

Über Zwangskonstellationen bei cyclischen 1,2-Aminoalkoholen

Von G. DREFAHL, G. HEUBLEIN und PAK THÄ DIN

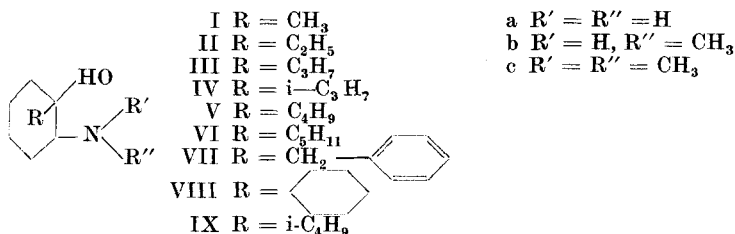
Mit 2 Abbildungen

Inhaltsübersicht

An Hand von IR-Spektren werden die Konstellationsverhältnisse bei einigen 1-alkyl-substituierten 1,2-Aminoalkoholen untersucht.

In Weiterführung unserer Untersuchungen über die Konstellationen von 1,2-Aminoalkoholen¹⁾²⁾ interessierte der Einfluß der Basizität und die Wirkung von Substituenten mit verschiedener Raumerfüllung auf die Festigkeit der Wasserstoffbrückenbindung. Aus der Stabilität der O—H...N-Bindung konnte weiter auf die vorliegenden Konstellationsverhältnisse geschlossen werden.

Verbindungen vom folgenden Bautyp wurden untersucht:



Die Darstellung der trans-Verbindungen erfolgte durch Aufspaltung entsprechender Epoxyde³⁻⁵⁾ mit Ammoniak bzw. Methyl- oder Dimethylamin.

Die Herstellung der analogen cis-Verbindungen war präparativ äußerst schwierig und gelang nur in einigen Fällen.

¹⁾ G. DREFAHL u. G. HEUBLEIN, Chem. Ber. **94**, 915 (1961).

²⁾ G. DREFAHL u. G. HEUBLEIN, Chem. Ber. **94**, 922 (1961).

³⁾ CURTIN u. SCHMUKLER, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1105 (1955).

⁴⁾ M. MOUSSERON u. R. GRANGER, Bull. Soc. chim. France **14**, 850 (1947).

⁵⁾ G. E. McCASLAND, R. K. CLARK jr. u. H. E. CARTER, J. Amer. chem. Soc. **71**, 637 (1949).

Durch Umsetzung von 2-Aminocyclohexanon mit Alkylmagnesiumhalogenid³⁾ konnten *cis*-1-Äthyl-, -Propyl-, -Isopropyl-, -Butyl-, -Isobutyl-, -Benzyl- und -Cyclohexyl-2-amino-cyclohexanol-1 erhalten werden. Die beschriebenen Aminoalkohole wurden im Tierversuch auf ihre Verwendbarkeit

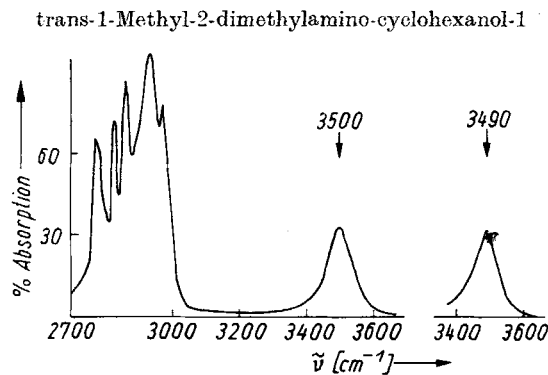
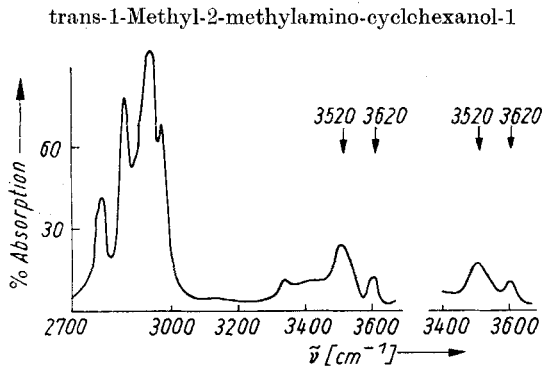
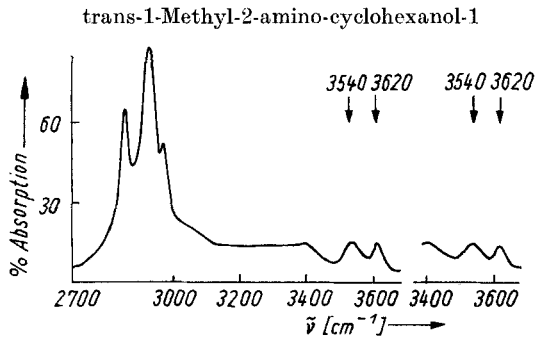


