

sind 92% des theoretisch zu erwartenden Gewichtes. Das feste Reaktionsprodukt wurde gepulvert, mit 12 ml absoluten Äthanol aufgekocht, vom Ammoniumchlorid abfiltriert und zur Kristallisation in Eiswasser gestellt. Die erste Fraktion des so erhaltenen Kohlen-säurehydrochlorids wog 0,3 g; durch Einengen der Mutterlauge wurden weitere Fraktionen bis zu einem Gesamtgewicht von 0,8 g erhalten, Schmelzpunkte einzeln und im Gemisch 245°, Ausbeute 60% der Theorie.

$C_9H_{14}O_2NCl$ (203,7) Chlorbestimmung (argentometrisch):
Ber.: Cl 17,4%. Gef.: Cl 17,2%.

Der Mischschmelzpunkt mit authentischem Ekgonidinhydrochlorid vom $F_p = 245^\circ$ (Mikroschmelzpunkt) zeigte keine Depression.

1203. Werner Stühmer und Hans-Helmut Frey

Azyl-Derivate diastereomerer 1,3-Diphenyl-3-amino-propanole-(1)

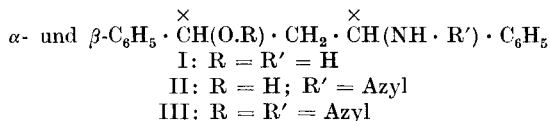
Aus dem Institut für Organ. Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 17. Oktober 1952)

Es wird die Herstellung von Azyl-Derivaten diastereomerer 1,3-Diphenyl-3-amino-propanole-(1) beschrieben und gezeigt, daß der N-Azetylrest der β -Verbindung des Aminoalkohols in saurer Lösung vom Stickstoff zum Sauerstoff und im alkalischen Medium vom Sauerstoff zum Stickstoff wandern kann, während bei der α -Verbindung des 1,3-Diphenyl-3-amino-propanols-(1) keine Azylwanderung festgestellt werden konnte.

Die Herstellung von Azyl-Derivaten des 1,3-Diphenyl-3-amino-propanols-(1) mit Essigsäureanhydrid ist bereits von G. H. Colemann und D. Craig¹⁾ versucht worden. Allerdings konnten keine kristallisierten Verbindungen erhalten werden, da mit einem Gemisch beider Diastereomeren (Schmp. 122–124°) gearbeitet wurde. Das reine α -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1) zeigt nämlich, wie wir feststellten²⁾, einen Schmp. von 127°, während das reine β -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1) bei 122° schmilzt.

Um die Konfiguration dieser Aminoalkohole, über die wir in Kürze berichten werden, aufzuklären, wurde von uns eine Reihe von Azyl-Derivaten hergestellt. Hierbei zeigte sich, daß die Umsetzung der α - und β -Verbindung des Aminoalkohols (I, $R = R' = H$) mit Benzoylchlorid nach Schotten-Baumann ausschließlich zu den N-Benzoylderivaten der α - und β -Verbindung des 1,3-Diphenyl-3-amino-propanols-(1) (II, $R = H$; $R' = C_6H_5 \cdot CO$) führt.



Da von den hergestellten Verbindungen kein Hydrochlorid zu erhalten war und ihre Oxydation mit $KMnO_4$ zum β -Benzoylamino- β -phenyl-propionphenon³⁾ (IV)

¹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 49, 2593 (1927).

²⁾ W. Stühmer und W. Heinrich, Chem. Ber. 84, 224 (1951); H. H. Frey, Dissert. Hannover 1952.

³⁾ A. McKenzie und F. Barrow, J. chem. Soc. 119, 69 (1921).

führte, wobei, sowohl von der α - als auch β -Verbindung des Aminoalkohols, das gleiche Keton erhalten wurde, ist die Benzoylierung der Aminogruppe der diastereomeren 1,3-Diphenyl-3-amino-propanole-(1) nachgewiesen.

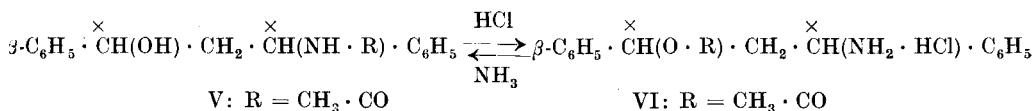


Behandelt man dagegen die auf diese Weise erhaltenen N-Benzoylderivate der Aminoalkohole (II, R = H; R' = C₆H₅ · CO) bzw. die primären Aminoalkohole (I, R = R' = H) in Pyridin mit Benzoylchlorid, so werden die entsprechenden Di-benzoylderivate der α - und β -Verbindung des Aminoalkohols (III, R = R' = C₆H₅ · CO) erhalten.

