

H. Stamm

Reaktionen mit Aziridinen*)**)**)*)

9. Mitt.: 2-Pyrrolidone mit offener und spiro-artiger 3-Acyl-Substitution aus Aziridinbasen und β -Ketoestern***)). Atropisomerie eines 1-o-Tolyl-pyrrolidons.

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/L. und dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Karlsruhe (Eingegangen am 2. Oktober 1970)

Nach der Methode der nukleophilen Ringöffnung intermediär protonierter Aziridinbasen durch Lithiumderivate von Malonestern in Gegenwart von überschüssigem Ester und LiJ in siedenden Aromaten lassen sich unsubstituierte und monosubstituierte β -Ketoester 2 und 4 durch N-substituierte Aziridine 1 aminoäthylieren, wobei durch nachfolgende schnelle intramolekulare Cyclisierung die entsprechenden 3-Acyl-2-pyrrolidone 3 und 6 erhalten werden. Der Ringschluß der Primärprodukte kann durch sperrige N-Substituenten behindert werden. Cyclopentanon- und Cyclohexanon-carbonsäureester 4 geben die spiro-Verbindung 6. Saure Hydrolyse spaltet das Lactam, alkalische Hydrolyse den Cyclopentanonring des 1,6-Dioxo-1-aza-spiro[4.4]nonans 6a. Die analoge 1-o-tolyl-substituierte spiro-Verbindung 6c ist eine kristalline Mischung wahrscheinlich diastereomerer Natur.

Reactions with Aziridines

According to the method of nucleophilic ring opening of intermediately protonated aziridine bases by lithium derivatives of malonic esters in the presence of LiJ and an excess of ester in boiling arenes, some unsubstituted and monosubstituted β -ketoesters 2 and 4 have been aminoethylated by N-substituted aziridines 1 followed by rapid intramolecular cyclization to yield the corresponding 3-acyl-2-pyrrolidones 3 and 6. Cyclization of the primary aminoethylated products can be prevented by bulky N-substituents. Cyclopentanone and cyclohexanone carboxylic acid esters yield the corresponding spiro compounds 6. Acidic hydrolysis cleaves the lactam, alkaline hydrolysis the cyclopentanone ring of the 1,6-dioxo-1-azaspiro[4,4]nonane 6a. The analogous 1-o-tolyl substituted spiro compound 6c is a crystalline mixture of probably diastereomeric nature.

Das früher beschriebene Verfahren¹⁾²⁾³⁾ zur nukleophilen Ringöffnung von Aziridinbasen durch Malonesteranionen beruhte im wesentlichen darauf, durch Chelatisierung mit Li^+ bzw. LiJ in aromatischen Lösungsmitteln einerseits die Konzentration

* Herrn Prof. Dr. E. Schratz zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Fortsetzung der früheren Reihe: Aminoäthylierung mit Aziridinen. 8. Mitt.: *Tetrahedron Letters* 1970, 1937. 7. Mitt.: *Pharmaz. Zentralhalle (Deutschland)* 107, 440 (1968). 6. Mitt.: *Arch. Pharmaz.* 302, 253 (1969).

*** Teilweise vorgetragen am 29.4.1965 auf der Südwestdeutschen Chemiedozententagung in Mainz.

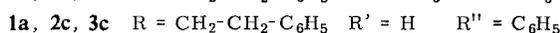
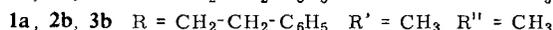
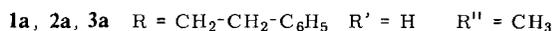
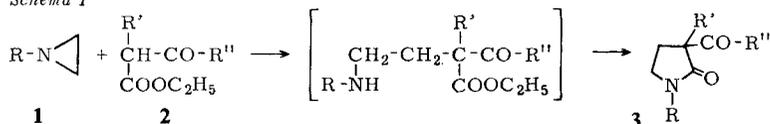
1 H. Stamm, *Chem. Ber.* 99, 2556 (1966); H. Stamm, *Arch. Pharmaz.* 299, 965 (1966).

