

GÜNTHER DREFAHL und HANS-HEINRICH HÖRHOLD

Aminoalkohole, XVI¹⁾**Beitrag zur Alkylierung von Aminoalkoholen mit Formalin und Ameisensäure**

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 20. Oktober 1960)

Bei der Alkylierung mit Formalin und Ameisensäure kann bei den untersuchten diastereomeren 1.3- bzw. 1.2-Aminoalkoholen in Abhängigkeit von ihrer Konfiguration entweder Tetrahydro-1.3-oxazin- bzw. Oxazolidin-Bildung oder glatte Alkylierung beobachtet werden.

Bereits 1917 hatten K. HESS, Cl. UBRIG und A. EICHEL²⁾ die gemeinsame Einwirkung von Formalin und Ameisensäure zur Alkylierung sekundärer zu tertiären Aminoalkoholen mit Erfolg verwendet. Auch von R. LUKEŠ, J. KOVÁŘ und K. BLÁHA³⁾ werden als Alkylierungsprodukte der diastereomeren 3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1) die entsprechenden dimethylierten Aminoalkohole beschrieben. Andererseits kann aber auch die Hydroxylgruppe in die Reaktion eingreifen. So erhielten z. B. A. POHLAND, H. R. SULLIVAN und R. E. MCMAHON⁴⁾ bei einem Alkylierungsversuch aus α -4-Methylamino-1.2-diphenyl-3-methyl-butanol-(2) nicht die erwartete dimethylierte Verbindung, sondern ein α -3.5-Dimethyl-6-phenyl-6-benzyl-tetrahydro-1.3-oxazin.

Wir haben nun das Verhalten verschiedener Aminoalkohol-Diastereomerenpaare unter den Bedingungen der ESCHWEILER-CLARKE-Methylierung untersucht. Neben den epimeren 3-Amino-1.2-diphenyl-propanolen-(1) brachten wir die epimeren 3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1), die epimeren 2-Amino-1.2-diphenyl-äthanoole und die epimeren 2-Methylamino-1.2-diphenyl-äthanoole mit einem großen Überschuß an Formalin und Ameisensäure wenige Stunden auf dem siedenden Wasserbad zur Reaktion. Die methylierten Basen wurden mit Natronlauge abgeschieden und mit Äther extrahiert.

In Abhängigkeit von der Konfiguration entstehen aus den diastereomeren Aminoalkoholen entweder die erwarteten *N,N*-Dimethyl-aminoalkohole oder vorwiegend *N*-Methyl-tetrahydro-1.3-oxazine bzw. *N*-Methyl-oxazolidin. Die *N,N*-Dimethyl-aminoalkohole unterscheiden sich von den korrespondierenden Heterocyclen nur durch zwei zusätzliche H-Atome. Aus den C,H,N-Analysen allein ist daher keine zuverlässige Strukturanalyse möglich. Da die gebildeten Heterocyclen weder OH- noch NH-Funktionen enthalten, absorbieren sie im betreffenden Bereich des IR-Spektrums

1) XV. Mitteil.: G. DREFAHL und H.-H. HÖRHOLD, Chem. Ber. **94**, 1641 [1961], vorstehend.

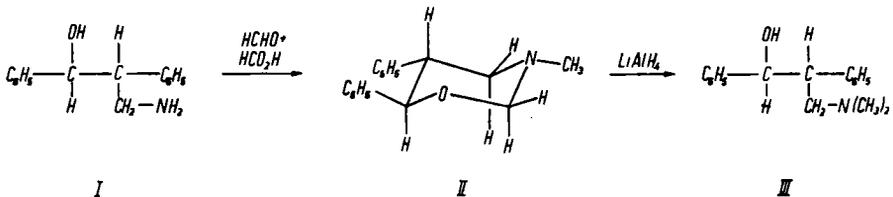
2) Ber. dtsh. chem. Ges. **50**, 344 [1917].

3) Collect. czechoslov. chem. Commun. **25**, 2179 [1960].

