

Über die stereospezifische Synthese von Perhydro-1,4-diazepinoniumsalzen aus Dialkylamiden der substituierten β -Aminosäuren

Von

J. N. Stefanovsky und B. J. Kurtev

Aus dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Sofia 13

(Eingegangen am 8. Juni 1967)

Einige diastereomere (\pm)-1-Anilino-3-dialkylamino-1,2-diphenylpropane sowie zwei (\pm)-*threo*-1-Amino-3-dialkylamino-1,2-diphenylpropane sind stereospezifisch über ihre N-Bromacetyl-derivate in die entsprechenden Perhydro-1,4-diazepinoniumsalze übergeführt worden. Die *threo*-Verbindungen cyclisieren sich schneller als ihre *erythro*-Isomeren, was mit Hilfe der *Winstein-Holness*-schen Gleichung interpretiert wird.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Derivaten des 1,4-Diazepins hergestellt, von denen einige interessante physiologische Wirkung besitzen¹. Zu diesen Verbindungen gehören auch einige Perhydro-1,4-diazepinoniumsalze, die man durch intramolekulare Quartärisierung von 1-[N-(α -Haloidoacyl)-amino]-3-dialkylamino-alkanen gewinnen kann²⁻⁴. Die Anwendbarkeit dieser Methode hängt von der Zugänglichkeit der entsprechenden substituierten 1,3-Diamine ab. Kürzlich wurden von uns Methoden zur Synthese von Dialkylamiden der 3-Amino⁵ und 3-Anilino-2,3-diphenylpropansäuren⁶ sowie auch zu ihrer stereospezifischen Re-

¹ U.S. Pat. 3 109 843, 5/XI. 1963; Chem. Abstr. **1964**, 2994 c; Belg. Pat. 629 005, 28/VIII. 1963; Chem. Abstr. **1964**; Belg. Pat. 629 227, 21/X. 1963; Chem. Abstr. **1964**; Dtsch. Pat. 1 145 626, 21/III. 1963; Chem. Abstr. **1964**, 12 033 h; Belg. Pat. 623 325, 21/X. 1963; Chem. Abstr. **1964**, 13 261 b.

² F. F. Blicke und J. H. Hughes, J. Org. Chem. **26**, 3257 (1961).

³ U.S. Pat. 3 146 234, 25/VIII, 1963; Chem. Abstr. **1964**, 12 015 h.

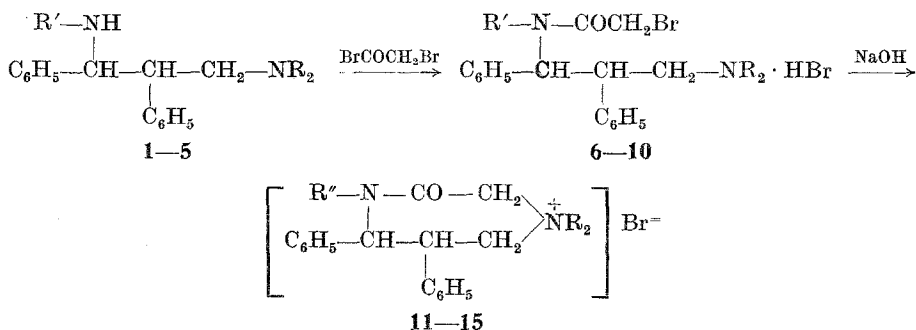
⁴ O. E. Fancher, S. Hayao und W. G. Strycker, J. Med. Chem. **7** (2), 154 (1964); Chem. Abstr. **60**, 9277 g (1964).

⁵ J. N. Stefanovsky und P. Ninova, Mh. Chem. **97**, 87 (1966).

