

Günther Drefahl, Manfred Hartmann und Axel Skurk

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

## Über die Reaktionen acyclischer 1.2-Aminoalkohole mit Oxalsäureestern

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

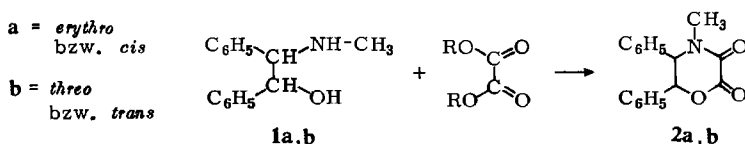
(Eingegangen am 4. Oktober 1965)



Die diastereomeren 2-Methylamino-1.2-diphenyl-äthanoole werden mit Oxalsäure-diäthylester zu DL-*cis*- und DL-*trans*-5.6-Diphenyl-4-methyl-morpholin-dionen-(2.3) umgesetzt. Das dazu unterschiedliche Verhalten von DL-Norephedrin, DL-Nor-*pseudo*-ephedrin und der epimeren DL-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanoole sowie ihre Umsetzung zu substituierten Oxamid-säureestern und 5.6-disubstituierten Morpholin-dionen-(2.3) wird beschrieben.



In einer früheren Mitteilung<sup>2)</sup> wurde die Bildung der diastereomeren DL-4.5-Dimethyl-6-phenyl-morpholin-dione-(2.3) bei der Reaktion von DL-Ephedrin und DL-*pseudo*-Ephedrin mit Oxalsäurederivaten beschrieben. Analog führt die Umsetzung der diastereomeren DL-2-Methylamino-1.2-diphenyl-äthanoole (**1a** und **b**) mit Oxalsäure-diäthylester in Äthanol mit guten Ausbeuten zu den Morpholin-dionen-(2.3) **2a** und **2b**.



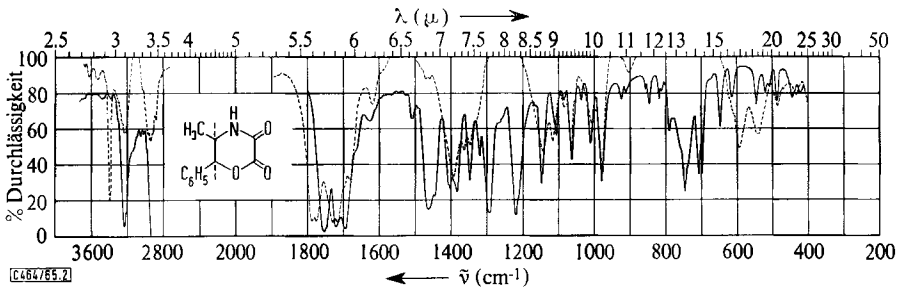
Entgegen den Befunden von Roth<sup>3)</sup> ist es uns jedoch nicht gelungen, 1.2-Aminoalkohole mit primären Aminogruppen dieser einstufigen Cyclisierungsreaktion zu unterwerfen. Die größere Amidierungsgeschwindigkeit der sterisch weniger gehinderten primären Aminogruppe liefert stets das *N,N'*-disubstituierte Oxamid als Hauptprodukt. Die Amidierung läßt sich aber zugunsten der Bildung von *N*-substituierten Oxamidsäureestern lenken, wenn der Aminoalkohol zu einem Überschuß an Oxalsäure-dialkylester gegeben wird. Beim Erhitzen dieser Oxamidester in Gegenwart katalytischer Mengen Natrium tritt dann Ringschluß zu den 5.6-disubstituierten Morpholin-dionen-(2.3) ein.

<sup>1)</sup> XXI. Mitteil.: G. Drefahl, G. Heublein und S. Lochner, J. prakt. Chem., i. Druck.

<sup>2)</sup> G. Drefahl, M. Hartmann und A. Skurk, Chem. Ber. 96, 1011 (1963).

<sup>3)</sup> H. J. Roth und H. Nour El Din, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 296, 265 (1963).





