

Maria J. Lyapova und Bogdan J. Kurtev

Diastereomere mit drei benachbarten Phenylgruppen, II¹⁾

Konfigurative Zuordnung der (±)-3-Amino-1.2.3-triphenyl-propanole-(1) und ihrer Derivate

Aus dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Sofia

(Eingegangen am 10. März 1970)

Beim Behandeln mit Formalin und Ameisensäure werden die l. c.¹⁾ beschriebenen diastereomeren Paare von 3-Amino-, 3-Benzylamino- (beide mit bekannter relativer Konfiguration an C-2,3) und 3-Methylamino-1.2.3-triphenyl-propanole-(1) (1–3) methyliert. Das *erythro*-(2.3)-Amino- und eines der Methylaminopropanole ergeben dabei das gleiche 3-Methyl-4.5.6-triphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin (6). Die IR-Spektren zeigen, daß die gewonnenen Aminopropanole mit Ausnahme des *N,N*-disubstituierten *erythro*(2.3)-Produkts eine intramolekulare Wasserstoffbrücke OH ···N besitzen. — Auf Grund dieser Befunde werden die relativen Konfigurationen der untersuchten Verbindungen zugeordnet.

Diastereomers with Three Neighbouring Phenyl Groups, II¹⁾

Configurational Assignment of (±)-3-Amino-1,2,3-triphenyl-1-propanols and some Derivatives

Treatment of the diastereomeric 3-amino-, 3-benzylamino- (both with known configuration at C-2,3) and 3-methylamino-1,2,3-triphenyl-1-propanols (1–3) with formalin and formic acid led to their methylation. From the *erythro*(2.3)-amino- and one of the methylaminopropanols in addition to the methylated derivatives the same 3-methyl-4,5,6-triphenyl-tetrahydro-1,3-oxazine (6) is obtained. All aminopropanols with the exception of the *N,N*-disubstituted *erythro*(2.3)-derivative exhibit intramolecular OH ···N hydrogen bonding in their i.r. spectra. The relative configuration of the studied compounds is assigned on the basis of the above results.

Wie kürzlich mitgeteilt¹⁾, führt die Reduktion der diastereomeren (±)-3-Amino- und (±)-3-Methylamino-2.3-diphenyl-propiofenone mit LiAlH₄ unter Erhaltung der Konfiguration und hoch stereoselektiv zu den entsprechenden (±)-3-Amino- (1) und (±)-3-Methylamino-1.2.3-triphenyl-propanolen-(1) (2). Die Reduktion der Schiffschen Basen aus 1 und Benzaldehyd ergibt sterisch einheitliche (±)-3-Benzylamino-1.2.3-triphenyl-propanole-(1) (3). Aufgrund der bekannten Konfiguration²⁾ der eingesetzten Amino-propiofenone war auch die relative Konfiguration der Diastereomeren 1 und 3 an C-2,3 festgelegt. Durch Betrachtungen an Atommodellen

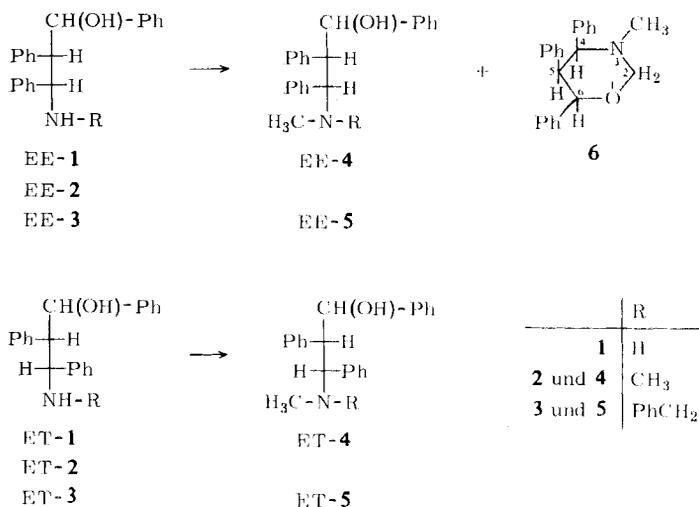
¹⁾ I. Mitteil.: M. J. Lyapova und B. J. Kurtev, Chem. Ber. 102, 3739 (1969).