2 H. Stamm, *Liebigs Ann. Chem.* 716, 121 (1968).

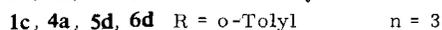
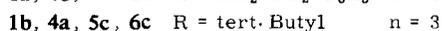
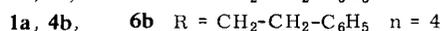
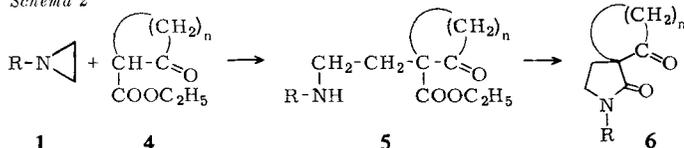
3 H. Stamm, *Arch. Pharmaz.* 302, 253 (1969).

der stark basischen freien Malonesteranionen zu vermindern und andererseits die Acidität der im Überschuß vorhandenen Malonester zu erhöhen, um damit eine zur Ringöffnung ausreichende Protonierung der Aziridinbase zu erzielen. Andere CH-acide Verbindungen sollten genauso mit Aziridinbasen reagieren, wenn sie analog Li^+ und Lithiumsalze chelatartig zu binden vermögen und wenn das chelatartige Lithiumderivat der CH-aciden Verbindung genügend nukleophil ist. Tatsächlich lassen sich β -Ketoester **2**, die in α -Stellung unsubstituiert oder monosubstituiert sind, durch diese „saure Alkylierung“ mit Aziridinbasen **1** zu 3-Acyl-2-pyrrolidonen **3** umsetzen (Tab. 1).

Schema 1



Schema 2

Tabelle 1: Umsetzung von Aziridinbasen **1** mit β -Ketoestern **2** bzw. **4**

Aziridin	β -Ketoester	Umsetzungsbedingungen*)	Ausbeute und Produkt
1a	2a	B, 24 (5) Std.	8 % 3a
1a	2b	X, 4 (2) Std.	33 % 3b
1a	2c	B, 20 (4,5) Std.	26 % 3c
1a	4a	B, 6 (3) Std.	49 % 6a
1a	4b	X, 11 (4) Std.	48 % 6b
1b	4a	B, 23 (8) Std.	23 % 6c , 7 % 5c
1c	4a	B, 8 (1) Std.	1 % 6d , 4 % 5d

- *) 1. Umsetzung in siedendem Benzol = B, in siedendem Xylol = X.
2. Reaktionszeit (in Klammern die Zutropfzeit der Aziridinbase).

Versuche zur Erhöhung der Ausbeuten wurden in geringem Umfang nur bei **3a** und **6a** durchgeführt. Die niedrige Ausbeute an **3a** liegt wenigstens zum Teil vermutlich daran, daß Selbstkondensationen des Acetessigesters (**2a**) unter den Reaktionsbedingungen – abweichend vom Verhalten des Malonesters¹⁾ – nicht ausreichend unterdrückt werden. Dagegen ist z. B. die Ausbeute an **3c** sicher noch steigerungsfähig, da die Rohausbeute wesentlich größer war als die Reinausbeute.

Verbindungen des Typs **3** hat man bisher durch Claisenkondensation von Pyrrolidonen mit solchen Estern gewonnen, die als Methylenkomponente der Kondensation ausscheiden, also mit Estern ohne α -ständiges Proton⁴⁾⁵⁾. Nur im Falle des ungewöhnlich aciden 1-*m,p*-Dichlorphenylpyrrolidon-(2) ist bisher die Kondensation zu einem 3-Acetylpyrrolidon gelungen⁵⁾.

Werden als β -Ketoester Cyclanon- α -carbonsäureäthylester **4** eingesetzt, so lassen sich analog 3-Acyl-pyrrolidone mit spiro-Struktur des Typs **6** erhalten. Derartige spiro-Verbindungen sind bislang noch nicht beschrieben worden, ebensowenig wie die Zwischenprodukte vom Typ **5** mit sekundärer Aminogruppe, die man bei der Verwendung von Aziridinbasen mit räumlich anspruchsvollen N-Substituenten hier (Tab. 1) genauso wie in der Malonesterreihe²⁾³⁾ abfangen kann.

