

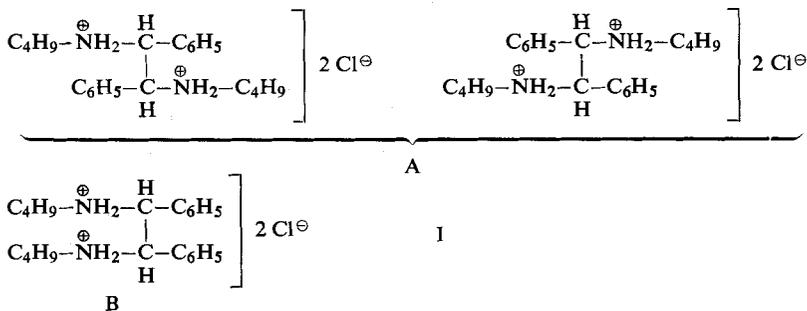
HELMUT SCHÖNENBERGER

Die Trennung von *N,N'*-Dibutyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin-dihydrochlorid in seine Meso- und Racemform durch Craig-Verteilung

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 30. Januar 1958)

Das Verteilungsverfahren nach L. C. CRAIG erlaubt auch die Auftrennung von *Stereoisomere*ngemischen. Am Beispiel des *N,N'*-Dibutyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin-dihydrochlorids wird zunächst die Trennung in Meso- und Racemform gezeigt.

Bei der Umsetzung von Alkylmagnesiumhalogeniden mit Benzyliden-alkylaminen entstehen neben den normalen Additionsprodukten, 1-Phenyl-1-alkylamino-alkanen, in unterschiedlicher Menge Verbindungen vom Typ der *N,N'*-Dialkyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamine¹⁾. Derartige substituierte Äthylendiamine bilden sich auch bei der Reaktion von Benzyliden-alkylaminen mit Aluminiumamalgam in guter Ausbeute²⁾. Weiterhin gelingt ihre Darstellung durch Einwirkung von Magnesium/Magnesiumjodid-Mischungen auf Benzyliden-alkylamine³⁾. Bei den Versuchen mit Benzyliden-butylamin erhielten wir sowohl bei den Grignard-Umsetzungen als auch bei den beiden anderen Verfahren ölige Produkte, die als Hydrochloride zwar keinen exakten Schmelzpunkt (185–220°) zeigten, deren Elementaranalyse jedoch dem *N,N'*-Dibutyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin-dihydrochlorid (I) entsprach.



Das Ziel dieser Arbeit ist, diesen anscheinend noch uneinheitlichen Stoff mit Hilfe der CRAIG-Verteilung⁴⁾ in seine Komponenten aufzutrennen. Die Durchführung eines 24fachen CRAIG-Grundprozesses mit dem bei 185–220° schmelzenden *N,N'*-Dibutyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin-dihydrochlorid im Lösungsmittelsystem 2-proz.

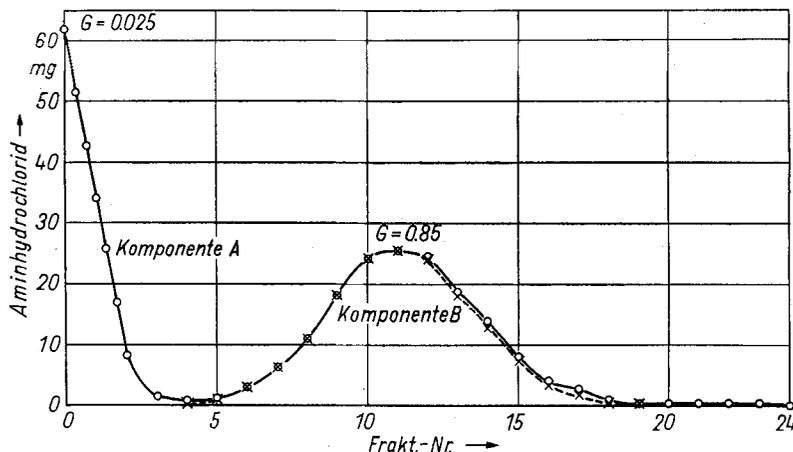
1) H. THIES und H. SCHÖNENBERGER, Chem. Ber. **89**, 1918 [1956]; H. THIES und H. SCHÖNENBERGER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **289/61**, 408 [1956].

2) O. ANSELMINO, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 623 [1908].

3) H. THIES, H. SCHÖNENBERGER und K. H. BAUER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges., im Druck [1958].

4) Zur Methodik der CRAIG-Verteilung siehe E. HECKER, Verteilungsverfahren im Laboratorium, Verlag Chemie, Weinheim 1955.

wäßr. Salzsäure/Methanol/Chloroform (28:12:40 Vol.-Tle.) beim Volumenverhältnis der Phasen $V = 1.6$ ergibt, wie die Abbild. zeigt, tatsächlich eine Auftrennung dieses



Trennung von 285 mg *N,N'*-Dibutyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin-dihydrochlorid in die Komponenten A ($G \approx 0.025$) und B ($G = 0.85$) im Lösungsmittelsystem 2-proz. wäßr. Salzsäure/Methanol/Chloroform (28:12:40 Vol.-Tle.), Vol.-Verh. der Phasen $V = 1.6$, Temp. 20°. Methode: CRAIG-Grundprozeß mit 24 Verteilungsschritten. Experimentelle Kurve $\circ - \circ - \circ$, berechnete Kurve $\times - - - \times$

Stoffes in zwei Komponenten A und B. Dabei wird die Hauptmasse von A im Element 0 der Verteilungsbatterie gefunden. Die Gesamtausbeute an A beträgt 106 mg (38.5% d. Th.). A besitzt die sehr kleine Verteilungszahl $G \approx 0.025$. Die Verbindung schmilzt im Gegensatz zum Ausgangsprodukt einheitlich bei 174–176°. Die zugehörige Base ist wie das Ausgangsprodukt ein Öl. Nach der Elementaranalyse kommt der Komponente A die Konstitution I zu.

