

aktiver Sauerstoff mehr nachweisen, so daß tiefgreifende Zersetzung eingetreten sein muß. Auch die Methylierung bei p_H 7–8 nach Hock⁶⁾ mit Dimethylsulfat führte lediglich zu komplizierten Zersetzungsprodukten.

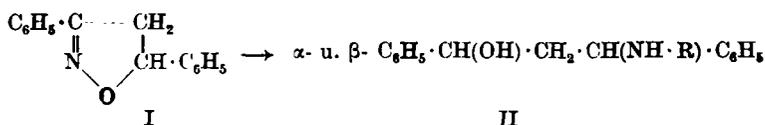
Bei der Reaktion mit Bleitetraacetat in Benzollösung trat stürmische Gasentwicklung ein. Das Gas wurde mit Kohlendioxyd in ein Azotometer gespült und analysiert. Es bestand aus 34.4% Sauerstoff und 65.6% Stickstoff. Allerdings betrug die gesamte Gasmenge nur 61% derjenigen, die zu erwarten gewesen wäre, wenn sich $\frac{1}{2}$ Mol. Sauerstoff und 1 Mol. Stickstoff entwickelt hätte. Offenbar finden auch hier noch andere Zersetzungsreaktionen nebenher statt.

33. Werner Stühmer und Werner Heinrich: Diastereomere 3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1) und ihre *N*-Monoalkyl-Derivate

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover]
(Eingegangen am 9. Oktober 1950)

Es wird die Darstellung der diastereomeren 3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1) und ihrer *N*-Monoalkyl-Derivate sowie die Umwandlung der *N*-Monosubstitutionsprodukte des α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanols-(1) in die der β -Verbindung beschrieben.

Nach F. Henrich¹⁾ erhält man bei der Reduktion des 3.5-Diphenyl-isoxazolins (I)²⁾ mit Natrium das 1.3-Diphenyl-propylamin-(1). Es wurde nun beobachtet, daß bei Abänderung der Reaktionsbedingungen die reduktive Aufspaltung des 3.5-Diphenyl-isoxazolins (I) zu einem Gemisch der beiden diastereomeren 3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1) (II, R=H) vom Schmp. 105–108° führt, wobei die Reduktion mit Natriumamalgam wesentlich bessere Ausbeuten als die katalytische Hydrierung liefert. Das höher schmelzende 3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1)³⁾ vom Schmp. 124–125°, welches als α -Verbindung bezeichnet werden soll, wurde hierbei in größerer Menge als das β -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) vom Schmp. 118–119° isoliert.



Die Trennung der Diastereomeren gelang durch Umsetzung mit Benzaldehyd, wobei nur die α -Verbindung eine schwerlösliche Schiffsche Base bildet, und mit Acetessigester, der mit der β -Verbindung ein schwerlösliches Kondensationsprodukt liefert.

Bei der katalytischen Hydrierung des α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanols-(1) (II, R=H) in Gegenwart von Carbonylverbindungen nach A. Skita⁴⁾ wurde eine Reihe von *N*-Substitutionsprodukten (II, R=Alkyl) erhalten.

⁶⁾ H. Hock u. S. Lang, B. 75, 311 [1942].

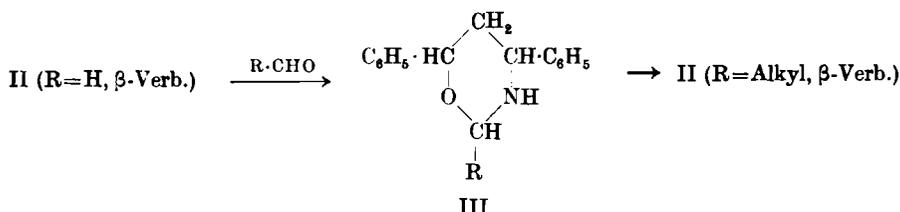
¹⁾ A. 351, 179 [1907].

²⁾ A. Claus, Journ. prakt. Chem. [2] 54, 408 [1896]; H. Rupe u. F. Schneider, B. 28, 965 [1895].

³⁾ G. H. Colemann u. D. Craig, Journ. Amer. chem. Soc. 49, 2593 [1927].

⁴⁾ B. 62, 1142 [1929], 63, 34 [1930].