4) J. Amer. chem. Soc. **79**, 1442 [1957].

nicht; dagegen weisen die Aminoalkohole in sehr verdünnten Tetrachlorkohlenstoff- und Schwefelkohlenstofflösungen eine starke, durch Wasserstoffbrückenbindung verschobene OH-Valenzschwingung auf. Außerdem sind 3-Alkyl-tetrahydro-1.3-oxazine und 3-Alkyl-oxazolidine mit LiAlH_4 ohne Änderung der Konfiguration zu tertiären Alkylaminoalkoholen reaktiv spaltbar^{5,6)}.

Das 3-Dimethylamino-1.2-diphenyl-propanol-(1), das J. MATTI und P. REYNAUD⁷⁾ durch katalytische Hydrierung von 3-Dimethylamino-1.2-diphenyl-propanon-(1) erhielten, konnten wir durch reduktive Methylierung von *erythro*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1) mit Formalin und Ameisensäure herstellen. Es gehört der *erythro*-Reihe an, denn mit einer Änderung der Konfiguration durch die Methylierung ist nicht zu rechnen. Eine Vergleichsprobe haben wir auf dem Wege der Reduktion von 3-Dimethylamino-1.2-diphenyl-propanon-(1) mit NaBH_4 in 72-proz. Ausbeute gewonnen. Das Infrarotspektrum einer sehr verdünnten Lösung des Aminoalkohols zeigt bei 3240/cm eine breite, $\text{OH} \cdots \text{N}$ -wasserstoffbrücken-gebundene und bei 3625/cm eine schwache, ungebundene OH-Schwingungsbande. Gleichartiges Verfahren führt von *threo*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (I) jedoch zu *threo*-3-Methyl-5.6-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin (II). Dieser Heterocyclus ist durch LiAlH_4 zu *threo*-3-Dimethylamino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (III) spaltbar. Die beiden dimethylierten Aminoalkohole werden durch ihre Jodmethylate charakterisiert.

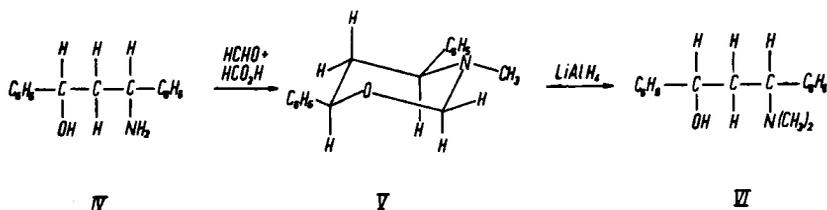


Ein zu den epimeren 3-Amino-1.2-diphenyl-propanolen-(1) analoges stereospezifisches Verhalten findet man bei der Methylierung der epimeren 3-Amino-1.3-diphenylpropanole-(1). Folgerichtig bildet sich hier bei 4stündiger Einwirkung von Formalin und Ameisensäure aus dem *threo*-Isomeren das 3-Dimethylamino-1.3-diphenylpropanol-(1) (gebundene Hydroxylbande bei 3215/cm). Dagegen führen gleiche Reaktionsbedingungen von *erythro*-3-Amino-1.3-diphenylpropanol-(1) (IV) zu *erythro*-3-Methyl-4.6-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin (V). Erst nach Spaltung durch LiAlH_4 zu *erythro*-3-Dimethylamino-1.3-diphenylpropanol-(1) (VI) findet sich eine OH-Valenzschwingung bei 3200/cm. Nach 18stündiger Einwirkung von Formalin und Ameisensäure bei 100–110° erhielten LUKEŠ und Mitarbb.³⁾ aus beiden Aminoalkoholen die *N*-dimethylierten Verbindungen, deren Schmelzpunkte mit unserem Material übereinstimmen. Wir haben das isolierte *erythro*-3-Methyl-4.6-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin (V) diesen Bedingungen unterworfen und dabei vollständige Ringspaltung zum *erythro*-3-Dimethylamino-1.3-diphenylpropanol-(1) (VI) feststellen können.

