

## GÜNTHER DREFAHL und HANS-HEINRICH HÖRHOLD

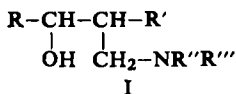
Aminoalkohole, XV<sup>1)</sup>

## Stereoselektive Darstellung und konfigurative Zuordnung der diastereomeren DL-3-Amino-1.2-diphenyl-propanole-(1) (zum Mechanismus der Ringschlußreaktion von Aminoalkoholen mit Benzimidssäureester)

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena  
(Eingegangen am 20. Oktober 1960)

3-Amino-1.2-diphenyl-propanon-(1) wird durch Reduktion mit Natriumborhydrid in DL-*erythro*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1) übergeführt; dessen *N*-Acetylderivat lagert sich beim Kochen mit alkoholischer Salzsäure zum diastereomeren Aminoalkohol um. Die konfigurative Zuordnung stützt sich auf die IR-Spektren und auf Ringschlußreaktionen, die zu den 2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4*H*-1.3-oxazinen führen. — Als Zwischenstufen zur Bildung von substituierten 2-Phenyl-5.6-dihydro-4*H*-1.3-oxazinen bzw. substituierten 2-Phenyl- $\Delta^2$ -oxazolinolen aus Aminoalkoholen und Benzimidssäureester wurden die entsprechenden Amidine erkannt. Es wird ein Mechanismus diskutiert, der diese Zwischenstufe berücksichtigt.

## 1.3-Aminoalkohole vom Typ I



- z. B. Ia: R = R' = R'' = R''' = CH<sub>3</sub><sup>2)</sup>  
 Ib: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = R'' = R''' = CH<sub>3</sub><sup>3)</sup>  
 Ic: R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = R'' = R''' = CH<sub>3</sub><sup>4)</sup>  
 Id: R = R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'' = R''' = CH<sub>3</sub><sup>5)</sup>

wurden meist mit dem Ziel einer pharmakologischen Anwendung synthetisiert. Unter diesen Aminoalkoholen und ihren Estern finden sich anästhetisch wirksame Substanzen; das Hydrochlorid des *p*-Amino-benzoessäureesters von Ia ist als Lokal-anästhetikum Tutocain bekannt.

Die tertiären Aminoalkoholbasen ließen sich aus den leicht darstellbaren tertiären Mannich-Keto-Basen durch Reduktion gewinnen. War bei den verwendeten Ketobasen bereits ein Kohlenstoffatom asymmetrisch, so enthält die bei der Reduktion entstehende Alkoholbase zwei Asymmetriezentren. Damit müssen von jeder Verbindung zwei diastereomere Racemate existieren. Als Reduktionsprodukt wurde jedoch auch bei der alkylierenden Reduktion mit Grignard-Reagenz gewöhnlich nur ein Isomeres isoliert; die Reaktionen sind vorwiegend im Sinne einer asymmetrischen Synthese verlaufen. Die Konfiguration der erhaltenen Verbindungen ist jedoch nicht bestimmt worden.

<sup>1)</sup> XIV. Mittell.: G. DREFAHL und G. HEUBLEIN, Chem. Ber. **94**, 922 [1961].

<sup>2)</sup> C. MANNICH und W. HOF, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **265**, 589 [1927].

<sup>3)</sup> I. N. NASAROW und JE. M. TSCHERKASSOWA, J. allg. Chem. (russ.) **25**, (87) 2120 [1955]; C. **1957**, 4084.

<sup>4)</sup> CH. F. HUEBNER und H. A. TROXELL, J. org. Chemistry **18**, 736 [1953].

<sup>5)</sup> J. MATTI und P. REYNAUD, Bull. Soc. chim. France **1954**, 603.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der stereoselektiven Darstellung eines Diastereomerenpaares vom Typ I und dem Versuch der konfigurativen Zuordnung solcher Verbindungen. Als Modelle wählten wir die 3-Amino-1.2-diphenyl-propanole-(1), weil durch die beiden raumerfüllenden Phenylgruppen die Unterschiede der Diastereomeren besonders hervorgehoben werden. Außerdem ermöglicht die primäre Aminogruppe die Ausführung mehrfach untersuchter Ringschlußreaktionen, welche Anhaltspunkte über die Konfiguration erwarten lassen.

Das 3-Amino-1.2-diphenyl-propanon-(1) läßt sich durch Umsetzung von 3-Chlor-1.2-diphenyl-propanon-(1) mit einem Überschuß methanolischer Ammoniaklösung in Gegenwart von Ammoniumchlorid erhalten. 3-Chlor-1.2-diphenyl-propanon-(1)<sup>6)</sup> wird mit Thionylchlorid aus 2-Hydroxy-1.2-diphenyl-propanon-(1) dargestellt. Letztere Verbindung konnte anfangs in Übereinstimmung mit der Literatur in Nadeln vom Schmp. 67<sup>6)</sup> isoliert werden. Später erhielten wir bei gleicher Arbeitsweise stets eine Verbindung gleicher Zusammensetzung vom Schmp. 93°. Beim Lagern, schneller beim Erwärmen, wandelt sich die niedriger-schmelzende Form in die höherschmelzende um.

Vorteilhafter kann 3-Amino-1.2-diphenyl-propanon-(1) durch Ammoniakaddition an 1.2-Diphenyl-propen-(2)-on-(1)<sup>7)</sup> gewonnen werden, das leicht aus Desoxybenzoin und Formaldehyd darstellbar ist. Das Aminoketon ist als Hydrochlorid haltbar. Die freie Base erleidet schnell Umwandlungen, die nicht untersucht wurden.

Durch Reduktion des 3-Amino-1.2-diphenyl-propanon-(1)-hydrochlorids (VI) mit NaBH<sub>4</sub> in Methanol und anschließende Hydrolyse der Borsäureester erhält man in 70-proz. Reinausbeute ein 3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (V) vom Schmp. 116–118° ( $\alpha$ -Form). Es bildet ein Hydrochlorid (Schmp. 183–184.5°), das nach SCHOTTEN-BAUMANN in die *N*-Monoacetylverbindung II vom Schmp. 173–175° übergeführt werden kann. Diese ist in 91-proz. Ausbeute auch aus dem acetylierten Aminoketon (III) durch Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> zu gewinnen. Reduktionsversuche mit Pt/H<sub>2</sub> und Aluminiumisopropylat verliefen im Vergleich zur NaBH<sub>4</sub>-Reduktion unbefriedigend.

Durch 4stündiges Kochen des *N*-Monoacetylderivats der  $\alpha$ -Form (II) mit äthanolischer Salzsäure wird in guter Ausbeute ein Hydrochlorid vom Schmp. 251–253° gebildet, aus dessen wäßriger Lösung mit Natronlauge ein zweites 3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1) vom Schmp. 69–71° ( $\beta$ -Form) in glänzenden Blättchen abgeschieden werden kann. Nach Elementar-Analyse und IR-Spektrum ist diese Verbindung das Monohydrat des  $\beta$ -Aminoalkohols VII. Beim Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> wird das Kristallwasser entzogen; die Substanz verflüssigt sich erst und erstarrt dann zu einer festen Kristallmasse. Durch Acetylierung nach SCHOTTEN-BAUMANN entsteht aus dem Hydrochlorid der  $\beta$ -Form eine Monoacetylverbindung (IV) vom Schmp. 146–147°. Die Acetylverbindungen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form zeigen im Gemisch eine starke Schmelzpunktsdepression.

Der Beweis dafür, daß beide Aminoalkohole sich nur in der Konfiguration und nicht in der Konstitution unterscheiden, wird durch Rückoxydation beider *N*-Monoacetylverbindungen (II und IV) zum gleichen Acetaminoketon III mit KMnO<sub>4</sub> in Aceton erbracht.

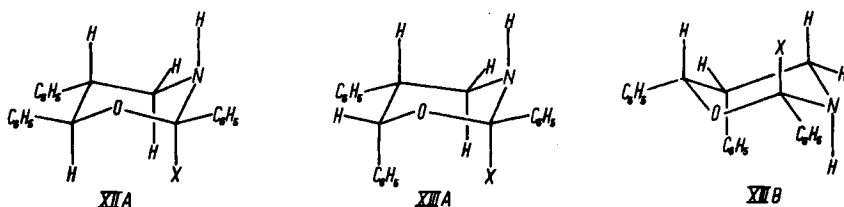
<sup>6)</sup> J. MATTI und M. PERRIER, Bull. Soc. chim. France 1955, 525.