Versuche, in analoger Weise die β -Verbindung zu alkylieren, führten zur Bildung von Tetrahydrooxazinen (III, R=Alkyl)⁵⁾, die durch katalytisch erregten Wasserstoff nicht angegriffen werden. Erst beim Behandeln der Tetrahydrooxazine mit Natriumamalgam konnten die *N*-Monosubstitutionsprodukte des β -3-Amino-1.3-diphenyl-propanols-(1) (II, R=Alkyl) erhalten werden. Auch aus der α -Verbindung können mit Carbonylverbindungen Tetrahydrooxazine erhalten werden, die jedoch sehr labil sind.



Durch Behandeln mit Phosphorpentachlorid⁶⁾ und anschließende Hydrolyse durch Erhitzen mit Wasser auf 120° lassen sich die *N*-Substitutionsprodukte des α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanols-(1) in die der β -Verbindung umwandeln, aber nicht umgekehrt.

Beschreibung der Versuche

A) Diastereomere 3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1) (II, R=H) aus 3.5-Diphenyl-isoxazolin (I)

I.) Reduktive Aufspaltung mit Natriumamalgam

Gemisch der 3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1) (II, R=H): 11.5 g 3.5-Diphenyl-isoxazolin wurden in 300 ccm Methanol gelöst. Im Laufe einer Stde. wurden unter Rühren bei Zimmertemperatur 300 g 3-proz. Natriumamalgam eingetragen; nach 15 Min. wurden 15 ccm Wasser zugesetzt. Als alles Amalgam eingetragen war, wurden nochmals 15 ccm Wasser zugegeben und 4 Stdn. gerührt. Nach dem Abgießen vom Quecksilber und Filtrieren, wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und das Methanol i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde in 1 l Wasser gelöst, die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt und die wäßr. Schicht abgetrennt. Aus der so erhaltenen Lösung der Hydrochloride der beiden diastereomeren 3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1) wurden diese mit Ammoniakwasser gefällt. Das Gemisch zeigte nach dem Umkristallisieren aus Ligroin den Schmp. 105–108°; Ausb. 10 g.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ON}$ (227.3) Ber. C 79.26 H 7.50 N 6.16 Gef. C 79.32 H 7.41 N 6.47

α -3-Benzalamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}:\text{N}$ statt $\text{NH}\cdot\text{R}$): 23 g des Gemisches der 3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1) vom Schmp. 105 bis 108° wurden in 125 ccm Methanol gelöst und mit 15 g frisch dest. Benzaldehyd versetzt. Das allmählich ausfallende α -3-Benzalamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) zeigte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol einen scharfen Schmp. von 124°; Ausb. 12 g.

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ON}$ (315.4) Ber. N 4.44 Gef. N 4.61

α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, R=H): 12 g α -3-Benzalamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) wurden durch Erwärmen in 20 ccm konz. Salzsäure und 500 ccm Wasser verseift. Nach dem Abtrennen des Benzaldehyds durch Ausschütteln

⁵⁾ M. Kohn, Monatsb. Chem. 25, 827 u. 851 [1904], 28, 428 u. 467 [1907]; H. Rolfs, B. 53, 2205 [1920], 49, 250 [1916]. ⁶⁾ H. Emde, Helv. chim. Acta 12, 387 [1929].

mit Äther wurde das α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) mit Ammoniakwasser gefällt. Nach dem Umlösen aus Ligroin zeigte die Verbindung den Schmp. 124–125°; Ausb. 8 g.

$C_{15}H_{17}ON$ (227.3) Ber. C 79.26 H 7.50 N 6.16 Gef. C 79.15 H 7.31 N 6.46

Hydrochlorid: aus Alkohol + Äther Schmp. 145–146°.

$C_{15}H_{17}ON \cdot HCl$ (263.8) Ber. C 68.29 H 6.89 N 5.31 Gef. C 68.74 H 7.10 N 5.65

Pikrat: aus Methanol Schmp. 207–208°.

$C_{15}H_{17}ON \cdot C_6H_3O_7N_3$ (456.4) Ber. C 55.26 H 4.41 N 12.28

Gef. C 55.45 H 4.34 N 12.47

β -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, R=H). a): 93 g eines Gemisches der diastereomeren 3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1) wurden in 250 ccm Methanol heiß gelöst und mit 66 g frisch dest. Benzaldehyd versetzt. Nach 3 Tagen wurde der ausgefallene Niederschlag von α -3-Benzalamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) abfiltriert. Zu den Mutterlaugen wurden weitere 3 g frisch dest. Benzaldehyd zugesetzt. Nach 8 Tagen war noch etwas α -Benzalverbindung auskristallisiert. Die Mutterlaugen wurden mit 40 ccm konz. Salzsäure angesäuert, kurz aufgeköcht und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mit 500 ccm heißem Wasser versetzt, der Benzaldehyd abgetrennt und die wäbr. Lösung mit 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abtrennen des Chloroforms wurde die wäbr. Lösung mit Ammoniakwasser alkalisch gemacht. Es fielen 31.5 g an β -Verbindung angereicherte Base aus, die nach dem Umkristallisieren aus 100 ccm Methanol nach 24 Stdn. den Schmp. 112–116° zeigte; Ausb. 15.5 g. Falls der Schmp. des noch etwas α -Verbindung enthaltenden Basengemisches unter 112° liegt, wird besser nach b) gearbeitet.

