

GÁBOR FODOR *), JURI STEFANOVSKY **) und BOGDAN I. KURTEV

Über die Konstellation der epimeren 1-Amino-1.2-diphenylpropanole-(3)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Sofia, und dem
Laboratorium für Stereochemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest
(Eingegangen am 17. August 1964)

erythro- und *threo*-1-Amino-1.2-diphenylpropanole-(3) reagieren stereospezifisch in Ringschlußreaktionen mit *p*-Nitro-benzaldehyd und Phosgen. Die Drehwertänderung ist bei den *erythro*-Formen 4–8 mal so groß wie bei den *threo*-Formen, woraus Schlüsse auf die Konstellation der Aminoalkohole gezogen werden.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ wurden die relativen Konfigurationen der diastereomeren (\pm)-1-Amino-1.2-diphenylpropanole-(3) (Ia und Ib) und ihrer Derivate auf Grund von IR-Spektren²⁾ und durch vergleichende Untersuchung der Reaktivität während der N \rightarrow O-Benzoylwanderung bestimmt. Der zweite Teil der Beweisführung stützt sich auf bereits vor Entfaltung der Konstellationsanalyse³⁾ von L. H. WELSH⁴⁾ sowie G. FODOR und Mitarbb.⁵⁾ beschriebene Ergebnisse, wonach *threo*-Formen von *N*-acylierten 1.2-Aminoalkoholen stets rascher und ohne Konfigurationsänderung einer Acylwanderung N \rightarrow O unterliegen als die *erythro*-Formen; dies wäre der *syn*-schiefen Konstellation⁶⁾ der OH- und *N*-Ac-Gruppen beim *threo*-Isomeren zuzuschreiben. Ob man bei *N*-Acyl-1.2-aminoalkoholen und auch bei den 1.3-Aminoalkoholen als Zwischenprodukte tatsächlich eine Oxazolidin-⁷⁾ bzw. Tetrahydrooxazin-Verbindung oder einen ringförmigen Übergangszustand annimmt⁸⁾, beeinflußt die Erklärung des stereospezifischen Verhaltens dieser *N*-Acyl-Derivate kaum. J. B. HYNÉ⁹⁾ selbst konnte neuerdings für die freien Basen der Ephedrinreihe bei der *threo*-Form einen diedrischen Winkel von 30° für OH/NHCH₃ bestimmen, während diese Gruppen bei dem *erythro*-Derivat einen Winkel von 90° einschließen.

Wir versuchten in der vorliegenden Arbeit, mit optisch aktiven Formen der *threo*- und *erythro*-3-Aminoalkohole vergleichend eine Ringschlußreaktion durchzuführen, wobei die cyclische Verbindung ohne Konfigurationsänderung entsteht. Eine optische Drehwertänderung sollte dann ein Maß für die Änderung in der Konstellation wäh-

*) z. Zt. visiting scientist in National Research Council, Pure Chemistry Div., Ottawa, Ontario.

**) Diese Arbeit wurde z. T. im Rahmen eines Stipendiums für Dr. J. STEFANOVSKY im Laboratorium für Stereochemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften ausgeführt.

1) B. I. KURTEV, N. M. MOLLOV und A. S. ORAHOVATS, Mh. Chem. **95**, 64 [1964].

2) G. DREFAHL und H. HÖRHOOLD, Chem. Ber. **94**, 1641 [1961].

3) D. H. R. BARTON, Experientia [Basel] **6**, 316 [1950].

4) J. Amer. chem. Soc. **71**, 3500 [1949].

5) G. FODOR, V. BRUCKNER, J. KISS und G. ÓHEGYI, J. org. Chemistry **14**, 337 [1949].

6) V. PRELOG in Perspectives in Organic Chemistry (Herausgeber SIR A. R. TODD), S. 96, Interscience Publishers, New York 1956.

7) K. KOCZKA und G. FODOR, Acta chim. Acad. Sci. hung. **13**, 83 [1957].

8) G. FODOR, Experientia [Basel] **11**, 130 [1955].