<sup>7)</sup> H. FIESSELMANN und J. RIBKA, Chem. Ber. 89, 27 [1956].



imidsäure-äthylester synthetisiert werden. Entsprechend zahlreichen Erfahrungen<sup>9)</sup> über die Retention bei Cyclisierungen von Aminoalkoholen mit Benzimid säureester, und eigenen Versuchen zum Mechanismus dieser Reaktion, kann die Zugehörigkeit dieses 5.6-Dihydro-oxazins X zur  $\beta$ -Reihe angenommen werden. Während der  $\beta$ -Benzamino-alkohol VIII zur normalen, reversiblen Acylwanderung befähigt ist, weicht das  $\alpha$ -Isomere XI diesem Reaktionsweg durch Inversionsringschluß aus, der zu X führt.

Die Acylwanderung ist häufig zur Konfigurationsbestimmung diastereomerer Aminoalkohole<sup>10-14)</sup> benutzt worden. N. L. WENDLER<sup>12)</sup> konnte bei der N  $\rightarrow$  O-Acylwanderung der 3-Acetamino-1.3-diphenyl-propanole-(1) zeigen, daß primär ein 2-Hydroxy-tetrahydro-1.3-oxazin auftritt. Auch FODOR und KOCZKA<sup>10)</sup> gelang der Nachweis einer solchen Zwischenstufe.



Im Falle unserer 1.2-Diphenyl-3-benzamino-propanole sollten nach diesen Befunden in der *threo*-Reihe XII A, in der *erythro*-Reihe XIII A bzw. B (mit X = OH) als Zwischenstufe auftreten. Die Tetrahydro-oxazine entsprechen konstellativ dem Cyclohexan-Skelett. Für die *erythro*-Verbindung läßt sich eine starke Hemmung der Ringschlußreaktion (und damit der N  $\rightarrow$  O-Acyl-Wanderung) durch die axialen, raumfüllenden Phenylreste voraussehen. Beim *threo*-Isomeren dagegen nehmen alle Phenylreste die günstigere äquatoriale Lage an. Das *erythro*-Isomere weicht daher der energetisch ungünstigeren N  $\rightarrow$  O-Acylwanderung aus und schließt unter Inversion den Ring zum 2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4*H*-1.3-oxazin (XA), welches in seiner dem Cyclohexen entsprechenden Halbsesselkonstellation die äquatoriale Anordnung aller Phenylreste ermöglicht.

In Übereinstimmung mit diesen Modellbetrachtungen ordnen wir dem  $\beta$ -Benzamino-alkohol VIII, welcher der reversiblen Acylwanderungsreaktion unterliegt, die *threo*-, dem  $\alpha$ -Isomeren XI die *erythro*-Konfiguration zu.

Analoges, stereospezifisches Verhalten beobachtet man bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf die epimeren Benzamino-alkohole. Hier werden  $\alpha$ - und  $\beta$ -Benzamino-alkohol zum gleichen  $\beta$ -2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4*H*-1.3-oxazin (XA) cyclisiert. Auch hier ist wieder von der  $\alpha$ -Form (XI) aus Ringschluß unter Inversion, von der  $\beta$ -Form (VIII) aus Ringschluß unter Retention der Konfiguration eingetreten.

<sup>9)</sup> M. SVOBODA, J. SICHER, J. FARKAŠ und M. PÁNKOVÁ, Collect. czechoslov. chem. Commun. **20**, 1426 [1955] (C. 1956, 8854); D. F. ELLIOTT, J. chem. Soc. [London] **1949**, 589. G. DREFAHL, M. HARTMANN und H.-H. HÖRHOLD, Chem. Ber. **91**, 1092 [1958].

<sup>10)</sup> K. KOCZKA und G. FODOR, Acta chim. Acad. Sci. hung. **13**, 83 [1957]; C. **1960**, 14363.

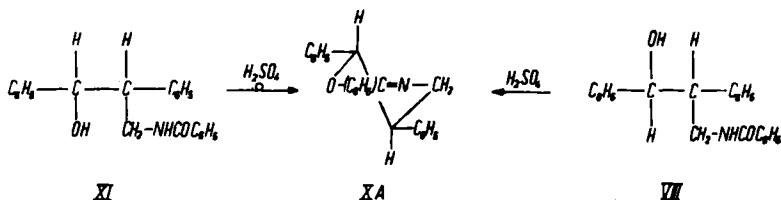
<sup>11)</sup> R. PFLEGER und K. RAUER, Chem. Ber. **90**, 1500 [1957].

<sup>12)</sup> N. L. WENDLER, Experientia [Basel] **9**, 416 [1953].

<sup>13)</sup> L. H. WELSH, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3500 [1949].

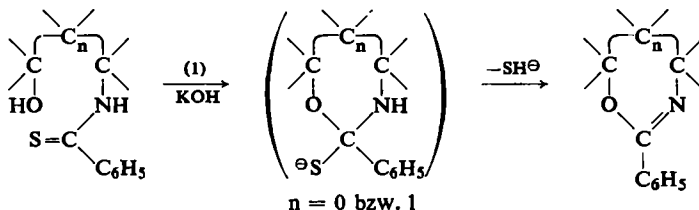
<sup>14)</sup> W. STÜHMER und H.-H. FREY, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **286**, 8, 26 [1953].

Das kann im gleichen Sinne als Hinweis auf die Konfiguration der Benzaminoalkohole gewertet werden.



Auch die bei Darstellung des *threo*-Aminoalkohols VII auftretende Umlagerung des *DL-erythro*-3-Acetamino-1,2-diphenylpropanols-(1) (II) dürfte über einen Inversionsringschluß zum entsprechenden Dihydro-1,3-oxazin und anschließende hydrolytische Spaltung verlaufen.

Die Konfigurationsbestimmung wird durch Messung der Geschwindigkeiten der alkalikatalysierten Cyclisierung der *N*-Thiobenzoyl-Derivate der Aminoalkohole gestützt. J. SICHER und Mitarbb.<sup>15)</sup> fanden, daß diese Reaktion streng unter Beibehaltung der Konfiguration zu substituierten 2-Phenyl- $\Delta^2$ -oxazolinen (für 1,2-Aminoalkohol-Derivate) bzw. 2-Phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazinen (für 1,3-Aminoalkohol-Derivate) führt. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird durch den Cyclisierungsschritt (1)

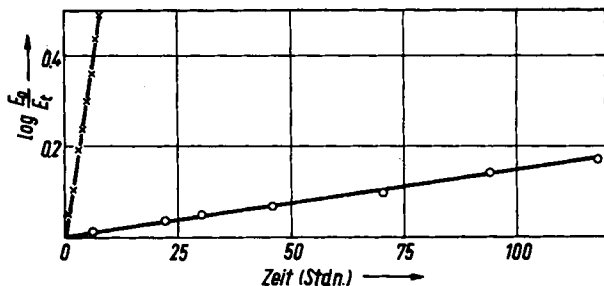


bestimmt. Damit wird sie von gleichen sterischen Effekten beherrscht wie die „normale“ Acylwanderung. Die in den Konstellationsformeln XIIA, XIII A und B schematisch dargestellten sterischen Erfordernisse für eine solche Cyclisierung der *threo*- und *erythro*-Isomeren ( $X = \text{S}^{\ominus}$ ) lassen deutliche Unterschiede erwarten. Das *threo*-Isomere sollte die größere Reaktivität besitzen, weil hier die geringeren räumlichen Hindernisse beim Cyclisierungsschritt (1) überwunden werden müssen.