Abb. 1. Infrarot-Spektren der *trans*-1-Methyl-aminoalkohole in CCl_4 . Konz. $6 \cdot 10^{-3}$, LiF-Prisma, NaCl-Prisma

als blutdrucksenkende Mittel geprüft. Es konnte festgestellt werden, daß sich die blutdrucksenkende Wirkung mit zunehmender Normalkettenlänge des 1-Substituenten erhöht, jedoch unabhängig ist von der Größe der Aminogruppe.

Wie in den vorigen Mitteilungen¹⁾²⁾ beschrieben, wurden aus den IR-Spektren der aufgeführten Substanzen Rückschlüsse auf die Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen und daraus auf die vorliegenden Konstellationsverhältnisse gezogen. Unsere Betrachtungen bezogen sich auf den Bereich von 2800 bis 3700 cm^{-1} . Hier befinden sich die für die Aminoalkohole charakteristischen OH- und NH-Valenzschwingungsbanden. Ferner liegen hier die Absorptionen, die einer $\text{OH} \cdots \text{X}$ -Wasserstoffbrücke zuzuordnen sind. Das Vorliegen einer $\text{OH} \cdots \text{N}$ -Wasserstoffbrücke äußert sich in einer meist sehr breiten und starken Bande, die gegenüber der freien OH-Bande nach niedriger Wellenzahl verschoben ist. Da bei einer Verdünnung unter 10^{-2} die Aminoalko-

hole monomolekular vorliegen, treten im Spektrum nur intramolekulare Wasserstoffbrücken in Erscheinung. Die Frequenzdifferenz zwischen freier und gebundener OH-Bande und die Intensität der Banden sind ein Maß für die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung.

Bei einer Reihe der untersuchten Aminoalkohole konnte die Einordnung in cis- oder trans-Reihe vorgenommen werden und darüber hinaus das Vorliegen einer bestimmten Form im Konstellationsgleichgewicht nachgewiesen werden.

Es tritt eine Abhängigkeit der Stärke der Wasserstoffbrückenbindung von der Basizität des Substituenten in 2-Stellung auf. Nimmt die Größe des 1-Substituenten jedoch zu, wird der Basizitätseinfluß in eine sekundäre Rolle zurückgedrängt.

Bei Verbindungen mit geradkettigem Substituenten in 1-Stellung (Methyl bis n-Pentyl-aminoalkohol) ist mit zunehmender N-Methylierung ein steigendes $\Delta\nu$ und eine ansteigende prozentuale Absorption der gebundenen OH-Bande zu verzeichnen. Beim trans-1-Methyl- bis zum trans-1-Butyl-2-dimethylamino-cyclohexanol ist die freie OH-Bande vollkommen verschwunden. Abb. 1 läßt erkennen, daß bei den N-unsubstituierten trans-Aminoalkoholen ein hoher Anteil