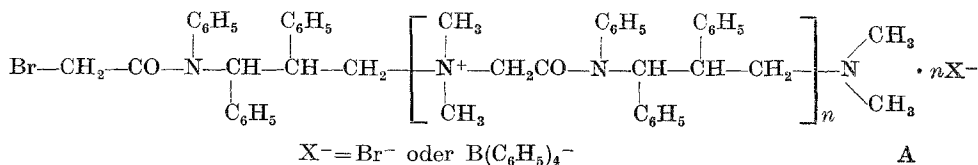
⁶ J. N. Stefanovsky und B. J. Kurtev, Tetrahedron Lett. **1965**, 4691.

duktion mit LiAlH_4 bis zu den entsprechenden 1,3-Diaminen⁷ beschrieben. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Möglichkeit zur stereospezifischen Umwandlung der *erythro*- und *threo*-1-Anilino-3-dialkyl-amino-1,2-diphenylpropane (1—3) und der *threo*-1-Amino-3-dialkyl-amino-1,2-diphenylpropane (4 und 5) über deren N-Bromacetylderivate in die entsprechenden Perhydro-1,4-diazepinoniumsalze, die nach folgendem Schema verläuft:

Schema 1



Die Diamine 1—5 wurden mittels Bromacetyl bromid in ätherischer Lösung in Bromacetyl derivate (6—10) umgewandelt. Setzt man aus 6—10 die Basen frei, zeigt sich sehr unterschiedliche Neigung zu inter- oder intramolekularer Quartärisierung je nach der relativen Konfiguration und der Art der Substituenten R in der Gruppe NR_2 . So z. B. cyclisiert sich die *threo*-Base von 6 in stark verdünnter ätherischer Lösung schon bei Zimmertemperatur zu (\pm) -*trans*-2-Keto-4-methyl-1,6,7-triphenyl-perhydro-1,4-diazepin-Methobromid (*trans*-11) und nach dreistündigem Sieden der Lösung ist die Reaktion völlig beendet. Unter denselben Bedingungen bleibt die *erythro*-6-Base unverändert; in konzentrierter Lösung verläuft eine intermolekulare Reaktion, die zu einem sowohl kovalent gebundenes als auch ionisches Brom enthaltenden Produkt führt. Die Elementaranalyse dieses Produktes sowie die des entsprechenden Tetraphenylborats zeigt, daß es sich hier aller Wahrscheinlichkeit nach um ein Gemisch von linearen Oligomeren-Polyelektrolyten (Type A) handelt, bei denen der Mittelwert von n größer ist als 2:



⁷ J. N. Stefanovsky und B. J. Kurtev, Mh. Chem. 97, 322 (1966).

Da die Herstellung solcher Produkte nicht unsere eigentliche Aufgabe war, wurde versucht, deren Bildung zu vermeiden.

Es ist bekannt⁸, daß die *Menschutkin*-Reaktion von polaren Lösungsmitteln beschleunigt wird. Darum wurde der Äther durch Nitromethan ersetzt, was in verdünnter Lösung die intramolekulare Quartärisierung der *erythro*-Base von **6** zu (\pm)-*cis*-2-Keto-4-methyl-1,6,7-triphenylperhydro-1,4-diazepin-Methobromid (*cis*-**11**) ermöglichte.

Die Basen von **7** und **8**, die größere Substituenten in der NR₂-Gruppe enthalten, erwiesen sich als weniger reaktionsfähig und die Ringschlußreaktion beider Diastereomeren verlief nur in Nitromethan. Auch in diesem Fall ist aber die Neigung der *threo*-Isomeren zur Cyclisierung größer als die der *erythro*-Isomeren. *threo*-**7** wandelt sich nach einstündigem Erhitzen in verdünnter Lösung in *trans*-**12** (Ausb. 76% d. Th.) und *threo*-**8** in *trans*-**13** (Ausb. 83% d. Th.) um. Unter denselben Bedingungen liefern *erythro*-**7** und *erythro*-**8** reine Diazepinoniumsalze, und zwar *cis*-**12** und *cis*-**13** in Ausbeuten von 70 bzw. 74% nach dreistündigem Kochen. Erhitzt man das Reaktionsgemisch eine Stunde, so bilden sich Gemische mit unbekannter Zusammensetzung, wahrscheinlich *cis*-**12** bzw. *cis*-**13** mit den entsprechenden linearen Oligomeren (Type A). Isoliert man die Reaktionsprodukte mittels Ausfällen mit Äther, dann gewinnt man reine Produkte, wenn auch mit niedrigeren Ausbeuten. Diese Versuchsergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1. Ringschluß der Diastereomeren-Paare **7** und **8** in Nitromethan

Behandlungsdauer (Std.)	Variante	—NR ₂			
		—N(C ₆ H ₅) ₂		—N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	
		<i>erythro</i> Ausb.*	<i>threo</i> Ausb.*	<i>erythro</i> Ausb.*	<i>threo</i> Ausb.*
1	A	**	76	*	83
3	A	70	77	74	85
1	B	—	61	22	58
2	B	30	67	34	—
3	B	49	—	54	62

Variante A — Einengung der Lösung und Ausfällung mit Äther.