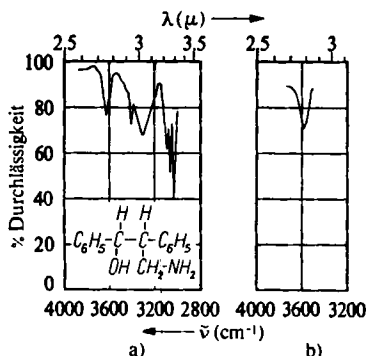
Die benötigten *N*-Thiobenzoyl-Derivate<sup>15)</sup> der 3-Amino-1,2-diphenylpropanole-(1) sind aus den Aminoalkoholen mit Thiobenzoyl-thioglykolsäure in guten Ausbeuten zu gewinnen. Präparative Vorversuche zur Cyclisierung zeigen, daß aus dem  $\beta$ -Isomeren leicht das  $\beta$ -2,5,6-Triphenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin vom Schmp. 141° entsteht. Dagegen ist die Umsetzung des  $\alpha$ -Isomeren selbst bei mehrfacher Reaktionszeit noch nicht vollständig. Das gebildete zweite 2,5,6-Triphenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin kann nach Chromatographie isoliert werden (Schmp. 121°). Damit bestätigt dieser präparative Versuch für die alkalikatalysierte Cyclisierung der epimeren 3-Thiobenzoylamino-1,2-diphenylpropanole-(1) die Bildung epimerer 5,6-Dihydro-1,3-oxazine ohne Konfigurationswechsel.

<sup>15)</sup> a) J. SICHER, J. JONÁŠ, M. SVOBODA und O. KNESSL, Collect. czechoslov. chem. Commun. 23, 2141 [1958]; C. 1960, 13654 b) J. SICHER, M. PÁNKOVÁ, J. JONÁŠ und M. SVOBODA, ebenda 24, 2727 [1959]; C. 1960, 11968.

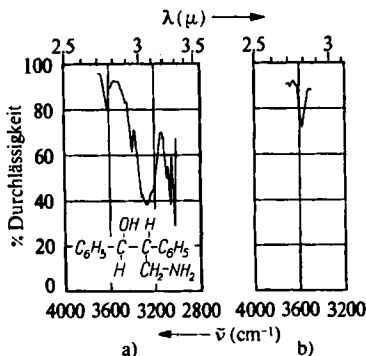
Die Reaktionsgeschwindigkeit der alkalikatalysierten Cyclisierung des  $\alpha$ - und  $\beta$ -3-Thiobenzoylamino-1.2-diphenyl-propanols-(1) wurde UV-spektroskopisch gemessen und bestätigte die Reaktivitätsunterschiede.



Abbild. 1. UV-spektroskopische Geschwindigkeitsmessung der alkalikatalysierten Cyclisierung der *N*-Thiobenzoylaminoalkohole,  $\log \frac{E_0}{E_t}/t$ -Diagramm für 295 m $\mu$ .  $\times - \times - \times$   $\beta$ - = *threo*-Form,  $o - o - o$   $\alpha$ - = *erythro*-Form



Abbild. 2  
IR-Spektrum von DL-*erythro*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol(1) (V) in Tetrachlorkohlenstoff a) mit LiF-Prisma b) mit NaCl-Prisma aufgenommen (Korrektur: NaCl +30/cm)

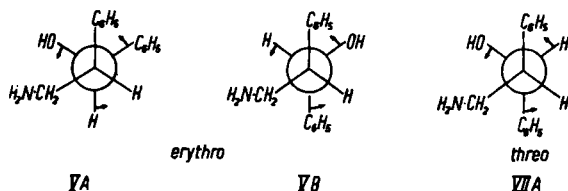


Abbild. 3  
IR-Spektrum von DL-*threo*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol(1) (VII) in Tetrachlorkohlenstoff a) mit LiF-Prisma b) mit NaCl-Prisma aufgenommen (Korrektur: NaCl +35/cm)

Aus der Abbild. 1 ist ersichtlich, daß das  $\beta$ -Isomere bei 50° etwa 40mal schneller reagiert als sein Diastereomer. Das stimmt gut mit der aus den Acylwanderungsversuchen gewonnenen Zuordnung des  $\beta$ -Isomeren zur *threo*-Konfiguration und des  $\alpha$ -Isomeren zur *erythro*-Konfiguration überein.

Die IR-Spektren von Aminoalkoholen weisen im Bereich von 3100–3700/cm gewöhnlich zwei Hydroxylbanden auf, deren Lage bei hoher Verdünnung konzentrationsunabhängig ist. Die höherfrequente Bande, nahe 3600/cm, ist der ungestörten Hydroxylgruppe zuzuordnen, während die stark verbreiterte, nach niedriger Wellenzahl verschobene Bande von der Hydroxylgruppe herrührt, die an einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zur Aminogruppe beteiligt ist<sup>16,17)</sup>. Außerdem treten bei primären und sekundären Aminoalkoholen NH-Banden auf, die evtl. von der verschobenen Hydroxylbande überlagert werden können. Man kann annehmen, daß die durch die intramolekulare Wasserstoffbrücke festgelegte Konstellation der 3-Amino-propanol-(1)-Abkömmlinge einen quasi-5-Ring darstellt<sup>15b)</sup>. In einem solchen Ringsystem kommen naturgemäß die sterischen Einflüsse der konfigurationsbedingten gegenseitigen Anordnung benachbarter Substituenten stärker zur Geltung, als das bei 1.3-disubstituierten Verbindungen möglich sein kann. Deshalb erwartet man in den Spektren diastereomerer 1.2-disubstituierter 3-Amino-propanole-(1) größere Unterschiede als bei den von SICHER und Mitarbb.<sup>15b)</sup> untersuchten 1.3-disubstituierten 3-Amino-propanolen-(1), deren Diastereomere sich nur geringfügig unterscheiden. Die Substituentenwirkung kann sich sowohl auf die Größe des  $\Delta\tilde{\nu}(\text{OH})$ -Wertes, der ein Maß für die Bindungsenthalpie der Wasserstoffbrückenbindung ist<sup>18)</sup>, als auch auf das Intensitätsverhältnis von „gebundener“ und „freier“ OH-Bande erstrecken.

Erwartungsgemäß zeigt *erythro*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (V) einen geringeren  $\Delta\tilde{\nu}(\text{OH})$ -Wert als das *threo*-Isomere VII. Hervortretender ist aber die hier wesentlich geringere Intensität der „OH...N-gebundenen“ Hydroxylbande zugunsten der „freien“ OH-Bande. Das bedeutet, daß neben der Ringkonstellation, die eine ungünstige Annäherung der großen Phenylgruppen erfordert (VA), noch andere Konstellationen in der Lösung vorhanden sein müssen. Eine derartige Möglichkeit ist z. B. in der Konstellation VB dargestellt.



Ganz anders liegen die Verhältnisse bei *threo*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (VII). Hier überwiegt bei weitem die intramolekulare Ringkonstellation VIIA. Die raumerfüllenden Phenylgruppen stehen *trans* und wirken einer Annäherung der Hydroxy- und Aminogruppe nicht entgegen. Im gleichen Sinne weisen auch die epimeren 3-Dimethylamino-1.2-diphenyl-propanole-(1) eine erhebliche Differenz der  $\Delta\tilde{\nu}(\text{OH})$ -Werte auf, wobei wieder die *threo*-Form die größere Verschiebung und gleichzeitig die stärkere Intensität der „gebundenen“ OH-Bande erkennen läßt.

<sup>16)</sup> T. KANZAWA, Bull. chem. Soc. Japan **29**, 398, 479, 604 [1956]; C. A. **51**, 15 276, 1604 [1957].

<sup>17)</sup> M. ST. C. FLETT, Spectrochim. Acta [London] **10**, 21 [1957].

<sup>18)</sup> R. M. BADGER, J. chem. Physics **8**, 288 [1940].