Die Anforderungen für das Abfangen von solchen Zwischenprodukten mit sekundärer Aminogruppe sind früher²⁾ dargelegt worden an Hand von Betrachtungen der Kalottenmodelle des beim Pyrrolidon-Ringschluß zu durchlaufenden Zustandes mit tetraedrisiertem Carbonylkohlenstoff. Nun kann man ebenfalls am Kalottenmodell zeigen, daß die Drehbarkeit der exocyclischen C-N-Bindung im Falle des *o*-Tolylrestes (nicht aber beim *tert.* Butylrest) nicht nur in dem erwähnten Zwischenzustand, sondern auch im Cyclisationsendprodukt, im Pyrrolidonderivat, mindestens stark erschwert sein sollte. Die Ebenen von Pyrrolidonring und Tolyrest lassen sich nicht koplanar einstellen, stabil ist nur die gekreuzte Anordnung der Ebenen. NMR-Untersuchungen verschiedener Arbeitskreise⁶⁾ an offenkettigen N-Acyl-*o*-toluidinen, die wahrscheinlich in einer (O=C-N(-Ar) *s-cis*-Konformation vorliegen, wie sie beim Pyrrolidonring erzwungen ist, ergaben beträchtliche Aktivierungsparameter für die Rotation um die N-Tolyl-Bindung, die jedoch für eine Isolierung von Isomeren bei Raumtemperatur noch zu klein sind. In solchen Verbindungen macht die gekreuzte Stellung von Amidsystem und Aromat die N-Tolyl-Bindung zur Chiralitätsachse. Da bei den aus den Aziridinbasen **1** und Ketoestern **2** oder **4** entstehenden Pyrrolidonen C-3 zwangsläufig ein Chiralitätszentrum bildet, läßt sich für die aus 1-*o*-Tolyl-aziridin

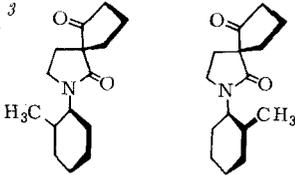
4 L. Ruzicka, *Helv. chim. Acta* **4**, 486 (1921). E. Späth und H. Bretschneider, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **61**, 327 (1928). G. R. Clemo und T. P. Metcalfe, *J. chem. Soc. (London)* **1937**, 1523. L. W. Masch und R. Peterson, *Arzneimittel-Forsch.* **9**, 715 (1959). F. Korte, K. H. Büchel, H. Mäder, G. Römer und H. H. Schulze, *Chem. Ber.* **95**, 2424 (1962). K. H. Büchel und F. Korte, *Chem. Ber.* **95**, 2453 (1962). W. D. Celmer und I. A. Solomons, *J. org. Chemistry* **28**, 3221 (1963).

5 M. C. Seidel und R. S. Cook, *J. Heterocyclic Chem.* **3**, 311 (1966).

6 B. J. Price, J. A. Eggleston und I. O. Sutherland, *J. chem. Soc. (London)* **1967 B**, 922. Y. Shvo, E. C. Taylor, K. Mislou und M. Raban, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 4910 (1967). T. H. Siddall III und W. E. Stewart, *J. org. Chemistry* **34**, 2927 (1969).

(1c) gebildeten Pyrrolidone das Auftreten von Diastereomeren voraussehen, deren Isolierbarkeit jedoch durch die Aktivierungsbarriere der N-Tolyl-Rotation bestimmt wird. Das früher beschriebene 1-o-Tolyl-3-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(2)²⁾ und sein 3-Äthyl-Derivat³⁾ gaben auf Grund ihres flüssigen Zustandes keinen Hinweis auf Diastereomerie. Das entsprechende spiro-Keton **6d** kristallisiert dagegen infolge seiner

