

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 44–51 (1980)

Synthese von 1,1-Diphenylaminoalkoholen

Jürgen Bertram

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, 74 Tübingen
Eingegangen am 3. März 1980

Es wird über die Synthese des 2-Amino-2-methyl-1,1-diphenyl-1-propanols (**2a**), seiner kernsubstituierten und N-alkylierten Derivate aus Aminosäureestern und Grignardverbindungen berichtet. Die Grenzen dieser Synthese, andere Möglichkeiten zur Darstellung von Aminoalkoholen und die hierbei erhaltenen Produkte werden beschrieben.

Synthesis of 1,1-Diphenylaminoalcohols

The synthesis of 2-amino-2-methyl-1,1-diphenyl-1-propanol (**2a**) and some of its aryl- and N-substituted derivatives from amino acid esters and Grignard compounds is described. The limits of this synthesis are reported, and so are other methods for the synthesis of amino alcohols.

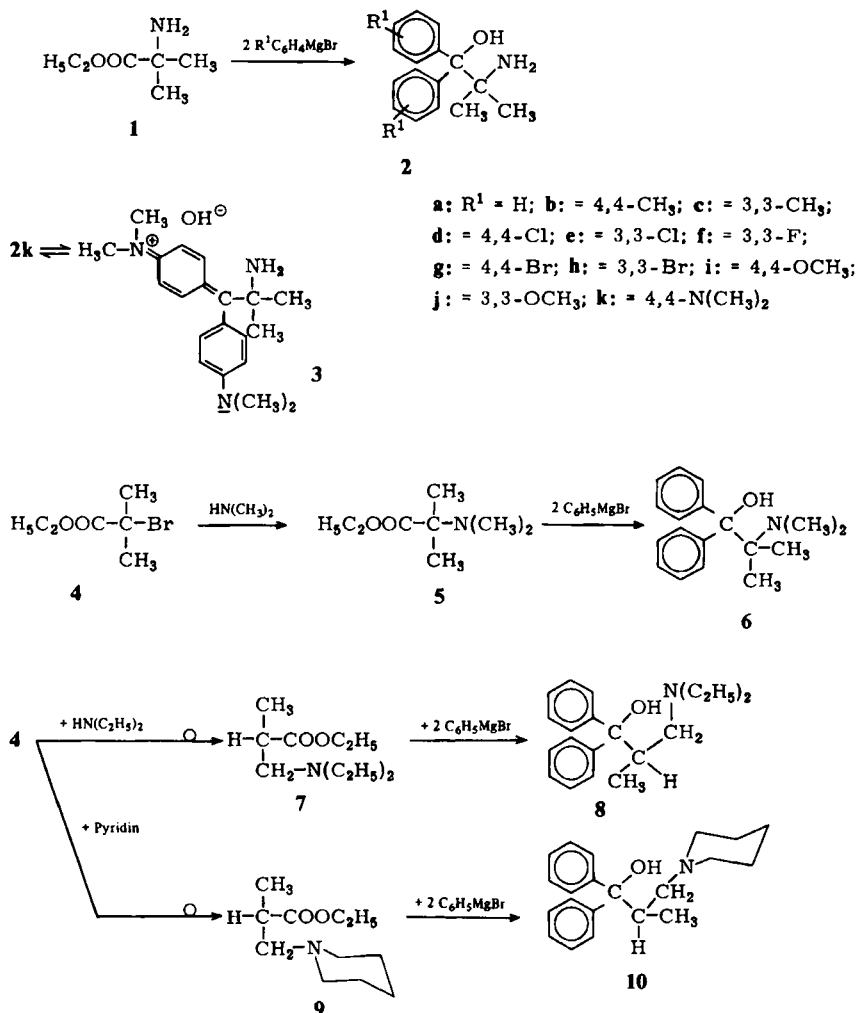
1,2-Aminoalkohole nehmen als biologische Wirkstoffe eine bedeutsame Rolle ein, die sich nicht nur auf Überträgerstoffe des Sympathikus beschränkt, wie z. B. das Malariamittel Chinin zeigt.

Unter bestimmten Voraussetzungen geben 1,2-Aminoalkohole die Hydraminspaltung, deren reaktionsmechanistische Untersuchung die Synthese des Aminoalkohols **2a** erforderte¹⁾.