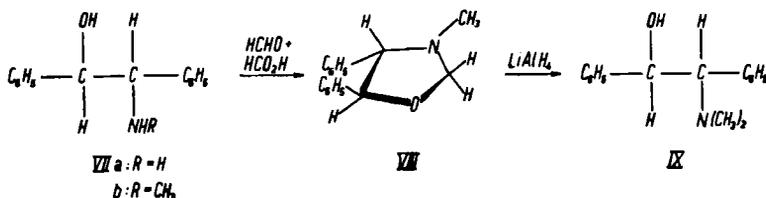
⁵⁾ E. D. BERGMANN, D. LAVIE und S. PINCHAS, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5662 [1951]; K. BLÁHA und J. KOVÁŘ, Collect. czechoslov. chem. Commun. **24**, 152 [1959]; C. **1959**, 10546.

⁶⁾ R. LUKEŠ, K. BLÁHA und J. KOVÁŘ, Collect. czechoslov. chem. Commun. **23**, 306 [1958]; C. **1959**, 10566.

⁷⁾ Bull. Soc. chim. France **1954**, 603.



Auch die epimeren 1.2-Aminoalkohole 2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol und 2-Methylamino-1.2-diphenyl-äthanol verhalten sich bei der ESCHWEILER-CLARKE-Methylierung stereospezifisch. So entsteht aus den *erythro*-Isomeren leicht *erythro*-2-Dimethylamino-1.2-diphenyl-äthanol (OH-Valenzschwingung bei 3510/cm). Dagegen führt die Methylierung der *threo*-Isomeren (VII a und b) vorwiegend zu *threo*-3-Methyl-4.5-diphenyl-oxazolidin (VIII) (53-proz. Reinausb.). Als Nebenprodukt kann durch Chromatographie an Al_2O_3 *threo*-2-Dimethylamino-1.2-diphenyl-äthanol (IX) (ca. 25% d. Th.) abgetrennt werden. Auch das *threo*-Oxazolidin VIII kann mit LiAlH_4 zu IX gespalten werden.



Zur Erklärung der Stereospezifität gehen wir davon aus, daß die isolierten Heterocyclen im Vergleich zu ihren theoretisch möglichen Isomeren die größere Stabilität besitzen müssen. *threo*-3-Methyl-5.6-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin (II) gestattet nämlich ebenso wie *erythro*-3-Methyl-4.6-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin (V) die äquatoriale Anordnung aller Ringsubstituenten, und *threo*-3-Methyl-4.5-diphenyl-oxazolidin (VIII) ist durch *trans*-Stellung der Phenylgruppen gekennzeichnet. Dagegen würden die entsprechenden Diastereomeren *erythro*-3-Methyl-5.6-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin und *threo*-3-Methyl-4.6-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin in der Sesselkonstellation eine ungünstige axialständige Phenylgruppe und *erythro*-3-Methyl-4.5-diphenyl-oxazolidin die räumlich behinderte *cis*-Anordnung der Phenylgruppen verlangen.

Bei Reaktionen von Aminoalkoholen mit Aldehyden konnte eine erleichterte Bildung sterisch begünstigter Ringe gegenüber einer verminderten Reaktivität der diastereomeren Verbindungen festgestellt werden^{6,8)}. Im gleichen Sinne erwiesen sich die sterisch gehinderten Isomeren von Tetrahydro-1.3-oxazinen und Oxazolidinen bei hydrolytischen und hydrogenolytischen Ringspaltungsreaktionen als weniger beständig^{3,6,8)}. Damit im Einklang steht unser Befund, daß in einem Reaktionssystem, das sowohl Ringbildung (Formaldehyd) als auch Ringspaltung (Wasser, Ameisensäure) bewirken kann, aus den Aminoalkoholen I, IV und VII die Heterocyclen II,

8) H. PFANZ und G. KIRCHNER, Liebigs Ann. Chem. 614, 149 [1958].

V und VIII entstehen, die erst unter verschärften Bedingungen der Ringspaltung unterliegen können, während die diastereomeren Aminoalkohole unter gleichartigen Reaktionsbedingungen in ihre dimethylierten Derivate übergeführt werden. Eine Aussage darüber, ob die Methylierung hier etwa auch über eine intermediäre Ringbildung verläuft oder ob sie sich ohne Beteiligung der Hydroxylgruppe vollzogen hat, muß weiteren Versuchen vorbehalten bleiben.