Schema 3



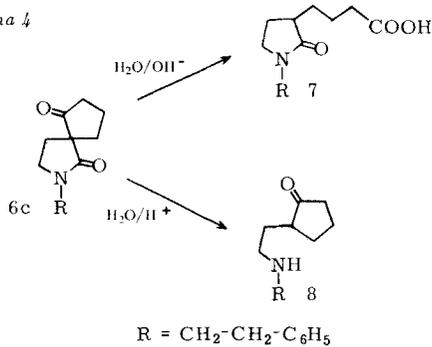
und Spiegelbilder

starrten Struktur leicht. Es gab sich am Schmelzverhalten als Isomerengemisch zu erkennen: bei mikroskopischer Beobachtung schmolz jeweils etwa die Hälfte der Substanz bei 105–108° und bei 130–133°. Elementaranalyse, IR-Spektrum und DC mit verschiedenen Fließmitteln belegen die Korrektheit der Struktur und die Einheitlichkeit der Verbindung. Das NMR-Spektrum in CDCl₃ zeigt nur ein Methylsignal, was entweder eine Signalmittelung durch Rotation um die N-Tolyl-Bindung oder eine zufällig gleiche Abschirmung in beiden Diastereomeren bedeutet. Groß wird der Unterschied in der Abschirmung der Methylgruppen nicht sein. Stabmodelle zeigen einen Abstand der Methylprotonen zu den nächsten Atomen im Cyclopentanring von etwa 3,6 Å, wobei die Methylprotonen in der Nähe der Begrenzungsfläche des magnetischen Abschirmungskegels der Ketocarbonylgruppe liegen. Nach allem ist es sicher gerechtfertigt, **6d** als Diastereomerenpaar anzusehen. Meines Wissens ist das der erste Fall, bei dem man Atropisomere des o-Toluidins direkt fassen kann. Ermöglicht wird dies durch die Kopplung mit einem Chiralitätszentrum in einem starren Molekül zu Diastereomeren. Im gelösten Zustand findet wahrscheinlich schnelle Isomerisierung statt. Eine manuelle Trennung der Isomere zur Testung dieser Annahme soll versucht werden, sobald eine etwas größere Menge **6d** hergestellt werden kann.

Die geringen Ausbeuten an **5d** und **6d** sind wenigstens teilweise auf zu geringe Umsetzung des Aziridins **1c** zurückzuführen, da beim Aufarbeiten des Ansatzes als Hydrolyseprodukt von nicht umgesetztem **1c** N-Hydroxyäthyl-o-toluidin erhalten wurde neben einer kleinen Menge von 3-o-Tolyl-oxazolidinon-(2), das aus **1c** durch Ringöffnung mit Carbonat oder Hydrogencarbonat hervorgeht. Eine sehr langsame Umsetzung von **1c** mit einem sperrigen Ester war bereits früher³⁾ gefunden worden.

Die Hydrolyse der Acylpyrrolidone wurde am Beispiel der spiro-Verbindung **6a** untersucht. Je nach Katalyse wird wahlweise der eine oder der andere 5-Ring gespalten unter Bildung einer Pyrrolidon-buttersäure **7** oder eines Aminoäthyl-cyclopentanons **8**.

Schema 4



In der pharmakologischen Prüfung zeigten die Verbindung 3a, 6a und 6b nur eine geringe sedierende Wirkung im Tierversuch.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft bin ich für die großzügige Förderung der Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden auf einem Mikroskopheiztisch bestimmt und sind ebenso wie die Sdp. unkorrigiert. Das verwendete LiJ war geschmolzene Handelsqualität von unbekanntem Wassergehalt. DC auf fluoreszierendem Kieselgel HF 254 Merck.

Allgemeine Reaktionsbedingungen der Umsetzungen von Aziridinen mit Estern

Eine Mischung aus Ester, aromatischem Lösungsmittel und LiJ wurde azeotrop am Wasserabscheider entwässert. Nach kurzem Abkühlen wurde LiH zugegeben und am Wasserabscheider einige Std. zum Sieden erhitzt, wobei während der ersten Siedezeit eine Lösung der Aziridinbase in 40–50 ml des jeweiligen aromatischen Lösungsmittels zugetropft wurde. Bei der Umsetzung von 1c wurde zum Zutropfen ein fettfreier Dosiertrichter verwendet.

Im Einzelfall sind angegeben: ml (mMol) Ester, ml Lösungsmittel, g LiJ, g (mMol) LiH, g oder ml (mMol) Aziridinbase, Reaktionsdauer (in Klammern die Zutropfzeit).

Allgemeines Verfahren der Aufarbeitung, wenn nicht anders angegeben: Nach Erkalten Auswaschen mit verd. HCl oder verd. H₂SO₄, dann mit Wasser, Verjagen des aromatischen Lösungsmittels und des nicht umgesetzten Esters (der rein zurückgewonnen wurde) im Grobvakuum, zwei- bis dreimalige Destillation bzw. Sublimation des Rückstandes im Feinvakuum.

1-(β-Phenäthyl)-3-acetyl-pyrrolidon-(2) (3a)

80 ml (616 mMol) 2a, 220 ml Benzol, 1,5 g LiJ, 0,4 g (50 mMol) LiH, 10 ml (64 mMol) 1a, 24 (5) Std.

Das nur einmal destillierte Produkt wurde durch präp. DC (Kieselgel PF₂₅₄ Merck) mit Benzol/Aceton 9 : 1 gereinigt.

