

2-(β -Phenäthylaminoäthyl)-cyclopentanon-hydrobromid (8)

Durch 4stdg. Sieden von 0,97 g 6a in 10 ml konz. HBr und anschließendes Eindampfen der Lösung. Der völlig trockene Rückstand wurde in heißem Aceton aufgenommen. Beim Eindunsten setzten sich Kristalle ab, die erst aus trockenem Dioxan, dann aus Butanon-(2) umkristallisiert wurden. Schmp. 125–128°. Ausbeute 25 % d. Th.

$C_{15}H_{22}BrNO$ (312,3)

Ber.: C 57,70

H 7,10

N 4,49

Gef.: C 57,48

H 7,00

N 4,36

Anschrift: Doz. Dr. H. Stamm, 75 Karlsruhe, Kaiserstr. 12

[Ph 948]

R. Haller und R. Rümmler

NMR-Spektroskopie von diastereomeren 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-alkanolen-(5)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Eingegangen am 10. Oktober 1970)

Die diastereomeren 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanole-(5) (2R, 5R: α -Methadol und 2R, 5S: β -Methadol) sowie 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-hexanol-(5) wurden in Form der freien Basen 1H -NMR-spektroskopisch untersucht. Mit Hilfe von deuterierten Derivaten sowie insbesondere von 220 MHz-Spektren konnten die Signale der Methin- und Methylenprotonen der Kette vollständig zugeordnet werden.

NMR-Study of Diastereoisomeric 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-alkane-5-ols

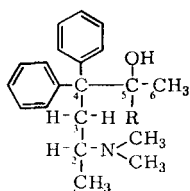
1H -NMR Spectra are recorded of diastereoisomeric 2-dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanols-(5) (2R, 5R: α -methadol and 2R, 5S: β -methadol) and of 2-dimethylamino-4,4-diphenyl-hexanol-(5) as the free bases. Especially, the spectra of the methine and methylene protons of the chain are interpreted, with the aid of deuterated derivatives and of 220 MHz-spectra.

Zur Untersuchung von Konformationsproblemen bei den Reduktionsprodukten des Methadons, den beiden diastereomeren "Methadolen" (II,III) sind NMR-Spektren bisher von Portoghese und Williams¹⁾ herangezogen worden. Dabei wurde aus der chemischen Verschiebung des OH-Protons bei tiefer Temperatur auf die Stärke der intramolekularen Ringbildung geschlossen; ferner wurde bei II auch auf das Signal des Protons an C-5 Bezug genommen.

1 P. S. Portoghese und D. A. Williams, J. med. Chem. 12, 839 (1969).

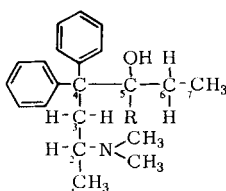
Hier soll berichtet werden über ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen von 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanol-(5) [2R,5R : α -Methadol (II) und 2R,5S : β -Methadol (III)] sowie über 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-hexanol-(5), das bei der Reduktion von 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-hexanon-(5)²⁾ mit Lithiumalanat erhalten worden war.

Die im folgenden angegebenen Konfigurationen bei II und III nehmen Bezug auf die Ergebnisse der Konfigurationsermittlung durch Beckett³⁾ (an C-2) und durch Portoghese⁴⁾ (an C-5). Für I steht eine vollständige Aufklärung der Konfiguration noch aus*). Bei der Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren wurde von I die Racemform eingesetzt. Zur Vereinfachung beziehen sich für I die folgenden Angaben sowie die angegebene Strukturformel willkürlich nur auf eines der Enantiomere, das sich von 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-hexanon-(5) (2R) ableitet.



I: R = H

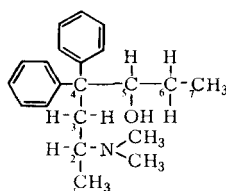
Ia: R = D



II: R = H

IIa: R = D

(2R, 5R)



III

(2R, 5S)

Die Verbindungen I – III wurden als freie Basen ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht. Dadurch sind die sechs Protonen der Dimethylaminogruppe im Gegensatz zu den entsprechenden Salzen⁵⁾ magnetisch äquivalent und ergeben in den Spektren von I – III ein scharfes Singulett. In allen Spektren der Alkohole I – III ist das Signal der Phenylprotonen aufgetrennt: Ein zwei Protonen entsprechendes Signal ist gegenüber den übrigen acht Phenylprotonen paramagnetisch verschoben (Tab. 1a); dies wird besonders deutlich in den bei 220 MHz aufgenommenen Spektren (Abb. 1 und 2). Die Zuordnung des Signals (Quartett) des Methinprotons H (5) wurde bei den Verbindungen I und II wie folgt gesichert: 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-hexanon-(5) bzw. 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanon-(5) wurden mit Lithiumaluminium-

2 E. Walton, P. Ofner und R. H. Thorp, J. chem. Soc. (London) 1949, 648.

3 A. H. Beckett und A. F. Casy, J. chem. Soc. (London) 1955, 900.

4 P. S. Portoghese und D. A. Williams, J. Pharmac. Sci. 55, 990 (1966).

* Es liegt nahe, daß I eine dem α -Methadol entsprechende Konfiguration zugeordnet werden kann: es wird bei Reduktion des 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-hexanon-(5) mit Lithiumalanat in Äther rein erhalten; bei diesem Verfahren entsteht aus Methadon das α -Methadol in einer Ausbeute von 99 %⁵⁾. Weiterhin ist die Ähnlichkeit der ^1H -NMR-Spektren von I und II bemerkenswert.