Zur Gewinnung von *erythro*-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol haben wir neben bekannten Verfahren⁹⁾ ein einfaches neues angewandt. Benzaldehyd-cyanhydrin wird in Äther mit Phenylmagnesiumbromid umgesetzt. Das in Äther und Wasser schwer lösliche, unreine 2-Hydroxy-1-ketimino-1.2-diphenyl-äthan hydrolysiert mit Salzsäure sofort zu Benzoin. Es läßt sich jedoch ohne vorhergehende Reinigung in wäßriger Dioxanlösung mit NaBH_4 innerhalb weniger Minuten zu *erythro*-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol reduzieren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Reduktive Methylierung der diastereomeren DL-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1)

1. *erythro*-Reihe

DL-erythro-3-Dimethylamino-1.2-diphenyl-propanol-(1): a) 0.5 g *DL-erythro*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1)¹⁾ werden mit einer Mischung von 10 ccm 30-proz. Formalin und 10 ccm 98-proz. Ameisensäure übergossen und 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wird die Mischung in 100 ccm Wasser gegossen und 20-proz. Natronlauge bis zur deutlich alkalischen Reaktion zugesetzt. Die abgeschiedene Base wird mit Äther (4 mal je 50 ccm) extrahiert, die vereinigten Extrakte werden 3 mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige, bald kristallisierende Rückstand (0.55 g) wird in 2 ccm Benzol gelöst und nach Zugabe von 5 ccm Petroläther in den Eisschrank gestellt. Nach einem Tag haben sich 0.36 g (64% d. Th.) farbl. Prismen vom Schmp. 97–98° (Lit. 7): 94.5°) abgeschieden.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ (255.4) Ber. C 79.96 H 8.29 N 5.49 Gef. C 80.27 H 8.48 N 5.35

b) Einer Lösung von 5 g 3-Dimethylamino-1.2-diphenyl-propanol-(1) vom Schmp. 75–76° (Lit. 7): 74°) in 50 ccm Methanol setzt man 0.5 g NaBH_4 in kleinen Portionen unter Kühlung zu. Nach einer Stde. werden 10 ccm 20-proz. Natronlauge zugefügt und das Methanol i. Vak. vertrieben. Die Base wird wie oben mit Äther extrahiert. Rohausb. 5 g. Durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (1:1) erhält man Kristalle vom Schmp. 97–98°, deren Mischschmp. mit dem nach a) gewonnenen Methylierungsprodukt keine Depression zeigt. Ausb. 3.6 g (72% d. Th.).

Jodmethylat: Die äther. Lösung des Aminoalkohols wird mit Methyljodid versetzt und nach 24 Stdn. das in quantitativer Ausbeute ausgefallene Jodmethylat abgesaugt. Farbl. Blättchen vom Schmp. 211–212° (aus absol. Äthanol/Äther).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NOJ}$ (397.3) Ber. C 54.42 H 6.09 N 3.53 Gef. C 54.30 H 6.36 N 3.81

2. *threo*-Reihe

DL-threo-3-Methyl-5.6-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin (II): 2.2 g *DL-threo*-3-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(1)-monohydrat (entspr. I)¹⁾ werden, wie oben beschrieben, mit einer Mischung aus 40 ccm 30-proz. Formalin und 40 ccm 98-proz. Ameisensäure methyliert und

⁹⁾ J. WEILLARD, K. PFISTER, E. F. SWANEZY, C. A. ROBINSON und M. TISHLER, J. Amer. chem. Soc. 73, 1216 [1951].

aufgearbeitet. Es werden 1.6 g (71% d. Th.) Rohprod. als farbl. Öl erhalten, aus dem sich bei mehrtägigem Aufbewahren große Kristalle vom Schmp. 62–63° abscheiden. Beim Umkristallisieren aus 2 ccm Benzin steigt der Schmp. auf 63–64°. Ausb. 1.2 g.

IR-Spektrum: Keine C=O-, OH- und NH-Banden.

$C_{17}H_{19}NO$ (253.4) Ber. C 80.59 H 7.56 N 5.53 Gef. C 80.84 H 7.65 N 5.71

Pikrat: Aus der äther. Lösung des Oxazins. Gelbe Kristalle, die roh bei 199–202°, aus Äthanol umkristallisiert, bei 202–203° u. Zers. schmelzen.