Farbloses Öl, Sdp._{0,01} 133°, n_D²⁰ 1,532. Ausbeute 8 % d. Th. IR (Film): 1715/cm (Keton), 1680/cm (Pyrrolidon).

DC: Benzol/Aceton 9 : 1 ; Rf 0,31.

C₁₄H₁₇NO₂ (231,4)

Ber.: C 72,70	H 7,41	N 6,06
Gef.: C 73,13	H 7,51	N 5,89

1-(β-Phenäthyl)-3-methyl-3-acetyl-pyrrolidon-(2) (3b)

80 ml (555 mMol) 2b, 200 ml Xylol, 2,3 g LiJ, 0,4 g (50 mMol) LiH, 110 g (75 mMol) 1a, 4 (2) Std.

Fast farbloses Öl, Sdp._{0,01} 141–142°, n²⁰ 1,530. Ausbeute 33 % d. Th. IR (Film): 1713/cm (Keton), 1682/cm (Pyrrolidon).

C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ (245,3)	Ber.: C 73,44	H 7,81	N 5,71
	Gef.: C 72,50	H 7,69	N 5,37

1-(β-Phenäthyl)-3-benzoyl-pyrrolidon-(2) (3c)

80 ml (420 mMol) 2c, 150 ml Benzol, 1,2 g LiJ, 0,2 g (25 mMol) LiH, 10 ml (64 mMol) 1a, 20 (4,5) Std.

Bei dreimaliger Destillation war das Destillat jedesmal gelb bis braun gefärbt. Erst durch eine anschließende Freiwegdestillation bei 0,01 Torr und einer Badtemperatur von 130° wurde ein nahezu farbloses Produkt erhalten. Sehr zähes Öl, Sdp._{0,01} 195–196°. Ausbeute 26 % d. Th. IR (Film): 1690/cm (Keton), 1675/cm (Pyrrolidon).

C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ (293,4)	Ber.: C 77,79	H 6,53	N 4,77
	Gef.: C 76,97	H 6,63	N 4,68

1,6-Dioxo-2-(β-phenäthyl)-2-azaspiro[4.4]nonan (6a)

60 ml (384 mMol) 4a, 300 ml Benzol, 1,7 g LiJ, 0,25 g (31 mMol) LiH, 10 ml (64 mMol) 1a, 6 (3) Std.

Nach zweimaliger Sublimation wurde das Produkt zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 64–66°, Sdp._{0,005} 138–140°. Ausbeute 49 % d. Th. IR (KBr): 1725/cm (Keton), 1678/cm (Pyrrolidon).

C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ (257,3)	Ber.: C 74,68	H 7,44	N 5,44
	Gef.: C 74,84	H 7,54	N 5,50

1,6-Dioxo-2-(β-phenäthyl)-2-azaspiro[4.5]decan (6b)

60 ml (350 mMol) 4 b, 200 ml Xylol, 1,6 g LiJ, 0,2 g (25 mMol) LiH, 10 ml (64 mMol) 1a, 11 (4) Std.

Fast farbloses Öl, Sdp._{0,01} 141–142°, n²⁰ 1,542. Ausbeute 48 % d. Th. IR (Film): 1710/cm (Keton), 1680/cm (Pyrrolidon).

C ₁₇ H ₂₁ NO ₂ (271,4)	Ber.: C 75,27	H 7,80	N 5,16
	Gef.: C 74,60	H 7,96	N 5,12

2-[β-(tert. Butylamino)-äthyl]-cyclopentanon-2-carbonsäureäthylester (5c) und 1,6-Dioxo-2-tert. butylamino-2-azaspiro[4.4]nonan (6c)

50 ml (320 mMol) 4a, 200 ml Benzol, 1,7 g LiJ, 0,1 g (13 mMol) LiH, 15 ml (117 mMol) 1b, 23 (8) Std.

Die erkaltete Reaktionsmischung wurde mit verd. HCl extrahiert, der Extrakt mit Äther gewaschen und nach Alkalisieren (erst Na₂CO₃, dann verd. NaOH) mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt hinterließ beim Eindampfen ein Öl, das nach Filtration zweimal im Feinvakuum destilliert wurde, wobei das kurz vor Einsetzen der Destillation aus der Mischung heraussublimierende 1,4-Di-tert. butyl-piperazin²⁾ mechanisch entfernt wurde.