Da **2a** strukturell den Arzneimitteln Diphephanol und Pipradol ähnelt und somit eine biologische Wirkung nicht auszuschließen war, wurde eine Reihe weiterer Derivate synthetisiert. **2a** und seine kernsubstituierten Derivate **2b–k** wurden aus 2-Amino-2-methylpropansäureethylester (**1**) und Arylmagnesiumbromiden hergestellt. Die vor der Addition an die Estergruppe stattfindende Substitution an der Aminogruppe stört den weiteren Verlauf der Synthese nicht, da N-Grignardverbindungen langsamer und erst bei höherer Temperatur²⁾ reagieren, somit Nebenprodukte im Sinne einer Bodroux-Reaktion bei niedriger Temperatur nicht zu erwarten sind. Im Gegensatz zu Kanao und Yaguchi³⁾ konnten bei dieser Synthese mittlere bis gute Ausbeuten erzielt werden.

Außer zur Einführung eines Substituenten in den aromatischen Teil von **2a** bietet sich dieser Syntheseweg auch für eine Variation der aliphatischen Teilstruktur an, indem man entsprechende Aminosäureester einsetzt. Besonders interessierte die Darstellung N-alkylierter Derivate von **2a**, so daß aus 2-Brom-2-methylpropansäureethylester (**4**) und Dialkylaminen herzustellende N-Dialkylaminopropansäureester in die Synthese einzusetzen waren. Während beim Dimethylamin über den 2-Dimethylamino-2-methylpropansäureethylester (**5**) das gewünschte Derivat **6** erhalten wurde, reagierten Diethylamin und Piperidin mit **4** zu den Aminosäureestern **7** und **9**, diese wiederum bei der anschließenden Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid zu den 3-Aminoalkoholen **8** und **10**.

Das cyclische Derivat **12** konnte hingegen aus **11** und Phenylmagnesiumbromid gewonnen werden.

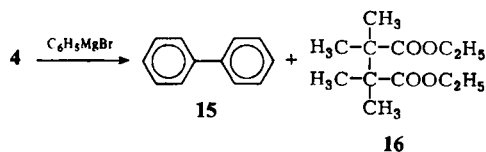
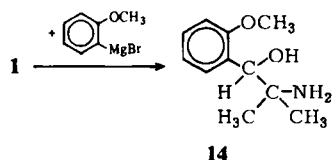
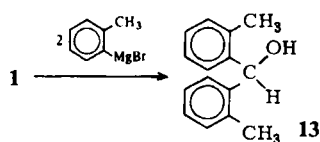
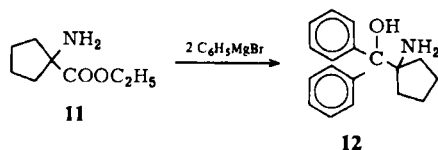


Nicht auf dem Wege der Umsetzung Aminosäureester/Grignardverbindung konnten Derivate von **2a** dargestellt werden, deren aromatische Struktur in ortho-Position substituiert ist. Statt dessen wurde aus einem Reaktionsansatz von 2-Methylphenylmagnesiumbromid und **1** Substanz **13** isoliert, deren Entstehung formal als reduktive Spaltung eines intermediären 2-Aminoketons gedeutet werden kann. Im Unterschied zu dieser Reaktion wird das aus 2-Methoxyphenylmagnesiumbromid und **1** entstehende Aminoketon nicht gespalten, sondern zum Monophenylaminoalkohol **14** reduziert.

Schwierigkeiten bereitet ferner die Synthese solcher Derivate von **2a**, die in para-Stellung der Phenylreste mit einer Amino- oder Dimethylaminogruppe besetzt sind. Die Zersetzung des Derivates **2k**, erkennbar an einer blauen Verfärbung, erklärt sich durch die Umwandlung zur chinoiden Struktur **3**. Dieses Verhalten zeigen allgemein tertiäre Carbinolbasen⁴⁾.

