird dreimal aus absol. Äthanol umkristallisiert. 6,5 g (68% d. Th.) vom Schmp. 175—176° (unter Zers.).

C₂₄H₂₄N₂O (COOH)₂ (446,5). Ber. C 69,94, H 5,87, N 6,28.

Gef. C 69,80, H 5,84, N 6,31.

Das abgesaugte *Diamid* wird zweimal aus Methanol umkristallisiert; 1,4 g, Schmp. 175°.

1,3-Bis-(*trans*- α -phenyleinnamoylamino)-2-phenyl propan
(*trans,trans*-III)

a) *Darstellung aus I*: 8 g (0,033 Mol) *trans*-II werden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und tropfenweise innerhalb einer Stunde unter Rühren mit 1,5 g (0,01 Mol) I in 10 ml CH₂Cl₂ und 5 ml Triäthylamin versetzt. Unter Luftabschluß bleibt das Gemisch 24 Std. stehen. Anschließend wird mit Ligroin gefällt, abgesaugt und mit Ligroin gewaschen. Nach dem Trocknen wird mit heißem Wasser gewaschen, wieder getrocknet und zweimal aus Methanol umkristallisiert. 4,0 g (71% d. Th.) vom Schmp. 149—150°.

C₃₉H₃₄N₂O₂ (562,7). Ber.: C 83,25, H 6,09. Gef. C 83,40, H 6,11.

¹¹ R. Riemschneider und H. Kampfer, Mh. Chem. **90**, 521 (1959).

b) *Darstellung aus trans-III*: 1,2 g (0,0027 Mol) *trans-III*-Hydrogenoxalat werden in 3 ml Triäthylamin und 5 ml CH_2Cl_2 warm gelöst. Nach dem Abkühlen werden langsam 1,4 g (0,0058 Mol) *trans-II* in 6 ml CH_2Cl_2 zugesetzt. Nach 12 Stdn. wird wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. 0,75 g (50% d. Th.) vom Schmp. 149°.

1,3-Bis-(*cis*- α -phenylcinnamoylamino)-2-phenyl-propan
(*cis,cis-III*)

a) *Darstellung aus I*: 8 g (0,033 Mol) *cis-II* werden mit 1,5 g (0,01 Mol) *I* wie oben angegeben umgesetzt. 4,2 g (75% d. Th.) vom Schmp. 175—176°.

$\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ (562,7). Ber. N 4,98. Gef. N 4,92.

b) *Darstellung aus cis-III*: 1,0 g (0,0028 Mol) *cis-III* wird in 2 ml CH_2Cl_2 und 1 ml Triäthylamin gelöst und langsam 1,4 g (0,0058 Mol) *cis-II* in 4 ml CH_2Cl_2 zugegeben. Die Aufarbeitung erfolgte analog den vorhergehenden Verbindungen. 1,0 g (63% d. Th.) vom Schmp. 175°.

1-*cis*,3-*trans*-Bis-(α -phenylcinnamoylamino)-2-phenyl-propan
(*cis,trans-III*)

a) *Darstellung aus trans-III*: 0,6 g (0,0013 Mol) *trans-III*-Hydrogenoxalat werden in 2 ml Triäthylamin und 3 ml CH_2Cl_2 warm gelöst. Nach dem Abkühlen werden langsam 0,9 g (0,0037 Mol) *cis-II* in 3 ml CH_2Cl_2 zugesetzt. Nach 12stdg. Stehen wird wie schon beschrieben aufgearbeitet. 0,40 g (53% d. Th.) vom Schmp. 163—164°.

b) *Darstellung aus cis-III*: 0,5 g (0,0014 Mol) *cis-III* werden in 2 ml Benzol und 1 ml Triäthylamin gelöst. Anschließend werden 0,8 g (0,0033 Mol) *trans-II* in 3 ml Benzol langsam zugetropft. Vor der Aufarbeitung blieb die Lösung 12 Stdn. stehen. 0,45 g (57% d. Th.) vom Schmp. 163—164°.

$\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ (562,7). Ber. C 83,25, H 6,09, N 4,98.
Gef. C 82,40, H 6,20, N 5,00.

Salze der (+)-Weinsäure mit *trans-III*

22,5 g (0,0505 Mol) rac. *trans-III*-Hydrogenoxalat werden in 1 l heißem Wasser gelöst, daraus mit konz. KOH das rac. *trans-III* gefällt, mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 im Vak. getrocknet. Die Substanz wird in 25 ml heißem absol. Äthanol gelöst, mit 8 g (0,0533 Mol) (+)-Weinsäure in heißem absol. Äthanol versetzt und darauf die Mischung in 1,5 l Äther unter Rühren eingetropft. Nach 24stdg. Stehen im Kühlschrank wird die Fällung abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vak. über P_2O_5 getrocknet. 23,5 g vom Schmp. 110—120°.