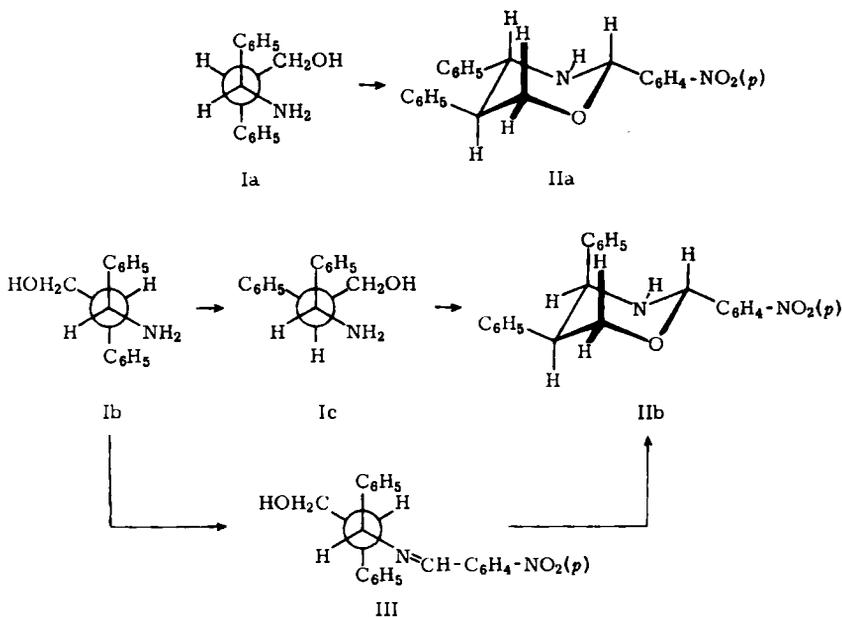
9) Canad. J. Chem. **39**, 2536 [1961].

rend des Vorgangs bieten; nach J. H. BREWSTER¹⁰⁾ ist nämlich bei optisch aktiven Verbindungen, in denen das Asymmetriezentrum in einer offenen Kette steht, die Molekülasymmetrie und deren Ausdrucksform, der Drehwert, mehr eine Funktion der Konstellation als der Konfiguration.

Wir haben bereits früher die Synthese der 3-Amino-2.3-diphenyl-propansäuren, ihre Trennung über die *l*-Menthylester und deren Umwandlung in optisch aktive 1-Amino-1.2-diphenyl-propanole-(3) verwirklicht^{11,1)}.

Als Ringschlußreaktion wählten wir die von L. H. GOODSON und H. CHRISTOPHER¹²⁾ aufgefundene Kondensation von *p*-Nitro-benzaldehyd mit 1.3-Aminoalkoholen zu Tetrahydrooxazinen, die später auch zum Konfigurationsbeweis in der nor-Tropanreihe^{13,14)} diene. Die Tendenz von primär gebildeten Schiffschen Basen aus 2-Aminoalkoholen^{15,16)} und 3-Aminoalkoholen¹⁷⁾, in Ringverbindungen überzugehen, wurde mehrfach beschrieben und auch IR-spektroskopisch untersucht^{15,17)}.

Als Modelle dienten primär die Racemformen von *threo*- und *erythro*-1-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(3). Das *threo*-Racemat ergab mit *p*-Nitro-benzaldehyd in Benzol 80% des *trans*-Diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazins IIa vom Schmp. 136°, während das *cis*-Diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin IIb vom Schmp. 122° aus der *erythro*-



10) J. Amer. chem. Soc. **81**, 5475 [1959].

11) N. BEROVA, J. ŠTEFANOVSKY, M. KURTEV, M. CHAIMOVA und N. MOLLOV, C. R. Acad. bulg. Sci. **17**, No. 1, 41 [1964].

12) J. Amer. chem. Soc. **72**, 358 [1950].

13) E. HARDEGGER und H. OTT, Helv. chim. Acta **36**, 1186 [1953].

14) G. FODOR und Mitarbb., Helv. chim. Acta **37**, 892 [1954].

15) A. PAQUIN, Chem. Ber. **82**, 316 [1949].

16) E. D. BERGMANN und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **75**, 358 [1953].

17) B. WITKOP, J. B. PATRICK und H. M. KISSMAN, Chem. Ber. **85**, 949 [1952].