$C_{17}H_{19}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (482.5) Ber. C 57.26 H 4.60 N 11.61
Gef. C 57.43 H 4.55 N 11.72

In einem vorhergehenden Versuch werden 0.75 g des öligen, rohen Oxazins mit Petroläther an 15 g Al_2O_3 chromatographiert. Die ersten 300 ccm Eluat enthalten 0.22 g farbl. Öl, das beim Anreiben zu einer kristallinen Masse vom Schmp. 42–43° erstarrt. Das *Pikrat* schmilzt bei 202–203° und gibt mit dem oben beschriebenen *Pikrat* keine Erniedrigung des Misch-Schmp. Die IR-Spektren der Verbindungen vom Schmp. 42–43° und 63–64° in Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff sind identisch.

DL-threo-3-Dimethylamino-1.2-diphenyl-propanol-(1) (III): Der Aufschwemmung von 0.3 g feingepulvertem $LiAlH_4$ in 30 ccm trockenem Äther läßt man unter Rühren eine Lösung von 0.3 g *II* in 10 ccm Äther zutropfen. Man rührt noch 1½ Stdn., erhitzt 1 Stde. zum Sieden und zersetzt durch aufeinanderfolgende Zugabe von 0.3 ccm Wasser, 0.3 ccm 20-proz. Natronlauge und 1 ccm Wasser. Nach einer Stde. wird abfiltriert, das Aluminiumoxyd 10mal mit je 5 ccm Äther ausgewaschen und die äther. Lösung eingedampft. Der ölige, leicht gelbliche Rückstand (0.3 g) wird mit Petroläther an 5 g Al_2O_3 chromatographiert. Die ersten 400 ccm Eluat enthalten 0.2 g farbl. Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen ist. Beim Aufbewahren über P_2O_5 i. Vak. wird die Substanz wachsartig.

$C_{17}H_{21}NO$ (255.4) Ber. C 79.96 H 8.29 Gef. C 80.76 H 8.68

Jodmethylat: Durch mehrtägiges Aufbewahren mit äther. *Methyljodid*-Lösung. Nadeln vom Schmp. 214–215° (aus Äthanol/Äther). Der Misch-Schmp. mit dem oben beschriebenen *Jodmethylat* des *erythro*-Aminoalkohols ist stark erniedrigt.

$C_{18}H_{24}NOJ$ (397.3) Ber. C 54.42 H 6.09 N 3.53 Gef. C 54.44 H 6.00 N 3.62

Reduktive Methylierung der diastereomeren DL-3-Amino-1.3-diphenyl-propanole-(1)

1. *threo*-Reihe

DL-threo-3-Dimethylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1): 0.5 g *DL-threo-3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1)* vom Schmp. 127–128° (Lit.¹⁰): 124–125° werden mit 20 ccm der Methylierungsmischung, wie oben beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 0.514 g (92% d. Th.) Rohprodukt vom Schmp. 96–102°. Durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (1:1) wird der Schmp. auf 105–107° (Lit.³): 104° erhöht.

$C_{17}H_{21}NO$ (255.4) Ber. C 79.96 H 8.29 N 5.49 Gef. C 80.03 H 8.19 N 5.76

2. *erythro*-Reihe

DL-erythro-3-Methyl-4.6-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin (V): 5 g *DL-erythro-3-Amino-1.3-diphenyl-propanol-(1)* (IV) vom Schmp. 122–123° (Lit.¹¹): 121–122° werden mit 100 ccm Methylierungsmischung, wie oben beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 5.4 g (97% d. Th.) öliges Rohprodukt, das mit 5 ccm Petroläther zur Kristallisation gebracht

¹⁰) W. STÜHMER und W. HEINRICH, Chem. Ber. 84, 224 [1951].

¹¹) G. W. PEROLD und F. V. K. VON REICHE, J. Amer. chem. Soc. 79, 465 [1957].

wird. Die in organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslichen Kristalle schmelzen bei 60–61° (aus Petroläther); Ausb. 3.2 g (57% d. Th.).

IR-Spektrum: Keine C=O-, OH- und NH-Banden.