17.5 g der Base wurden in 28.5 ccm Methanol heiß gelöst und zu der heißen Lösung 9.5 ccm Wasser von 65° gegeben. Die klare Lösung wurde in einem Dewargefäß erkalten gelassen. Nach 24 Stdn. waren 16.2 g Base vom Schmp. 113.5–118° auskristallisiert. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol wurde reines β -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) vom Schmp. 118–119° erhalten; Ausb. 12 g.

$C_{15}H_{17}ON$ (227.3) Ber. C 79.26 H 7.50 N 6.16 Gef. C 79.12 H 7.39 N 6.46

b): 3.1 g eines Gemisches von diastereomeren 3-Amino-1.3-diphenyl-propanolen-(1) vom Schmp. 104–113° wurden in 27 ccm Methanol gelöst und mit 2.6 g Acetessigester versetzt. Nach 2 Tagen kristallisierte ein Kondensationsprodukt vom Schmp. 161–163° aus.

$C_{22}H_{25}O_3N$ (339.4) Ber. C 74.31 H 7.42 N 4.12 Gef. C 74.19 H 7.35 N 4.40

Nach dem Verseifen mit verd. Salzsäure wurde das β -1.3-Diphenyl-3-amino-propanol-(1) mit Ammoniakwasser ausgefällt. Es zeigte nach dem Umlösen aus Ligroin den Schmp. 118–119° und mit dem nach I, 4a dargestellten Präparat keine Schmp.-Erniedrigung; Ausb. 1 g.

Hydrochlorid: aus Methanol + Äther Schmp. 157–160°.

$C_{15}H_{17}ON \cdot HCl$ (263.7) Ber. C 68.31 H 6.87 N 5.31 Gef. C 68.66 H 6.68 N 5.36.

Pikrat: aus Methanol Schmp. 121–122°.

$C_{15}H_{17}ON \cdot C_6H_3O_7N_3$ (456.4) Ber. C 55.26 H 4.41 N 12.28

Gef. C 55.19 H 4.27 N 12.57

II.) Reduktive Aufspaltung mit katalytisch erregtem Wasserstoff

α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, R=H): 7 g 3.5-Diphenyl-isoxazolin wurden in 300 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 14 ccm konz. Salzsäure i. Ggw. von 10 g Platin-Bariumsulfat-Katalysator (1 g Pt) bei Zimmertemp. und 3.4 atü hydriert. Nach Aufnahme der ber. Wasserstoffmenge wurde vom Katalysator filtriert und die Lösung i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde in 500 ccm Wasser gelöst und die wäbr. Lösung nach dem Ausschütteln mit Chloroform mit Ammoniakwasser alkalisch gemacht. Der Schmelzpunkt der ausgefallenen Base betrug nach dem Umlösen aus Ligroin 100–104°; Ausb. 2 g.

6 g dieser Substanz wurden in 15 ccm Methanol gelöst und mit 4 g frisch dest. Benzaldehyd versetzt. Das nach 3 Tagen auskristallisierende α -3-Benzalamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) zeigte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmp. und

Misch-Schmp. mit dem nach I dargestellten Präparat 124°; Ausb. 1 g. Durch Verseifen mit verd. Salzsäure wurde aus Ligroin das α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) vom Schmp. 124–125° erhalten. Keine Schmp.-Erniedrigung mit dem nach I dargestellten Präparat.

α -3-Cinnamalamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, $C_6H_5 \cdot CH:CH:CH:N$ statt $NH \cdot R$): Darstellung analog I aus α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) und Zimtaldehyd. Aus Alkohol Schmp. 162–163°; Ausb. 7 g.