Tab. 1. Charakteristische IR-Banden im Bereich 3100—3700/cm  
(in Tetrachlorkohlenstoff)

		$c$ (mMol/l)	$\tilde{\nu}_1$ freie OH- Bande (cm <sup>-1</sup> )	Ab- sor- ption %	Maximum der OH... N-Bande (cm <sup>-1</sup> )	Ab- sor- ption %	$\Delta\tilde{\nu}$ (OH) = ( $\tilde{\nu}_1 - \tilde{\nu}_2$ )	NH- Banden (cm <sup>-1</sup> )
3-Amino-1.2-diphenyl- propanol-(1)	<i>erythro</i>	4.9	3620 (3590)	18 16	3290	25	330	3400
	<i>threo</i>	4.85	3622	15	3265	60	357	(3320), 3400
3-Dimethylamino-1.2- diphenyl-propanol-(1) *)	<i>erythro</i>	5.1	3625	10	3240	46	385	
	<i>threo</i>	5.3	—	—	3180	56	440	
3-Amino-1.3-diphenyl- propanol-(1) **)**) )	<i>erythro</i>	4.85	3622	10	3310	56	312	3385
	<i>threo</i>	4.95	3622	20	3310	44	312	3385
3-Dimethylamino-1.3- diphenyl-propanol-(1) *)	<i>erythro</i>	4.3	3625	6	3200	56	425	
	<i>threo</i>	4.31	3625	10	3215	46	410	
3-Amino-propanol-(1)		6.7	3635	20	3385	46	250	3400
2-Amino-1.2-diphenyl- äthanol *)	<i>erythro</i>	4.75	3620 (3590)	17 17	3495	12	125	3330, 3395
	<i>threo</i>	4.75	3625	20	3460	24	165	3335, 3405
2-Methylamino-1.2- diphenyl-äthanol <sup>16</sup> *) (in CS <sub>2</sub> -Lösung.)	<i>erythro</i>	4.95	3610 (3585)	20 24	3460	20	150	3340—3350
	<i>threo</i>	5.0	3610	22	3425	24	185	3355
2-Dimethylamino-1.2- diphenyl-äthanol *)	<i>erythro</i>	4.25	—	—	3510	16	110	
	<i>threo</i>	5.5	—	—	3365	40	255	

\*) S. XVI. Mitteil.: G. DREFAHL und H.-H. HÖRHOLO, Chem. Ber. 94, 1657 [1961], nachstehend.

\*\*) Lit. 15b): „Gebundene“ OH-Banden“ bei 3380/cm, „freie“ OH-Banden bei 3610/cm.

So lassen sich mit Hilfe der Infrarotspektren die aus den Ringschlußreaktionen gezogenen Schlußfolgerungen bezüglich der Konfiguration der epimeren 3-Amino-1.2-diphenyl-propanole-(1) bestätigen.

Von Interesse scheint uns auch die Tatsache zu sein, daß ausschließlich in den Spektren von *erythro*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (V), *erythro*-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol und *erythro*-2-Methylamino-1.2-diphenyl-äthanol die OH-Bande bei 3600/cm als Doppelbande auftritt und zwar liegen hier zwei Banden nur etwa 25—30/cm auseinander. In letzter Zeit haben verschiedene Autoren<sup>19)</sup> über die Existenz von OH...Aryl-Wasserstoffbrücken an  $\beta$ -Aryl-äthanolen berichtet. Vielleicht ist der um 30/cm verschobene Bandenteil einer solchen intramolekularen Beziehung zuzuschreiben. In der Konstellation VB des *erythro*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanols-(1) wäre eine solche Wechselwirkung räumlich möglich.

Bemerkenswert ist auch der vergleichsweise geringe  $\Delta\tilde{\nu}(\text{OH})$ -Wert des unsubstituierten 3-Amino-propanols-(1). Analoge Verhältnisse konnten beim Übergang von 1.2-disubstituierten 2-Amino-äthanolen zum unsubstituierten 2-Amino-äthanol beobachtet werden<sup>1)</sup>.

Versuche zur Cyclisierung der isomeren Aminoalkohole mit Benzimidazole-äthylester gaben Einblick in den Reaktionsablauf dieser stereospezifischen Methode zur Darstellung substituierter 2-Phenyl- $\Delta^2$ -oxazoline und 2-Phenyl-5.6-dihydro-4H-1.3-

<sup>19)</sup> P. VON R. SCHLEYER, C. WINTNER, D. S. TRIFAN und R. BACSKAI, Tetrahedron Letters [London] 14, 1 [1959]; J. PÍTHA und M. HORÁK, Collect. czechoslov. chem. Commun. 25, 1586 [1960]. Vgl. dazu W. LÜTTKE und R. MECKE, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. 53, 241 [1949]; E. GREINACHER, W. LÜTTKE und R. MECKE, ebenda 59, 23 [1955].



oxazine. BARBER und Mitarbb. erhielten aus 2-Amino-äthanol und Benzimidssäureester beim Erhitzen 2-Phenyl- $\Delta^2$ -oxazolin. Als Zwischenstufe formulierten sie einen substituierten Benzimidssäureester  $\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{OR})\text{C}_6\text{H}_5$ <sup>20</sup>.

Eigene Versuche zeigten die primäre Bildung eines Amidins. Während *threo*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (VII) schon bei 2stündiger Einwirkung von überschüssigem Benzimidssäureester in hoher Ausbeute zu *threo*-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4*H*-1.3-oxazin (X) cyclisiert wird, erhält man unter gleichen Reaktionsbedingungen aus dem *erythro*-Isomeren V eine Verbindung vom Schmp. 131°, der auf Grund der Analyse und des IR-Spektrums die Konstitution eines *N*-substituierten Amidins zugeschrieben wird. Stark verlängerte Reaktionszeit liefert auch hier fast vollständig das erwartete *erythro*-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4*H*-1.3-oxazin. Das IR-Spektrum einer sehr verdünnten Lösung des DL-*erythro*-*N*-[3-Hydroxy-2.3-diphenylpropyl]-benzamidins in Tetrachlorkohlenstoff zeigt bei 1658/cm eine C=N-Schwingung. Ferner treten bei 3350 und 3465/cm zwei N-H-Valenzschwingungen auf. Eine starke, breite Bande mit dem Maximum bei 3190/cm wird einer intramolekularen O-H...N-Wasserstoffbrücke zugeordnet (Konzentration 0.005 molar). Es ist nicht verwunderlich, besonders im Hinblick auf die Aminoalkohol-Spektren, daß die unverbrückte OH-Bande bei 3600/cm abwesend ist. Der durch die Wasserstoffbrücke zwischen dem Hydroxylsauerstoff und Amidinstickstoff gebildete Großring läßt die sterische Behinderung, die den *erythro*-Aminoalkohol sonst auszeichnet, zurücktreten. Das machen auch die IR-Spektren der diastereomeren Benzaminole deutlich. Beide Isomeren bilden nämlich in sehr verdünnten Tetrachlorkohlenstoff- und Schwefelkohlenstofflösungen intramolekulare Wasserstoffbrücken, die wegen der geringen Protonenaffinität der Benzamido-Gruppe natürlich geringere  $\Delta\tilde{\nu}$ -Werte aufweisen. Außerdem ist hier noch ein Anteil ungebundener OH-Schwingung vorhanden, der mit teilweisem Auftreten einer offenen Konstellation erklärbar ist.

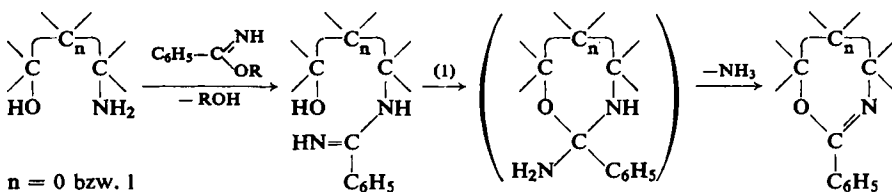
Das isolierte Amidin (s. oben) ist eine Zwischenstufe auf dem Syntheseweg zum 5.6-Dihydro-4*H*-1.3-oxazin. Durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Toluol, vollzieht sich unter Ammoniak-Entbindung der Ringschluß. Dieser Schritt verläuft beim *erythro*-Isomeren besonders langsam. Nach 50 Stunden bei 100° kann aus der Reaktionslösung das *erythro*-Dihydro-oxazin in 85-proz. Ausbeute säulenchromatographisch isoliert werden, nach 26 Stunden sind erst 62% entstanden. Dagegen ist in der *threo*-Reihe die Isolierung der Amidin-Zwischenstufe nicht möglich gewesen. Offenbar erfolgt unter den angewandten Bedingungen der Ringschluß sehr schnell.

Um die Gültigkeit der bei der *erythro*-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4*H*-1.3-oxazin-Synthese beobachteten Reaktionsfolge auch für die Bildung von substituierten 2-Phenyl- $\Delta^2$ -oxazolinen nachzuweisen, haben wir das von A. DORNOW und H. THEIDEL<sup>21</sup>) beschriebene *N*-[2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl]-benzamidin hergestellt und ebenfalls durch einfaches Erhitzen in siedendem Toluol in 2.5-Diphenyl- $\Delta^2$ -oxazolin übergeführt, es konnte in Form seines Pikrates charakterisiert werden.