$C_{17}H_{19}NO$ (253.4) Ber. C 80.59 H 7.56 N 5.53 Gef. C 80.84 H 7.72 N 5.42

Pikrat: Aus dem Tetrahydrooxazin mit alkohol. Pikrinsäurelösung in quantitativer Ausb. Schmp. 180° (Zers.). Analyse nach Trocknen über P_2O_5 .

$C_{17}H_{19}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (482.5) Ber. C 57.26 H 4.60 N 11.61
Gef. C 57.38 H 4.70 N 11.60

DL-erythro-3-Dimethylamino-1.3-diphenyl-propanol-(1) (VI)

a) Einer Aufschwemmung von 0.7 g $LiAlH_4$ in 30 ccm absol. Äther läßt man eine Lösung von 0.7 g *V* in 20 ccm absol. Äther zutropfen und rührt 2 Stdn. Nach einstdg. Erhitzen unter Rückfluß wird durch aufeinanderfolgende Zugabe von 0.7 ccm Wasser, 0.7 ccm 20-proz. Natronlauge und 2.1 ccm Wasser zersetzt, vom anorganischen Material abfiltriert und mit insgesamt 200 ccm Äther in kleinen Portionen ausgewaschen. Aus dem beim Eindampfen der getrockneten Ätherextrakte erhaltenen farbl. Öl kristallisieren auf Zusatz von 3 ccm Benzin 0.61 g (87% d. Th.) *VI* vom Schmp. 90–91° (Lit.³⁾: 90–91°).

$C_{17}H_{21}NO$ (255.4) Ber. C 79.96 H 8.29 N 5.49 Gef. C 79.90 H 8.25 N 5.57

b) 0.5 g *V* werden mit 3 ccm *Formalin* und 3 ccm 98-proz. *Ameisensäure* 18 Stdn. auf 110° erhitzt. Danach wird in Wasser gegossen und wie beschrieben aufgearbeitet. Es werden 0.48 g Rohprodukt vom Schmp. 88–89° erhalten. Nach Umkristallisieren aus 3 ccm Petroläther Schmp. 90°. Ausb. 0.44 g (88% d. Th.). Der Misch-Schmp. mit der unter a) beschriebenen Verbindung ist nicht erniedrigt.

DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol: In eine über Glaswolle filtrierte, aus 47 g *Brombenzol* (0.3 Mol) und 7.5 g *Magnesium* (0.3 Mol) in 150 ccm Äther bereitete Grignard-Lösung läßt man unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 17 g (0.15 Mol) frischbereitetem, rohem *Benzaldehyd-cyanhydrin* in 100 ccm Äther (die äther. Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet) eintropfen. Unter heftiger Reaktion fällt ein Niederschlag aus. Zum Abschluß wird 15 Min. zum Sieden erhitzt, dann auf eine Eis/Ammoniumchlorid-Mischung gegossen und bis zur Auflösung des Magnesiumhydroxyds gerührt. Die in der Ätherschicht befindliche, klumpige Masse wird abfiltriert, auf Ton abgepreßt, nach einer Stde. zerstoßen und auf einer Fritte mit Äther gewaschen. Es hinterbleibt ein graues Produkt (Ausb. 10–12 g), das sich an der Luft schnell gelb oder rötlich färbt. In die filtrierte und mit 50 ccm dest. Wasser versetzte Lösung von 9 g des Rohprodukts in 150 ccm Dioxan werden 1.2 g $NaBH_4$ in kleinen Portionen eingetragen. Nach einer Stde. wird mit 20 ccm 20-proz. Natronlauge versetzt, 10 Min. unter Rückfluß erhitzt und das Dioxan abdestilliert. Das aus dem wäßr. Rückstand auskristallisierende Aminoalkoholrohprodukt (6.5 g vom Schmp. 158–162°) wird abgesaugt, mit Wasser alkalifrei gewaschen, bei 100° getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 163–165°; Ausb. 5 g. Der Misch-Schmp. mit durch Hydrierung von Benzoinoxim erhaltenem *DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol*⁹⁾ zeigt keine Depression.