Rechtsdrehendes Salz der (+)-Weinsäure mit *trans-III*

Das Gemisch der weinsäuren Salze wird sechsmal mit je 500 ml Isopropanol 15 Min. gekocht und jeweils heiß abgesaugt. Der ungelöste Anteil wird auf dem Wasserbad von anhaftendem Isopropanol befreit und dann in sehr wenig heißem Methanol gelöst. Das nach längerem Stehen erhaltene geringe Kristallisat besteht hauptsächlich aus dem linksdrehenden Salz der Weinsäure mit *trans-III*. Die Mutterlage wird im Vak. völlig eingengt und der Rückstand sechsmal aus 96proz. Äthanol umkristallisiert. Weiteres Um-

kristallisieren führt zu keiner beobachtbaren Veränderung der spezif. Drehung der Substanz. 6,5 g vom Schmp. 174—176°, $[\alpha]_D^{20} = +16,5^\circ$ (Methanol; $c = 5,557$).

Linksdrehendes Salz der (+)-Weinsäure mit *trans*-III

Aus den bei der Gewinnung des rechtsdrehenden Salzes anfallenden Filtraten wird das Isopropanol im Vak. abdestilliert. Der zähe Rückstand wird sechsmal aus Methanol und zweimal aus 96proz. Äthanol umkristallisiert. Weiteres Umkristallisieren führt zu keiner beobachtbaren Veränderung der spezif. Drehung der Substanz. 5,9 g vom Schmp. 108—110°. $[\alpha]_D^{20} = -1,7^\circ$ (Methanol; $c = 5,556$).

(+)-*trans*-III

6,2 g des rechtsdrehenden Salzes von *trans*-III werden in 50 ml heißem Wasser gelöst und dann durch tropfenweisen Zusatz von konz. KOH das (+)-*trans*-III gefällt. Das zähe Öl wird mehrmals mit Wasser durchgeknetet und dann im Vak. über P_2O_5 getrocknet. 3,95 g nicht kristallisierende spröde Masse. $[\alpha]_D^{19} = +10,9^\circ$ (Methanol; $c = 31,8$).

(-)-*trans*-III

5,6 g des linksdrehenden Salzes von *trans*-III werden wie eben beschrieben verarbeitet. 3,55 g nicht kristallisierende spröde Masse. $[\alpha]_D^{19} = -11,6^\circ$ (Methanol; $c = 31,8$).

(-)-*cis,trans*-III

3,95 g (0,0111 Mol) (+)-*trans*-III werden in 15 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 1,5 g (0,0062 Mol) *cis*-II in 10 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach 12 Stdn. wird im Vak. bei etwa 0° auf 5 ml eingengt und 24 Std. stehen gelassen. Es wird mit Ligroin gefällt und gewaschen und anschließend getrocknet. Darauf wird der Rückstand mit 10 ml n HCl erwärmt, das *cis,trans*-Diamid abgesaugt und mehrmals mit heißem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird aus Methanol umkristallisiert. 1,8 g (58% d. Th.) vom Schmp. 161—162°. $[\alpha]_D^{19} = -2,9^\circ$ ($CHCl_3$; $c = 13,6$).

(+)-*cis,trans*-III

3,55 g (0,0100 Mol) (-)-*trans*-III werden in gleicher Weise wie eben beschrieben umgesetzt. 1,6 g (57% d. Th.) vom Schmp. 160—161°. $[\alpha]_D^{21} = +3,3^\circ$ ($CHCl_3$; $c = 13,6$).

Überführung von (+)-*trans*-III in inaktives *trans,trans*-III

2,0 g (0,0056 Mol) (+)-*trans*-III werden in 5 ml CH_2Cl_2 und 5 ml Triäthylamin gelöst und mit 4 g (0,0165 Mol) *trans*-II in 10 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach 24stdg. Stehen wird mit Ligroin gefällt und wie üblich aufgearbeitet. 1,6 g (51% d. Th.) vom Schmp. 149—150°; Misch.-Schmp. mit authent. *trans,trans*-III: 149—150°. Die Lösung der Substanz in $CHCl_3$ ist optisch inaktiv.

Überführung von (-)-*trans*-III in inaktives *trans,trans*-III

1,8 g (0,0050 Mol) (-)-*trans*-III werden wie vorstehend beschrieben umgesetzt und nach 12stdg. Stehen aufgearbeitet. 1,5 g (53% d. Th.) vom Schmp. 149—150°. Misch.-Schmp. mit authent. *trans,trans*-III: 149—150°. Die Lösung der Substanz in $CHCl_3$ ist optisch inaktiv.