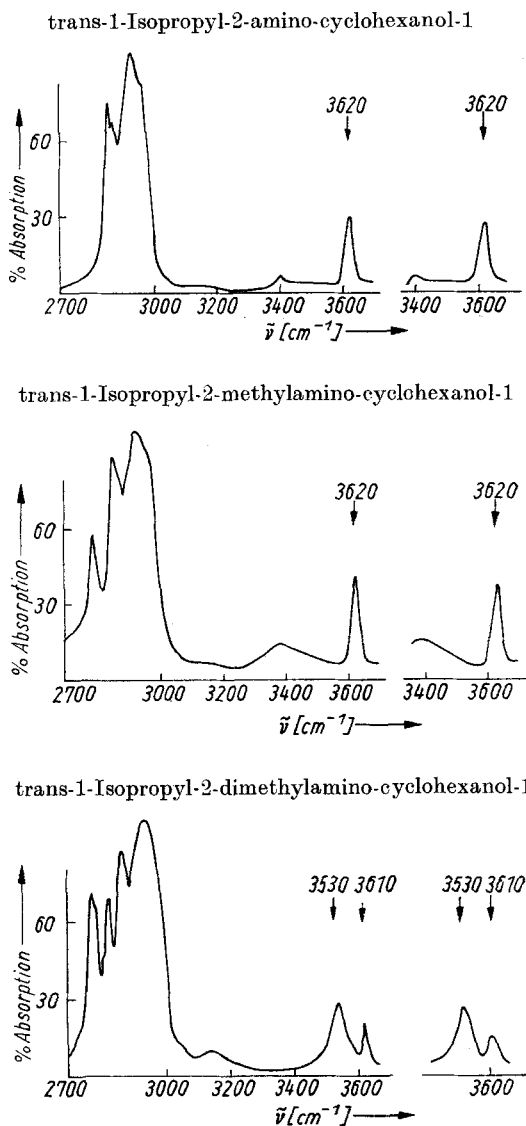


Abb. 2. Infrarot-Spektren der trans-1-Isopropyl-aminoalkohole in CCl_4 . Konz. $6 \cdot 10^{-3}$, LiF-Prisma, NaCl-Prisma

Biaxialform vorliegt, bei den Methylaminverbindungen ist das Gleichgewicht bereits mehr nach der Biäquatorialform verschoben, während die Dimethylaminverbindungen nur in der Biäquatorialform vorliegen. Neben der Basizitätszunahme ist auch die räumliche Vergrößerung der Aminogruppe zu berücksichtigen, die nun ihrerseits bestrebt ist, die äquatoriale Lage einzunehmen. Eine Differenzierung beider Effekte kann nicht vorgenommen werden.

Ersetzt man jedoch die geradkettigen Substituenten in 1-Stellung durch Gruppen mit großer Raumerfüllung, wie Isopropyl-, Cyclohexyl- und Benzyl-, so ergeben sich wesentliche Unterschiede zu den dargelegten Verhältnissen. In den Spektren des trans-1-Isopropyl-2-amino-cyclohexanols-1 und der entsprechenden Methylaminverbindung (IVa + IVb) tritt keine gebundene OH-Bande auf. Erst die Dimethylaminverbindung (IVc) zeigt freie und gebundene OH-Bande.

Genauso verhalten sich die trans-1-Cyclohexylverbindungen. In diesen Fällen überwiegt der Raumerfüllungseffekt des 1-Substituenten gegenüber der Basizität und der Raumerfüllung der Aminogruppe. Das Bestreben der großen Reste, die biäquatoriale Lage einzunehmen, läßt keine Wasserstoffbrückenbindung mehr zu. Daraus ergibt sich Biaxialstellung der beiden polaren Gruppen. Erst bei den Dimethylaminverbindungen nimmt durch Zunahme von Basizität und Raumerfüllung der Akzeptorgruppe die biäquatoriale Form wieder am Gleichgewicht teil.

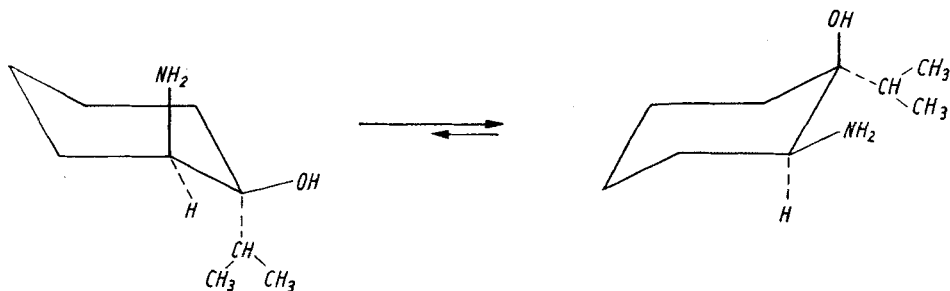
Die 1-benzylsubstituierten trans-Aminoalkohole zeigen den kettensubstituierten Verbindungen völlig analoge Spektren. Die „große“ Phenylgruppe hat einen weiteren Abstand vom C-Atom der Rotationsachse. Dadurch fällt ihre Raumerfüllung weniger ins Gewicht.

Bei den cis-Verbindungen ist die Frequenzdifferenz zwischen freier und gebundener OH-Bande um rund 40 cm^{-1} größer als bei den entsprechenden trans-Verbindungen. Der Grund liegt in der Erleichterung einer Annäherung beider polarer Gruppen durch Verflachung des Cyclohexanringes. Für cis-1-Äthyl-, -Propyl-, -Butyl- und -Benzyl-2-aminocyclohexanol-1 können keine Angaben über das Konstellationsgleichgewicht gemacht werden. Die Spektren dienen lediglich zur Identifizierung der Verbindungen.