Form unter den gleichen Bedingungen höchstens bis zu 23% entstand. Die beiden Perhydrooxazine zeigten weder OH- noch NH₂-Banden, wohl aber das Maximum für C—O—C bei 1100/cm und für NH bei 3315/cm (*threo*-Form) und 3310/cm (*erythro*-Form). Aus der Mutterlauge des *cis*-Tetrahydrooxazins erhielt man größere Mengen der Schiffschen Base (III) vom Schmp. 82°, deren IR-Spektrum die C=N-Bande bei 1650/cm zeigte. Dasselbe Azomethin konnte man unter abgeänderten Reaktionsbedingungen in 58-proz. Ausbeute aus dem *erythro*-1.3-Aminoalkohol erhalten und durch längeres Kochen in Benzol zu dem (\pm)-*cis*-4.5-Diphenyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-tetrahydro-1.3-oxazin (IIb) isomerisieren.

Wir haben schließlich auch die vier optisch aktiven 1-Amino-1.2-diphenyl-propanole-(3) (Ia und Ib) nach dem oben geschilderten Verfahren mit *p*-Nitro-benzaldehyd in die entsprechenden Oxazine übergeführt (Tab. 1).

Tab. 1. Ausbeuten, Schmelzpunkte, N- und $[\alpha]_D$ -Werte von IIa und b

Aminopropanol	Schmp.	$[\alpha]_D^{20*}$	Oxazin	% Ausb.	Schmp.	Gef. N ^{***}	$[\alpha]_D^{20*}$	$\Delta[\alpha]_D^{20}$
(+)-Ia (<i>threo</i>)	63–65°	+71.85°	IIa	85	123–124°	7.70	+62.91°	–8.94°
(–)-Ia (<i>threo</i>)	63–65°	–72.33°	IIa	83	123–124°	7.79	–63.00°	+9.33°
(+)-Ib (<i>erythro</i>)	53–54°	+30.86°	IIb	28	137–138°	7.69	+104.73°	+73.87°
(–)-Ib (<i>erythro</i>)	53–54°	–30.60°	IIb	26	137–138°	7.72	–105.04°	–74.44°

* $c = 3$ in CHCl₃.

** C₂₂H₂₀N₂O₃ (360.4) Ber. N 7.78.

Auffallend sind die geringe Drehwertänderung (weniger als 10°) und die hohe Ausbeute beim Ringschluß der *threo*-Verbindungen Ia zu den *trans*-Tetrahydrooxazinen IIa, während bei der *erythro*-Form Ib die Cyclisierung zu IIb durch eine Drehwertänderung von etwa 75° gekennzeichnet wird. Die ausgeprägte Ringschluß-Tendenz der *threo*-Form wie auch die kaum merkbare Änderung der $[\alpha]_D$ -Werte kann man als Beweise dafür werten, daß die OH- und NH₂-Gruppen im 1.3-Aminoalkohol in Konstellation Ia vorliegen. Im Gegensatz dazu neigt die *erythro*-Form Ib zur Bildung der offenkettigen Schiffschen Base (III), die erst nach beträchtlicher Wärmezufuhr, d. h. über eine hohe Aktivierungsenergieschwelle, imstande ist, die entsprechende *syn*-schiefe Konstellation Ic der funktionellen Gruppen zu erreichen, wonach Ringschluß unter Isomerisierung eintritt.

Man könnte vermuten, daß das bei der Ringschlußreaktion zum Perhydrooxazin zusätzlich entstehende Asymmetriezentrum am zukünftigen C-Atom 2 des Oxazins eine Mischung der beiden möglichen diastereoisomeren Formen ergeben sollte. Jedoch ist die Bildung der Form IIa mit *all*-äquatorialen Arylgruppen aus der *threo*-Form und der diäquatorial-monoaxialen Aryl-Konstellation IIb aus der *erythro*-Form außerordentlich bevorzugt.