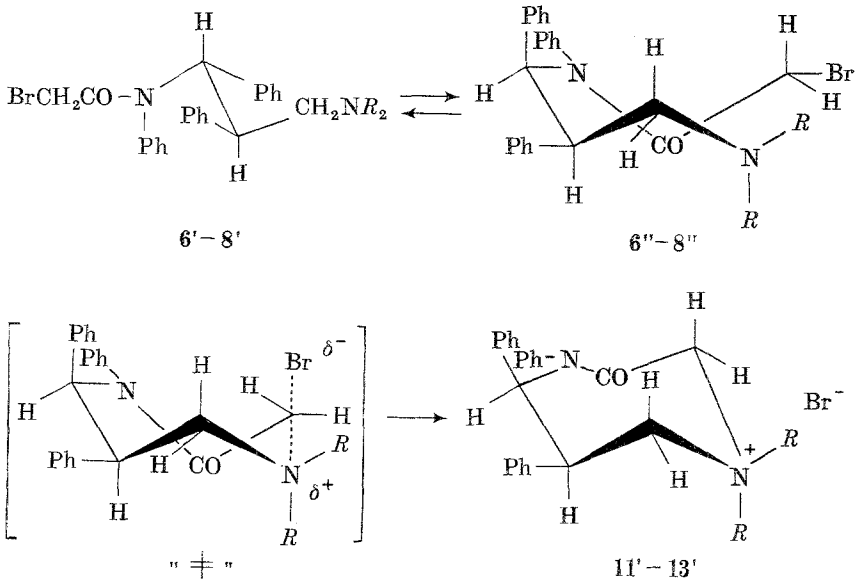
Variante B — Ausfällung mit größeren Mengen Äther.

* In % d. Th.

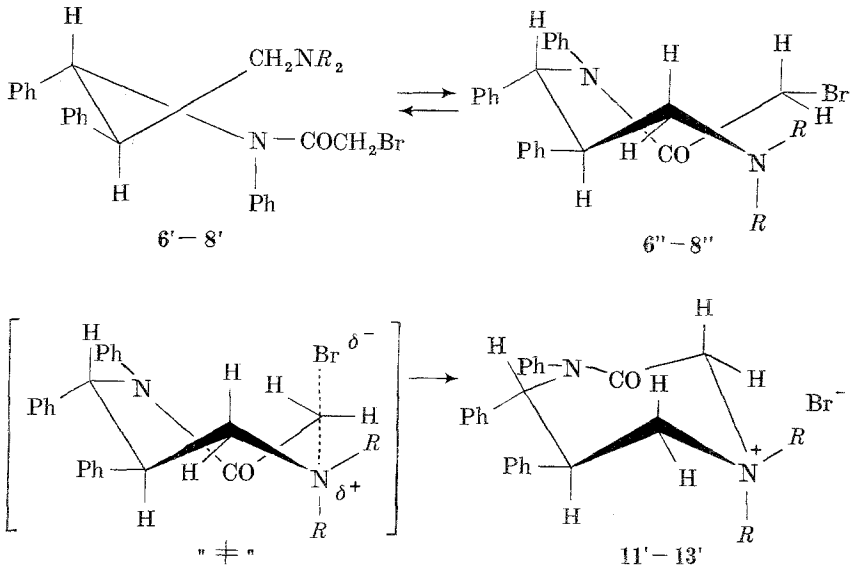
** Gemisch von cyclischen Produkten und entsprechenden Oligomeren.

⁸ N. *Menschutkin*, Z. physik. Chem. **6**, 41 (1890); H. von *Halban*, l. c. **84**, 129 (1913); zitiert nach *Houben-Weyl*, Meth. organ. Chemie, **11/2**, 596 (1958).