²⁾ M. J. Lyapova, C. R. Acad. bulg. Sci. 21, 905 (1968), C. A. 70, 36960a (1969).

kam man zu der in l. c.¹⁾ geäußerten Vermutung, daß der Reduktionsverlauf der aktiven Wasserstoff am Stickstoff enthaltenden Propiophenone vorwiegend durch das dissymmetrische Kohlenstoffatom in 2-Stellung sterisch beeinflusst wird. Infolgedessen müßten die erhaltenen Aminopropanole eine und dieselbe, wahrscheinlich *erythro*-Konfiguration an C-1,2, besitzen, und zwar unabhängig von der Konfiguration an C-2,3. Das Ziel folgender Untersuchung ist die Bestimmung der Konfiguration an C-2,3 der Methylaminopropanole **2** sowie an C-1,2 der bisher erhaltenen 3-Amino-1.2.3-triphenyl-propanole-(1) und ihrer *N*-Alkylderivate.

Alle in l. c.¹⁾ beschriebenen Aminopropanole **1**–**3** wurden in gleicher Weise mit Formalin und Ameisensäure nach *Eschweiler-Clarke* behandelt. Dabei wurde aus **ET-1**³⁾ wie auch aus dem niedriger schmelzenden Diastereomeren **2** (**ET-2**) dasselbe (\pm)-3-Dimethylamino-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (**ET-4**) erhalten. Aus **EE-1** ent-

Schema 1



standen zwei Produkte: (\pm)-*erythro*(2,3)-3-Dimethylamino-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (**EE-4**) und *cis*(4,5)-3-Methyl-4,5,6-triphenyl-tetrahydro-1,3-oxazin (**6**). Zu denselben Verbindungen führte auch die Reaktion mit dem höher schmelzenden Diastereomeren **2** (**EE-2**). Beide Benzylaminopropanole **3** lieferten unter denselben Bedingungen nur die (\pm)-3-[Methyl-benzyl-amino]-1.2.3-triphenyl-propanole-(1) (**EE-5** bzw. **ET-5**). Da bekanntlich die reduktive Methylierung ohne Konfigurationsänderung verläuft, sind diese Ergebnisse ein Beweis dafür, daß die Aminopropanole zu zwei verschiedenen, mit **EE** bzw. **ET** bezeichneten sterischen Reihen gehören. Damit ist offensichtlich auch die Konfiguration an C-2,3 der Methylaminopropanole **EE-2** und **ET-2** eindeutig festgestellt (siehe Schema 1).

³⁾ Der erste Buchstabe (E oder T) bedeutet die relative Konfiguration (*erythro* oder *threo*) an C-1,2 und der zweite diejenige an C-2,3.

Im weiteren zeigen wir, daß die bisher ermittelten Daten eine, wenn auch nicht ganz sichere, Bestimmung der relativen Konfiguration an C-1,2 aller Aminopropanole **1**–**5** ermöglichen.

(*E*)-Aminopropanole Ph–CH(OH)–CH(Ph)–CH(NR¹R²)–Ph

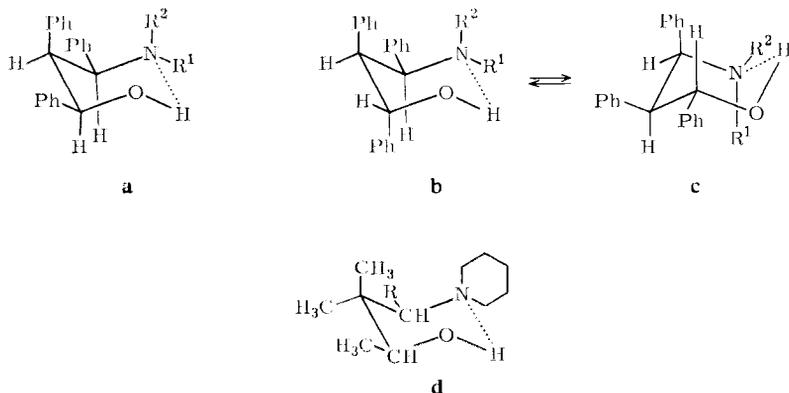
Verbindung ^{a)}	R ¹	R ²	Schmp.	ν OH(frei)	IR-Daten (cm ⁻¹) ^{b),c)}		ν NH
					ν OH···Ph	ν OH···N	
EE-1 ^{b)} (<i>erythro</i> - 4)	H	H	130–131°	3618	3585	~3280	3388
ET-1 (<i>threo</i> - 4)	H	H	121–123°	3615	3575	~3300	3385
EE-2 (5b)	H	CH ₃	160–161°	3618	3585	~3220	3336
ET-2 (5a)	H	CH ₃	102–103°	3615	3575	~3280	3315
EE-3 (<i>erythro</i> - 11)	H	PhCH ₂	136–138°	3613	3585	~3250	3320
ET-3 (<i>threo</i> - 11)	H	PhCH ₂	131–133°	3612	3580	~3300	3215
EE-4	CH ₃	CH ₃	167–168°	3630	3570	–	–
ET-4	CH ₃	CH ₃	134–136°	3630	3570	~3200	–
EE-5	CH ₃	PhCH ₂	115–117°	3635	3580	–	–
ET-5	CH ₃	PhCH ₂	133–134°	3630	~3575	~3170	–