Weitere Methoden zur Darstellung von Diphenylaminoalkoholen wären die Aminierung von 2-Halogenalkoholen und die Grignardierung von Aminoketonen, deren Synthese wiederum auf dem Wege der Friedel-Crafts-Acylierung von Aromaten mit Aminosäurederivaten versucht wurde. Beide Alternativen führten jedoch nicht zum Ziel. Versuche, Diphenyl-1,2-bromalkohole aus **4** und Phenylmagnesiumbromid zu erhalten, ergaben statt dessen die Dimere **15** und **16**. Dies ist so zu verstehen, daß Dimerisation und Halogenaustausch vor der Addition des Phenyls an die Estergruppe stattfinden.

Friedel-Crafts-Acylierungen von Aromaten mit Aminosäuren sowie deren Estern und Halogeniden ergaben lediglich schwierig aufzuarbeitende harzige Reaktionsendprodukte.



Experimenteller Teil

2-Amino-2-methylpropane-2-säureethylester (**1**)

Suspension von 20 g 2-Amino-2-methylpropane-2-säure (Aminoisobuttersäure, Fluka) in 200 ml absol. Ethanol mit HCl-Gas bis zur vollständigen Lösung sättigen und nach Stehen über Nacht einengen, in 200 ml absol. Ethanol wieder auflösen und bis zur Sättigung HCl-Gas einleiten, anschließend 3 h unter Rückfluß kochen. Ethanol abdestillieren, Rückstand in wasserfreiem CHCl_3 lösen und zur vollständigen Entfernung des Ethanols wiederholt in CHCl_3 aufnehmen und einengen; in die

chloroformische Lösung schließlich trockenes NH_3 -Gas bis zur alkalischen Reaktion einleiten und Niederschlag abfiltrieren. Filtrat bei 20° i. Vak. nicht unter 20 Torr einengen und anschließend fraktioniert destillieren. Ausb.: 20 g (80 % d. Th.); Sdp.₂₁ 54° . Mol.-Masse 131 (ms). IR (CHCl_3): 3410, 3340 (NH_2), 1725 (CO), 1600 (NH), 1385, 1370 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1145 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,35 (s; CH_3), 1,3 (t; C_2H_5), 4,15 (q; C_2H_5), 2,1 (s; NH_2).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2-Amino-1,1-diphenylalkoholen 2

Mischung 1 T. Arylhalogenid und 10 T. wasserfreier Diethylether werden unter N_2 bei 30° zu entsprechender Menge Mg gegeben. Nach Auflösung des Metalls wird der Aminosäureester als 10proz. etherische Lösung unter Eiskühlung zugetropft, die Mischung ohne Entfernung und Erneuerung des Eisbades über Nacht gerührt. Der Ansatz wird danach bei -5° unter N_2 mit 25proz. NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Nach Etherextraktion der wäßrigen Phase werden die Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird auf verschiedene Weise gereinigt: a) Kristallisation; b) Auflösung in eiskalter verd. HCl, Extraktion der Lösung mit Ether, Alkalisieren der wäßrigen Phase bis pH 7 mit KOH und dann mit conc. NH_3 bis pH 8–9, Extraktion mit Ether; c) sc; d) Fällung als Hydrochlorid durch Sättigung der etherischen Basenlösung mit HCl-Gas in der Siedehitze.

2-Amino-2-methyl-1,1-diphenyl-1-propanol (2a)

Aus 0,1 mol Phenylmagnesiumbromid und 3,3 g **1**; Kristalle aus Petrolether. Weitere Reinigung durch Kristallisation aus Toluol. Ausb.: 4,3 g (71 % d. Th.); Schmp. 120° . $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ (241,3) Ber.: C 79,6 H 7,94 N 5,8; Gef.: C 80,1 H 7,99 N 5,5 Mol.-Masse 241 (ms). IR (KBr): 3270 (OH), 3380, 3310 (NH_2), 1390, 1370 (CCH_3CH_3), 760, 755, 700 cm^{-1} (monosubst. Aromat). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,27 (s; CH_3), 6,97–7,61 (m; 10 H aromat.).

2a-HCl: Schmp. 229° . $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ (277,8) Mol.-Masse 241 (ms; M^+ der Base). IR (KBr): 3600–2400 (NH_3^+), 3260 (OH), 755, 705 cm^{-1} (monosubst. Aromat). – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 1,63 (s; CH_3), 7,17–7,65 (m; 10 H aromat.).