Dagegen tritt beim cis-1-Isopropyl-2-amino-cyclohexanol-1 (cis-IVa) nur die gebundene OH-Bande auf. Nimmt man für die „große“ Gruppe wieder eine Äquatorialstellung an, so herrscht im Konstellationsgleichgewicht die Form mit der äquatorialen Isopropylgruppe und der axialen Hydroxylgruppe vor.

Bei der entsprechenden cis-1-Cyclohexylverbindung tritt entgegen den Erwartungen eine kleine freie OH-Bande auf. Da eine Form mit axialständigem Cyclohexylrest wenig wahrscheinlich ist, könnte der Grund für das

Auftreten der OH-Bande in einer „Störung“ der Wasserstoffbrückenbindung durch den großen Cyclohexylrest gesucht werden.



Beschreibung der Versuche

Die als Ausgangsprodukte verwendeten 1-Alkyl-cyclohexenoxyde wurden durch Umsetzung der entsprechenden Cyclohexene mit Benzoesäure erhalten.

Darstellung der trans-Aminoalkohole

a)

Ia trans-1-Methyl-2-amino-cyclohexanol-(1)

15 g 1-Methyl-cyclohexenoxyd werden mit 50 cm³ konz. wäßrigem Ammoniak im Druckrohr auf 120° erhitzt. Nach 8 Stunden ist die Reaktion beendet. Die Flüssigkeit wird mit Äther extrahiert, die Ätherlösung getrocknet und abdestilliert. Das trans-1-Methyl-2-amino-cyclohexanol bleibt als kristalline Masse zurück und wird aus Benzol umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 97° (Lit.⁴) 89–90°).

$C_7H_{15}NO$ (129,2) ber.: C 65,07; H 11,70; N 10,84;
gef.: C 65,23; H 11,63; N 10,33.

Hydrochlorid: Die Darstellung erfolgt durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung des Amins. Nach Umkristallisieren aus Alkohol/Äther schmilzt das Salz bei 161° (Lit.⁴) 147–148°; Lit.⁶) 161,5°).

Analog wurden dargestellt:

IIa trans-1-Äthyl-2-amino-cyclohexanol

Aus Petroläther schwach gelbliche Blättchen vom Schmp. 93°.

$C_8H_{17}ON$ (143,2) ber.: C 67,08; H 11,96; N 9,78;
gef.: C 66,80; H 10,75; N 9,95.

Hydrochlorid: Schmp. 187° (Lit.⁴) 135–136°).

IIIa trans-1-Propyl-2-amino-cyclohexanol-1

Aus Petroläther schwach gelbliche Blättchen vom Schmp. 74°.

⁶) J. C. D. BRAND u. J. D. D. STEVENS, J. chem. Soc. [London] 1958, 62.

$C_9H_{19}NO$ (157,2) ber.: C 68,74; H 12,17; N 8,90;
gef.: C 68,33; H 12,45; N 8,81.

Hydrochlorid: Schmp. 193,5° (Lit.⁴) 177–178°.

IVa trans-1-Isopropyl-2-amino-cyclohexanol-1

Farblose Kristalle vom Schmp. 56°.

$C_9H_{19}NO$ (157,2) ber.: C 68,74; H 12,17; N 8,91;
gef.: C 68,35; H 12,28; N 8,79.

Hydrochlorid: Schmp. 216°; (Lit.⁴) 237–238°.

Va trans-1-Butyl-2-amino-cyclohexanol-1

Flüssigkeit vom Sdp.₁₅ 135°.

$C_{10}H_{21}NO$ (171,3) ber.: C 70,12; H 12,36; N 8,18;
gef.: C 69,39; H 12,37; N 8,19.

Hydrochlorid: Schmp. 211°; (Lit.⁴) 196–197°.

VIa trans-1-Amyl-2-amino-cyclohexanol-1

Die Reinigung erfolgte über das Hydrochlorid. Hydrochlorid: Schmp. 199°.

$C_{11}H_{23}NO \cdot HCl$ (221,76) ber.: C 59,47; H 10,90; N 6,31;
gef.: C 59,48; H 11,07; N 6,56.