^{a)} Für **1**–**3** sind die in I. c.¹⁾ verwendeten Formelziffern in Klammern angegeben.

^{b)} Die Spektren wurden mit dem Spektrometer UR-10 (Carl Zeiss, Jena) in 5-cm-Quarzküvetten und mit LiF-Prisma aufgenommen.

^{c)} Vgl. I. c.⁴⁾.

Wie aus der Tab. zu ersehen ist, zeigen alle Aminopropanole mit Ausnahme der *N,N*-disubstituierten mit *erythro*(2,3)-Konfiguration eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke OH···N. Die Abwesenheit dieser Bindung in EE-**4** und EE-**5** ist zweifellos konformationsmäßig bedingt. So zeigen z. B. beide diastereomeren 3-Dimethylamino-2,3-diphenyl-propanole-(1), die sterisch weniger als **4** und **5** gespannt sind, eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke⁵⁾. Die Konformeren



⁴⁾ M. Tichy, *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, Bd. 5, S. 115, Interscience Publishers, New York (1965).

⁵⁾ A. S. Orahovats, *Mh. Chem.* **96**, 1446 (1965).

der *erythro*(2.3)-Aminopropanole EE-1–5, die eine Wasserstoffbrücke zulassen, sind die mit den Formeln **a**, **b** und **c** dargestellten. Wir ziehen hier nur Sessel-Konformere ohne diaxiale Substituenten in 1.3-Stellung in Betracht. Hätten unsere *erythro*(2.3)-Aminopropanole eine *threo*-Konfiguration an C-1,2, so müßten auch die *N,N*-disubstituierten Verbindungen EE-4 und EE-5, wegen der Möglichkeit, als Konformere **c** zu existieren, eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zeigen. Das Konformere **a** dagegen kommt nur in Betracht, wenn R² ein Wasserstoffatom ist. Man muß also annehmen, daß den mit EE bezeichneten Aminopropanolen die *erythro*-Konfiguration an C-1,2 zuzuordnen ist.

Kürzlich stellten *Brienne, Fouquey* und *Jacques*⁶⁾ fest, daß alle Diastereomeren der allgemeinen Formel **d** (mit R = Phenyl oder Methyl) eine stabile Wasserstoffbrücke zeigen. Es könnten demnach Konformere mit „diaxialen“ Substituenten an N und C-2 existieren. Doch glauben wir nicht, daß die neuen Befunde die oben gegebene Auswertung unserer Daten widerlegen, denn einerseits ist die Abstoßung Methyl-Methylen bedeutend schwächer als die Abstoßung Phenyl-Methyl und andererseits stabilisiert die zweite („äquatoriale“) Methylgruppe am quartären Kohlenstoffatom die ringförmige Konformation **d**.

Das NMR-Spektrum des einzigen gewonnenen Tetrahydro-1.3-oxazins **6** (s. exp. Teil) stützt unsere Schlußfolgerung bezüglich der Konfiguration an C-1,2 der Ausgangs-Aminopropanole EE-1 und EE-2. Die niedrigen Werte für $J_{4,5}$ und $J_{5,6}$ sind nämlich mit der Konformation **e**, die allein in Betracht kommt, wenn **6** wirklich eine *cis*(4.5).*cis*(5.6)-Konfiguration besitzt, gut vereinbar (s. Schema 2). Hätte diese Verbindung die Konfiguration *cis*(4.5).*trans*(5.6), so wäre ein Gemisch der Konformeren **f** und **g** vorhanden (die sterisch etwa gleich gespannt zu sein scheinen) und der Wert für $J_{5,6}$ wäre höher.