Auch bei der Azetylierung der 1,3-Diphenyl-3-amino-propanole-(1) erhält man verschiedene Azetylierungsprodukte. So führt z. B. die Umsetzung mit Azetylchlorid in Gegenwart von Pottasche, oder mit Hilfe von Essigsäureanhydrid in benzolischer Lösung, ausschließlich zu N-Azetylderivaten der α - und β -Verbindung des Aminoalkohols (II, R-H; R' = CH₃ · CO).

Verwendet man an Stelle von Benzol als Lösungsmittel Pyridin, so erhält man dagegen die entsprechenden Di-azetylderivate der Diastereomeren (III, R = R' = CH₃ · CO). Zu dem gleichen Ergebnis führt auch die Umsetzung der N-Azetyl-derivate der Aminoalkohole mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Natriumazetat.

Gleichzeitig konnte gezeigt werden, daß im sauren Medium die Azetylgruppe des β -1,3-Diphenyl-3-azetyl-amino-propanols-(1) (V, R = CH₃ · CO) vom Stickstoff zum Sauerstoff wandert, wobei ein in Wasser leicht lösliches Hydrochlorid der O-azetylierten Verbindung (VI, R = CH₃ · CO) erhalten wurde. Arbeitet man dagegen in ammoniakalischer Lösung, so findet umgekehrt eine Azylwanderung vom Sauerstoff zum Stickstoff statt.

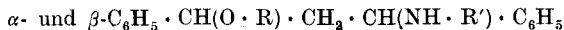


Behandelt man das Hydrochlorid der O-Azetylverbindung der β -Verbindung des Aminoalkohols (VI, R = CH₃ · CO) mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Pyridin, so entsteht ein ungleichsubstituiertes Azylierungsprodukt des Aminoalkohols, der identisch war mit dem durch Azetylieren der N-Benzoylverbindung (II, R = H; R' = C₆H₅ · CO) erhaltenen N-Benzoyl-O-azetyl- β -1,3-diphenyl-3-amino-propanol-(1) (III, R = CH₃ · CO; R' = C₆H₅ · CO) und verschieden war von dem ungleichsubstituierten Azylierungsprodukt, das entsteht, wenn man die N-Azetylverbindung der β -Verbindung in Pyridin benzoyliert (III, R = C₆H₅ · CO; R' = CH₃ · CO). Demnach findet in Pyridin keine Azylwanderung vom Sauerstoff zum Stickstoff statt.

Versuche, in analoger Weise auch bei der α -Verbindung eine Azylwanderung durchzuführen, verliefen ergebnislos. Die Azylwanderung ist auch bei der β -Ver-

bindung insofern eingeschränkt, indem nur der Azetylrest wandert, während eine Wanderung der Benzoylgruppe nicht beobachtet werden konnte.

Das Ergebnis unserer Arbeit zeigt folgende Tabelle.

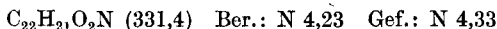


R	R'	α -Verb. Fp °C.	β -Verb. Fp °C.
H	C ₆ H ₅ · CO	158	172
C ₆ H ₅ · CO	C ₆ H ₅ · CO	194	191
H	CH ₃ · CO	159	187
CH ₃ · CO	CH ₃ · CO	135	110,5
CH ₃ · CO	C ₆ H ₅ · CO	163	112
C ₆ H ₅ · CO	CH ₃ · CO	111,5	145,5
CH ₃ · CO	H	—	195 (HCl-Salz)

Beschreibung der Versuche

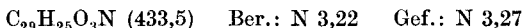
Azyl-Derivate diastereomerer 1,3-Diphenyl-3-amino-propanole-(1)

α -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) (II, R = H; R' = C₆H₅ · CO): 2 g α -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1) wurden in 10 ccm n-HCl gelöst und allmählich mit 4 ccm Benzoylchlorid und 10 ccm 20%iger Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Min. geschüttelt und mit 20 ccm Äther überschichtet. Nach 30 Min. Stehen wurde das α -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 158°; Ausb. 2,3 g. Da die Verbindung kein Hydrochlorid bildete und sich zum Keton, dem β -Benzoylamino- β -phenyl-propiofenon, oxydieren ließ, ist die N-Benzoylierung nachgewiesen.



β -Benzoylamino- β -phenyl-propiofenon (IV): 1,3 g α -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) wurden in 37 ccm Azeton gelöst und mit 2,4 g KMnO₄ versetzt. Die Suspension wurde 2 Tage stehen gelassen und wiederholt kurze Zeit am Rückflußkühler erhitzt, bis der größte Teil des KMnO₄ als Braunstein vorlag. Der Überschuß an KMnO₄ wurde dann durch Erhitzen mit Methanol in Braunstein überführt. Nach dem Abfiltrieren wurde die klare Lösung im Vakuum zur Trockene gedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 154°; Ausb. 1,1 g. Der Schmp. der Substanz war identisch mit dem Präparat, das nach den Angaben der Literatur⁴⁾ dargestellt worden war.