Schema 2



Schema 3



Die angeführten Daten zeigen, daß sich *threo*-7 und *threo*-8 schneller cyclisieren als die *erythro*-Isomeren.

3stdg. Erhitzen von (\pm)-*threo*-1-[N-Bromacetylamino]-3-dimethylamino-1,2-diphenylpropan (*threo*-9) in verd. äther. Lösung führt zu *trans*-14 mit 88% Ausb. Der Ringschluß von *threo*-10 wie auch von *threo*-8 benötigt 1stdg. Erhitzen in Nitromethan. Die Ausb. an *trans*-15 beträgt etwa 85% d. Th., d. h., daß eine Phenylgruppe in 1 keine wesentliche Bedeutung für die Cyclisierungsgeschwindigkeit der betrachteten Verbindungen hat.

Auf Grund der heutigen Anschauungen über den Mechanismus der *Menschutkin*-reaktion⁹ kann der Verlauf der Cyclisierung der diastereomeren Paare 6—8 durch Schema 2 und 3 wiedergegeben werden, wo nur eine Antipodenreihe steht.

Formeln 6'—8' und 11'—13' in diesen Schemata bezeichnen die vermutlichen bevorzugten Konformationen der Verbindungen 6—8* und 11 bis 13**, während Formeln 6"—8" die von uns postulierten Reaktionskonformationen wiedergeben, das Zeichen \neq hingegen die entsprechenden Übergangszustände. Wie im Falle der Bildung von sechsgliedrigen Ringen¹⁰ kann man hier die Reaktionskonformationen ebenfalls als Konformere betrachten. Demzufolge ist es zweckmäßiger, die relative Reaktionsfähigkeit beider Diastereomeren auf Grund der *Winstein*—*Holness*-Gleichung*** zu beurteilen:

$$\frac{K_{threo}}{K_{erythro}} = \frac{N_{threo}}{N_{erythro}} \cdot \frac{k'_{threo}}{k'_{erythro}}$$

(K = die scheinbare Geschwindigkeitskonstante, N = Molenbruch der Moleküle mit den Reaktionskonformationen und k' = Einzelgeschwindigkeitskonstante für die Stufen „Reaktionskonformation“ \rightarrow „Übergangszustand“.)

Wenn angenommen wird, daß die in den Schemata angeführten bevorzugten und Reaktionskonformationen der Diastereomeren 6—8 der Wirklichkeit entsprechen, so kommt man zu der Schlußfolgerung, daß $N_{threo}/N_{erythro}$ größer ist als 1. Es kann kaum bezweifelt werden, daß die Bildung eines Übergangszustandes mit *cis*-gelagerten Phenylgruppen

* Die antiperiplanare Lage der Phenylgruppe in den bevorzugten Konformationen der *erythro*-Isomeren und deren synklinale Lage bei den *threo*-Isomeren ist bei 1,2-Diphenylaminoethanolen¹¹, 2,3-Diphenylbutanen¹² und 1-Amino-1,2-diphenylpropanolen-3¹³ experimentell bewiesen worden.

** Die Auswahl ist nur auf Grund der Betrachtung von Molekülmodellen aller möglichen Sessel- und Wannenformen gemacht.

*** Für den Fall, daß die Reaktion nur über eine einzige Konformation verläuft.

⁹ J. Hine, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, 1956, 121—123.

¹⁰ B. J. Kurtev, N. M. Mollov und A. S. Orahovats, *Mh. Chem.* **95**, 64 (1964).

¹¹ W. Huffmann und R. P. Elliot, *J. Org. Chem.* **30**, 365 (1965).

¹² F. A. L. Anet, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 741 (1962).

¹³ G. Fodor, R. E. Reavill, J. N. Stefanovsky, B. J. Kurtev und H. J. Bernstein, *Tetrahedron* **22**, 235 (1966).