VIIa trans-1-Benzyl-2-amino-cyclohexanol-1

Die Ausgangsprodukte wurden 12 Stunden im Druckrohr auf 150° erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Äther/Chloroform (7:3) extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen erhält man eine kristalline Masse, die über das Hydrochlorid gereinigt wird. Hydrochlorid:

$C_{13}H_{17}NO \cdot HCl$ (241,7) ber.: C 64,58; H 8,34; N 5,79;
gef.: C 64,60; H 8,65; N 5,89.

VIIIa trans-1-Cyclohexyl-2-amino-cyclohexanol-1

1-Cyclohexyl-cyclohexenoxyd und konz. Ammoniak werden im Druckrohr 12 Stunden auf 150° erhitzt. Aus Benzol schwach gelbliche Prismen vom Schmp. 128°.

$C_{12}H_{23}NO$ (197,31) ber.: C 73,04; H 11,75; N 7,10;
gef.: C 72,76; H 12,10; N 6,94.

b)

Ib trans-1-Methyl-2-methylamino-cyclohexanol-1

10 g 1-Methylcyclohexenoxyd werden mit 40 cm³ 32proz. methanolischer Methylaminlösung 5 Stunden im Druckrohr auf 100° erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft und der kristalline Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Farbl. Nadeln vom Schmp. 84°.

$C_8H_{17}NO$ (143,2) ber.: C 67,08; H 11,96; N 9,78;
gef.: C 67,19; H 11,77; N 9,50.

Hydrochlorid: Schmp. 200–201°.

Nach dieser Vorschrift wurden hergestellt:

IIb trans-1-Äthyl-2-methylamino-cyclohexanol-1

Nach 8stündigem Erhitzen der Reaktionsmischung auf 120° im Druckrohr nimmt man den entstandenen Aminoalkohol in Äther auf. Nach Umkristallisieren aus Petroläther, farblose Nadeln vom Schmp. 70°.

$C_9H_{19}NO$ (157,2) ber.: C 68,74; H 12,17; N 8,91;
gef.: C 68,88; H 11,84; N 8,88.

Hydrochlorid: Schmp. 192°.

IIIb trans-1-Propyl-2-methylamino-cyclohexanol-1

Farblose Nadeln vom Schmp. 74,5°.

$C_{10}H_{21}NO$ (171,3) ber.: C 70,12; H 12,36; N 8,18;
gef.: C 70,11; H 12,60; N 7,50.

Hydrochlorid: Schmp. 203°.

IVb trans-1-Isopropyl-2-methylamino-cyclohexanol-1

Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₅ 104°.

$C_{10}H_{21}NO$ (171,3) ber.: C 70,12; H 12,36; N 8,18;
gef.: C 70,36; H 12,68; N 7,79.

Hydrochlorid: Schmp. 217°.

Vb trans-1-Butyl-2-methylamino-cyclohexanol-1

Farblose Kristalle vom Schmp. 51–52°.

$C_{11}H_{23}NO$ (185,30) ber.: C 71,30; H 12,47; N 7,56;
gef.: C 70,94; H 12,23; N 7,27;

Hydrochlorid: Schmp. 198°.

VIb trans-1-Amyl-2-methylamino-cyclohexanol-1

Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₃ 141–142°.

$C_{12}H_{25}NO$ (199,3) ber.: C 72,30; H 12,64; N 7,03;
gef.: C 72,17; H 12,50; N 7,00.

Hydrochlorid: Schmp. 185°.

VIIb trans-1-Benzyl-2-methylamino-cyclohexanol-1

Farblose Nadeln vom Schmp. 110°.

$C_{14}H_{21}NO$ (219,3) ber.: C 76,66; H 9,65; N 6,39;
gef.: C 76,30; H 9,33; N 6,40

Hydrochlorid: Schmp. 224°.

VIIIb trans-1-Cyclohexyl-2-methylamino-cyclohexanol-1

Farblose Blättchen vom Schmp. 62°.

$C_{13}H_{25}NO$ (211,3) ber.: C 73,89; H 11,92; N 6,63;
gef.: C 73,56; H 12,15; N 6,63.

Hydrochlorid: Schmp. 228°.

c)

Ic trans-1-Methyl-2-dimethylamino-cyclohexanol-1

12 g 1-Methyl-cyclohexenoxyd werden in 50 cm³ 33proz. Dimethylamin in absolutem Alkohol gelöst, im Druckrohr 7 Stunden auf 100° erhitzt und im Vakuum eingedampft. Nach Fraktionieren erhält man das farblose trans-1-Methyl-2-dimethylamino-cyclohexanol-1 vom Sdp.₁₉ 97°.