O-Benzoyl- α -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) (III, R = R' = C₆H₅ · CO): 1 g α -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1) wurde in 5 ccm Pyridin gelöst und mit 3 g Benzoylchlorid versetzt. Nach 24 Std. wurde die Lösung mit verd. Salzsäure versetzt und mit Äther überschichtet. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Der O-Benzoyl- α -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) zeigte den Schmp. 194°; Ausb. 0,9 g. Da die Substanz sich nicht zum Keton oxydieren ließ, ist die O- und N-Benzoylierung nachgewiesen.



0,1 g α -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) wurden in 1 ccm Pyridin gelöst und mit 0,1 ccm Benzoylchlorid versetzt. Die Mischung wurde 15 Min. auf dem Wasserbade erhitzt und nach dem Abkühlen mit verd. Salzsäure versetzt. Die ausgefallene Substanz zeigte nach dem Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 194° und gab mit der aus

⁴⁾ l. c. 3.

der α -Verbindung des primären Aminoalkohols erhaltenen Di-benzoylverbindung keine Schmp.-Erniedrigung.

α -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) (II, R = H; R' = CH₃ · CO): 5 g α -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1) wurden in 12 ccm Benzol heiß gelöst und die Lösung tropfenweise mit 2,8 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 1 Std. wurde der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Die erhaltene Verbindung bildete kein Hydrochlorid und zeigte nach dem Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 159°; Ausb. 5,75 g.

C₁₇H₁₉O₂N (269,3) Ber.: N 5,20 Gef.: N 5,23

1 g α -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1) wurde in 10 ccm Azeton gelöst und nach Zugabe von 0,36 g wasserfreier Pottasche tropfenweise mit 0,4 g Azetylchlorid versetzt. Auf Zusatz von Wasser fiel das Reaktionsprodukt aus. Es zeigte nach dem Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 158° und war identisch mit dem oben beschriebenen α -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1).

O-Azetyl- α -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) (III, R = R' = CH₃ · CO): 1 g α -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) wurden mit 3 ccm Essigsäureanhydrid und 0,3 g Natriumazetat 2 Std. auf dem Wasserbade erhitzt. Die Lösung wurde in Wasser gegossen und mit Sodalösung alkalisch gemacht, wodurch das zunächst ölig ausgefallene Reaktionsprodukt fest wurde. Das O-Azetyl- α -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) zeigte nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser den Schmp. 135°; Ausb. 0,8 g.

C₁₉H₂₁O₃N (311,4) Ber.: N 4,50 Gef.: N 4,48

O-Azetyl- α -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) (III, R = CH₃ · CO; R' = C₆H₅ · CO): 0,5 g α -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) wurden in 2 ccm Pyridin gelöst und mit 1 ccm Essigsäureanhydrid 3 Tage stehen gelassen. Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure fiel das Reaktionsprodukt ölig aus, das beim Anreiben fest wurde. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol zeigte das O-Azetyl- α -1,3-diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) den Schmp. 163°; Ausb. 0,45 g. Die Verbindung ist in Azeton leicht und in Wasser und Äther schwer löslich.

C₂₄H₂₃O₃N (373,4) Ber.: N 3,75 Gef.: N 4,10

O-Benzoyl- α -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) (III, R = C₆H₅ · CO; R' = CH₃ · CO): 2,7 g α -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) wurden in 5 ccm Pyridin gelöst und mit 2 g Benzoylchlorid versetzt und 2 Tage stehen gelassen. Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure wurde eine Substanz erhalten, die aus Methanol den Schmp. 111,5° zeigte.

C₂₄H₂₃O₄N (373,4) Ber.: N 3,75 Gef.: N 3,65

In analoger Weise wurden folgende Azyl-Derivate des β -1,3-Diphenyl-3-amino-propanols-(1) hergestellt:

β -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) (II, R = H; R' = C₆H₅ · CO): Aus β -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1) und Benzoylchlorid nach *Schotten-Baumann*; aus Methanol Schmp. 172°. Die Oxydation der Substanz mit KMnO₄ zum β -Benzoylamino- β -phenyl-propiophenon beweist die N-Benzoylierung.