<sup>20</sup>) BARBER, GREGORY, SLACK, STICKINGS und WOOLMAN, Report 66 of Committee of Penicillin Synthesis, May 24th, 1944 (nicht zugänglich), zit. bei D. F. ELLIOT, J. chem. Soc. [London] 1949, 590, und R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. 5, Wiley, New York 1957.

<sup>21</sup>) Chem. Ber. 88, 1267 [1955].

Auf Grund dieser Befunde wird folgender Reaktionsmechanismus für die Bildung von substituierten 2-Phenyl- $\Delta^2$ -oxazolinen und 2-Phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazinen aus Aminoalkoholen und Benzimidssäureester vorgeschlagen.



Aus Aminoalkohol und Benzimidssäureester entsteht zunächst das Amidin. Dieses bildet intermediär durch Addition der Hydroxylgruppe an die C=N-Doppelbindung ein 2-Amino-2-phenyl-oxazolidin bzw. 2-Amino-2-phenyl-tetrahydro-1,3-oxazin, das dann durch Ammoniakabspaltung in das Endprodukt übergeht. Der Cyclisierungsschritt (1) ist offenbar auch hier geschwindigkeitsbestimmend. Er wird in Analogie zur Acylwanderung und zur alkalikatalysierten Cyclisierung der Thiobenzoyl-Derivate von der jeweiligen Anordnung der Ringsubstituenten begünstigt oder gehemmt. (Zu den sterischen Unterschieden der Diastereomeren s. die Konstellationsformeln XIA, XIII A und B mit X = NH<sub>2</sub>.) Derartige Unterschiede in der Reaktivität epimerer Aminoalkohole hatten auch SICHER und Mitarbb.<sup>22)</sup> bei der präparativen Darstellung verschiedener diastereomerer 2-Phenyl- $\Delta^2$ -oxazoline bemerkt. Der Mechanismus macht die stets beobachtete Stereospezifität der Reaktion verständlich. Die Kohlenstoffatome C<sub>OH</sub> und C<sub>NH<sub>2</sub></sub> werden von den Vorgängen nicht berührt, so daß ihre Konfiguration erhalten bleibt.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2-Hydroxy-1,2-diphenyl-propanon-(1)*<sup>6,23)</sup>: Eine aus 40 g Magnesium und 213 g *Methyljodid* in 300 ccm Äther bereitete und von ungelösten Magnesiumresten dekantierte Grignard-Lösung läßt man innerhalb von 1½ Stdn. unter Rühren und Überleiten von Stickstoff in eine Lösung von 262,5 g *Benzil* in 1000 ccm Benzol eintropfen. Dabei soll die Temp. 35° nicht überschreiten. Nach ½stdg. Rühren wird mit 150 g Ammoniumchlorid in 500 ccm Wasser zersetzt und bis zur vollständigen Klärung gerührt. Die wäbr. Schicht wird mit 150 ccm Äther/Benzol-Mischung extrahiert, die vereinigten Lösungen werden mit CaCl<sub>2</sub> getrocknet und eingedampft, zuletzt i. Vak. Der Rückstand wird in 125 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 500 ccm Petroläther ausgefällt. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. 190 g (68% d. Th.) Rohprodukt vom Schmp. 91–92°. Nach erneutem Umfällen Schmp. 93°.

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (226.3) Ber. C 79.62 H 6.24 Gef. C 79.80 H 6.29

*Oxim*: In Pyridin, Schmp. 126° (Lit.<sup>24)</sup>: 125°).

*3-Chlor-1,2-diphenyl-propanon-(1)*<sup>6)</sup>: 100 g *2-Hydroxy-1,2-diphenyl-propanon-(1)* werden mit 200 ccm *Thionylchlorid* über Nacht stehengelassen, 1½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt und i. Vak. eingedampft. Restliches Thionylchlorid wird durch zweimaliges Übergießen mit je 30 ccm Äther und Abdampfen i. Vak. entfernt. Die Temp. des Heizbades soll 60–70° nie

<sup>22)</sup> M. SVOBODA, J. SICHER, J. FARKAŠ und M. PÁNKOVÁ, Collect. czechoslov. chem. Commun. 20, 1431 [1955]; C. 1956, 8854.

<sup>23)</sup> L. MEHR, E. I. BECKER und P. E. SPOERRI, J. Amer. chem. Soc. 77, 984 [1955].

<sup>24)</sup> A. H. BLATT und R. P. BARNES, J. Amer. chem. Soc. 56, 1148 [1934].

übersteigen. Der beim Anreiben kristallisierende dunkelgrüne Rückstand wird mit 50 ccm Benzin verrieben, abgesaugt und mit Benzin gewaschen. Das so erhaltene rohe  $\beta$ -Chlorketon schmilzt bei 55–60° und kann für die Aminierung verwendet werden. Ausb. 80 g (71% d. Th.). Aus Eisessig farbl. Nadeln vom Schmp. 60–61.5°.

$C_{15}H_{13}ClO$  (244.7) Ber. C 73.62 H 5.44 Cl 14.49 Gef. C 73.93 H 5.35 Cl 14.77

*3-Amino-1.2-diphenyl-propanon-(1)-hydrochlorid (VI)*

a) Aus *3-Chlor-1.2-diphenyl-propanon-(1)*: In 2.5 l einer etwa 9 n Ammoniaklösung, bereitet durch Einleiten von  $NH_3$  in reines Methanol, löst man 10 g Ammoniumchlorid und läßt dann unter Rühren 70 g *3-Chlor-1.2-diphenyl-propanon-(1)* in 420 ccm Äther schnell zutropfen. Nach 2–3 Tagen wird die Lösung portionsweise eingeeengt. Dabei ist vorsichtig zu verfahren, da durch die starke  $NH_3$ -Entwicklung heftige Siedeverzüge eintreten können. Zunächst wird auf dem Wasserbad erwärmt, bis das Destillat bei etwa 45–50° übergeht und der Hauptanteil des Ammoniaks vertrieben ist. Dann wird gekühlt und i. Vak. auf 30–40 ccm eingeeengt. Zur Vermeidung von Nebenreaktionen soll die Temp. des Wasserbades dabei höchstens auf 50° ansteigen. Aus dem mit 100 ccm Äther übergossenen Destillationsrückstand wird durch Zugabe von Natronlauge das Aminoketon in Freiheit gesetzt. Die wäbr. Schicht wird abgetrennt und 2mal mit 50 ccm Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherextrakte werden mit Wasser gewaschen und mit  $Na_2SO_4$  getrocknet. (Ist falsch gearbeitet worden, so fällt aus der Ätherlösung eine schleimige Substanz aus, die abfiltriert und verworfen wird.) Das auf Zusatz von äther. Salzsäure anfangs ölig abgeschiedene Aminoketon-hydrochlorid wird durch Reiben zur Kristallisation gebracht, bevor die Fällung beendet wird. Nach einigen Stdn. wird abgesaugt, mit wenig Isopropylalkohol und Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Es werden 60–70 g des sich an der Luft rasch gelb färbenden *Aminoketon-hydrochlorids* erhalten. Nach wiederholtem Umfällen aus Äthanol/Äther farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 195–197° (Zers.).

$C_{15}H_{13}NO \cdot HCl$  (261.8) Ber. C 68.83 H 6.31 Cl 13.55 N 5.34  
Gef. C 68.59 H 6.18 Cl 13.63 N 5.56

b) Aus *Methylendesoxybenzoin*: In 750 ccm 9 n methanol. *Ammoniak-Lösung* löst man 15 g Ammoniumchlorid und läßt unter Rühren 20 g rohes *Methylendesoxybenzoin* (aus Desoxybenzoin und Formaldehyd nach H. FIESELMANN und J. RIBKA<sup>7)</sup>) in wenig Methanol eintropfen. Nach eintägigem Stehenlassen wird wie vorstehend aufgearbeitet. Ausb. roh 17.5 g, rein 14 g. Farbl. Blättchen vom Schmp. 195–197° (Zers.).

*N-Acetylverbindung*: 15 g des *Hydrochlorids* werden in kaltem Wasser gelöst und mit 15 ccm *Acetanhydrid* versetzt. Unter Rühren wird mit Natronlauge alkalisch gemacht, wobei das Reaktionsprodukt kristallin ausfällt. Es wird nach 15 Min. abgesaugt, mit Wasser alkalifrei gewaschen, aus 15 ccm Äthanol umkristallisiert und bei 100° getrocknet. Farbl. Prismen vom Schmp. 150–151° (aus Benzol); Ausb. 91% d. Th.