5 R. Rümmler; Dissertation Freiburg i. Br., 1971.

Tabelle 1: Chemische Verschiebungen (Tab. 1 a) und Kopplungskonstanten (Tab. 1 b) in den ^1H -NMR-Spektren von I–III.

Tabelle 1 a:

	I	II	III
H (3)	7,20	7,28	7,18
H (3')	7,97	8,03	8,00
H (2)	~ 7,8	~ 7,7	~ 7,6
CH_3 (C-1)	9,23	9,28	9,19
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	7,80	7,86	7,83
C_6H_5	2,3 (2 Pr.)	2,4 (2 Pr.)	2,4 (2 Pr.)
	2,8 (8 Pr.)	2,8 (8 Pr.)	2,8 (8 Pr.)
H (5)	5,78	6,18	5,87
H (6)		8,30	} 8,6 – 9,1
H (6')		8,94	
CH_3 (C-7)		9,20	
CH_3 (C-6)	8,89		

Tabelle 1 b:

$J_{3,3'}$	15	14	14
$J_{2,3}$	10	9	9
$J_{2,3'}$	~ 1	~ 1	
$J_{5,6}$	7		
$J_{5,6} + J_{5,6'}$		15	11
$J_{1,2}$	7	7	7

Chemische Verschiebungen in τ (ppm), gegen TMS als innerer Standard, Kopplungskonstanten J in Hz. Lösungsmittel: CDCl_3 .

deuterid reduziert. In den Spektren dieser Reduktionsprodukte Ia und IIa fehlt das bei I und II bei $\tau \approx 6$ (ppm) auftretende Signal.

Auf Grund der unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der Signale von H (5) bei α - (II) und β -Methadol (III) (Tab. 1a) lassen sich, speziell in den bei 100 MHz oder 220 MHz aufgenommenen Spektren, durch Integration dieses Signals Aussagen über das Mengenverhältnis der beiden diastereomeren Alkohole II und III in Mischungen treffen.

Bedingt durch die Nachbarstellung zu dem asymmetrischen Kohlenstoff C-5 sowie zu der Methylgruppe C-7 ergeben sich für II und III für die nicht äquivalenten Methylenprotonen an C-6 komplexe Signale. Dem Spektrum von II, mit einer Meßfrequenz von 220 MHz (Abb. 2), sind die chemischen Verschiebungen der Signale der Protonen H (6) und H (6') zu entnehmen. Wegen der geringen Differenz der chemischen Verschiebungen der Methylenprotonen an C-6 läßt sich dem Signal von H (5) in den Spektren von II und III nur die Summe der Kopplungskonstanten entnehmen.

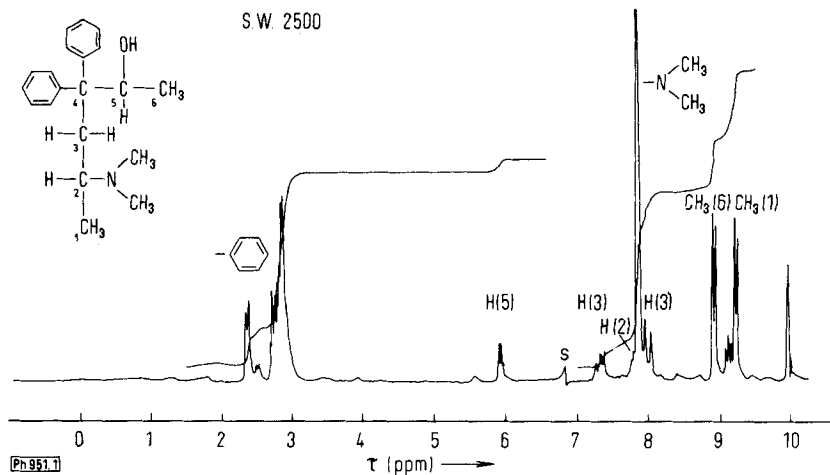


Abbildung 1: ^1H -NMR-Spektrum (220 MHz) von 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-hexanol-(5) (I) (in CDCl_3)