energetisch ungünstiger sein wird als die Bildung von *trans*-Isomeren, d. h. $k'_{threo}/k'_{erythro} > 1$. Folglich ist auch $K_{threo}/K_{erythro} > 1$. Dies bedeutet, daß die *threo*-Isomeren schneller reagieren müssen, wie wir es auch in den von uns untersuchten Fällen beobachteten. Es ist höchst wahrscheinlich, daß diese Verhältnisse auch bei anderen Substituenten der Stickstoffatome im wesentlichen unverändert bleiben werden. Alle diese Untersuchungen zeigen, daß die unterschiedliche Fähigkeit zweier Diastereomeren der Typen 6—8 zur Bildung von Perhydro-1,4-diazepinoniumsalszen als Methode zur Bestimmung der relativen Konfigurationen solcher Verbindungen sowie auch aller Ausgangsverbindungen (darunter auch der Dialkylamide der 3-Arylamino-2,3-diphenylpropansäuren) benutzt werden kann. Diese Methode ergänzt die Bestimmung der relativen Konfigurationen der diastereomeren (\pm)-1-Arylamino-3-dialkylamino-1,2-diphenylpropane auf Grund deren unterschiedlichen IR-Spektren, die schon früher von uns vorgeschlagen wurde⁷.

Weitere Untersuchungen sind im Gange.

Experimenteller Teil

1. Darstellung von diastereomeren (\pm)-1-[*N*-Bromacetylanilino]- und (\pm)-*threo*-1-[*N*-Bromacetylamino]-3-dialkylamino-1,2-diphenylpropanen (6—10)

Zu einer Lösung der Amine 1—5 in absol. Äther wird bei Zimmertemp. eine äther. Lösung der äquivalenten Menge Bromacetyl bromid zugegeben. Nach 24 Stdn. wird der ausgefallene Niederschlag (Bromwasserstoffsalze der Bromacetyl derivative) filtriert, mit absol. Äther gewaschen und schnell getrocknet. Das Rohsalz, dessen Ausb. fast quantitativ ist, wird durch Umkristallisieren aus Äthanol—Äther oder nur Äthanol gereinigt. Nähere Angaben s. Tab. 2.

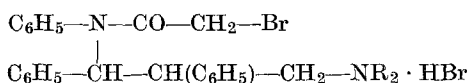
2. Umwandlung von Basen 6—10 in Perhydro-1,4-diazepinoniumsalszen

Man alkalisiert eine wäßrige Lösung des entsprechenden HBr-Salzes (0,001 Mol in 15 ml) mit 10proz. wäßr. NaOH; die freie Base wird mit 60 ml Äther ausgezogen und die äther. Lösung durch Filtrieren über wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet. Dann kocht man die Lösung auf dem Wasserbad oder man ersetzt den Äther schon vor dem Erhitzen durch die gleiche Menge Nitromethan. Nach Beenden der Erhitzung wird der ausgefallene kristallinische Niederschlag bei äther. Lösungen filtriert, während im Falle der Verwendung von Nitromethan die Lösung auf 20 ml eingeeengt und mit Äther ausgefällt wird. Die erhaltenen rohen Diazepinoniumsalszen 11—15, deren Ausb. etwa 85% betragen, werden aus Äthanol oder Äthanol—Äther umkristallisiert (s. Tab. 3).

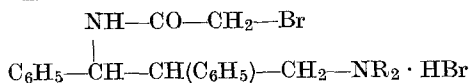
3. Verhalten von (\pm)-*erythro*-1-[*N*-Bromacetylanilino]-3-dimethylamino-1,2-diphenylpropan (*erythro*-6) beim Erhitzen in Äther

a) In verd. Lösung. Nach 20stdg. Erhitzen der nach obigem Verfahren hergestellten äther. Lösung der freien Base *erythro*-6 erhält man keinen kristallinen Niederschlag. Unter Zugabe von HBr in absol. Äther scheidet

Tabelle 2.



—NR ₂	Konfiguration	Ausb.*	Schmp., ° C**	Bruttoformel †
—N(CH ₃) ₂ 6	<i>erythro</i>	62	189—190	C ₂₅ H ₂₇ ON ₂ Br · HBr
	<i>threo</i>	67	199—200	C ₂₅ H ₂₇ ON ₂ Br · HBr
—N(C ₂ H ₅) ₂ 7	<i>erythro</i>	69	215—216	C ₂₁ H ₃₁ ON ₂ Br · HBr
	<i>threo</i>	73	195	C ₂₁ H ₃₁ ON ₂ Br · HBr
—N(CH ₂ —CH ₂) ₂ O 8	<i>erythro</i>	85	249—250	C ₂₇ H ₂₉ O ₂ N ₂ Br · HBr
	<i>threo</i>	62	205—207	C ₂₇ H ₂₉ O ₂ N ₂ Br · HBr



—N(CH ₃) ₂	<i>threo-9</i>	74	204—205	C ₁₉ H ₂₃ ON ₂ Br · HBr
—N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	<i>threo-10</i>	79	219 (Zers.)	C ₂₂ H ₂₅ O ₂ N ₂ Br · HBr

* In % d. Th.