2-Amino-1,1-bis(4-methylphenyl)-2-methyl-1-propanol (2b)

Aus 0,1 mol 4-Methylphenylmagnesiumbromid und 3,3 g **1**; Kristalle aus Petrolether oder Toluol. Ausb.: 3,8 g (56,5 % d. Th.); Schmp. 91° . $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$ (269,4) Ber.: C 80,3 H 8,61 N 5,2; Gef.: C 80,2 H 8,14 N 5,4 Mol.-Masse 269 (ms). IR (KBr): 3370, 3300 (NH_2), 3260 (OH), 1380, 1365 (CCH_3CH_3), 1160 (C–O), 1570, 1500, 817, 810, 670 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,27 (s; CH_3), 2,27 (s; CH_3), 6,85–7,49 (dd; 8 H aromat.).

2b-HCl: Schmp. 225° . $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}$ (305,9) Mol.-Masse 269 (ms; M^+ der Base). IR (KBr): 3400–2400 (NH_3^+), 3280 (OH), 1380, 1355 (CCH_3CH_3), 1580, 830, 820, 815 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 1,55 (s; CH_3), 2,31 (s; CH_3), 6,93–7,41 (dd; 8 H aromat.).

2-Amino-1,1-bis(3-methylphenyl)-2-methyl-1-propanol (2c)

Aus 0,1 mol 3-Methylphenylmagnesiumbromid und 3,3 g **1**; Kristalle aus Hexan. Ausb.: 4 g (60 % d. Th.); Schmp. 102° . $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$ (269,4); Ber.: C 80,3 H 8,61 N 5,2; Gef.: C 81,2 H 8,63 N 5,4 Mol.-Masse 269 (ms). IR (KBr): 3370, 3300 (NH_2), 3200 (OH), 1385, 1365 (CCH_3CH_3), 1150 (C–O), 1600, 1480, 770, 710, 695 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,27 (s; CH_3), 2,27 (s; CH_3), 6,77–7,37 (m; 8 H aromat.).

2-Amino-1,1-bis(4-chlorphenyl)-2-methyl-1-propanol (2d)

Aus 0,1 mol 4-Chlorphenylmagnesiumbromid und 3,3 g **1**; öliges Rohprodukt teilweise als Citrat oder Hydrochlorid gefällt, Rest sc gereinigt (Säule naß mit KG 60 „Merck“ gefüllt, Elution mit CHCl_3 und

steigendem Anteil Isopropanol bis zum Mischungsverhältnis $\text{CHCl}_3/\text{Isopropanol}$ 100 + 20). Das Citrat fällt auf Zusatz einer gesättigten etherischen Lösung von Citronensäure zur etherischen Lösung von **2d** aus. Ausb.: Base 4,5 g (57,8 % d. Th.), 200 mg Hydrochlorid aus 200 mg Base und 90 mg Citrat aus 100 mg Base. Base: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$ (310,2) Ber.: C 62,0 H 5,52 N 4,5; Gef.: C 60,3 H 5,67 N 4,4 Mol.-Masse 309 (ms). IR (Film): 3600–3100 (OH), 3390, 3320 (NH_2), 1390, 1370 (CCH_3CH_3), 1590, 1490, 820 (Aromat), 1095, 1090, 1015 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{--Cl}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,27 (s; CH_3), 7,53–7,09 (dd; 8 H arom.).

2d-HCl: Schmp.: 225°. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}$ (346,7), **2d-Citrat**: MS = **2d-Base**.

2-Amino-1,1-bis(3-chlorphenyl)-2-methyl-1-propanol (**2e**)

Aus 0,1 mol 3-Chlorphenylmagnesiumbromid und 3,3 g **1**; Kristalle aus n-Hexan oder Benzol. Ausb.: 5,6 g (72,5 % d. Th.); Schmp.: 105°. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$ (310,2); Ber.: C 62,0 H 5,52 N 4,5 Cl 22,9; Gef.: C 62,6 H 5,66 N 4,9 Cl 22,2 Mol.-Masse 309 (ms). IR (KBr): 3380, 3310 (NH_2), 3280 (OH), 1385, 1365 (CCH_3CH_3), 1170, 1160 (C–O), 1590, 1570, 790, 775, 690, 680 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,27 (s; CH_3), 6,97–7,65 (m; 8 H arom.).

