

Über die Konfiguration der diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenyl-propansäuren, DL-1-Amino-1,2-diphenyl-3-propanole und deren Derivate

Von

B. I. Kurtev, N. M. Mollov und A. S. Orahovats

Aus dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Sofia 13

(Eingegangen am 18. Oktober 1963)

Die diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenyl-propansäuren bzw. ihre Ester werden mittels LiAlH_4 in die entsprechenden DL-1-Amino-1,2-diphenyl-3-propanole übergeführt. Die *threo*-Konfiguration ordnet man dem Diastereomeren zu, das in Lösung vorwiegend in durch eine Wasserstoffbrücke bedingter Ringkonformation vorliegt und dessen N-Benzoylderivat in alkohol. HCl rascher in das O-Benzoylderivat übergeht. Ferner wird der Versuch gemacht, die relative Reaktionsfähigkeit der Diastereomeren auch an Hand der *Winstein—Holness*schen Formel ($k = N_a \cdot K_a$) qualitativ zu bewerten.

Wie kürzlich veröffentlicht¹, ergab die Umsetzung des Hydrobenzamidis mit Phenylessigsäureestern in Gegenwart von wasserfreiem AlCl_3 in der Hauptsache Ester der beiden diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenyl-propansäuren in nahezu gleichen Mengen. Die relativen Konfigurationen des Methylesters vom Schmp. 87—88,5°, des bei 63,5—64,5° schmelzenden Äthylesters und der entsprechenden Aminosäure (Schmp. 175—176°) wurden vorläufig mit **a** bezeichnet, die des Methylesters vom Schmp. 85—87°, des Äthylesters (Schmp. 65—66°) und der Aminosäure (Schmp. 200—201°) hingegen mit **b**. (Die letztgenannte Aminosäure wurde schon von *Posner*², neulich auch von *Ivanoff* und *Marekoff*³ synthetisiert, doch blieb ihre Konfiguration unbekannt.) An dieser Stelle

¹ B. Kurtev, N. Mollov, M. Ljapova und A. Orahovats, Mh. Chem. **94**, 904 (1963).

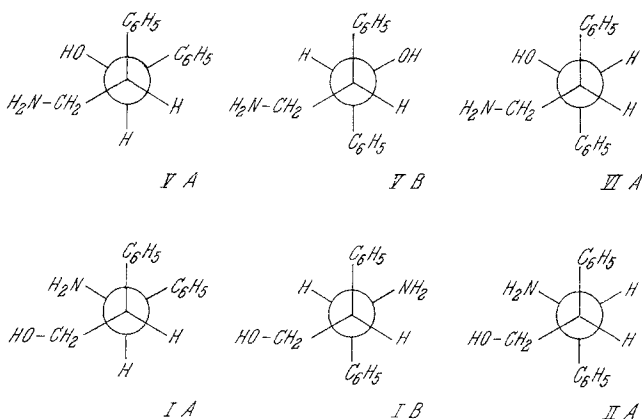
² Th. Posner, Ann. Chem. **389**, 91 (1912).

³ D. Ivanoff und N. Marekoff, Compt. rend. Acad. Bulg. Sci. **5**, 21 (1952); Chem. Abstr. **49**, 6878 g.

wollen wir über die Ergebnisse unseres Versuchs der konfigurativen Zuordnung der genannten Verbindungen berichten.

Schon vor einigen Jahren hatten zwei von uns auf die leichte Hydrierbarkeit des vorstehend erwähnten Äthylesters **a** hingewiesen, der sich mit Lithiumaluminiumhydrid zum wachsähnlichen DL-1-Amino-1,2-diphenyl-3-propanol (I) umwandelt⁴. Wir sind nun in der Lage zu berichten, daß dieser Stoff auch aus dem Methylester **a** darstellbar ist, während die Aminosäure der Konfiguration **b** und ihr Methylester nach derartiger Hydrierung das bei 71—72° schmelzende diastereomere Aminopropanol (II) ergeben. Durch Benzoylieren von I gelangte man zum DL-1-Benzoylamino-1,2-diphenyl-3-propanol (III) vom Schmp. 225—227°; bei II ergab sich hingegen ein Benzoylamino-propanol vom Schmp. 187—189° (IV).