$C_{17}H_{17}NO_2$  (267.3) Ber. C 76.38 H 6.41 N 5.24 Gef. C 76.41 H 6.53 N 5.48

*DL-erythro-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (V) durch Reduktion von VI mit  $NaBH_4$  in Methanol*: In eine Lösung von 10 g VI in 100 ccm Methanol wird 1 g  $NaBH_4$  in kleinen Portionen eingetragen, wobei eine milchige Trübung auftritt. Es wird noch 1 Stde. gerührt und das Methanol i. Vak. abgedampft. Den Rückstand erhitzt man kurze Zeit mit 100 ccm Wasser auf 50°, fügt 2 g NaOH in 20 ccm Wasser zu und schüttelt, bis das ausgeschiedene Öl erstarrt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über NaOH getrocknet. 7.9 g Rohprodukt vom Schmp. 110–112°. Aus 10 ccm trockenem Benzol kristallisieren farbl. Nadeln vom Schmp. 116–118°; Ausb. 69% d. Th.

$C_{15}H_{17}NO$  (227.3) Ber. C 79.26 H 7.54 N 6.16 Gef. C 79.22 H 7.74 N 6.24

**Hydrochlorid:** 0.5 g *Aminoalkohol V* in 30 ccm absol. Äther werden mit äther. *Chlorwasserstoff-Lösung* versetzt, bis bei weiterem Zugeben keine Trübung mehr auftritt. Farbl. Kristalle vom Schmp. 183—184.5° (aus absol. Äthanol/Äther); Ausb. 0.5 g.

$C_{15}H_{17}NO \cdot HCl$  (263.8) Ber. C 68.30 H 6.88 Cl 13.45 N 5.31  
Gef. C 68.26 H 7.14 Cl 13.63 N 5.28

*DL-erythro-3-Acetamino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (II)* durch Reduktion von III mit  $NaBH_4$  in Methanol: In eine eisgekühlte Lösung von 7 g III in 100 ccm Methanol wird 1 g  $NaBH_4$  portionsweise eingetragen. Nach 2stdg. Aufbewahren bei Raumtemp. wird mit acetyliertem Aminoalkohol angeimpft. Am nächsten Tag wird mit Eis gekühlt, das Kristallisat abgesaugt und mit Methanol gewaschen. 1. Frakt.: 4.6 g vom Schmp. 173.5—175°.

Das Filtrat wird mit 100 ccm Wasser versetzt und bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Wasser und Methanol gewaschen, und aus Äthanol umkristallisiert. 2. Frakt.: 1.8 g vom Schmp. 172—174°.

$C_{17}H_{17}NO_2$  (269.3) Ber. C 75.81 H 7.11 N 5.20 Gef. C 75.94 H 7.34 N 5.23

*Umlagerung der erythro-Form in die threo-Form*

*DL-threo-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1)-hydrochlorid (entspr. VII):* Die Lösung von 5 g *DL-erythro-3-Acetamino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (II)* in 100 ccm 95-proz. Äthanol wird zum Sieden erhitzt. Unter Zusatz von 100 ccm halbkonz. Salzsäure wird 4 Stdn. gekocht, i. Vak. eingedampft, bis ein dicker Brei entsteht, und nach mehreren Stdn. abgesaugt. Der Rückstand wird mit Äther gewaschen und bei 80° getrocknet. Das Rohprodukt (4.1 g) zersetzt sich bei 245—250° und läßt sich aus absol. Äthanol umkristallisieren. 4 g Hydrochlorid lösen sich in 90 ccm siedendem Äthanol. Nach dem Einengen auf 30 ccm kristallisieren 3 g farbl. Nadeln vom Schmp. 251—253° (Zers.) aus.

$C_{15}H_{17}NO \cdot HCl$  (263.8) Ber. C 68.30 H 6.88 Cl 13.45 N 5.31  
Gef. C 68.32 H 6.88 Cl 13.48 N 5.35

**Freie Base VII:** Eine wäbr. Lösung von 3 g *threo-Aminoalkohol-hydrochlorid* wird unter Rühren tropfenweise mit Natronlauge versetzt. Bei der ersten Trübung wird gewartet, bis die Kristallisation einsetzt, und dann deutlich alkalisch gemacht. Der Kristallbrei wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton an der Luft getrocknet. Das *Monohydrat* bildet farbl. Blättchen vom Schmp. 69—71° (aus wäbr. Methanol). Ausb. 2.5 g.

**IR-Spektrum** (in Tetrachlorkohlenstoff,  $c = 5 \cdot 10^{-3}$  Mol/l, LiF-Prisma): Freie OH-Bande bei 3622/cm, Wasserbande bei 3710/cm, NH-Bande bei 3400/cm, Schulter der gebundenen OH-Bande bei 3265/cm ( $\Delta\nu = 357/cm$ ).

$C_{15}H_{17}NO \cdot H_2O$  (245.3) Ber. C 73.44 H 7.80 N 5.71 Gef. C 73.68 H 7.73 N 5.53

Beim Trocknen über  $P_2O_5$  wird die Substanz zuerst zähflüssig und erstarrt dann wieder zu einer bei 60—62° schmelzenden kristallinen Substanz, die aus Petroläther/Benzol umkristallisierbar ist.

$C_{15}H_{17}NO$  (227.3) Ber. C 79.26 H 7.54 N 6.16 Gef. C 79.01 H 7.59 N 6.41

*N-Acetylverbindung der threo-Form (IV):* 2 g *DL-threo-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1)-hydrochlorid* (entspr. VII) werden in 50 ccm Wasser mit 2 ccm *Acetanhydrid* versetzt, sodann wird alkalisch gemacht. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet (Rohausb. 2 g). Nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 146 bis 147°; Ausb. 1.6 g.

$C_{17}H_{19}NO_2$  (269.3) Ber. C 75.81 H 7.11 N 5.20 Gef. C 76.38 H 7.06 N 5.03

*N-Acetylverbindung der erythro-Form (II):* Aus dem *DL-erythro-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1)(V)*, wie oben beschrieben, in 72-proz. Ausb. Schmp. 173—175°. Der Misch-Schmp. mit der durch Reduktion von III mit  $NaBH_4$  erhaltenen Verbindung zeigt keine Depression.

*3-Acetamino-1.2-diphenyl-propanon-(1) (III) aus den diastereomeren 3-Acetamino-1.2-diphenyl-propanolen-(1):* 1 g *DL-threo-* (IV) bzw. *DL-erythro-3-Acetamino-1.2-diphenyl-propanol-(1)* (II) wird in 50 ccm gereinigtem Aceton gelöst und unter Zusatz von 2 g feingepulvertem *Kaliumpermanganat* bei gelegentlichem kurzem Erhitzen 3 Tage stehengelassen. Der Permanganatüberschuß wird in der Siedehitze mit Methanol zerstört. Dann wird vom Mangandioxyd abfiltriert, eingedampft und der Rückstand aus wäbr. Äthanol umkristallisiert. Farbl. Prismen vom Schmp. 150—151°, deren Misch-Schmp. mit der oben auf anderem Wege dargestellten Verbindung keine Depression zeigt. Ausb. ca. 70% d. Th.

*DL-erythro-3-Benzoylamino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (XI):* 3 g *erythro-Aminoalkohol V* übergießt man mit 10 ccm Benzol, 30 ccm Wasser und 1.06 g NaOH in 10 ccm Wasser und schüttelt den Aminoalkohol in die benzolische Schicht. Dann gibt man 2.8 g *Benzoylchlorid* zu und schüttelt 10 Min. Das benzoyleerte Produkt wird scharf abgesaugt, mit Wasser und Benzol gewaschen, bei 80° getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Feine Nadeln vom Schmp. 136—137°; Ausb. 4.2 g.

*IR-Spektrum* (in Tetrachlorkohlenstoff,  $c = 4.5 \cdot 10^{-3}$  Mol/l): freie OH-Bande bei 3620/cm (27% Absorption), NH-Bande bei 3460/cm, gebundene OH-Bande bei 3430/cm (50% Absorption).