2-Amino-1,1-bis(3-fluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (**2f**)

0,1 mol 3-Fluorphenylmagnesiumbromid mit 3,3 g **1** ergab 7,5 g Rohprodukt, von dem 2,5 g sc gereinigt wurden. (KG 60 „Merck“, mit 10 % H_2O inaktiviert, naß mit Ether eingeschlämmt; Elution mit Ether). Ausb.: 1,3 g (56,3 % d. Th.). $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}$ (277,3); Ber.: C 69,3 H 6,18 N 5,1; Gef.: C 67,5 H 6,34 N 4,9 Mol.-Masse 277 (ms). IR (CHCl_3): 3440 (NH_2), 3340 (OH), 1590, 1490 (Aromat), 1390, 1370 (CCH_3CH_3), 1135 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,2 (s; CH_3), 6,57–7,49 (m; 8 H arom.).

2-Amino-1,1-bis(4-bromphenyl)-2-methyl-1-propanol (**2g**)

Aus 0,1 mol 4-Bromphenylmagnesiumbromid und 3,3 g **1** erhielt man eine ölige Base, deren Hydrochlorid erst nach Einengen des Ethers kristallin anfällt. Kristalle aus Methanol; Ausb.: 3,5 g (32,3 % d. Th.); Schmp. 172°. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{ClNO}$ (435,6); Ber.: C 44,1 H 4,17 N 3,2; Gef.: C 44,0 H 4,28 N 3,3 Mol.-Masse 397 (ms; M^+ der Base). IR (KBr): 3400–2400 (NH_2^+), 3250 (OH), 1400, 1380 (CCH_3CH_3), 1170 (C–O), 1590, 1490, 820, 800 (Aromat), 1070 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{ar}}\text{--Br}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 1,55 (s; CH_3), 7,41 (m; 8 H arom.).

2-Amino-1,1-bis(3-bromphenyl)-2-methyl-1-propanol (**2h**)

Aus 0,1 mol 3-Bromphenylmagnesiumbromid und 3,3 g **1** wurden 11 g Rohprodukt erhalten, welches sc zu reinigen ist (KG 60 „Merck“, mit 10 % H_2O inaktiviert, Elution mit Ether). Ausb.: 4,4 g (44 % d. Th.); Schmp. 95°. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}$ (399,1); Ber.: C 48,2 H 4,29; Gef.: C 47,4 H 4,14 Mol.-Masse 397 (ms). IR (KBr): 3380, 3310 (NH_2), 3260 (OH), 1390, 1370 (CCH_3CH_3), 1160 (C–O), 1590, 790, 780, 705, 695 (Aromat), 1040 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{ar}}\text{--Br}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,24 (s; CH_3), 6,89–7,81 (m; 8 H arom.).

2-Amino-1,1-bis(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-propanol (**2i**)

Aus 0,1 mol 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid und 3,3 g **1** in THF erhielt man ein öliges Rohprodukt, welches sc gereinigt wurde (KG 60 „Merck“, Elution mit CH_2Cl_2 und steigendem Anteil Ethanol bis zu 20 %). Ausb.: 1,8 g (23,9 % d. Th.). $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (301,4) Mol.-Masse 301 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,27 (s; CH_3), 3,67 (s; OCH_3), 6,61–7,49 (dd; 8 H arom.).

2-Amino-1,1-bis(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1-propanol (2j)

Aus 0,1 mol 3-Methoxyphenylmagnesiumbromid und 3,3 g **1**; Rohprodukt durch Fällung als HCl-Salz gereinigt. Ausb.: 3,5 g (41,5 % d. Th.); Schmp. 237–239°. $C_{18}H_{24}ClNO_3$ (337,9); Ber.: C 64,0 H 7,16 N 4,2; Gef.: C 63,2 H 7,08 N 4,1 Mol.-Masse 301 (ms; M^+ der Base). IR (KBr): 3400–2400 (NH_3^+), 3280 (OH), 1400, 1380 (CCH_3CH_3), 1185, 1155 (C–O), 1600, 1580, 1490, 780, 705 (Aromat), 2835, 1250, 1045 cm^{-1} ($C_{ar}-OCH_3$). – 1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 1,55 (s; CH_3), 3,71 (s; OCH_3), 6,65–7,29 (m; 8 H arom.).