Die Konfigurationen der diastereomeren DL-3-Amino-1,2-diphenyl-1-propanole V und VI, die nahe verwandte Strukturisomere von I und II sind, wurden kürzlich von Drefahl und Hörhold⁵ bestimmt. Auf Grund der IR-Spektren konnten die Verfasser zeigen, daß im *threo*-Isomeren die Ringkonformation VI A weitaus überwiegt und wohl auf das Vorhandensein einer Wasserstoffbrücke zurückzuführen ist. Beim *erythro*-Isomeren V ist dagegen die Intensität der „OH . . . N-gebundenen“ Hydroxylbande wesentlich geringer als die der „freien“ OH-Bande; auch fällt der Wert für $\Delta\tilde{\nu}(\text{OH})$ hier kleiner aus als beim *erythro*-Isomeren. Daher nehmen



die Verfasser an, daß in den Lösungen des *erythro*-Isomeren V neben der Ringkonformation V A auch die Konformation V B vorliegen muß, in der die Wasserstoffbrücke zwar fehlt, dafür aber die Phenylreste eine günstigere Lage einnehmen.

⁴ N. Mollov und A. Orakovats, Compt. rend. Acad. Bulg. Sci. **11**, 283 (1958); Chem. Abstr. **53**, 17971a.

⁵ G. Drefahl und H. Hörhold, Chem. Ber. **94**, 1641 (1961).

Unsere beiden Diastereomeren I und II zeigen in verdünnter CCl_4 -Lösung (3×10^{-3} Mol/l, $d = 50$ mm) eine breite Bande im Bereich von 3100/cm bis 3500/cm mit einem Maximum bei 3330/cm. Doch ist beim Isomeren II die Bandenfläche größer als bei I. Diese Aussagen lassen vermuten, daß II in derartigen Lösungen vorwiegend in einer Ringkonformation existieren muß, während dem Diastereomeren I eine Ring- und eine „offene“ Konformation zuzuordnen ist*. Auch hier wie im vorstehenden Fall⁵ setzt die Ringkonformation des *erythro*-Isomeren ungünstige Annäherung der größten Substituenten, der Phenylreste, voraus, während beim *threo*-Isomeren eine derartige Konformation mit *anti*-Stellung der Phenylreste ohne weiteres möglich ist. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß das Aminopropanol I *erythro*-Konfiguration besitzt und in Lösung vornehmlich als Gemisch von Konformeren des Typs I A und I B vorliegt. Dagegen sind seinem Diastereomeren II *threo*-Konfiguration und als vorherrschender Konformationstyp II A zuzuordnen.

Wir prüften ferner die Fähigkeit von III und IV zur N→O-Benzoylwanderung. Bekanntlich hatte bisher die N→O-Acylwanderung in 1,2-substituierten 2-Acylamino-äthanolen ausgedehnte Anwendung bei Konfigurationsbestimmungen, z. B. bei^{6, 7, 8}, gefunden. Untersucht wurde die N→O-Acylwanderung auch bei den 1,3-Diaryl- und den 1,3-Dialkyl-3-acylamino-1-propanolen^{9, 10, 11}. Aus jüngster Zeit liegen Untersuchungen auch über die Acylwanderung bei 1,2-disubstituierten Acylamino-propanolen vor^{12, 13, 5}. Weisz und Dudás zeigten, daß die diastereomeren DL-N-Benzoyl-2-(2'-piperidyl)-2-phenyläthanole (VII A und VIII A) unter Beibehaltung der Konfiguration in die entsprechenden O-Benzoylderivate übergehen. Sie fanden keinen merklichen Unterschied in den Reaktionsfähigkeiten der beiden Diastereomeren und führten dies darauf zurück, daß die Energien der Zwischenstufen IX A und X A wahrscheinlich sehr nahe beieinander liegen.

* Über die Ergebnisse seiner eingehenden Untersuchungen der IR-Spektren will Herr Ing. Chem. B. Jordanov in einer späteren Veröffentlichung berichten. Wir wollen ihm an dieser Stelle für die vorstehenden Angaben und deren Auswertung unseren verbindlichen Dank aussprechen.

⁶ L. Welsh, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3500 (1949).

⁷ G. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss und G. Ohegyi, J. Org. Chem. **14**, 337 (1949).

⁸ K. Koczka und G. Fodor, Acta chim. Acad. Sci. Hung. **13**, 83 (1957).