Um die Konfiguration an C-1,2 der mit ET bezeichneten Diastereomeren aufzuklären, verglichen wir das Verhalten unserer Aminopropanole unter den Bedingungen der *Eschweiler-Clarke*-Reaktion mit dem Verhalten der diphenylierten 3-Amino-propanole unter ähnlichen Bedingungen. *Drefahl* und *Hörhold*⁷⁾ erhielten aus den (±)-*threo*-3-Amino-1.2-diphenyl- und (±)-*erythro*-3-Amino-1.3-diphenyl-propanolen-(1) die erwarteten 5.6- bzw. 4.6-Diphenyl-3-methyl-tetrahydro-1.3-oxazine, während die entsprechenden Diastereomeren unter denselben Bedingungen in Dimethylaminopropanole übergingen. In analoger Weise wurde von *Orahovats*⁵⁾ gezeigt, daß (±)-*threo*-3-Amino-2.3-diphenyl-propanol-(1) unter ähnlichen Bedingungen leicht das entsprechende Oxazinderivat ergibt, das *erythro*-Isomere dagegen zu Dimethylaminopropanol methyliert wird. *Drefahl* und *Hörhold*⁷⁾ zogen den Schluß, daß eine höhere Neigung zur Bildung von Ringverbindungen (die Ursache dafür könnte in einer schnelleren Ringschließung oder in einer langsameren Ringöffnung liegen) bei denjenigen Diastereomeren besteht, von denen Heterocyclen mit günstiger gelagerten Phenylgruppen zu erwarten sind.

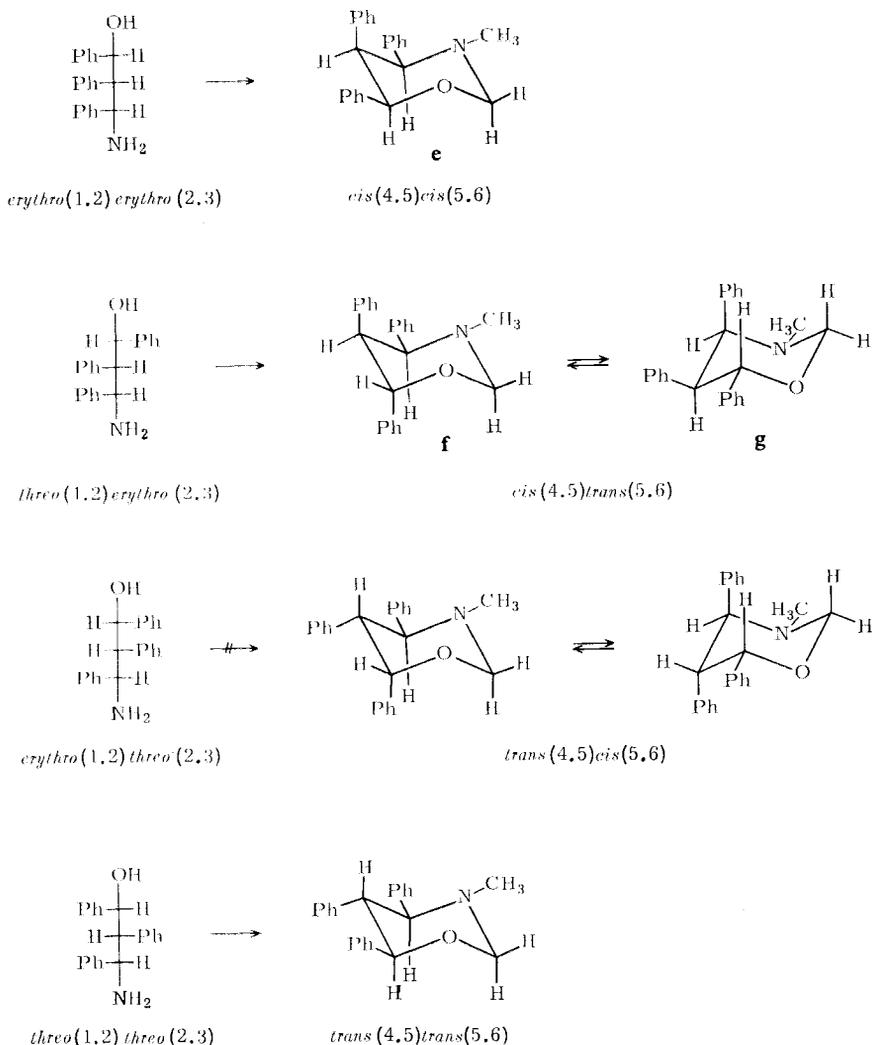
Weiter ziehen wir in Betracht, daß unsere triphenylierten Aminopropanole als Substitutionsderivate der oben erwähnten diphenylierten Aminopropanole angesehen werden können. Wie bekannt, wird die Schließung zu kleinen oder normalen Ringen durch die

6) *M.-J. Brienne, C. Fouquey* und *J. Jacques*, Bull. Soc. chim. France **1969**, 2395.