$C_{24}H_{23}ON$ (341.4) Ber. C 84.42 H 6.79 N 4.10 Gef. C 84.32 H 7.05 N 4.28

B) *N*-Monosubstituierte α - und β -3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1)

α -3-Äthylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, $R=C_2H_5$): 23 g α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) wurden in 300 ccm Methanol gelöst, mit 9 g Acetaldehyd versetzt und bei Zimmertemperatur und 3.4 atü i. Ggw. von 10 g Platin-Bariumsulfat-Katalysator (1 g Pt) hydriert. Nach Aufnahme der ber. Wasserstoffmenge von 2.4 l wurde vom Katalysator filtriert und nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure die Lösung i. Vak. eingengt. Die Base wurde aus der wäßr. Lösung des so erhaltenen Hydrochlorides kalt mit Ammoniakwasser gefällt. Aus Ligroin umkristallisiert, zeigte sie den Schmp. 92–93°; Ausb. 16 g.

$C_{17}H_{21}ON$ (255.3) Ber. C 79.97 H 8.29 N 5.49 Gef. C 80.21 H 8.15 N 5.57

Hydrochlorid: aus Alkohol + Äther Schmp. 140–142°.

$C_{17}H_{21}ON \cdot HCl$ (291.8) Ber. C 69.96 H 7.60 N 4.80 Gef. C 69.81 H 7.86 N 4.98

In analoger Weise wurden folgende am Stickstoff substituierten α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1) hergestellt:

α -3-Isobutylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, $R=C_4H_9$): Aus α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) und Isobutyraldehyd; aus Ligroin Schmp. 81–83°.

$C_{19}H_{25}ON$ (283.4) Ber. C 80.51 H 8.89 N 4.94 Gef. C 80.31 H 8.61 N 5.18

Hydrochlorid: aus Methanol + Äther Schmp. 205–207°.

$C_{19}H_{25}ON \cdot HCl$ (319.8) Ber. C 71.07 H 8.19 N 4.38 Gef. C 71.34 H 8.15 N 4.37

α -3-Isopropylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, $R=C_3H_7$) aus α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) und Aceton; aus Ligroin Schmp. 96–97°.

$C_{16}H_{23}ON$ (269.4) Ber. C 80.24 H 8.61 N 5.20 Gef. C 80.24 H 8.73 N 5.49

Hydrochlorid: aus Methanol + Äther Schmp. 181–182°.

$C_{16}H_{23}ON \cdot HCl$ (305.8) Ber. C 70.79 H 7.91 N 4.58 Gef. C 70.93 H 7.75 N 4.84

α -3-Cyclohexylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, $R=C_6H_{11}$): Aus α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) und Cyclohexanon; aus Ligroin Schmp. 122 bis 124°.

$C_{21}H_{27}ON$ (309.4) Ber. C 81.52 H 8.80 N 4.52 Gef. C 81.55 H 8.55 N 4.58

Hydrochlorid: aus Alkohol + Äther Schmp. 206–207°.

$C_{21}H_{27}ON \cdot HCl$ (345.9) Ber. C 72.91 H 8.16 N 4.05 Gef. C 72.84 H 8.31 N 4.20

α -3-Benzylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, $R=CH_2 \cdot C_6H_5$): Aus α -3-Benzylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1); aus Ligroin Schmp. 112–113°.

$C_{22}H_{23}ON$ (317.4) Ber. C 83.25 H 7.30 N 4.41 Gef. C 83.19 H 7.50 N 4.42

Hydrochlorid: aus Methanol + Äther Schmp. 178–179°.

$C_{22}H_{23}ON \cdot HCl$ (353.9) Ber. C 74.66 H 6.84 N 3.96 Gef. C 74.56 H 7.00 N 4.25

α -2-Isopropyl-4.6-diphenyl-tetrahydrooxazin (III, $R=C_3H_7$): 1 g α -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) wurden in 20 ccm Isobutyraldehyd durch Erwärmen gelöst und 24 Stdn. stehen gelassen. Nach dem Ansäuern mit wasserfreier methanol. Salzsäure wurde die Lösung i. Vak. eingengt. Das Hydrochlorid des α -2-Isopropyl-4.6-diphenyl-tetrahydrooxazins zeigte nach dem Umkristallisieren aus absol. Alkohol + Äther den Schmp. 150–152°; Ausb. 0.5 g. Die Verbindung hydrolysiert leicht in die Komponenten.

$C_{19}H_{23}ON \cdot HCl$ (317.8) Ber. C 71.80 H 7.61 N 4.41 Gef. C 72.12 H 7.90 N 4.72

In analoger Weise wurde das β -2-Isopropyl-4.6-diphenyl-tetrahydrooxazin (III, R=C₃H₇) aus β -3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1) und Isobutyraldehyd dargestellt.

Hydrochlorid: aus absol. Alkohol + Äther Schmp. 171–173°.