⁹ N. Wendler, Experientia [Basel] **9**, 416 (1953).

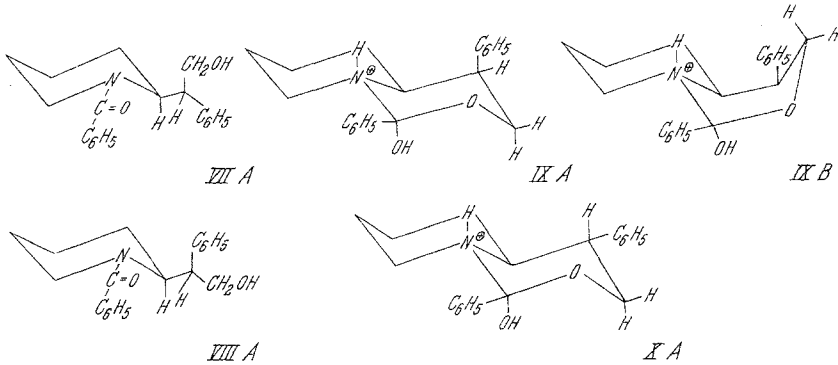
¹⁰ R. Lukeš, J. Kovar, J. Kloubek und K. Blaha, Collect. Czechoslov. Chem. Commun. **23**, 1367 (1958).

¹¹ J. Sicher, M. Pankova, J. Jonas und M. Svoboda, Collect. Czechoslov. Commun. **24**, 2727 (1959).

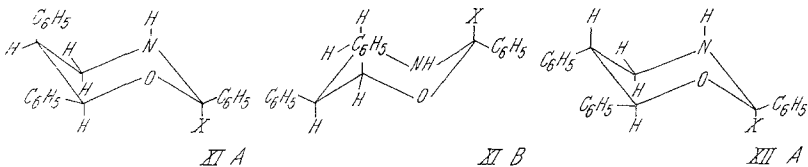
¹² B. Kurtev, N. Mollov und A. Orachovats, Izvest. Akad. Nauk SSSR **8**, 1522 (1960).

¹³ J. Weisz und A. Dudás, Mh. Chem. **91**, 840 (1960).

Drefahl und Hörhold⁵ untersuchten die Benzoylwanderung an den N-Benzoylderivaten von V und VI. Das *threo*-Isomere ergab unter Retention das entsprechende O-Benzoylderivat, während das *erythro*-Isomere unter Inversion in DL-*threo*-2,5,6-Triphenyl-5,6-dihydro-4 H-1,3-oxazin



übergang. Die Verfasser betrachten XI A (oder XI B) bzw. XII A als Zwischenstufen der Benzoylwanderung und erklären, daß die axiale Lage der Phenylgruppe in XI starke Ringschlußbehinderung voraussehen ließe; deshalb weiche das *erythro*-Isomere der N→O-Benzoylwanderung aus und führe zu dem obengenannten Oxazinderivat, dessen Halbsessel-Konformation eine günstigere äquatoriale Anordnung aller Phenylreste ermögliche. Die Autoren stellten ferner fest, daß sich das *erythro*-Isomere als weniger reaktionsfähig erweist bei Umsetzungen, die ohne Inversion vor sich gehen, nämlich bei der alkalikatalysierten Cyclisierung der N-Thio-benzoyl-Abkömmlinge der Aminoalkohole V und VI (Zwischenstufe XI A bzw. XII A, X = S⁻) und der Umsetzung von V bzw. VI mit dem Benzimidazole-äthylester (Zwischenstufe XI A bzw. XII A, X = NH₂).