7) *G. Drefahl* und *H.-H. Hörhold*, Chem. Ber. **94**, 1657 (1961).

Anwesenheit von Substituenten begünstigt (siehe z. B. I. c.^{8,9}). Selbstverständlich kann eine Substitution die Ringschließung der Diastereomeren bei Verbindungen mit zwei oder mehreren dissymmetrischen Zentren in verschiedenem Ausmaße begünstigen. Zur Abschätzung der Auswirkungen der Substitution und der Konfiguration werden in Schema 2 alle theoretisch möglichen diastereomeren 3-Amino-1.2.3-triphenyl-propanole-(1) und die entsprechenden

Schema 2



⁸ E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, S. 196–198 und 202, McGraw-Hill Book Company, New York 1962.

⁹ N. L. Allinger und V. Zalkow, J. org. Chemistry **25**, 701 (1960).

3-Methyl-4.5.6-triphenyl-tetrahydro-1.3-oxazine mit je einem Antipoden angeführt, wobei letztere mit ihren in Betracht kommenden Konformeren dargestellt sind. Konformere mit zwei axialen Phenylgruppen in 4.6-Stellung oder mit Wannenform sind dabei außer Acht gelassen.

Aus Schema 2 wird klar, daß eine *threo*(1.2).*threo*(2.3)-Konfiguration die günstigste für die Ringschlußreaktion ist, da in diesem Falle ein Oxazinderivat mit drei äquatorialen Phenylgruppen zu erwarten ist. Unsere *threo*(2.3)-Aminopropanole ergaben aber keine isolierbaren Mengen von cyclischem Produkt, wir müssen ihnen also die *erythro*-Konfiguration an C-1,2 zuordnen. Diese Schlußfolgerung wird dadurch bekräftigt, daß unter denselben Bedingungen die *erythro*(2.3)-Amino-triphenyl-propanole EE-1 und EE-2 das Oxazinderivat 6 ergaben, obwohl von ihnen ein wesentlich weniger stabiles Diastereomer zu erwarten war.

Beschreibung der Versuche

erythro(1.2).*threo*(2.3)-Reihe

(±)-*erythro*(1.2).*threo*(2.3)-3-Dimethylamino-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (ET-4)

a) Ein Gemisch von 1.21 g (4 mMol) (±)-*erythro*(1.2).*threo*(2.3)-3-Amino-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (ET-1), gewonnen nach l. c.¹⁾, 10 ccm *Formalin* (40proz.) und 10 ccm *Ameisensäure* (85proz.) wird 1 Stde. auf 100° erhitzt. Zur abgekühlten Lösung werden 100 ccm Wasser und dann 10proz. *Natronlauge* bis zur alkalischen Reaktion gegeben. Die freigesetzte *Base* wird mit Äther extrahiert (3mal 50 ccm) und nach Vertreiben des Äthers aus Hexan umkristallisiert. Ausb. 925 mg (70%), Schmp. 134–136°.

C₂₃H₂₅NO (331.4) Ber. C 83.34 H 7.60 N 4.23 Gef. C 83.20 H 7.58 N 4.05

b) Ein Gemisch von 1.27 g (4 mMol) (±)-*erythro*(1.2).*threo*(2.3)-3-Methylamino-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (ET-2), gewonnen nach l. c.¹⁾, Schmp. 102–103°, 10 ccm *Formalin* und 10 ccm *Ameisensäure* wird wie bei a) behandelt. Aus Hexan 1.0 g (76%), Schmp. 134–136°, Misch-Schmp. mit ET-4 nach a) ohne Depression. Das Dünnschichtchromatogramm (Petroläther/Äther 7:3) der Mutterlauge, die beim Umkristallisieren der rohen Basen erhalten wurde, zeigt einen Grundfleck, der dem Hauptprodukt ET-4 entspricht, und noch 5–6 Flecke von geringerer Intensität und höheren *R_F*-Werten.