Abbild. 2. IR-Spektrum des DL-*cis*-5-Methyl-6-phenyl-morpholin-dions-(2.3) (**9a**), — in Nujol, - - - in Chloroform

Die für die Morpholin-dione-(2.3) typischen Banden zeigt Abbild. 2. Das Fehlen der Amid-II-Bande zwischen 1500 und 1600/cm ist durch den erfolgten Ringschluß zum Lactam bedingt<sup>4)</sup>. Lacton- und Lactam-CO-Banden sind gegenüber den offenkettigen Oxamidsäureestern nach höheren Wellenzahlen verschoben (1785 und 1725/cm). Diese Verschiebung läßt sich zwanglos durch die höhere Spannung des Morpholindion-Ringes deuten. In Lösung tritt eine freie N—H-Bande bei 3400/cm auf.

Das durch Cyclisierung des Oxamidesters **5a** erhaltene *cis*-Morpholindion **9a** zeigt zwar den in l. c.<sup>3)</sup> beschriebenen Schmelzpunkt, weicht jedoch neben den erwähnten Unterschieden in den IR-Spektren auch in der Löslichkeit und in der Reaktion mit Ninhydrin von den angegebenen Daten ab. Der Schmelzpunkt des analog dargestellten *trans*-Morpholindions liegt dagegen tiefer als angegeben<sup>3)</sup>.

Einen Beweis für den Konfigurationserhalt bei der Oxamidester-Cyclisierung liefert die Umsetzung der Morpholin-dione-(2.3) mit Diazomethan in Methanol. Die in Methanol beständigen Morpholindione **9a** und **b** werden in Gegenwart von Diazomethan unter Retention der Konfiguration<sup>5)</sup> in die *N*-substituierten Oxamidsäure-methylester **5a** und **b** zurückgeführt. Unter den gleichen Bedingungen tritt bei DL-*trans*- und DL-*cis*-4.5-Dimethyl-6-phenyl-morpholin-dion-(2.3)<sup>2)</sup> keine Ringöffnung ein. Das unterschiedliche Verhalten steht in engem Zusammenhang mit der erwähnten größeren Cyclisierungstendenz der *N*-methylierten 1.2-Aminoalkohole zu Morpholin-dionen-(2.3).

Die Umsetzung der diastereomeren DL-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanoole (**4a**, **b**) mit äquimolaren Mengen Oxalsäure-diäthylester führt als Hauptprodukt zu den epimeren Oxamiden **8a** und **b**, deren IR-Spektren im interessierenden Bereich die erwartete Amid-I- und -II-Bande besitzen. Durch eine inverse Arbeitsweise lassen sich dagegen die Oxamidsäureester **6a** und **b** darstellen, die auch beim Umkristallisieren aus Toluol oder Methanol nicht cyclisieren. Beweis hierfür ist das Vorliegen der Amid-II-Bande bei 1540 bzw. 1550/cm und der freien N—H- und O—H-Banden in Chloroformlösung. Während nun die Cyclisierung des *threo*-Oxamidesters **6b** in Gegenwart von Natrium glatt gelingt, bildet sich das entsprechende *cis*-Morpholindion **10a** auch bei erhöhten

<sup>4)</sup> L. J. Bellamy, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, S. 216, 2. Aufl., Methuen & Co., London 1964.

<sup>5)</sup> H. Bredereck, R. Sieber und L. Komphenkel, *Chem. Ber.* **89**, 1169 (1956).

Temperaturen nur in geringer Menge. Hierfür sollte wohl die Häufung größerer Gruppen im Übergangszustand der Ringschlußreaktion des *erythro*-Isomeren die Ursache sein.

Bei Einwirkung methanolischer Diazomethanlösung erfolgt nur bei dem am Stickstoff unsubstituierten Morpholindion **10b** eine Ringöffnung zum Oxamidsäureester **6b**; die Morpholindione **2a** und **b** treten dabei nicht in Reaktion. Die Ringöffnung gelingt jedoch durch Umsetzen mit äquimolaren Mengen KOH, wobei die K-Salze der entsprechenden Oxamidsäuren entstehen. Während beim Ansäuern der aus den Morpholindionen **2a** und **b** erhaltenen Salze Ringschluß zu den Ausgangsprodukten erfolgt, läßt sich aus dem Morpholindion **10b** die freie Oxamidsäure darstellen, die auch durch die Reaktion des Aminoalkohols **4b** mit Oxalester-chlorid bei gleichzeitiger Verseifung der Estergruppe erhalten wird.