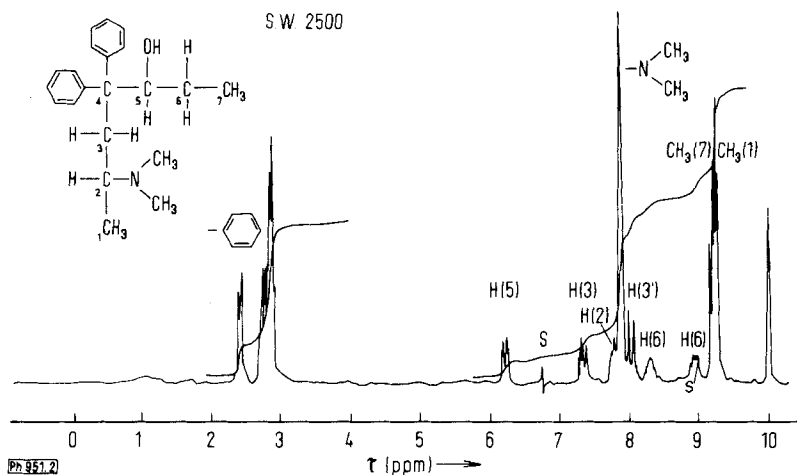


Abbildung 2: ^1H -NMR-Spektrum (220 MHz) des 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanol-(5) (2R,5R) (II) (in CDCl_3)

Die Signale der CH_2 -Protonen (C-6) bei II und III sowie die Signale der CH_3 -Gruppe bei I sind in den Spektren von I – III gegenüber den entsprechenden Ketonen⁶⁾ deutlich nach höherem Feld verschoben.

6 R. Haller und R. Rümmler, Arch. Pharmaz. 303, 775 (1970).

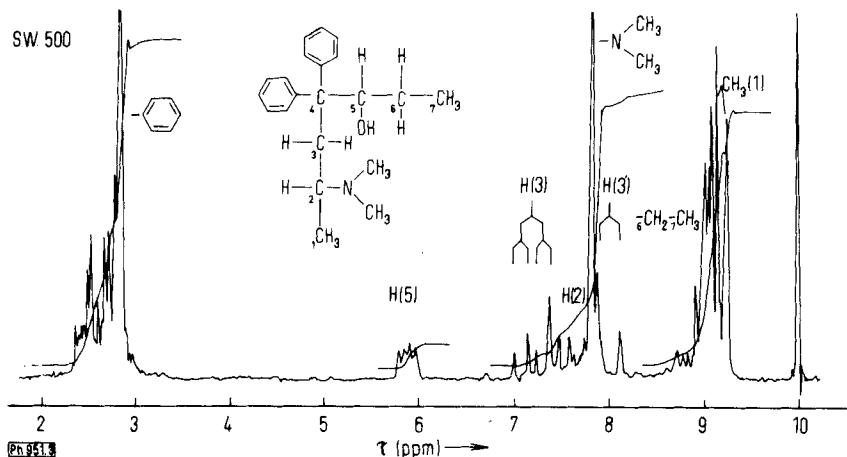


Abbildung 3: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) des 2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanol-(5) (=2 R,5S) (III) (in CDCl_3)

Das Signal (Multiplett) des Methinprotons am asymmetrischen Kohlenstoffatom C-2 wird durch das Signal der Protonen der Dimethylaminogruppe weitgehend verdeckt. Durch Kopplung mit diesem Methinproton ist das Signal der Methylgruppe C-1 bei I – III ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 7 Hz.

Die Signale der nicht äquivalenten Methylprotonen an C-3, H (3) und H (3'), unterscheiden sich beträchtlich in ihrer chemischen Verschiebung *). Eine der vicinalen Kopplungskonstanten ($J_{2,3}$) wird in den Spektren aller dieser Alkohole groß gefunden (9–10 Hz; Tab.1b). Dagegen ist $J_{2,3'}$ bei I – III durchweg sehr klein. Bei I und II ist das Signal von H (3') in Spektren mit einer S.W. 250 und darunter als Quartett erkennbar.

Die Aufnahmen der ^1H -NMR-Spektren wurde uns durch Herrn Dr. H. Friebolin – Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg – und Herrn Prof. Dr. H. Prinzbach – Chemisches Laboratorium der Universität – ermöglicht; wir sind ihnen dafür zu großem Dank verpflichtet.

Für die Förderung dieser Arbeit gilt der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unser Dank.

* Das Proton, dessen Resonanzsignal bei höherem Feld auftritt, wird hier durchweg als H (3') bezeichnet.

Beschreibung der Versuche

Geräte: Varian-NMR-Spektrometer A 60 D und HR 220.

α -Methadol (II) und β -Methadol (III) wurden durch Reduktion von (–)-Methadon mit Natrium/Propanol dargestellt⁷⁾. Die Auftrennung der diastereomeren Alkohole erfolgte mit Hilfe der horizontalen SC⁸⁾.

2-Dimethylamino-5-deutero-4,4-diphenyl-hexanol-(5) (I a)

2-Dimethylamino-5-deutero-4,4-diphenyl-heptanol-(5) (2R,5R) (II a)

100 mg des entsprechenden Ketons wurden in 20 ml Äther gelöst und unter Rühren anteilweise mit 100 mg Lithiumaluminiumdeuterid versetzt. Nach 1 stdg. Reduktionsdauer wurde tropfenweise mit Wasser hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurden die beiden deuterierten Verbindungen Ia und IIa als farbloser, ölgiger Rückstand erhalten.

7 N. B. Eddy, E. L. May und E. Mosettig; J. org. Chemistry 17, 321 (1952).

8 R. Rümmler und R. Haller; Arzneimittel-Forsch. 20, 281 (1970).