Reduktive Methylierung der diastereomeren DL-2-Amino- und DL-2-Methylamino-1.2-diphenyl-äthanole

1. *erythro-Reihe*

DL-erythro-2-Dimethylamino-1.2-diphenyl-äthanol:

a) 1 g *DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol* wird mit 20 ccm 35-proz. *Formalin* und 20 ccm 98-proz. *Ameisensäure* 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Aus dem Rückstand (1.04 g) werden durch Versetzen mit 3 ccm Benzin 0.85 g

(75% d. Th.) farbl. Nadeln vom Schmp. 87–88° erhalten. Beim Umkristallisieren aus 1 ccm absol. Äthanol steigt der Schmp. auf 88–89°.

$C_{16}H_{19}NO$ (241.3) Ber. C 79.63 H 7.94 N 5.80 Gef. C 79.48 H 7.64 N 5.65

b) 0.5 g *DL-erythro-2-Methylamino-1.2-diphenyl-äthanol* vom Schmp. 138–139.5° (Lit.¹²): 135–138°) werden mit 20 ccm Methylierungsgemisch, wie unter a) beschrieben, umgesetzt. Von dem öligen Rückstand (0.49 g) kristallisieren aus 2 ccm Benzin 0.352 g (62% d. Th.) *DL-erythro-2-Dimethylamino-1.2-diphenyl-äthanol* vom Schmp. 88–89°. Die Substanz ist mit der unter a) beschriebenen identisch.

Jodmethylat: Die äther. Lösung des *Aminoalkohols* wird mit *Methyljodid* versetzt, der Niederschlag nach 2 Tagen abgesaugt und aus Äthanol/Äther umgefällt. Schmp. 189–190° (Lit.¹³): 194°).

$C_{17}H_{22}NOJ$ (383.3) Ber. C 53.27 H 5.79 N 3.66 Gef. C 53.28 H 6.04 N 3.81

2. threo-Reihe

DL-threo-3-Methyl-4.5-diphenyl-oxazolidin (VIII):

a) 1 g *DL-threo-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol* (VIIa) vom Schmp. 130–131° (Lit.¹⁴): 129–130°) werden mit 40 ccm Methylierungsmischung, wie oben beschrieben, umgesetzt. Das resultierende Öl (0.992 g) wird in 10 ccm Petroläther aufgenommen und an 15 g Al_2O_3 chromatographiert. Es wurden folgende Fraktionen gewonnen:

1. 100 ccm Petroläther-Eluat enthalten 0.6 g Öl
2. 100 ccm Petroläther-Eluat enthalten 0.065 g Öl
3. 100 ccm Petroläther-Eluat enthalten 0.015 g Öl
4. 200 ccm Benzol-Eluat enthalten 0.24 g feste Substanz

Die Frakt. 1–3 werden in wenig absol. Äther aufgenommen und mit äther. Chlorwasserstofflösung versetzt. Man erhält 0.69 g (53% d. Th.) *DL-threo-3-Methyl-4.5-diphenyl-oxazolidin-hydrochlorid*. Nach Umfällen aus Äthanol/Äther Nadeln vom Schmp. 188–189° (Zers.).

$C_{16}H_{17}NO \cdot HCl$ (275.8) Ber. C 69.68 H 6.58 N 5.08 Gef. C 69.59 H 6.64 N 5.19

Freie Base: Das Hydrochlorid wird in wäßr. Lösung mit Natronlauge versetzt und die Base mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein Öl.

$C_{16}H_{17}NO$ (239.3) Ber. C 80.30 H 7.16 N 5.85 Gef. C 79.97 H 7.50 N 6.07

Die 4. Frakt. besteht aus *DL-threo-2-Dimethylamino-1.2-diphenyl-äthanol* (IX) (Ausb. 21% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus 3 ccm Petroläther 0.2 g Nadeln vom Schmp. 97–98° (Lit.¹⁵): 97–98.5°).

b) 0.5 g *DL-threo-2-Methylamino-1.2-diphenyl-äthanol* (VII b) vom Schmp. 96–97° (Lit.¹⁶): 98–100°) werden mit 20 ccm Methylierungsmischung, wie unter a) beschrieben, umgesetzt. Das Rohprodukt chromatographiert man an 6 g Al_2O_3 und eluiert mit 300 ccm Petroläther 0.29 g *DL-threo-3-Methyl-4.5-diphenyl-oxazolidin* (VIII). Mit äther. HCl werden daraus 0.34 g (52% d. Th.) Hydrochlorid vom Schmp. 186–189° (Zers.) erhalten. Aus der Säule sind durch Eluieren mit Benzol 0.15 g (27% d. Th.) IX zu gewinnen.