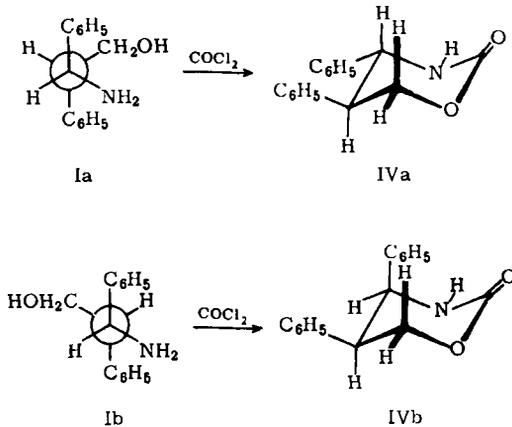
Da die absolute Konfiguration des neu ausgebildeten Zentrums an C-2 nicht bekannt ist, könnte bei der *threo*-Form z. B. die *R*-, bei der *erythro*-Form die *S*-Konfiguration entstehen; die Drehwertänderung würde keinen zuverlässigen Hinweis auf das stereochemische Geschehen liefern. Wir versuchten deshalb zuerst, die Ringschlußreaktion von Ia und Ib mit Formaldehyd, Cyclopentanon und Cyclohexanon

durchzuführen, mit denen kein neues Asymmetriezentrum beim Ringschluß entsteht und daher die Drehwertänderung als Funktion der Cyclisierung verfolgt werden kann. Bisher gelang es uns jedoch mit keiner dieser Carbonylverbindungen, beide epimere Oxazine kristallisiert zu erhalten. Deswegen untersuchten wir den Ringschluß zwischen Phosgen und den *threo*- und *erythro*-1-Amino-2,3-diphenyl-propanolen-(3). Ausbeuten und physikalische Daten der gebildeten optisch aktiven 2-Oxo-perhydrooxazine IVa und IVb findet man in Tab. 2.

Tab. 2. Ausbeuten und physikalische Daten für die 2-Oxo-perhydrooxazine IVa und b

Aminopropanol	$[\alpha]_D^{20}$	Oxazin	% Ausb.	Schmp.	$[\alpha]_D^{20} *$	$\Delta[\alpha]_D^{20}$
(+)-Ia (<i>threo</i>)	+71.85°	IVa	62	163–164°	+145.4°	+73.5°
(-)-Ia (<i>threo</i>)	-72.33°	IVa	67	163–164°	-145.4°	-73.1°
(+)-Ib (<i>erythro</i>)	+30.86°	IVb	54	146–147°	-243.5°	-274.4°
(-)-Ib (<i>erythro</i>)	-30.60°	IVb	50	146–147°	+248.3°	+278.9°

*) $c = 3$ in CHCl_3 .



Wie aus Tab. 2 ersichtlich, besteht auch in diesem Fall eine Verschiebung der Drehwerte im Laufe der Cyclisierung. Die Ausbeuten an *threo*-Antipoden (IVa) sind etwas geringer, an den *erythro*-Antipoden (IVb) etwas höher als bei der Reaktion zu IIa bzw. IIb, doch beträgt die Verschiebung der $[\alpha]_D$ -Werte bei der *threo*-Form mit rund 73° nur $\frac{1}{4}$ der bei der *erythro*-Form beobachteten (280°). Das Verhältnis $\Delta[\alpha]_{\text{erythro}} : \Delta[\alpha]_{\text{threo}}$ beträgt bei IIa/IIb rund 8, bei IVa/IVb 4.

Der Unterschied zwischen der tetraedrischen Valenzorientierung des C-2 in den 2-[*p*-Nitro-phenyl]-tetrahydro-1,3-oxazinen und der trigonalen Hybridisierung in den 2-Oxo-tetrahydro-1,3-oxazinen offenbart sich in einem unterschiedlichen räumlichen Bau, folglich auch in der Molekülasymmetrie und den $[\alpha]_D$ -Werten.

Die angeführten Ergebnisse sind ein guter Beweis dafür, daß bei der *threo*-Form eine *syn*-schiefe Konstellation (Ia) der in Ringschluß tretenden Gruppen vorliegt. Bei der *erythro*-Form bildet sich die sonst weniger begünstigte *syn*-schiefe Konstellation von OH und NH₂ (Ic) nach Zuführung einer Energiemenge aus der *anti*-parallelen Konstellation; ein weiterer Hinweis hierfür liegt darin, daß nur die *erythro*-

Form faßbare Mengen einer offenkettigen Schiffischen Base liefert. Die Ergänzung dieser Konstellationsstudien mit Hilfe von NMR-Messungen¹⁸⁾ an den epimeren 1-Amino-2.3-diphenyl-propanolen-(3) soll demnächst folgen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Ringschluß der Racemate von Ia und Ib