Die Komponente B wird in den Verteilungselementen 5 bis 17 in einer Menge von 168 mg (61.5% d. Th.) gefunden. Das Maximum der Verteilungskurve liegt bei Element 11. Aus diesem Maximum berechnet sich für B die Verteilungszahl $G = 0.85$. Wie die Abbild. zeigt, stimmt die für B berechnete Verteilungskurve gut mit der experimentell gefundenen überein. B schmilzt bei 216–218°. Die zugehörige Base ist im Gegensatz zu Produkt A fest und schmilzt bei 40°. Die Mikroelementaranalyse der Komponente B trifft ebenfalls auf die Konstitution I zu.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß das eingesetzte *N,N'*-Dibutyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin-dihydrochlorid (I) vom Schmp. 185–220° ein Stereoisomeren-gemisch darstellt, das durch das angewandte Lösungsmittelsystem in *Meso*- und *Racem*-Form getrennt wird. Dabei sehen wir die Komponente A als *Racem*- und Komponente B als *Meso*-Form an. Diese Anschauung wird durch die physikalischen Daten einiger stereoisomerer α,α' -Diphenyl-äthylendiamine gestützt. Bei diesem Verbindungstyp liegen die Schmelzpunkte der racem. Formen tiefer als die der entsprechenden Mesoformen⁵⁾. Auch bei den Hydrobenzoinen schmilzt bekanntlich

⁵⁾ W. STÜHMER und G. MESSWARB, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 286/58, 221 [1953].

das Racemat gegenüber der Mesoverbindung um 14.5° niedriger⁶⁾. Die Berechtigung des Vergleichs ergibt sich aus der strukturellen Ähnlichkeit beider Verbindungstypen, die sich nur dadurch unterscheiden, daß das beiden Verbindungen eigene Grundskelett α, α' -Diphenyl-äthan im einen Fall Hydroxy- und im anderen Fall substituierte Aminogruppen trägt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. E. BAMANN, dem Direktor des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, sowie Herrn Professor Dr. H. THIES für die Förderung meiner Untersuchungen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Für die Durchführung der Mikroelementaranalysen bin ich der mikroanalytischen Abteilung der Fa. KNOLL AG., Chemische Fabriken, Ludwigshafen a. Rh., zu besonderem Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Herstellung des Stereoisomerenmischs ist bereits beschrieben¹⁾. Bei den analytischen Trennungsversuchen wurde I in Mengen von etwa 250 mg für einen 24stufigen CRAIG-Grundprozeß eingesetzt. Als Gerät gelangte eine Verteilungsbatterie nach E. HECKER mit einem Fassungsvermögen von 10 ccm Unterphase zur Anwendung⁴⁾. Aus den in den einzelnen Elementen enthaltenen Aminhydrochlorid-Anteilen setzten wir durch Schütteln mit Lauge und Chloroform die Base frei. Nach Waschen der Chloroformlösung mit Wasser bestimmten wir dann die jeweilige Aminmenge durch Titration mit $n/100$ *p*-Toluolsulfonsäure-Chloroformlösung gegen Dimethylaminoazobenzol als Indikator. Dieses Verfahren verwendeten bereits R. DIETZEL und W. PAUL⁷⁾ zur aminometrischen Bestimmung von Alkaloiden. Die bei diesen Versuchen erzielten Ergebnisse wurden durch gravimetrische Parallelbestimmungen überprüft. Beide Versuchsreihen zeigten gute Übereinstimmung. Die gravimetrische Bestimmung selbst erfolgte durch Schütteln der entnommenen Gemische mit Alkalilauge und Chloroform, Waschen der Chloroformphase mit Wasser, Versetzen mit chlorwasserstoffgesättigtem Äther, Abdunsten der Lösungsmittel und Wägen der Aminhydrochlorid-Rückstände.

Für die präparative Isolierung der Komponenten A und B verwendeten wir eine Verteilungsbatterie nach E. HECKER mit einem Fassungsvermögen von 50 ccm Unterphase. Aus dem Inhalt der Elemente 0 bis 3 bzw. 5 bis 17 wurden die Hydrochloride der Komponenten A und B isoliert.

Komponente A: Schmp. $174-176^\circ$ (aus Dioxan).

$C_{22}H_{32}N_2 \cdot 2HCl$ (397.4) Ber. C 66.48 H 8.62 N 7.05 Cl 17.85
Gef. C 66.31 H 8.69 N 6.83 Cl 17.83

Komponente B: Schmp. $216-218^\circ$ (aus Methanol).

$C_{22}H_{32}N_2 \cdot 2HCl$ (397.4) Ber. Cl 17.85 Gef. Cl 17.81

⁶⁾ G. WITTIG, Stereochemie, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1930, S. 45.

⁷⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 273/45, 507 [1935].