** Alle Substanzen schmelzen unter Zersetzung.

† Die Analysen (N, Br_{tot.} und Br⁻) gaben Werte, welche mit den jeweils angegebenen Formeln innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten.Tabelle 3. Ringschluß der diastereomeren Paare **6—8** und *threo-9* und **10**

—NR ₂	Konfiguration	Solvens*	Reakt.- Dauer (Std.n.)	Ausb.**	Schmp., ° C †	Bruttoformel ††
—N(CH ₃) ₂ 6	<i>erythro</i>	N	2	76	196—198	C ₂₅ H ₂₇ ON ₂ Br
	<i>threo</i>	Ä	3	88	208—210	C ₂₅ H ₂₇ ON ₂ Br
—N(C ₂ H ₅) ₂ 7	<i>erythro</i>	N	3	70	214—215	C ₂₇ H ₃₁ ON ₂ Br
	<i>threo</i>	N	1	76	209—210	C ₂₇ H ₃₁ ON ₂ Br
—N(CH ₂ CH ₂) ₂ O 8	<i>erythro</i>	N	3	74	248—249	C ₂₇ H ₂₉ O ₂ N ₂ Br
	<i>threo</i>	N	1	83	202—203	C ₂₇ H ₂₉ O ₂ N ₂ Br
—N(CH ₃) ₂	<i>threo-9</i>	Ä	3	86	246—247	C ₁₉ H ₂₃ ON ₂ Br
—N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	<i>threo-10</i>	N	1	85	237—239	C ₂₁ H ₂₅ O ₂ N ₂ Br

* N = Nitromethan, Ä = Äther.

** In % d. Th.

† Alle Substanzen schmelzen unter Zersetzung.

†† Die Analysen (N, Br_{tot.} und Br⁻) gaben Werte, welche mit den jeweils angegebenen Formeln innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten.

sich ein Produkt aus, das sich nach Umkristallisieren aus Äthanol—Äther als mit dem Ausgangssalz, *erythro-6*, identisch erweist.

b) In konzentrierter Lösung. Wenn man obige verd. Lösung auf 20 ml einengt und 2 Std. auf dem Wasserbad kocht, fällt ein Niederschlag aus, der durch mehrmaliges Auflösen in Äthanol und Ausfällen mit Äther nicht gereinigt werden kann. Schmp. 137—152° (unter Verharzung). Das Produkt enthält Br⁻-Ion.

C₂₅H₂₇BrN₂O. Ber. N 6,21, Br_{tot.} 17,70. Gef. N 6,26, Br_{tot.} 17,74.

Tetraphenylborat. Hergestellt durch Vermischen von wäßrigen Lösungen des Produktes und der des Tetraphenylbornatriums („Kalignost“). Gef. N — 4,38, 4,49; Br_{tot.} — 3,96, 4,18. Das entspricht einem Oligomeren der Type A (s. oben), bei welchem $n = 2,15$ bis $2,22$ und M (Molgewicht) = $n \cdot 691 + 451 = 1937$ bis 1985 , wo 451 das Molgewicht der Base **6** ist und 691 das Molgewicht des in Klammern stehenden Restes, mit dem das Tetraphenylborion verbunden ist.

4. Vergleichsversuche über den Ringschluß der Diastereomeren von **7** und **8**

Diese Versuche werden mit je 0,001 Mol der Salze **7** und **8** durchgeführt. Die nach beschriebenen Verfahren erhaltene nitromethanische Lösung wird verschieden lang erhitzt, wonach das Produkt durch Konzentrieren auf ein Drittel des Ausgangsvolumens und Ausfällen mit Äther oder durch Ausfällen mit 300 ml Äther isoliert wird. Die Daten sind in Tab. 1 zusammengefaßt.