C₂₂H₂₁O₂N (331,4) Ber.: N 4,23 Gef.: N 4,29

β -Benzoylamino- β -phenyl-propiophenon (IV): 1,3 g β -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) wurden mit 2,4 g KMnO₄ in 37 ccm Azeton unter den gleichen Bedingungen oxydiert, wie es bei der α -Verbindung durchgeführt wurde. Es wurden 1,05 g β -Benzoylamino- β -phenyl-propiophenon vom Schmp. 154° (aus Methanol) erhalten, die mit dem Aminoketon, das aus der α -Verbindung erhalten wurde, keine Schmp.-Erniedrigung zeigten.

O-Benzoyl- β -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) (III, $R = R' = C_6H_5 \cdot CO$): Aus β -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1) oder β -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) in Pyridin mit Benzoylchlorid; aus Methanol Schmp. 191°.

$C_{29}H_{25}O_3N$ (433,5) Ber.: N 3,22 Gef.: N 3,67

β -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) (II, $R = H$; $R' = CH_3 \cdot CO$): In Benzol aus β -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1) und Essigsäureanhydrid oder in Azeton mit Azetylchlorid in Ggw. von Pottasche; aus Methanol Schmp. 187°.

$C_{17}H_{19}O_2N$ (269,3) Ber.: C 75,80 H 7,10 N 5,20
Gef.: » 75,39 » 7,19 » 5,17

O-Azetyl- β -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) (III, $R = R' = CH_3 \cdot CO$): Aus β -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) und Essigsäureanhydrid in Ggw. von Natriumazetat, Schmp. 110,5° (aus Benzol/Methanol).

$C_{19}H_{21}O_3N$ (311,4) Ber.: N 4,50 Gef.: N 4,77

O-Azetyl- β -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) (III, $R = CH_3 \cdot CO$; $R' = C_6H_5 \cdot CO$): Aus β -1,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) und Essigsäureanhydrid in Pyridin; aus Methanol/Wasser Schmp. 112°.

$C_{24}H_{23}O_3N$ (373,4) Ber.: N 3,75 Gef.: N 3,72

O-Benzoyl- β -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) (III, $R = C_6H_5 \cdot CO$; $R' = CH_3 \cdot CO$): Aus β -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) und Benzoylchlorid in Pyridin; aus Methanol Schmp. 145,5°.

$C_{24}H_{23}O_3N$ (373,4) Ber.: N 3,75 Gef.: N 3,82

O-Azetyl- β -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1)-hydrochlorid (VI, $R = CH_3 \cdot CO$): 5 g β -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1) wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und unter Kühlung trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach Zusatz von 15 ccm Azetylchlorid wurde die Lösung 3 Tage stehen gelassen. Anschließend wurde im Vakuum zur Trockene gedampft. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Essigester zeigte das Hydrochlorid des O-Azetyl- β -1,3-Diphenyl-3-amino-propanols-(1) den Schmp. 192°; Ausb. 2,1 g. Nach dem Umkristallisieren aus absol. Propanol stieg der Schmp. auf 195°. Das Hydrochlorid zeigte eine positive Beilsteinprobe, war in Wasser leicht löslich und gab mit dem β -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) eine starke Schmp.-Erniedrigung.

$C_{17}H_{19}O_2N \cdot HCl$ (305,8) Ber.: N 4,58 Gef.: 4,95

4 g β -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) wurden in 75 ccm Methanol gelöst und nach dem Versetzen mit 6 ccm 3,75n-HCl 3 Tage stehen gelassen. Es wurde dann im Vakuum zur Trockene gedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Nach dem Abfiltrieren vom Ungelösten (1,5 g) wurde die wäßrige Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Propanol/Äther umkristallisiert und zeigte mit dem oben beschriebenen O-Azetyl- β -1,3-diphenyl-3-amino-propanol-(1)-hydrochlorid keine Schmp.-Erniedrigung; Ausb. 1,45 g.

0,3 g O-Azetyl- β -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1)-hydrochlorid vom Schmp. 195° wurden in 8 ccm Wasser gelöst und mit Ammoniakwasser versetzt. Es fiel ein öliges Niederschlag aus, der beim Anreiben schnell kristallisierte, Schmp. 187° (aus Methanol); Ausb. 0,29 g. Die Verbindung zeigte mit dem β -1,3-Diphenyl-3-azetylamino-propanol-(1) (II, $R = H$; $R' = CH_3 \cdot CO$) keine Schmp.-Erniedrigung.

0,5 g O-Azetyl- β -1,3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1)-hydrochlorid vom Schmp. 195° wurden in 3 ccm Pyridin gelöst und mit 1 ccm Benzoylchlorid versetzt. Nach 24 Std. wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und der ausgefallene Niederschlag aus Methanol/Wasser umkristallisiert, Schmp. 111°. Der Misch-Schmp. mit dem oben beschriebenen O-Azetyl- β -1,3-diphenyl-3-benzoylamino-propanol-(1) gab keine Schmp.-Erniedrigung.