(±)-*erythro*(1.2).*threo*(2.3)-3-[Methyl-benzyl-amino]-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (ET-5): 393 mg (1 mMol) (±)-*erythro*(1.2).*threo*(2.3)-3-Benzylamino-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (ET-3), gewonnen nach l. c.¹⁾, wird wie oben durch 1stdg. Erhitzen mit einem Gemisch von 2.5 ccm *Formalin* und 2.5 ccm *Ameisensäure* methyliert. Ausb. 280 mg (68%), Schmp. 133–134° (aus Hexan).

C₂₉H₂₉NO (407.5) Ber. C 85.46 H 7.17 N 3.44 Gef. C 85.63 H 7.35 N 3.44

erythro(1.2).*erythro*(2.3)-Reihe

(±)-*erythro*(1.2).*erythro*(2.3)-3-Dimethylamino-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (EE-4) und *cis*(4.5).*cis*(5.6)-3-Methyl-4.5.6-triphenyl-tetrahydro-1.3-oxazin (6)

a) Ein Gemisch von 1.21 g (4 mMol) (±)-*erythro*(1.2).*erythro*(2.3)-3-Amino-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (EE-1), gewonnen nach l. c.¹⁾, 10 ccm *Formalin* (40proz.) und 10 ccm *Ameisensäure* (85proz.) wird wie beim Versuch mit ET-1 behandelt. Der ausgefallene Niederschlag, schwerlöslich in Äther und Chloroform, wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und das getrocknete Rohprodukt (1.30 g) über 80 g neutrales Aluminiumoxid chromatographiert. Nach Eluieren mit 10 × 100 ccm Petroläther (40–60°)/Äther (10:1), 4 × 100 ccm Petrol-

äther/Äther (1:1) und 600 ccm Methanol werden die ersten 14 100-ccm-Fractionen vereinigt, Petroläther und Äther werden abgedampft, und der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert. Man erhält 304 mg (23%) **6** vom Schmp. 139–141°.

IR (CCl₄, $c = 1\%$): ν_{N-CH_3} 2780, 2800 und 2855/cm; keine OH-, NH- und CO-Banden.

NMR (50 mg Substanz in 0.5 ccm DMSO-d₆; Raumtemp.; innerer Standard DMSO-d₅ mit τ 7.48; Spektrometer JEOL, Modell JNM-C-60S, 60 MHz): 4-H d $\tau = 6.29$; 5-H t (unaufgelöstes dd) 6.35; 6-H d 4.94; CH₃ s 8.085; $-\text{CH}_2-$ d 5.04 und d 6.045; $J_{4,5} = 3.7$, $J_{5,6} = 2.6$, $J_{2,2} = 7.3$ Hz.

C₂₃H₂₃NO (329.4) Ber. C 83.85 H 7.04 N 4.25 Gef. C 83.49 H 6.98 N 4.22

Methanoleluat: Das Methanol wird abdestilliert, der Rückstand dreimal heiß mit Hexan extrahiert, die Auszüge werden vereinigt und auf ca. 30 ccm konzentriert. Beim Abkühlen kristallisieren 392 mg (30%) EE-4 vom Schmp. 167–168°. Der Misch-Schmp. mit ET-4 zeigt eine Depression.

C₂₃H₂₅NO (331.4) Ber. C 83.34 H 7.60 N 4.23 Gef. C 83.67 H 7.76 N 3.95

b) Beim Methylieren von 1.27 g (4 mMol) (\pm)-*erythro*(1.2).*erythro*(2.3)-3-Methylamino-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (EE-2)¹⁾, Schmp. 160–161°, wie vorstehend werden nach Chromatographieren 496 mg (37%) **6** vom Schmp. 140–142° und 429 mg (32%) EE-4 vom Schmp. 166–168° erhalten. Misch-Schmp. und IR-Vergleich mit den Präparaten nach a).

(\pm)-*erythro*(1.2).*erythro*(2.3)-3-[Methyl-benzyl-amino]-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (EE-5): Aus 393 mg (\pm)-*erythro*(1.2).*erythro*(2.3)-3-Benzylamino-1.2.3-triphenyl-propanol-(1) (EE-3), hergestellt nach l. c.¹⁾ mit Schmp. 136–138°, wie bei ET-5. Ausb. 302 mg (75%), Schmp. 115–117° (aus Hexan).

C₂₉H₂₉NO (407.5) Ber. C 85.46 H 7.17 N 3.44 Gef. C 85.30 H 7.45 N 3.42

[90/70]