$C_{22}H_{21}NO_2$  (331.4) Ber. C 79.73 H 6.39 N 4.23 Gef. C 80.02 H 6.36 N 4.17

*DL-threo-3-Benzoylamino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (VIII):* 5 g *threo-Aminoalkohol-hydrochlorid* (entspr. VII) werden wie vorstehend in Benzol/Wasser mit 2.27 g NaOH und 3.95 g *Benzoylchlorid* umgesetzt (6.7 g Rohprodukt). Nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 151—152°, Ausb. 5.2 g.

*IR-Spektrum* (in Tetrachlorkohlenstoff,  $c = 4.5 \cdot 10^{-3}$  Mol/l): Freie OH-Bande bei 3620/cm (26% Absorption), NH-Bande bei 3460/cm, gebundene OH-Bande bei 3400/cm (40% Absorption).

Gef. C 79.89 H 6.62 N 4.50

#### *Umsetzung der diastereomeren DL-3-Benzoylamino-1.2-diphenyl-propanole-(1) mit HCl in Dioxan*

##### 1. *erythro-Reihe*

*DL-threo-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4H-1.3-oxazin (X):* 1 g des *DL-erythro-Benzaminoalkohols XI*, gelöst in 10 ccm Dioxan, wird mit 10 ccm 6 n HCl in Dioxan 14 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bei 30° wird der trockene, kristalline Rückstand mit 10 ccm Aceton zerrieben, abgesaugt und mit Aceton auf der Fritte gewaschen. Es bleiben 0.92 g (87% d. Th.) farbl. Kristalle des Hydrochlorids zurück, die sich bei 189—190° zersetzen.

$C_{22}H_{19}NO \cdot HCl$  (349.9) Ber. C 75.53 H 5.76 Cl 10.13 N 4.04

Gef. C 75.19 H 5.78 Cl 9.97 N 4.22

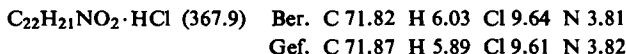
Das Hydrochlorid wird in Natronlauge gegeben und das *Dihydrooxazin* mit Chloroform extrahiert. Farbl. Nadeln vom Schmp. 140—141° (aus Äthanol), deren Misch-Schmp. mit dem nach der Benzimid säureester methode aus dem *threo-Aminoalkohol VII* erhaltenen Produkt (s. S. 1655) keine Depression zeigt. UV-Absorptionsmaximum bei 235 m $\mu$ .

$C_{22}H_{19}NO$  (313.4) Ber. C 84.31 H 6.11 N 4.47 Gef. C 84.02 H 6.40 N 4.69

##### 2. *threo-Reihe*

*DL-threo-3-Amino-1-benzoyloxy-1.2-diphenyl-propan-hydrochlorid (IX) (N→O-Acylwanderung):* 0.5 g des *DL-threo-Benzaminoalkohols VIII* werden in 10 ccm Dioxan gelöst und mit

10 ccm 6 *n* HCl in Dioxan 12 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Es scheiden sich 0.26 g feine Nadeln vom Schmp. 225–226° (Zers.) ab. Die Restlösung wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 50 ccm kaltem Wasser und 15 ccm Chloroform bis zur Auflösung geschüttelt und die wäbr. Schicht i. Vak. eingedampft. Nach Aufnehmen in Äthanol und Füllen mit Äther werden 0.14 g farbl. Nadeln vom Schmp. 225–226° (Zers.) erhalten, die mit dem direkt isolierten Produkt identisch sind. Bei wiederholtem Umfällen aus Alkohol/Äther steigt der Zers.-P. auf 226–227°.



*O*→*N*-Acyllwanderung: Eine Lösung von 0.2 g IX in 50 ccm Wasser wird bis zur alkalischen Reaktion tropfenweise mit 20-proz. Natronlauge versetzt. Die ausgefallene Substanz wird ausgeäthert, der Äther verdampft und der Rückstand aus 2 ccm Äthanol umkristallisiert. 0.14 g farbl. Kristalle vom Schmp. 151–152°, die mit *DL*-*threo*-3-Benzoylamino-1.2-diphenylpropanol-(1) (VIII) keine Schmelzpunktsdepression geben.

*Reaktion der diastereomeren DL-3-Benzoylamino-1.2-diphenylpropanole-(1) mit konz. Schwefelsäure*

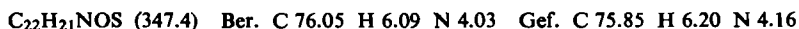
1. *erythro*-Reihe

3 g des feingepulverten *DL*-*erythro*-Benzaminoalkohols XI werden in 15 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen und bis zur völligen Auflösung verrührt. Nach 30 Min. wird in eine Eis/Natronlauge-Mischung gegossen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der getrocknete Extrakt wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand (2.4 g vom Schmp. 136–138°) in 50 ccm Äthanol gelöst und auf 25 ccm eingeengt. Es werden 2 g (71% d. Th.) *DL*-*threo*-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4*H*-1.3-oxazin (X) vom Schmp. 140–141° erhalten. Der Misch-Schmp. mit dem durch Imidsäureestersynthese aus dem *threo*-Aminoalkohol VII erhaltenen Produkt ist nicht erniedrigt.

2. *threo*-Reihe

0.5 g des *DL*-*threo*-Benzaminoalkohols VIII werden wie vorstehend mit 5 ccm konz. Schwefelsäure behandelt. Es werden 0.35 g (74% d. Th.) *DL*-*threo*-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4*H*-1.3-oxazin vom Schmp. 135–138° erhalten. Aus Äthanol Schmp. 140–141°.

*DL*-*threo*-3-Thiobenzoylamino-1.2-diphenylpropanol-(1): 1.13 g des *DL*-*threo*-Aminoalkohols VII und 1.17 g Thiobenzoylthioglykolsäure<sup>25)</sup> werden in 5 ccm Pyridin 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird in 100 ccm Äther aufgenommen, in schneller Folge mehrmals mit verd. Salzsäure und mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und eingedampft. Es hinterbleiben 1.45 g Rohprodukt vom Schmp. 194–196°. Aus Äthanol gelbe Prismen vom Schmp. 196.5–198°. UV-Absorptionsmaxima bei 242 und 288 m $\mu$ .



*DL*-*erythro*-3-Thiobenzoylamino-1.2-diphenylpropanol-(1): 2.27 g des *DL*-*erythro*-Aminoalkohols V und 2.35 g Thiobenzoylthioglykolsäure werden in 10 ccm Pyridin wie vorstehend umgesetzt. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein zähes, gelbes Öl, das beim Anreiben mit 3 ccm Benzol kristallisiert. Das Rohprodukt (Ausb. 2.3 g) schmilzt bei 107–108°. Aus wenig Benzol gelbe Nadeln vom Schmp. 108–109°. UV-Absorptionsmaxima bei 242 und 288 m $\mu$ .



<sup>25)</sup> A. KJÆR, Acta chem. scand. 4, 1347 [1950]

*Alkalikatalysierte Cyclisierung der diastereomeren DL-3-Thiobenzoylamino-1.2-diphenyl-propanole-(1)*

1. *threo-Reihe*

Eine Lösung von 0.5 g *DL-threo-3-Thiobenzoylamino-1.2-diphenyl-propanol-(1)* in 200 ccm Äthanol wird mit 4 g KOH in 10 ccm Wasser 3½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. extrahiert man den in 100 ccm Wasser gelösten Rückstand dreimal mit je 50 ccm Äther, wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser, trocknet und engt ein. Es hinterbleiben 0.42 g *DL-threo-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4H-1.3-oxazin* vom Schmp. 140–141°, das im Gemisch mit der nach der Imidsäureestermethode dargestellten Verbindung keine Schmelzpunktserniedrigung gibt.

2. *erythro-Reihe*

Eine Lösung von 1.4 g *DL-erythro-3-Thiobenzoylamino-1.2-diphenyl-propanol-(1)* in 600 ccm Äthanol wird mit 11.2 g KOH in 30 ccm Wasser 33 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wird wie vorstehend aufgearbeitet. Der zähe, rotbraune Rückstand (1 g) wird in wenig Benzol gelöst und an 15 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Mit 200 ccm Petroläther werden 0.65 g *DL-erythro-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4H-1.3-oxazin* als farbl. Öl eluiert, das beim Stehenlassen mit 3 ccm Petroläther in Nadeln kristallisiert. Schmp. 120–121.5° (aus absol. Äthanol). Der Misch-Schmp. mit dem entsprechenden *threo*-Dihydro-oxazin zeigt eine starke Depression. UV-Absorptionsmaximum bei 235 m $\mu$ .