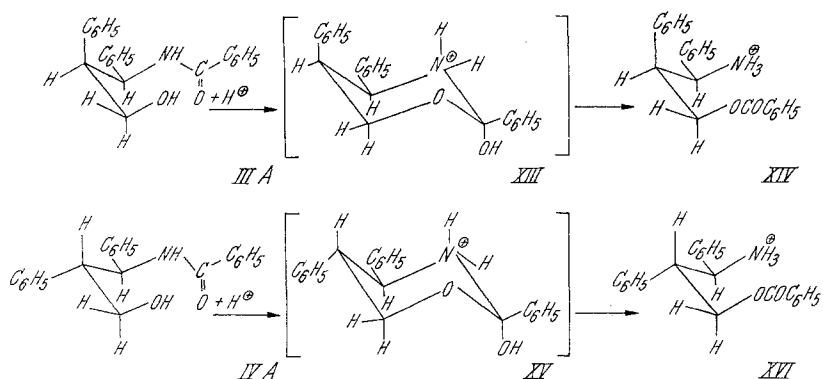
Bei unseren Benzoylamino-propanolen III und IV vollzog sich die Acylwanderung mit deutlich unterschiedlicher Geschwindigkeit. Unter den gewählten Bedingungen (s. Experim. Teil) ergab das Isomere IV schon bei 40° das Hydrochlorid des DL-1-Amino-3-benzoyloxy-1,2-diphenyl-propans vom Schmp. 204—205° (XVI) in einer Ausbeute von 61—63% d. Th. Die Benzoylwanderung bei III fand erst bei höheren Temperaturen

statt und führte zu dem bei 230,5—231,5° schmelzenden Diastereomeren von XVI (Verbindung XIV). Die Ausbeute an XIV betrug bei 75° 15% d. Th., bei 100° schon 30% d. Th.

Um nachzuweisen, daß die N→O-Benzoylwanderung hier unter Retention verläuft, untersuchten wir auch noch die O→N-Benzoylwanderung an den O-Benzoyl-aminopropanolen XIV und XVI, da O→N-Acylierungen bekanntlich stets ohne Inversion vor sich gehen. Beim Behandeln mit Na₂CO₃-Lösung verwandelte sich XVI rasch in IV zurück und verhinderte somit die Gewinnung der freien Esterbase des Diastereomeren. Die dem Hydrochlorid XIV entsprechende freie Base war dagegen leicht zugänglich. Ihre Rückwandlung in das Amid III erfolgte erst in alkohol. KalilaugeLösung in einer Ausbeute von bloß 14% d. Th.

Die ersten Ergebnisse unserer Untersuchungen an der N→O-Benzoylwanderung von III und IV wurden vor drei Jahren in einem Schreiben an die Schriftleitung von „Izvestija Akad. Nauk SSSR“ kurz mitgeteilt¹². Schon damals erkannten wir, daß die schneller reagierende Verbindung das *threo*-Isomere sein muß, da bei diesem die Umsetzung eine sterisch weniger stark behinderte Zwischenstufe durchlaufen und der molare Bruchteil der Moleküle mit Reaktionskonformation größer sein dürfte als dies beim *erythro*-Isomeren der Fall ist. Im nachfolgenden soll auf diese Verhältnisse näher und auf breiterer experimenteller Grundlage eingegangen werden.

Die N→O-Benzoylwanderung bei III bzw. IV läßt sich schematisch folgendermaßen wiedergeben:



Die nicht isolierbaren Zwischenstufen XIII und XV haben eine offensichtliche Ähnlichkeit mit den von Weisz und Dudás¹³ und von Drefahl und Hörhold⁵ vermuteten. Da die axiale Phenylgruppe und das freie Elektronenpaar am Sauerstoffatom in 1-Stellung bzw. die erstgenannte und das axiale Wasserstoffatom in 3-Stellung sich gegenseitig abstoßen,

so müßte die Spannungsenergie von XIII, naturgemäß auch deren Enthalpie, größer sein als die von XV. Beachtet man die zwischen den freien Energien von III und IV sowie den Entropien von XIII und XV bestehenden Unterschiede nicht, wie man es stillschweigend zu tun pflegt, und nimmt man an, daß die Zwischenstufen (XIII bzw. XV) und die entsprechenden vorausgegangenen Übergangszustände einander energetisch sehr nahe liegen¹⁴, so gelangt man zur Schlußfolgerung, daß die Bildung von XIII eine größere freie Aktivierungsenergie erfordert als die von XV. In analoger Weise läßt sich auch die stärkere Neigung zur O→N-Benzoylwanderung von XVI im Vergleich zu XIV erklären. Demnach muß III tatsächlich *erythro*-Konfiguration besitzen, während seinem reaktionsfähigeren Diastereomeren IV die *threo*-Konfiguration zuzuordnen ist. Diese Ergebnisse ermöglichen uns auch, der früher erwähnten Aminosäure **a** und ihren Methyl- bzw. Äthylestern die *erythro*-, ihren Diastereomeren **b** hingegen die *threo*-Konfiguration zuzuordnen.