(±)-*trans*-4.5-Diphenyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-tetrahydro-1.3-oxazin (IIa): Eine Lösung von 0.91 g (4.0 mMol) (±)-*threo*-1-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(3) (Ia) und 0.60 g (4.0 mMol) *p*-Nitro-benzaldehyd in 80 ccm absol. Benzol wurde zur Trockne eingedampft, dann mit weiteren 80 ccm Benzol nochmals eingeeengt. Auf diese Weise destillierte das bei der Reaktion gebildete Wasser über. Der blaßgelbe, ölige Rückstand wurde beim Reiben hart. Aus wenig Äthanol wurden 1.15 g (80 %) Oxazin IIa, Schmp. 133–136°, erhalten. Aus *n*-Heptan Schmp. 135–136°. IIa ist löslich in Aceton und Chloroform, schwer löslich in Äthanol und *n*-Heptan, unlöslich in Wasser.

IR-Spektrum (in CHCl₃, *c* = 1%, KBr-Prisma): ν_{NO_2} 1351, 1540, $\nu_{\text{C-O}}$ 1100, ν_{NH} 3315/cm; keine OH- und NH₂-Bande.

C₂₂H₂₀N₂O₃ (360.4) Ber. N 7.78 Gef. N 7.73

(±)-*cis*-4.5-Diphenyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-tetrahydro-1.3-oxazin (IIb): 1.13 g (5.0 mMol) (±)-*erythro*-1-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(3) (Ib) und 0.76 g (5.0 mMol) *p*-Nitro-benzaldehyd wurden in 80 ccm absol. Benzol wie vorstehend behandelt. Der rohe, gelbliche Abdampfrückstand wurde mit 6–7 ccm absol. Äthanol versetzt, wobei sich 0.41 g (23 %) farblose Nadeln von IIb ausschieden. Aus wäbr. Äthanol Schmp. 121–122°.

IR-Spektrum (in CHCl₃, *c* = 1%, KBr-Prisma): ν_{NO_2} 1351, 1535, $\nu_{\text{C-O}}$ 1110, ν_{NH} 3310/cm; keine OH- und NH₂-Bande.

C₂₂H₂₀N₂O₃ (360.4) Ber. N 7.78 Gef. N 7.82

IIb ist löslich in Chloroform und Aceton, schwer löslich in Äthanol und *n*-Heptan und praktisch unlöslich in Wasser. Der Misch-Schmp. mit dem aus dem *threo*-Aminopropanol Ia gewonnenen *trans*-Oxazin IIa zeigt eine starke Depression.

Die alkohol. Mutterlauge des rohen *cis*-Oxazins IIb wurde mit 5 ccm 10-proz. Natronlauge versetzt. Der nach einigen Stdn. ausgeschiedene Niederschlag wurde aus Äthanol unter Zugabe von Wasser umkristallisiert und ergab 1.20 g blaßgelbes Produkt, Schmp. 81–82°, das IR-spektroskopisch als (±)-*erythro*-1-[*p*-Nitro-benzylidenamino]-1.2-diphenyl-propanol-(3) (III) identifiziert wurde. Misch-Schmp. mit der nachstehend beschriebenen Schiffischen Base ohne Depression.

C₂₂H₂₀N₂O₃ (360.4) Ber. N 7.78 Gef. N 7.70

(±)-*erythro*-1-[*p*-Nitro-benzylidenamino]-1.2-diphenyl-propanol-(3) (III): Zu einer Lösung von 0.23 g (1.0 mMol) (±)-*erythro*-1-Amino-1.2-diphenyl-propanol-(3) (Ib) und 0.15 g (1.0 mMol) *p*-Nitro-benzaldehyd in 5 ccm Äthanol wurden 1.5 ccm 10-proz. Natronlauge gegeben. Man ließ 48 Stdn. stehen und gab zwischendurch portionsweise 4–5 ccm Wasser hinzu. Nach Umkristallisieren des ausgeschiedenen Niederschlages aus wäbr. Äthanol erhielt man 0.22 g (58 %) III, Schmp. 81–82°.

¹⁸⁾ G. FODOR, J. STEFANOVSKY, B. I. KURTEV, H. J. BERNSTEIN und R. E. REAVILL, Tetrahedron [London] (im Druck).