¹² W. B. WHEATLEY, W. E. FITZGIBBON und L. C. CHENEY, J. org. Chemistry **18**, 1564 [1953].

¹³ P. RABE und J. HALLENSLEBEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 884 [1910].

¹⁴ E. ERLNMEYER JR., Liebigs Ann. Chem. **307**, 124 [1899].

¹⁵ W. STÜHMER und W. NEUMANN, Chem. Ber. **83**, 66 [1950].

¹⁶ K. TANAKA und T. SUGAWA, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **72**, 1551 [1952]; C. A. **47**, 8683 [1953].

DL-threo-2-Dimethylamino-1.2-diphenyl-äthanol (IX): In eine Aufschwemmung von 0.5 g LiAlH_4 in 30 ccm Äther werden 0.5 g VIII unter Rühren eingetragen, über Nacht stehengelassen, 1 Stde. zum Sieden erhitzt und schließlich durch Zugabe von 0.5 ccm Wasser, 0.5 ccm 20-proz. Natronlauge und 1.5 ccm Wasser zersetzt. Es wird filtriert, mit 50 ccm Äther nachgewaschen, die trockenen Ätherfiltrate werden eingedampft. Aus 0.437 g Rückstand erhält man nach Umkristallisieren aus 3 ccm Petroläther 0.31 g (70% d. Th.) IX vom Schmp. 97–98° (Lit.¹⁵⁾: 97–98.5°).

Jodmethylat: Der nach zweitägigem Stehenlassen mit äther. *Methyljodid*-Lösung ausgefallene Niederschlag bildet nach Umfällen aus Äthanol/Äther Kristalle vom Schmp. 221–222° (Lit.¹³⁾: 219°).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NOJ}$ (383.3) Ber. C 53.27 H 5.79 N 3.66 Gef. C 53.15 H 5.72 N 3.85

Die *IR-Spektren* wurden in Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ Mol/l) mit dem Zeiss-Spektralphotometer UR 10 aufgenommen. Schichtdicke 10 mm, LiF-Prisma. Möglicher Fehler $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$. Eine Zusammenstellung der charakteristischen Hydroxybanden siehe Tab. 1 der vorstehenden Mitteilung.

ERNST BIEKERT, DIETER HOFFMANN und FRIEDRICH J. MEYER

Über 1.4-Oxazine, I

Darstellung kondensierter 1.4-Oxazinone-(2) durch Umsetzung von *o*-Aminophenolen mit α -Ketoestern

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München,
und der Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Abteilung der Farbenfabriken Bayer AG,
Werk Wuppertal-Elberfeld

(Eingegangen am 28. November 1960)

o-Aminophenole, Aminonaphthole und andere aromatische Hydroxy-amino-Verbindungen setzen sich mit α -Ketocarbonsäureestern in hohen Ausbeuten zu kondensierten 1.4-Oxazinonen-(2) um. Diese eignen sich wegen ihrer hervorragenden Kristallisationseigenschaften sowohl zur Charakterisierung aromatischer Hydroxy-amino-Verbindungen als auch zur Charakterisierung von α -Ketoestern.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Chemie der Polyhydroxy-chinoline wurde die Synthese der 4.7.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) beschrieben¹⁾. Die Darstellung dieser Verbindung beginnt mit der Kondensation von 3-Amino-veratrol (I) mit Oxalessigester nach der von M. CONRAD und L. LIMPACH angegebenen Chinolinsynthese²⁾. Setzt man nun statt des *o*-Aminophenol-methyläthers (I) das freie

1) E. BIEKERT und L. ENSLEIN, Chem. Ber. 93, 634 [1960].

2) Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 944 [1887]; L. LIMPACH, ebenda 64, 969 [1931].