2-Amino-1,1-bis(4-dimethylaminophenyl)-2-methyl-1-propanol (2k)

0,1 mol 4-Dimethylaminophenylmagnesiumbromid⁵⁾ reagieren mit 3,3 g **1** zu einem blau gefärbten Rohgemisch, das mit Hexan heiß extrahiert wird. Rückstand in Ether gelöst, sc gereinigt (KG 60 „Merck“, 12 h mit 10 % conc. NH_3 -Lösung im verschlossenen Gefäß stehenlassen, dann mit NH_3 -gesättigtem Ether in Säule füllen und mit NH_3 -gesätt. Ether eluieren). Die isolierten Produkte färben sich beim Einengen der Fraktionen blau. Das in Ether ausgefällte Hydrochlorid löst sich in H_2O mit blauer Farbe, die auf Zusatz von 0,1 N-HCl nach Gelb umschlägt.

2-Dimethylamino-2-methylpropancarbonsäureethylester (5)

10 h Einleiten von trockenem Dimethylamin in eine Vorlage von 19,5 g **4** mit N_2 -Trägergas. (**4** = 1-Bromisobuttersäureethylester ICN, Cleveland, Ohio, USA). Aufnahme des Rohgemisches in eiskalter verd. H_2SO_4 , Extraktion mit Ether, Alkalisieren mit K_2CO_3 und Extraktion mit Ether; Trocknen dieser etherischen Lösung über K_2CO_3 , Einengen und fraktionierte Vakuumdestillation des Rückstandes über 10 cm-Vigreuxkolonne. Ausb.: 6 g (37,5 % d. Th.); Sdp.₉ 53–55°. MS (70 eV): m/e = 159 (M^+), 86 (100 %, $M-H_2C_2COO$).

2-Dimethylamino-2-methyl-1,1-diphenyl-1-propanol (6)

Aus 0,025 mol Phenylmagnesiumbromid und 1,6 g **5**; Rohprodukt kristallisiert aus Petrolether. Ausb.: 790 mg (29,4 % d. Th.); Schmp. 115°. $C_{18}H_{23}NO$ (269,4); Ber.: C 80,3 H 8,61 N 5,2; Gef.: C 81,4 H 8,72 N 5,1 Mol.-Masse 269 (ms). IR (KBr): 3450 (OH), 2800 (N tertiär), 1385, 1370 (CCH_3CH_3), 1190 (C–O), 1600, 1595, 760, 750, 710, 695 cm^{-1} (Aromat). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,24 (s; CH_3), 1,95 (s; $N-CH_3$), 6,97–7,81 (m; 10 H arom.).

3-Diethylamino-2-methylpropanensäureethylester (7)

19,5 g **4** ohne Erwärmen lichtgeschützt mehrere Tage mit 30 g Diethylamin umgesetzt, danach 1 h auf 100° erhitzt, nach Abkühlen vom Kristallbrei dekantiert; nach Abdampfen überschüssigen Amins Rohprodukt in eiskalter verd. H_2SO_4 aufnehmen, mit Ether extrahieren und weitere Aufarbeitung wie **5**. Ausb.: 850 mg (4,5 % d. Th.); Sdp.₁₀ 51°. MS (70 eV): m/e = 187 (M^+), 86 (100 %; $H_2C=N(C_2H_5)_2$).

3-Diethylamino-2-methyl-1,1-diphenyl-1-propanol (8)

Aus 0,02 mol Phenylmagnesiumbromid und 830 mg **7**; Kristalle aus Petrolether. Ausb.: 690 mg (52 % d. Th. des Razemates); Schmp. 77°. $C_{20}H_{27}NO$ (297,4); Ber.: C 80,8 H 9,15 N 4,7; Gef.: C 81,3 H 8,87 N 4,6 Mol.-Masse 297 (ms). IR (KBr): 3400 (OH), 2840 (N tertiär), 1600, 1490, 760, 750, 710, 700 cm^{-1} (Aromat). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,96 (s; CH_3), 0,92 (t; CH_3-CH_2N), 2,49 (q; CH_2-CH_3), 2,45 (d; CH_2-CH), 2,85 (m; CH), 6,97–7,49 (m; 10 H arom.).