C₉H₁₉NO (157,2) ber.: C 68,74; H 12,17; N 8,90;
gef.: C 68,80; H 11,80; N 8,91;

Hydrochlorid: Schmp. 195°.

Folgende Verbindungen wurden analog dargestellt:

IVc trans-1-Isopropyl-2-dimethylamino-cyclohexanol-1

Es wird im Druckrohr 24 Stunden auf 140° erhitzt. Die Reinigung erfolgt über das Hydrochlorid.

Hydrochlorid: Aus Alkohol/Äther, Schmp. 141°.

C₁₁H₂₃NO · HCl (221,8) ber.: C 59,56; H 10,93; N 6,32;
gef.: C 59,22; H 10,50; N 6,92.

Vc trans-1-Butyl-2-dimethylamino-cyclohexanol-1

Durch 10stündiges Erhitzen auf 100° im Druckrohr. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₈ 137–138°.

C₁₂H₂₅NO (199,3) ber.: C 72,30; H 12,64; N 7,03;
gef.: C 72,50; H 12,11; N 6,76.

Hydrochlorid: Schmp. 128°.

VIIc trans-1-Benzyl-2-dimethylamino-cyclohexanol-1

Es wird 24 Stunden im Druckrohr auf 150° erhitzt. Reinigung erfolgt über das Hydrochlorid. Schmp. 70–71°.

C₁₅H₂₃NO (233,3) ber.: C 77,22; H 9,94; N 6,00;
gef.: C 76,86; H 10,06; N 5,95.

Hydrochlorid: Schmp. 223°.

VIIIc trans-1-Cyclohexyl-2-dimethylamino-cyclohexanol-1

12 Stunden wird im Druckrohr auf 150° erhitzt. Das Präparat wird über das Hydrochlorid gereinigt. Hydrochlorid: Schmp. 181°.

C₁₄H₂₇NO · HCl (261,8) ber.: C 64,23; H 10,78; N 5,35;
gef.: C 64,32; H 10,94; N 5,65.

Darstellung der cis-Aminoalkohole

IIIa cis-1-Propyl-2-amino-cyclohexanol-1

Zu 0,15 Mol Magnesiumspänen in Äther werden 0,15 Mol Propylbromid tropfenweise hinzugegeben. Nach Beendigung der Reaktion gibt man 0,026 Mol 2-Aminocyclohexanonhydrobromid portionsweise hinzu und rührt 5 Stunden. Anschließend wird mit Wasser zer-

setzt und unter Kühlung wäßriger Ammoniak bis zur basischen Reaktion hinzugefügt. Man extrahiert mit Äther, trocknet, dampft im Vakuum ab und reinigt durch Vakuumdestillation. Schmp. 41°.

$C_9H_{19}NO$ (157,2) ber.: C 68,74; H 12,17; N 8,90;
gef.: C 68,40; H 11,97; N 8,66.

Auf diese Weise wurden hergestellt:

IVa cis-1-Isopropyl-2-amino-cyclohexanol-1

Schmp. 62°.

$C_9H_{19}NO$ (157,2) ber.: C 68,74; H 12,17; N 8,90;
gef.: C 68,50; H 12,10; N 8,90.

Va cis-1-Butyl-2-amino-cyclohexanol-1

Kristalline Masse, Sdp.₇₋₈ 110°.

$C_{10}H_{21}NO$ (171,3) ber.: C 70,12; H 12,36; N 8,18;
gef.: C 69,70; H 12,15; N 8,47.

IXa cis-1-Isobutyl-2-amino-cyclohexanol-1

Schmp. 49°.

$C_{10}H_{21}NO$ (171,3) ber.: C 70,12; H 12,36; N 8,18;
gef.: C 69,75; H 12,02; N 8,50.

VIIa cis-1-Benzyl-2-amino-cyclohexanol-1

Schmp. 77°.

$C_{13}H_{19}NO$ (205,3) ber.: C 76,05; H 9,33; N 6,82;
gef.: C 76,01; H 9,27; N 6,83.

VIIIa cis-1-Cyclohexyl-2-amino-cyclohexanol-1

Nach Reinigung der alkoholischen Lösung über Aluminiumoxyd. Schmp. 89°.

$C_{12}H_{23}NO$ (197,3) ber.: N 7,10; gef.: N 7,44.

Jena, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 28. August 1963.