### Beschreibung der Versuche

*DL-cis-5.6-Diphenyl-4-methyl-morpholin-dion-(2.3)* (**2a**): 2.3 g (10 mMol) *DL-erythro-2-Methylamino-1.2-diphenyl-äthanol*<sup>6)</sup> (**1a**) in 20 ccm Äthanol werden mit 2.0 ccm (15 mMol) *Oxalsäure-diäthylester* versetzt und 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt man Äther zu und bewahrt im Eisschrank auf. Farbl. Kristalle aus Toluol/Äthanol; Schmp. 240.5–242°. Ausb. 64%.

IR (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1695,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1774/cm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (281.3) Ber. C 72.58 H 5.38 N 4.99 Gef. C 72.86 H 5.34 N 4.89

*DL-trans-5.6-Diphenyl-4-methyl-morpholin-dion-(2.3)* (**2b**): 2.3 g (10 mMol) *DL-threo-2-Methylamino-1.2-diphenyl-äthanol*<sup>7)</sup> (**1b**) in 20 ccm Äthanol werden wie oben umgesetzt. Farbl. Kristalle vom Schmp. 173–174° (Toluol). Ausb. 67%.

IR (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1698,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1774/cm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (281.3) Ber. C 72.58 H 5.38 N 4.99 Gef. C 72.79 H 5.44 N 5.10

*DL-N-[erythro-1-Methyl-2-phenyl-2-hydroxy-äthyl]-oxamidsäure-methylester* (**5a**)

a) Eine Lösung von 6.0 g (40 mMol) *DL-Norephedrin* (**3a**) in 80 ccm Methanol wird bei 50° unter Rühren langsam zu einer Lösung von 23.6 g (0.2 Mol) *Oxalsäure-dimethylester* in 50 ccm Methanol getropft. Nach dem Eindampfen i. Vak. kristallisiert man den Rückstand aus Benzol/Petroläther um. Farbl. Kristalle vom Schmp. 76–78°; Ausb. 65%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH-CO}}$  1545, 1680,  $\tilde{\nu}_{\text{O-CO}}$  1750/cm; (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3412,  $\tilde{\nu}_{\text{OH}}$  3625/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (237.3) Ber. C 60.73 H 6.38 N 5.91 Gef. C 61.07 H 6.42 N 6.06

b) 0.5 g *cis-Morpholindion 9a* in 20 ccm absol. Methanol werden mit 10 ccm einer ca. 0.5 m äther. *Diazomethanlösung* versetzt. Nach 48stdg. Belassen bei Raumtemperatur wird i. Vak. zur Trockne eingengt. Der nicht kristallisierende Rückstand enthält nach dem IR-Spektrum die vorstehende Verbindung.

*DL-N-[threo-1-Methyl-2-phenyl-2-hydroxy-äthyl]-oxamidsäure-methylester* (**5b**)

a) 4.5 g (30 mMol) *DL-Nor-pseudo-ephedrin* (**3b**) in 50 ccm Methanol werden wie vorstehend mit 18.0 g (0.15 Mol) *Oxalsäure-dimethylester* umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Toluol erhält man farbl. Kristalle vom Schmp. 145–145.5°. Ausb. 84%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH-CO}}$  1558, 1675,  $\tilde{\nu}_{\text{O-CO}}$  1747/cm; (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3412,  $\tilde{\nu}_{\text{OH}}$  3625/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (237.3) Ber. C 60.73 H 6.38 N 5.91 Gef. C 60.53 H 6.66 N 5.79

<sup>6)</sup> W. B. Wheatly, W. F. Fitzgibbon und L. C. Cheney, J. org. Chemistry **18**, 1568 (1953).

<sup>7)</sup> R. Lukeš, J. Kovár und K. Blaha, Collect. czechoslov. chem. Commun. **25**, 2187 (1960).

b) 0.5 g *trans-Morpholindion 9b* in 25 ccm absol. Methanol versetzt man mit 20 ccm einer ca. 0.5 m äther. *Diazomethanlösung*, läßt bis zur Entfärbung stehen und kristallisiert nach dem Einengen i. Vak. aus Toluol um. Das Produkt ist mit der vorstehenden Verbindung identisch. Ausb. 72%.