3-Piperidino-2-methylpropane-säureethylester (9)

Ein Gemisch von 19,5 g **4**, 20 g Piperidin und 50 ml absol. Ether wird bis zum Auftreten einer Trübung ohne, danach mit Rückfluß 6 h auf 100° erwärmt, anschließend über Nacht stehen gelassen. Nach Filtration wird das Filtrat eingengt und i. Vak. über eine 10 cm-Vigreuxkolonne fraktioniert destilliert. Ausb.: 10,9 g (54,5 % d. Th.), Sdp.₁₀ 95–98°. MS (70 eV): $m/e = 199 (M^+)$, 126 (100 %; $M-H_3C_2COO$), 98 ($H_2C=N(CH_2)_5$).

2-Methyl-1,1-diphenyl-3-piperidino-1-propanol (10)

Aus 0,01 mol **9** und 0,025 mol Phenylmagnesiumbromid; Kristalle aus Petrolether und Fällung als Hydrochlorid, welches aus Methanol kristallisiert. Ausb.: 150 mg Base (4,9 % d. Th.) und 950 mg Salz (27,5 % d. Th.), beides als Razemat; Schmp. 107–109° (Hydrochlorid). **10**-HCl: $C_{21}H_{28}ClNO$ (345,9); Ber.: C 72,9 H 8,16 N 4,1; Gef.: C 70,6 H 8,07 N 4,3. IR (KBr): 3640, 3400–3200 (OH), 2800–2400 (N^+ tertiär), 1600, 1490, 770, 755, 705, 695 cm^{-1} (Aromat). – 1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 1,10 (d; CH_3), 2,89 (d; CH_2), 2,79–3,47 (m; CH, $2CH_2$), 1,39–1,99 (m; 3 CH_2), 7,01–7,57 (m; 10 H arom.).

1-Aminocyclopentancarbonsäureethylester (11)

Analog der Vorschrift für **1** aus 10 g 1-Aminocyclopentancarbonsäure (Serva, Heidelberg). Ausb.: 10,5 g (86,5 % d. Th.); Sdp.₁₁ 82°. IR ($CHCl_3$): 3410, 3340 (NH_2), 1725 ($C=O$), 1600 (NH), 1180 cm^{-1} ($C-O$). – MS (70 eV): $m/e = 157 (M^+)$, 84 (100 %; $M-H_3C_2COO$).

(1-Aminocyclopentyl)diphenylmethanol (12)

Aus 3,9 g **11** und 0,1 mol Phenylmagnesiumbromid; Kristalle aus Heptan, Hexan oder Toluol. Ausb.: 3,2 g (47,9 % d. Th.); Schmp. 103–104°. $C_{18}H_{21}NO$ (267,4); Ber.: C 80,9 H 7,92 N 5,2; Gef.: C 81,8 H 7,74 N 5,5 Mol.-Masse 267 (ms). IR (KBr): 3350, 3280 (NH_2), 3100 (OH), 1185, 1175 ($C-O$), 1600, 1590, 1490, 770, 760, 710 cm^{-1} (Aromat). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,12–2,47 (m; 4 CH_2 , OH, NH_2), 6,97–7,57 (m; 10 H arom.).

Bis(2-methylphenyl)methanol (13)

Aus 0,1 mol 2-Methylphenylmagnesiumbromid und 0,025 mol **1**. Keine weitere Reinigung des Rohproduktes. Mol.-Masse 212 (ms). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,9 (OH), 2,25 (s; 2 CH_3), 6,2 (CH), 7,1–7,3 (m; 10 H arom.).

2-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1-propanol (14)

Aus 0,1 mol 2-Methoxyphenylmagnesiumbromid und 3,3 g **1** in THF erhält man ein öliges Rohprodukt, welches in etherischer Lösung als Hydrochlorid gefällt wird; Kristalle aus Ethanol unter Zusatz von Ether bis zur Trübung. Ausb.: 2,8 g (48,5 % d. Th.); Schmp. 92°. $C_{11}H_{18}ClNO_2$ (231,7); Ber.: C 57,0 H 7,83 N 6,0; Gef.: C 57,2 H 7,19 N 6,4. Mol.-Masse 195 (ms; M^+ der Base). IR (KBr): 3400–2400 (NH_2^+), 3200 (OH), 1390, 1370 (CCH_3CH_3), 1595, 1500, 760, 675 (Aromat), 1120 ($C-O$), 2835, 1250, 1040 cm^{-1} ($C_{ar}-OCH_3$). – 1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 1,59 (s; 2 CH_3), 3,82 (s; OCH_3), 6,85–7,57 (m; 4 H arom.). – MS (70 eV): $m/e = 195 (M^+)$, 135 ($H_3COC_6H_4CO$), 58 (100 %; $H_2N=C(CH_3)_2$).