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO (313.4) Ber. C 84.31 H 6.11 N 4.47 Gef. C 84.14 H 6.22 N 4.42

*UV-spektroskopische Geschwindigkeitsmessung der alkalikatalysierten Cyclisierung der N-Thiobenzoylaminoalkohole*<sup>15)</sup>: *DL-threo-* und *DL-erythro-3-Thiobenzoylamino-1.2-diphenyl-propanol-(1)* zeigen 2 charakteristische Maxima bei 242 m $\mu$  und 288 m $\mu$ . *DL-threo-* und *DL-erythro-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4H-1.3-oxazin* haben nur ein Maximum bei 235 m $\mu$ . Bei 290 m $\mu$  haben die *N*-Thiobenzoyl-Derivate Extinktionen von log  $\epsilon = 3.89$  bzw. 3.85, die zugehörigen Dihydro-1.3-oxazine aber log  $\epsilon < 2$ . Die Extinktionsabnahme der *N*-Thiobenzoyl-Derivate bei 290, 295 und 300 m $\mu$  wurde verfolgt. Die Lösungen in 80-proz. Äthanol waren  $2 \cdot 10^{-4}$  m an *N*-Thiobenzoylaminoalkohol und  $1.95 \cdot 10^{-2}$  n an KOH. Die Reaktions-temperatur wurde mit einem Thermostaten auf  $50 \pm 0.5^\circ$  gehalten.

*Umsetzung der diastereomeren DL-3-Amino-1.2-diphenyl-propanole-(1) mit Benzimidssäure-äthylester*

1. *threo-Reihe*

*DL-threo-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4H-1.3-oxazin*: 0.3 g *DL-threo-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1)-monohydrat* (entspr. VII) werden mit 0.6 ccm *Benzimidssäure-äthylester* 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das teilweise kristalline Reaktionsgemisch wird mit 2 ccm Petroläther zerrieben, abgesaugt und mit 1 ccm Petroläther nachgewaschen. Man erhält 0.38 g *DL-threo-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4H-1.3-oxazin* vom Schmp. 135–137°. Nach Umkristallisieren aus 1 ccm Äthanol verbleiben 0.35 g vom Schmp. 140–141°.

2. *erythro-Reihe*

*DL-erythro-N-[3-Hydroxy-2.3-diphenyl-propyl]-benzamidin*: 1 g *DL-erythro-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1)* (V) wird mit 2 ccm *Benzimidssäure-äthylester* 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das beim Anreiben teilweise kristallisierte Reaktionsprodukt wird mit 3 ccm Petroläther verrieben, nach 1 Stde. abgesaugt und mit 2 ccm Benzol gewaschen. Man erhält 1.12 g *DL-erythro-N-[3-Hydroxy-2.3-diphenyl-propyl]-benzamidin* vom Schmp. 129–131°, nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther Schmp. 131–132°.

*IR-Spektrum* (in Tetrachlorkohlenstoff,  $c = 5 \cdot 10^{-3}$  Mol/l): C = N-Schwingungsbande bei 1658/cm, N—H-Banden bei 3350 und 3465/cm; in der 3100—3700/cm-Zone tritt eine starke breite Bande auf, deren Maximum bei 3190/cm liegt.

$C_{22}H_{22}N_2O$  (330.4) Ber. C 79.97 H 6.71 N 8.48 Gef. C 79.62 H 6.85 N 8.60

*DL-erythro-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4H-1.3-oxazin*

a) 0.5 g *DL-erythro-N-[3-Hydroxy-2.3-diphenyl-propyl]-benzamidin* werden in 25 ccm Toluol gelöst und 26 Stdn. auf 100° erhitzt. Schon nach einigen Stunden ist entweichendes Ammoniak nachweisbar. Das Toluol wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand (Schmp. 105—110°) in 20 ccm Benzol gelöst und nach Zugabe von 20 ccm Petroläther an 8 g  $Al_2O_3$  chromatographiert. Man eluiert mit Benzol/Petroläther (1:1). Die ersten 100 ccm enthalten 0.274 g *DL-erythro-2.5.6-Triphenyl-5.6-dihydro-4H-1.3-oxazin* vom Schmp. 120°. In weiteren 100 ccm sind nur noch 0.01 g der gleichen Substanz. Durch Eluieren mit sehr viel Benzol kann unumgesetzte Ausgangsverbindung zurückgewonnen werden.

b) 0.5 g des *Amidins* werden in Toluol 50 Stdn. auf 100° erhitzt und wie bei a) aufgearbeitet. Die ersten 100 ccm Benzol/Petroläther-Eluat enthalten 0.38 g des *erythro-Dihydro-oxazins* vom Schmp. 120°. Weitere 100 ccm Eluat enthalten noch 0.02 g der gleichen Substanz.

c) 1 g *DL-erythro-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1)* (V) wird mit 2 ccm *Benzimid Säure-äthylester* 8 Stdn. auf 100° erhitzt. Die sich beim Anreiben ausscheidenden Kristalle werden vom überschüssigen Benzimid Säureester scharf abgesaugt und mit wenig Petroläther gewaschen. Man erhält 1.01 g Rohgemisch, das bei 100° unscharf schmilzt. Es wird in Benzol gelöst und nach Zugabe der gleichen Menge Petroläther an 15 g  $Al_2O_3$  chromatographiert. Durch 300 ccm Benzol/Petroläther (1:1) werden 0.59 g (43% d. Th.) des *DL-erythro-Dihydro-oxazins* vom Schmp. 120° eluiert. Mit Methanol läßt sich anschließend sehr fest am  $Al_2O_3$  haftendes *DL-erythro-N-[3-Hydroxy-2.3-diphenyl-propyl]-benzamidin* verdrängen.

d) 1 g des *erythro-Aminoalkohols V* wird mit 2 ccm *Benzimid Säure-äthylester* 40 Stdn. auf 100° erhitzt. Beim Aufarbeiten, wie unter c) beschrieben, werden 1.05 g Rohgemisch vom Schmp. 105—115° erhalten. Daraus lassen sich durch Chromatographieren an 15 g  $Al_2O_3$  mit Benzol/Petroläther (1:1) 0.89 g (65% d. Th.) des *DL-erythro-Dihydro-oxazins* vom Schmp. 120° gewinnen.

*N-[2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl]-benzamidin*: Nach A. DORNOW und H. THEIDEL<sup>21)</sup> durch Umsetzen von *2-Amino-1-phenyl-äthanol-(1)* mit *Benzimid Säure-äthylester* bei Raumtemp. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmilzt das Produkt, wie beschrieben, bei 175°, wenn man es bei 160° ins Heizbad einbringt und nicht zu langsam weitererhitzt. Am Schmp. tritt Zersetzung unter  $NH_3$ -Entwicklung ein. Erhitzt man langsam von 120° aufwärts, dann zersetzt sich die Substanz je nach Erhitzungsdauer bei 160—170°.

$C_{15}H_{16}N_2O$  (240.3) Ber. C 74.92 H 6.71 N 11.66 Gef. C 74.90 H 6.82 N 11.68

*2.5-Diphenyl-Δ<sup>2</sup>-oxazolin*: 0.33 g *N-[2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl]-benzamidin* werden in 20 ccm Toluol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei Ammoniak entweicht. Beim Eindampfen i. Vak. hinterbleibt ein öliges Rückstand, der zur Charakterisierung in das Pikrat übergeführt wird. Das bernsteingelbe *2.5-Diphenyl-Δ<sup>2</sup>-oxazolin-pikrat* schmilzt in Übereinstimmung mit der Literatur<sup>20)</sup> bei 141—142°. Ausb. 97% d. Th.

Die *IR-Spektren* wurden in Tetrachlorkohlenstoff ( $c \approx 5 \cdot 10^{-3}$  Mol/l) mit dem Zeiss-Spektrophotometer UR 10 aufgenommen. Schichtdicke 10 mm, LiF-Prisma. Möglicher Fehler  $\pm 10/cm$ .

<sup>26)</sup> F. WOLFHEIM, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 1448 [1914].