Die vorstehend von uns benutzte und auch sonst übliche Anwendungsweise der Grundsätze der qualitativen Konformationsanalyse erweist sich in der Praxis stets als fruchtbar, wenn man die Reaktivitäten zweier Diastereomere miteinander zu vergleichen hat. Will man jedoch den Unterschied zwischen den Reaktionsfähigkeiten der beiden Diastereomeren mit dem entsprechenden Unterschied bei einem anderen, verwandten Diastereomerenpaar vergleichen, so wird dieses Verfahren kaum nützlich sein. Geeigneter für solche Fälle (wenn auch unter Zuhilfenahme von mehr Hypothesen) scheint uns eine qualitative Schätzung der relativen Reaktionsfähigkeiten anhand der *Winstein—Holness*-Formel: $k = N_a \cdot K_a$ (k = die scheinbare Geschwindigkeitskonstante, N_a = Molenbruch der Moleküle mit der Reaktionskonformation, K_a = Einzelgeschwindigkeitskonstante für diese Moleküle¹⁵).

Die obige Formel ist für den Fall einer monomolekularen Reaktion abgeleitet, während die Geschwindigkeit einer Acylwanderung dem ersten Grade der Konzentration des Acylaminoalkohols und des Chlorwasserstoffs annähernd proportional ist^{6,16}. Man kann aber leicht ersehen, daß in solchen Fällen dieselbe Formel gilt.

Wir glauben nun, zur Annahme berechtigt zu sein, daß jedes Diastereomere nur über *eine* Konformation (in vorstehendem Schema mit III A bzw. IV A bezeichnet) reagieren kann und daß sich das Gleichgewicht zwi-

¹⁴ G. Hammond, J. Amer. chem. Soc. **77**, 334 (1955).

¹⁵ S. Winstein und N. Holness, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5563 (1955); s. auch W. G. Dauben und K. S. Pitzer in: „Steric Effects in Organic Chemistry“, New-York, 1956, S. 9—12 und 44—47, sowie L. D. Bergelson, Uspechi chim. Nauk **27**, 820—823 (1958).

¹⁶ G. Fodor, Eva Fodor-Varga und A. Furka, Croat. Chim. Acta **29**, 303 (1957).

sehen den möglichen Konformeren jedes Diastereomeren im Vergleich zur Geschwindigkeit der Benzoylwanderung unmeßbar schnell einstellt. Berücksichtigen wir ferner, daß in III A zwischen der Phenylgruppe an C-2 einerseits und der Hydroxyl- und Benzoylaminogruppe andererseits abstoßende Wirkungen auftreten, die in IV A sowie anderen Konformeren von III völlig oder teilweise fehlen, dann müssen wir dem Faktor N_a im Falle der *erythro*-Isomeren einen geringeren Beitrag zumessen als beim *threo*-Isomeren. Wegen der axialen Phenylgruppe müßte auch der K_a -Wert für das *erythro*-Isomere kleiner ausfallen als für das *threo*-Isomere. Aus diesen Überlegungen heraus gelangen wir zur Ansicht, daß die größere Reaktionsgeschwindigkeit eines der Diastereomeren durch die geringere Spannungsenergie des jeweiligen Übergangszustandes und die günstigere Gleichgewichtsverteilung seiner Konformeren bedingt und diesem Diastereomeren infolgedessen *threo*-Konfiguration zuzuordnen ist.