5c Farbloses Öl, Sdp._{0,01} 75–76°, n²⁰ 1,483. Ausbeute 7 % d. Th. IR (Film): Carbonylbanden wie bei 4a.

$C_{14}H_{25}NO_3$ (255,4)	Ber.: C 65,85	H 9,87	N 5,49
	Gef.: C 65,04	H 9,41	N 6,04

Aus der mit verd. HCl extrahierten Reaktionsmischung erhielt man auf die übliche Weise 6c. 6c Farbloses Öl, Sdp._{0,01} 85–90°, n²⁰ 1,487, Ausbeute 23 % d. Th. IR (Film): 1735/cm (Keton), 1678/cm (Pyrrolidon).

$C_{12}H_{19}NO_2$ (209,3)	Ber.: C 68,86	H 9,15	N 6,69
	Gef.: C 68,17	H 9,01	N 6,28

2-[β-(o-Tolylamino)-äthyl]-cyclopentanon-2-carbonsäureäthylester (5d) und 1,6-Dioxo-2-(o-tolyl)-2-azaspiro[4.4]nonan (6d)

50 ml (320 mMol) 4a, 200 ml Benzol, 1,3 g LiJ, 0,17 g (21 mMol) LiH, 6,6 g (50 mMol) 1c, 8 (1) Std.

Die erkaltete Reaktionsmischung wurde erschöpfend mit 2 n HCl und mit 4 n HCl extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden mit Äther gewaschen, mit Na₂CO₃ neutralisiert und mit Äther extrahiert. Dieser Ätherextrakt wurde unter IR-spektroskopischer Kontrolle der Fraktionen über eine Säule von 400 g Al₂O₃ neutral chromatographiert, nacheinander mit Petroläther/Äther (Ätheranteil steigend bis auf 100 %), Äther/Aceton (Acetonanteil steigend bis auf 100 %) und Äthanol. Die letzten Fraktionen wurden dann über eine Säule von 60 g Kieselgel mit Petroläther/Äther (Ätheranteil steigend bis 40 %) chromatographiert, wobei nach einem geringen Vorlauf zunächst 5d und dann β-Hydroxyäthyl-o-toluidin eluiert wurde.

5d An der Luft sich verfärbende Flüssigkeit, Ausbeute 4 % d. Th. IR (Film): Carbonylbanden wie bei 4a.

$C_{17}H_{23}NO_3$ (289,4)	Ber.: C 70,56	H 8,01	N 4,84
	Gef.: C 67,58	H 7,28	N 4,79
	C 67,71	H 7,95	

(Die C-Werte dieser sehr hoch siedenden Verbindungen lagen allgemein zu hoch. Im Verbrennungsofen trat teilweise Verkohlung ein, die zum Einwägen benutzten Glaskapillaren schlossen dann einen schwarzen Rückstand ein).

Die mit verd. HCl extrahierte Reaktionsmischung wurde mit Wasser neutral gewaschen, dann Benzol und Ester i. Vak. verjagt und der Rückstand der Freiwegdestillation bei 0,01 Torr und einer Badtemperatur von 80° unterworfen. Das Destillat wurde dann noch einmal direkt im Feinvakuum destilliert. Die spontan kristallisierende Fraktion wurde aus Äther umkristallisiert.

6d Farblose Kristalle, etwa die Hälfte schmolz bei 105–108°, die andere Hälfte bei 130–133°, Sdp._{0,01} 143–148°. Ausbeute 1 % d. Th. IR (KBr): 1732/cm (Keton), 1688/cm (Pyrrolidon). DC: Äther/Petroläther 3 : 2 : Rf 0,23, Essigsäureäthylester/Äther 1 : 3 : Rf 0,63.

$C_{15}H_{17}NO_2$ (243,3)	Ber.: C 74,05	H 7,05	N 5,76
	Gef.: C 73,88	H 6,80	N 5,71

1-(β-Phenäthyl)-3-(3'-hydroxycarbonyl-propyl)-pyrrolidon-(2) (7)

1,3 g 6a wurden mit 15 ml 15proz. NaOH 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit dem gleichen Vol. Wasser wurde mit Äther gewaschen, mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Der langsam kristallisierende Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 90,5–91,5°. Ausbeute 40 % d. Th.

$C_{16}H_{21}NO_3$ (275,3)	Ber.: C 69,79	H 7,69	N 5,09
	Gef.: C 69,93	H 7,51	N 5,39

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).