IR-Spektrum (in CHCl_3 , $c = 2.5\%$, NaCl-Prisma): ν_{NO_2} 1351, 1535, ν_{OH} 3595, 3625, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1650/cm; keine NH_2 -Bande.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (360.4) Ber. N 7.78 Gef. N 7.68

Die gelben Prismen von III sind in Äthanol, Aceton und Chloroform löslich, in Wasser und n-Heptan praktisch unlöslich.

Cyclisierung von (\pm) -erythro-1-[*p*-Nitro-benzylidenamino]-1.2-diphenyl-propanol-(3) zum Perhydrooxazin IIb: 0.36 g (1.0 mMol) III in 30 ccm Benzol wurden 4–5 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht, dann wurde das Benzol unter vermindertem Druck entfernt. Man löste den gelben, öligen Rückstand in wenig Äthanol und ließ im Kühlschrank bei 4° über Nacht stehen, wobei sich 0.30 g Drusen ausschieden. Schmp. und Misch-Schmp. mit IIb 120–122°; Ausb. 83%.

B. Ringschluß der optisch aktiven 1-Amino-1.2-diphenyl-propanole-(3)

Alle vier optisch aktiven Aminopropanole¹¹⁾ wurden nach den bei den Racematen beschriebenen Verfahren mit *p*-Nitro-benzaldehyd in die entsprechenden Oxazine übergeführt. Ausbeuten, Schmelzpunkte, $[\alpha]_D^{20}$ -Werte und analytische Daten sind in Tab. 1 angegeben.

Der Schmp. des Gemisches von gleichen Mengen Antipoden entspricht dem Schmp. der entsprechenden Racemate. Das Gemisch des Racemats mit einem der Antipoden schmilzt niedriger als das Racemat.

C. Darstellung der racem. 2-Oxo-4.5-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazine IV

(\pm) -trans-2-Oxo-4.5-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin (IVa): 0.59 g (6.0 mMol) Phosgen in 2.9 ccm Toluol wurden unter Rühren portionsweise zu einer gekühlten Lösung von 0.46 g (2.0 mMol) (\pm) -threo-1-Amino-2.3-diphenyl-propanol-(3) (Ia) in 8 ccm Benzol und 5.6 ccm (10 mMol) 10-proz. Kalilauge gegeben. Das Gemisch wurde 20 Min. weiter gerührt und der Niederschlag von IVa (0.46 g, 89%) aus Benzol umkristallisiert, Ausb. 0.37 g (73%) reines IVa. Die farblosen Nadeln vom Schmp. 191–192.5° sind in Äthanol und Aceton löslich, in Benzol, Äther und n-Heptan hingegen schwer löslich.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (253.3) Ber. C 75.87 H 5.97 N 5.55 Gef. C 75.56 H 5.68 N 5.45

IR-Spektrum (in Chloroform, $c = 1\%$, NaCl-Prisma): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1715, ν_{NH} 3430/cm; keine OH- und NH_2 -Bande.

(\pm) -cis-2-Oxo-4.5-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin (IVb): Wie vorstehend erhielt man aus 0.46 g (2.0 mMol) (\pm) -erythro-1-Amino-2.3-diphenyl-propanol-(3) (Ib) 0.42 g (82%) rohes cis-Oxazin IVb. Aus wenig Benzol 0.35 g (70%) farblose Nadeln vom Schmp. 181–183°, die in Äthanol, Aceton und Chloroform löslich, in Äther und Benzol schwer löslich sind.

IR-Spektrum (in Chloroform, $c = 1\%$, NaCl-Prisma): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1710, ν_{NH} 3435/cm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (253.3) Ber. C 75.87 H 5.97 N 5.55 Gef. C 75.76 H 5.72 N 5.33

D. Darstellung der optisch aktiven 2-Oxo-4.5-diphenyl-tetrahydro-1.3-oxazine IV

Die Umsetzung aller vier optisch aktiven Aminopropanole mit Phosgen wurde wie unter C. durchgeführt. Die erhaltenen optisch aktiven 2-Oxo-tetrahydro-1.3-oxazine unterscheiden sich von den Racematen durch verhältnismäßig größere Löslichkeit in Benzol. Sie wurden nach dem Einengen der benzol. Lösung und Fällen mit n-Hexan isoliert; zur weiteren Reinigung kristallisierte man aus Äther oder n-Heptan (unter Zugabe von Benzol) um.