Wir wollen noch kurz auf die relative Reaktionsfähigkeit der von Weisz und Dudás¹³ untersuchten Diastereomeren VII und VIII eingehen. Obwohl die Autoren ihre Versuche bei hoher Temperatur durchführten, dürfen wir wohl annehmen, daß die genannten Diastereomeren ungefähr die gleiche Reaktionsfähigkeit besitzen. Trifft die Annahme zu, daß die Zwischenstufen IX A und X existieren, und beschränkt man sich darauf, lediglich ihre Spannungsenergien zu vergleichen, dann müßte man in den Reaktionsfähigkeiten von VII und VIII einen größeren Unterschied erwarten. Auf diesen Gedanken bringt uns die bereits hervorgehobene Ähnlichkeit, die alle oben angeführten Zwischenstufen derselben sterischen Reihe miteinander aufweisen. Doch überzeugt uns die nähere Betrachtung der Atommodelle davon, daß die Konformation IX B mit Oxazinring in Wannenform bei der Zwischenstufe IX eine geringere Spannung und daß der Faktor N_a für die Reaktionskonformation der beiden Diastereomeren fast den gleichen Wert besitzen muß. (Die nahezu fixe gegenseitige räumliche Anordnung der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome, des Stickstoff- und des Carbonyl-kohlenstoffatoms in VII und VIII muß das unbehinderte Zusammenrücken der funktionellen Gruppen bei beiden Diastereomeren in fast gleicher Weise ermöglichen.) Von diesem Gesichtswinkel aus ist also in den Reaktionsfähigkeiten von VII und VIII ein geringerer Unterschied zu erwarten als in denen von III und IV.

Wir hoffen bald in der Lage zu sein, weitere Beweise zur Bekräftigung der von uns festgestellten Konfigurationen der diastereomeren DL-3-Amino-2,3-diphenyl-propansäuren, der DL-1-Amino-1,2-diphenyl-3-propanole und ihrer Abkömmlinge zu erbringen sowie Näheres über den Zusammenhang zwischen Konformation und Reaktionsfähigkeit mitzuteilen.

Für die Ausführungen der Elementaranalysen sind wir Frau Ing. chem. E. Čuparova zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

DL-1-Amino-1,2-diphenyl-3-propanole und deren N-Benzoyl-Derivate

1. *erythro*-Reihe

DL-*erythro*-1-Amino-1,2-diphenyl-3-propanol (I) und sein Hydrochlorid: 7 g der DL-*erythro*-3-Amino-2,3-diphenyl-propansäure¹ werden bei Raumtemp. in äther. Lösung mit 1,03 g LiAlH₄ in der Weise reduziert, wie wir es bei der Reduktion des DL-*erythro*-Äthylesters beschrieben haben⁴. Nach Auflösung des Rohprodukts in absol. Äthanol wird es mit absol. äther. HCl als *Hydrochlorid* zur Fällung gebracht. Reinigung durch Auflösen in absolut. Äthanol und anschließende Ausfällung mit absol. Äther (Ausb. 5,70 g, 78% d. Th. in bezug auf den verwendeten *erythro*-Methylester, Schmp. 215—216°).

C₁₅H₁₇NO · HCl. Ber. N 5,31. Gef. N 5,26.

Wiederholte Versuche zeigten, daß das bei 215—216° schmelzende Hydrochlorid auch aus dem Äthylester der erwähnten *erythro*-Aminosäure¹ darstellbar ist. (Laut vorausgegangener Mitteilung⁴ beginnt dieser Stoff bei 169° sich zu zersetzen und schmilzt vollständig bei 192°. Er dürfte höchstwahrscheinlich eine Beimischung von *threo*-Isomerem enthalten.)

Durch Behandeln des analytisch reinen Hydrochlorids mit Na₂CO₃-Lösung und äther. Extraktion der freigesetzten Base entsteht nach Verdunsten des Äthers reines Aminopropanol I, das für spektrale Untersuchungen geeigneter ist als das durch Vakuumdestillation gereinigte⁴. Auch das so gereinigte Präparat konnte aber nicht in kristallisiertem Zustand gewonnen werden.

DL-*erythro*-1-Benzoylamino-1,2-diphenyl-3-propanol (III): Das rohe, aus 0,01 Mol Methyl- bzw. Äthylester der DL-*erythro*-3-Amino-2,3-diphenyl-propansäure erhaltene Aminopropanol I wird in absol. Benzol gelöst und mit 0,02 Mol fein zerriebenem trockenem Na-Acetat versetzt. Dem Gemisch wird nach Erwärmen unter ständigem Schütteln 0,01 Mol Benzoylchlorid zuge tropft. Der schnell sich bildende, farblose Niederschlag (III) wird mit Wasser gewaschen, dann aus Äthanol umkristallisiert (farblose, bei 225—227° schmelzende Nadeln). Nach Einengung der Äthanolmutterlauge und wiederholter Umkristallisation des Niederschlags aus Äthanol erhält man eine zweite Portion von III (Ausb. 45—60% d. Th.).