C₁₉H₂₃ON · HCl (317.8) Ber. C 71.80 H 7.61 N 4.41 Gef. C 71.66 H 7.39 N 4.77

β -3-Isobutylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, R=C₄H₉): 3 g β -2-Isopropyl-4.6-diphenyl-tetrahydrooxazin wurden in 75 ccm Methanol gelöst. Im Verlauf einer Stde. wurden 50 g 3-proz. Natriumamalgam in die Lösung eingetragen. Nach 24 Stdn. war alles Amalgam zersetzt. Es wurde vom Quecksilber abgessen, filtriert, mit 7 ccm konz. Salzsäure angesäuert und die Lösung i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde einmal aus 100 ccm Wasser und einmal aus Alkohol + Äther umgelöst.

Hydrochlorid: Schmp. 196–197°; Ausb. 1 g.

C₁₉H₂₅ON · HCl (319.8) Ber. C 71.07 H 8.19 N 4.38 Gef. C 71.17 H 7.96 N 4.42

Pikrat: aus Wasser Schmp. 145–146°.

C₁₉H₂₅ON · C₆H₃O₇N₃ (512.5) Ber. C 58.59 H 5.51 N 10.93
Gef. C 58.40 H 5.31 N 10.91

β -3-Benzylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, R=CH₂ · C₆H₅): Wurde dargestellt aus β -2.4.6-Triphenyl-tetrahydrooxazin vom Schmp. 133–134° (aus absol. Alkohol + Äther) mittels Natriumamalgams; aus Ligroin Schmp. 80–82°.

C₂₂H₂₃ON (317.4) Ber. C 83.24 H 7.30 N 4.41 Gef. C 82.94 H 7.26 N 4.52

C) Umlagerungsversuche

1-Chlor-3-isobutylamino-1.3-diphenyl-propan: In eine Suspension von 10 g Phosphorpentachlorid in 10 ccm Chloroform wurden allmählich 10 g α -3-Isobutylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1)-hydrochlorid eingetragen. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurden noch 4 ccm Chloroform und 1 g Phosphorpentachlorid zugesetzt. Die klare Lösung wurde in 250 ccm Äther gegossen, wobei das Hydrochlorid des 1-Chlor-3-isobutylamino-1.3-diphenyl-propans ausfiel. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol + Äther zeigte es den Schmp. 187.5–189° (Zers.); Ausb. 7 g.

C₁₉H₂₄NCl · HCl (338.3) Ber. C 67.45 H 7.45 N 4.14 Gef. C 67.45 H 7.56 N 4.24

In analoger Weise wurde auch das β -3-Isobutylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1)-hydrochlorid chloriert. Das Chlorierungsprodukt zeigte den Schmp. 187.5–189° und gab mit dem der oben beschriebenen α -Verbindung keine Schmp.-Erniedrigung.

β -3-Isobutylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, R=C₄H₉): 6 g 1-Chlor-3-isobutylamino-1.3-diphenyl-propan-hydrochlorid wurden in 150 ccm Wasser suspendiert und im Bombenrohr 7 Stdn. auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die stark sauer reagierende Lösung von einem nicht basischen öligen Rückstand abgossen, mit Ammoniakwasser alkalisch gemacht und die ausfallende Base in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat wurde durch Einleiten von Salzsäure ein Hydrochlorid vom Schmp. 196–197° (aus Alkohol + Äther) erhalten, das identisch war mit dem Hydrochlorid des β -3-Isobutylamino-1.3-diphenyl-propans-(1); Ausb. 1.6 g.

β -3-Cyclohexylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (II, R=C₆H₁₁) wurde, wie bei der α -Isobutylamino-Verbindung beschrieben, in das 1-Chlor-3-cyclohexylamino-1.3-diphenyl-propan-hydrochlorid vom Schmp. 201–203° umgewandelt und dieses mit Wasser bei 120° unter Druck verseift.

Nach dem Umlösen aus Ligroin zeigte das Verseifungsprodukt den Schmp. 123–125° des β -3-Cyclohexylamino-1.3-diphenyl-propans-(1), von welchem ausgegangen worden war.

C₂₁H₂₇ON (309.4) Ber. C 81.52 H 8.80 N 4.52 Gef. C 81.38 H 8.55 N 4.63

Hydrochlorid: aus Alkohol + Äther Schmp. 238–240°.

C₂₁H₂₇ON · HCl (345.9) Ber. C 72.91 H 8.16 N 4.05 Gef. C 73.25 H 8.32 N 4.22