*DL-cis-5-Methyl-6-phenyl-morpholin-dion-(2.3) (9a)*: 2.4 g *erythro-Oxamidsäureester 5a* in 80 ccm absol. Xylol werden mit ca. 0.02 g *Natrium* 20 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man engt auf die Hälfte ein, filtriert und kristallisiert das beim Abkühlen ausfallende Produkt mehrfach aus Toluol um. Farbl. Nadeln, Ausb. 20%, Schmp. 180—181°.

IR (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1720—1732,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1775—1790,  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3398/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (205.2) Ber. C 64.38 H 5.40 N 6.83 Gef. C 64.33 H 5.29 N 7.00

*DL-trans-5-Methyl-6-phenyl-morpholin-dion-(2.3) (9b)*: Eine Lösung von 5.0 g *threo-Oxamidsäureester 5b* in 120 ccm absol. Xylol wird mit ca. 0.03 g *Natrium* 15 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Toluol und Äthanol Schmp. 174—175°. Ausb. 61%.

IR (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1715—1730,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1770—1783,  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3395/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (205.2) Ber. C 64.38 H 5.40 N 6.83 Gef. C 64.10 H 5.43 N 7.10

*DL-N,N'-Bis-[erythro-1-methyl-2-phenyl-2-hydroxy-äthyl]-oxamid (7a)*: 3.0 g (20 mMol) *DL-Norephedrin (3a)* in 10 ccm Äthanol werden mit 4.0 g *Oxalsäure-diäthylester* versetzt und 20 Min. auf 50° erwärmt. Das Produkt kristallisiert nach einigen Tagen. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 225°. Ausb. 33%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH-CO}}$  1535, 1660/cm; (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3392,  $\tilde{\nu}_{\text{OH}}$  3625/cm.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  (356.4) Ber. C 67.40 H 6.79 N 7.86 Gef. C 67.57 H 6.27 N 8.12

*DL-N,N'-Bis-[threo-1-methyl-2-phenyl-2-hydroxy-äthyl]-oxamid (7b)*: 1.5 g (10 mMol) *DL-Nor-pseudo-ephedrin (3b)* werden wie vorstehend umgesetzt. Schmp. 202—203° (Äthanol). Ausb. 37%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH-CO}}$  1525, 1655/cm; (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3390,  $\tilde{\nu}_{\text{OH}}$  3622/cm.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  (356.4) Ber. C 67.40 H 6.79 N 7.86 Gef. C 66.95 H 7.09 N 7.97

*DL-N-[erythro-1.2-Diphenyl-2-hydroxy-äthyl]-oxamidsäure-äthylester* (entspr. **6a**): 10.7 g (50 mMol) *DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol (4a)* werden in einem Thiele-Pape-Aufsatz durch Erhitzen einer Lösung von 33.0 ccm (0.25 Mol) *Oxalsäure-diäthylester* in 200 ccm Äthanol langsam extrahiert. Nach dem Eindampfen i. Vak. versetzt man den Rückstand bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther und bewahrt im Eisschrank auf. Beim Umkristallisieren bleibt ein geringer Teil (1.05 g **8a**, Schmp. 252—254° aus Äthanol) ungelöst. Ausb. 74%. Schmp. 173—174°.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH-CO}}$  1553, 1679,  $\tilde{\nu}_{\text{O-CO}}$  1770/cm; (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3408,  $\tilde{\nu}_{\text{OH}}$  3617/cm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (313.3) Ber. C 69.00 H 6.12 N 4.58 Gef. C 68.91 H 6.03 N 4.54