C₂₂H₂₁O₂N. Ber. N 4,22. Gef. N 4,34.

Das DL-*erythro*-1-Benzoylamino-1,2-diphenyl-3-propanol ist in heißem Äthanol und in Benzol ziemlich leicht, in kalten Lösungsmitteln und in CHCl₃ weniger leicht löslich und in CCl₄ praktisch unlöslich.

2. *threo*-Reihe

DL-*threo*-1-Amino-1,2-diphenyl-3-propanol (II)

a) Aus DL-*threo*-3-Amino-2,3-diphenyl-propansäure¹: In einen trockenen doppelhalsigen Kolben, der mit Rückflußkühler, CaCl₂-Rohr und Rührer versehen ist, werden 1,07 g (0,025 Mol) fein zerriebenes LiAlH₄, 80 ml absol. Äther und 2,30 g (0,0083 Mol) der genannten *threo*-Aminosäure gebracht. Man rührt das Reaktionsgemisch 7 Stdn. lang bei Raumtemp., setzt dann zur Auflösung des unveränderten LiAlH₄ 3 ml Wasser hinzu und filtriert den abgechiedenen organischen Niederschlag ab. Das Filtrat wird im Wasserbad ein-

gedampft und der Rückstand (hellbraunes, dickes Öl, II) aus Benzin umkristallisiert (farblose Nadeln vom Schmp. 71—72°, Ausb. 60—65% d. Th.).

$C_{15}H_{17}ON$. Ber. N 6,16. Gef. N 6,04.

b) Aus 7,00 g Methylester der DL-*threo*-3-Amino-2,3-diphenyl-propan-säure¹ (Arbeitsweise wie bei der Darstellung von I) wird durch Reduktion mit 3,50 g $LiAlH_4$ nach einmaliger Umkristallisation aus *n*-Hexan das *threo*-Aminopropanol II gewonnen (Ausb. 5,02 g, 80% d. Th.). Nach neuerlicher Umkristallisation schmilzt auch dieses Präparat bei 71—72°, wie unter a) angegeben ist. Das DL-*threo*-1-Amino-1,2-diphenyl-3-propanol (II) ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht, in Pentan und Hexan schwer löslich und in Wasser praktisch unlöslich. Das Hydrochlorid von II wird analog demjenigen von I gewonnen und gereinigt. Schmp. 207—209°.

$C_{15}H_{17}NO \cdot HCl$. Ber. N 5,31. Gef. 5,32.

DL-*threo*-1-Benzoylamino-1,2-diphenyl-3-propanol (IV). Arbeitsweise wie beim Benzoylieren des rohen *erythro*-Isomeren I. Aus 2,25 g (0,0093 Mol) des *threo*-Amino-propanols II erhält man 2,20 g (67% d. Th.) des entsprechenden N-Benzoylderivats vom Schmp. 187—189° (aus Äthanol).

Das DL-*threo*-1-Benzoylamino-1,2-diphenyl-3-propanol (IV) stellt farblose Nadeln dar, die in den üblichen organischen Lösemitteln schwer löslich, in CCl_4 und Wasser praktisch unlöslich sind.

$C_{22}H_{21}O_2N$. Ber. N 4,22. Gef. N 4,45.

Benzoylwanderung

1. *erythro*-Reihe

DL-*erythro*-1-Amino-3-benzoyloxy-1,2-diphenyl-propan-hydrochlorid (XIV)

a) Bei 40°: In einen Kolben mit Rückflußkühler und $CaCl_2$ -Rohr bringt man eine Lösung, die 0,500 g (0,0015 Mol) des Benzoylamino-propanols III, 10,3 ml 5,16 *n* Lösung von trockenem HCl in absol. Äthanol und 39,7 ml absol. Äthanol enthält, und erwärmt 10 Stdn. auf 40°; der Alkohol wird danach im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man gewinnt 0,460 g (95,5%) unverändertes III vom Schmp. 226—227,5°. Keine Herabsetzung des Mischschmelzpunktes mit reinem III.