Biphenyl (15) und Tetramethylethandicarbonsäurediethylester (16)

Zu 0,01 mol **4** in etherischer Lösung 0,02 mol Phenylmagnesiumbromid bei 0° langsam zutropfen, über Nacht rühren und mit 25proz. NH_4Cl -Lösung bei –5° hydrolysieren; nach Etherextraktion

einengen und Rückstand i. Vak. bei 0,5 Torr fraktioniert destillieren. Die Vakuumdestillate und das Gesamtgemisch wurden gc/ms untersucht. Säule: 2 m Glassäule, silanisiert, ID 3, AD 6 mm, gefüllt mit 3 % SE-30 auf Chromosorb W DMCS 60/80 MESH. Trägergas: Helium 30 ml/min. Temperaturprogramm I: 140°–170°, 4°/min.; Programm II: 90°–170°, 10°/min.; Injektor 200°. Schreibgeschwindigkeit 1 cm/min. GC/MS des Destillationsrückstandes: Programm I = Peak 1: m/e = 115, 70; 2: m/e = 219, 193, 119 [$C_6H_5-C(CH_3)_2$ – Bruchstück; Basispeak]; 3 = 3a + 3b s. Programm II; 4: m/e = 221, 175, 154, 105, 77; 5 = Diphenylketon: m/e = 182, 105, 77; 6: m/e = 221, 105, 77; 7: m/e = 231, 184–181, 105. Retentionszeiten: 0,7; 1,0; 1,3; 1,95; 3,0; 4,3; 6,0 min. Programm II = Peak 3a = 16: m/e = 230 (M^{+}), 185 ($M-H_2C_2O$), 157 ($185-C_2H_4$), 115 [$(H_3C)_2CCOOC_2H_5$], 83 [$(H_3C)_2C=C(CH_3)(CH_2)$]; 3b = 15: m/e = 154 (M^{+}). Retentionszeiten: 3,5 und 3,8 min.

Literatur

- 1 H. Auterhoff und J. Bertram, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 881 (1973).
- 2 P. A. Petyumin, Usp. Khim. 31, 194 (1962); C. A. 57, 9632 (1962).
- 3 S. Kanao und T. Yaguchi, J. Pharm. Soc. Japan 48, 46 (1928); C. 1928 II, 51.
- 4 O. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 10, 1625 (1877).
- 5 T. C. Owen, J. Chem. Soc. 1961, 465.

[Ph 240]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 51–57 (1980)

Trialkyl- und Tetraalkylsulfonyldiamide

Bernard Unterhalt* und Edmar Seebach**

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 3. März 1980

Die *N,N*-Dimethyl-*N'*-alkylsulfonyldiamide 1–9 wurden synthetisiert und teilweise zu den *N,N*-Dimethyl-*N'*-alkyl-*N'*-benzylsulfonyldiamiden 11–16 und 19–24 umgesetzt. Trimethyl-4-nitrobenzylsulfonyldiamid (25) ist nicht auf die gleiche Weise darzustellen, sondern nur unter besonderen Bedingungen, die diskutiert werden.

Trialkyl- und Tetraalkylsulfonyldiamides

The *N,N*-dimethyl-*N'*-alkylsulfonyldiamides 1–9 were synthesized and partly reacted to yield the *N,N*-dimethyl-*N'*-alkyl-*N'*-benzylsulfonyldiamides 11–16 and 19–24. Trimethyl-4-nitrobenzylsulfonyldiamide (25) is not obtained in this way, but only by special methods, which are described.

Vor kurzem berichteten wir über Ringschlußreaktionen mit 1,3-Dimethylsulfonyldiamiden¹⁾. Wir setzten unsere Untersuchungen auf diesem Gebiet unter Verwendung