*DL-N-[threo-1.2-Diphenyl-2-hydroxy-äthyl]-oxamidsäure-methylester (6b)*

a) 10.7 g (50 mMol) *DL-threo-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol (4b)* werden analog dem *erythro*-Isomeren mit einer Lösung von 30.0 g (0.25 Mol) *Oxalsäure-dimethylester* in 150 ccm Methanol umgesetzt. Aus Toluol farbl. Kristalle vom Schmp. 140—141.5°. Ausb. 83%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH-CO}}$  1550, 1675—1695,  $\tilde{\nu}_{\text{O-CO}}$  1745/cm; (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3404,  $\tilde{\nu}_{\text{OH}}$  3608/cm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (299.3) Ber. C 68.21 H 5.72 N 4.68 Gef. C 68.62 H 5.88 N 4.89

b) 0.5 g *trans-Morpholindion 10b* in 40 ccm absol. Methanol werden mit 30 ccm ca. 0.5 m äther. *Diazomethanlösung* bei Raumtemperatur 48 Stdn. stehengelassen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Schmp. 140–142°. Ausb. 73%.

*DL-cis-5.6-Diphenyl-morpholin-dion-(2.3) (10a)*: 2.0 g *erythro-Oxamidsäureester 6a* in 50 ccm absol. Tetralin werden mit ca. 0.01 g *Natrium* 20 Stdn. zum Sieden erhitzt, die Lösung i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand mehrfach aus absol. Toluol umkristallisiert. Farbl. Kristalle vom Schmp. 228–229°. Ausb. 15%.

IR (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1725–1740,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1782–1795,  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3396/cm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (267.3) Ber. C 71.89 H 4.91 Gef. C 71.67 H 5.19

*DL-trans-5.6-Diphenyl-morpholin-dion-(2.3) (10b)*: 3.5 g *threo-Oxamidsäureester 6b* werden in 80 ccm absol. Xylol mit ca. 0.02 g *Natrium* 13 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man engt ein, filtriert und kristallisiert das ausfallende Rohprodukt aus Äthanol um. Farbl. Kristalle vom Schmp. 179–181.5°. Ausb. 60%.

IR (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1718–1740,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1770–1780,  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3383/cm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (267.3) Ber. C 71.89 H 4.91 N 5.25 Gef. C 72.20 H 5.13 N 5.37

*DL-N.N'-Bis-[erythro-1.2-diphenyl-2-hydroxy-äthyl]-oxamid (8a)*: 2.15 g (10 mMol) *erythro-Aminoalkohol 4a* in 25 ccm Toluol werden mit 1.35 ccm (10 mMol) *Oxalsäure-diäthylester* 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 252–254°. Ausb. 41%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH-CO}}$  1532, 1668/cm.

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  (480.5) Ber. C 74.98 H 5.88 N 5.83 Gef. C 74.91 H 6.03 N 5.62

*DL-N.N'-Bis-[threo-1.2-diphenyl-2-hydroxy-äthyl]-oxamid (8b)*: 2.15 g (10 mMol) *threo-Aminoalkohol 4b* werden analog dem *erythro*-Isomeren umgesetzt. Schmp. 207–209°. Ausb. 59%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH-CO}}$  1522, 1655/cm.

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  (480.5) Ber. C 74.98 H 5.88 N 5.83 Gef. C 74.23 H 6.15 N 5.86

*DL-N-[threo-1.2-Diphenyl-2-hydroxy-äthyl]-oxamidsäure*

a) 0.5 g *trans-Morpholindion 10b* werden in 10 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit 0.5 ccm 4n KOH versetzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Man fällt die freie Säure mit *Salzsäure* aus und reinigt durch erneutes Umfällen. Schmp. 154–156°. Ausb. 67%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH-CO}}$  1555, 1682,  $\text{HO-CO}$  1771/cm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (285.3) Ber. C 67.35 H 5.30 N 4.92 Gef. C 67.11 H 5.34 N 5.34

b) 1.9 g (9 mMol) *threo-Aminoalkohol 4b* in 50 ccm Äthylenchlorid werden mit 17 ccm 1 n KOH gerührt und zwischen –5 und 0° mit 1.2 g (9 mMol) *Oxalsäureester-chlorid* in 10 ccm Äthylenchlorid umgesetzt. Man rührt noch 1 Stde. bei Raumtemperatur, trennt die neutrale wäßr. Phase ab und säuert an. Reinigung wie vorstehend. Schmp. 154–156°. Ausb. 45%.