b) Bei 70—75°: Ein Gemisch aus 1 g III, 20 ml 7,3 *n*-Lösung von HCl in absol. Äthanol und 80 ml Äthanol wird in einem dicht schließenden Glasgefäß 10 Stdn. lang auf 70—75° erwärmt, dann im Vak. auf 1/5 seines Anfangsvolumens eingedampft und über Nacht stengelassen. Es setzen sich 0,568 g einer kristallinen Substanz ab (Schmp. 219—223°). Nach Aufarbeitung derselben mit 5 Portionen von je 30 ml Wasser bei 60—70° verbleiben 0,4 g des wasserunlöslichen Ausgangsproduktes (N-Benzoylderivat, Schmp. 225 bis 226,5°). Durch Eindampfen der Mutterlauge des Reaktionsgemisches bis zur Trockene und Auswaschen des festen Rückstandes mit Alkohol fallen weitere 0,2 g Ausgangsprodukt an, zusammen 60%.

Nach Verdunstung der Wasserauszüge aus der Wäsche des Produkts vom Schmp. 219—223° erhält man 0,117 g einer halogenhaltigen Substanz vom Schmp. 230,5—231,5°, der alkohol. Auszug aus der Wäsche der zweiten Portion des N-Benzoylderivats enthält weitere 0,048 g der genannten halogenhaltigen Substanz, Gesamtausbeute etwa 15%. Das durch Auflösen in Äthanol und Ausfällen mit Äther gereinigte DL-*erythro*-1-Amino-3-benzoyloxy-1,2-diphenyl-propan-hydrochlorid schmilzt bei 230,5—231,5°.

$C_{22}H_{21}O_2N \cdot HCl$. Ber. N 3,81, Cl 9,84. Gef. N 3,68, Cl 9,96.

Ein analoger, bei 100° durchgeführter Versuch ergab etwa 30% d. Th. an XIV.

Die freie Base, DL-*erythro*-1-Amino-3-benzoyloxy-1,2-diphenyl-propan, wird aus XIV durch Behandlung mit Na₂CO₃-Lösung, Ausziehen mit Äther, Verdunstenlassen desselben und anschließende Umkristallisation des Rückstandes aus Äthanol gewonnen (Schmp. 117,5—119,5°). IR-Spektrum: $\nu_{C=O} = 1736/\text{cm}$; $\nu_{C-O(\text{Ester})} = 1280/\text{cm}$, $1120/\text{cm}$; $\nu_{N-H} = 3435/\text{cm}$, $3395/\text{cm}$, $3328/\text{cm}$.

C₂₂H₂₁O₂N. Ber. N 4,23. Gef. 4,42.

O→*N*-Benzoylwanderung: Man löst 0,08 g der obenerwähnten freien Base in 8 ml 10proz. alkohol. KOH und läßt die Lösung 20 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Nach Ansäuern verdünnt man mit gleichem Volumen Wasser und läßt einen Teil des Lösungsmittels verdunsten. Der abgesetzte feste Stoff (0,01 g) ist nach Mischschmelzpunkt mit dem Amid III identisch.

2. *threo*-Reihe

DL-*threo*-1-Amino-3-benzoyloxy-1,2-diphenylpropan-hydrochlorid (XVI)

Ansatzmengen des Amids IV und der HCl-Äthanol-Lösung sowie Reaktionsbedingungen sind dieselben wie beim Versuch mit III bei 40°. Nach Abdestillieren des Äthanol im Vak. wird der trockene Rückstand 2mal mit Benzol bei 50° extrahiert. Der unlösliche Rückstand ist chlorhaltig und schmilzt bei 204 bis 205° (Ausb. 0,340—0,350 g, 61—63% d. Th.). Das Hydrochlorid XVI wird in Äthanol gelöst und mit Äther ausgefällt. Schmp. bleibt unverändert.

C₂₂H₂₁O₂N · HCl. Ber. 3,81. Gef. 3,85.

Um das Vorhandensein einer primären Aminogruppe nachzuweisen, wird eine Probe des Hydrochlorids XVI in schwefelsaurer Lösung mit NaNO₂ versetzt. Aus dem Reaktionsgemisch extrahiert man eine ölige, halogenfreie Substanz.

O→*N*-Benzoylwanderung: DL-*threo*-1-Amino-3-benzoyloxy-1,2-diphenylpropan-hydrochlorid (XVI) wird mit Na₂CO₃-Lösung behandelt und der abgeschiedene halogenfreie Stoff aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. und Mischschmp. mit dem reinen Amid IV: 186—187°.