

Stereospezifische Synthese und Konfiguration der 1-Amino- und 1-Anilino-3-dialkylamino-1,2-diphenylpropane

Von

J. Stefanovsky und B. Kurtev

Aus dem Institut für organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften in Sofia

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 2. Dezember 1965)

Durch Reduktion von Dialkylamiden der diastereomeren 3-Anilino- und 3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren mit LiAlH_4 wurde die stereospezifische Synthese von 1-Anilino- bzw. 1-Amino-3-dialkylamino-1,2-diphenylpropanen verwirklicht. Die Konfiguration der erhaltenen Verbindungen wurde durch spektralanalytische Aussagen über den Charakter der Wasserstoffbrückenbindung vom Typ $\text{>N} - \text{H} \dots \text{N} <$ bestätigt.

Kürzlich wurden von uns Methoden beschrieben, die wir zur Synthese einiger substituierter Amide der diastereomeren 3-Anilino- und 3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren aus Phenyllessigsäureamiden und Benzylidenanilin oder Hydrobenzamid in Gegenwart von Natriumamid bzw. wasserfreiem Aluminiumchlorid entwickelt haben^{1, 2}. Die relativen Konfigurationen der erhaltenen Verbindungen wurden durch deren Synthese aus den entsprechenden 3-Anilino- bzw. -Aminosäuren gesichert. Mit Rücksicht auf die Auswertung der gewonnenen Produkte für die Herstellung von organischen Verbindungen anderer Klassen, darunter auch heterocyclischen, mit voraussichtlicher pharmakologischer Wirkung hielten wir es für zweckmäßig, die neu synthetisierten Amide in die entsprechenden 1-Anilino- bzw. 1-Amino-3-dialkylamino-1,2-diphenylpropane überzuführen. Faßt man ins Auge, daß die Reduktion mit LiAlH_4 keine wesentliche Isomerisation hervorruft, so erscheint die stereospezifische Synthese der besagten 1,3-Diamine, deren Darstellung nach anderen Verfahren nur schwierig zu verwirklichen wäre, ohne weiteres möglich.

¹ J. Stefanovsky und B. Kurtev, *Tetrahedron Lett.*, No 51, 4691 (1965).

² J. Stefanovsky und P. Ninova, *Mh. Chem.* **97**, 87 (1966).

Die Reduktion der Dialkylamide der Anilinosäuren wurde in nachstehender Weise durchgeführt. Eine Auflösung bzw. Suspension des Amids in absol. Äther wird der äther. Lösung von LiAlH_4 zugetropft (3 Mol je 1 Mol Amid). Man läßt das Gemisch unter ständigem Rühren noch 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen und zersetzt dann vorsichtig mit Wasser. Das aus der äther. Lösung abgeschiedene Amin wird aus Äthanol (gegebenenfalls nach Wasserzusatz) umkristallisiert. Über die Ergebnisse gibt Tab. 1 Auskunft.

Während die vorstehende Reduktion glatt verläuft und hohe Ausbeuten liefert, stößt die Reduktion der Dialkylamide (Dimethylamid und Morpholid) der 3-Amino-2,3-diphenylpropansäuren auf Schwierigkeiten. Die Amide der *threo*-Reihe werden reduziert und liefern dabei die jeweiligen Diamine, wenn auch nicht in sehr hohen Ausbeuten. Als Nebenprodukte fallen Gemische von Verbindungen an, deren Spektrum die Azomethin- und Alkoholgruppe nachweist; wir haben sie jedoch nicht isoliert oder näher untersucht. Die Entstehung von Aldehyden und Alkoholen bei der Reduktion der Alkylamide ist in³ ausführlich behandelt worden. Das Vorliegen der freien Aminogruppe hingegen, die sich mit dem entstandenen Aldehyd umsetzen kann, erklärt das Auftreten der von uns beobachteten Azomethingruppe. In der *erythro*-Reihe geht die Umsetzung so kompliziert vor sich, daß die Isolierung von 1,3-Diaminen aus dem erhaltenen Gemisch nicht gelingt. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengestellt. Die von uns synthetisierten *threo*-Diamine sind flüssige Stoffe, die als Chlorhydrate isoliert und charakterisiert wurden.

Sämtliche in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Diastereomerenpaare zeigen Depression des Mischschmelzpunktes.

Von Interesse sind die IR-Spektren der synthetisierten neuen Diamine im Bereich $3000\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ und $500\text{--}650\text{ cm}^{-1}$ (s. Abb. 1)*. Im erstgenannten Bereich weisen alle Verbindungen die Bande für die freie NH_2 - bzw. NH -Gruppe sowie für die konzentrationsunabhängige Wasserstoffbrückenbindung des Typs $\text{>NH}\dots\text{N}<$ auf. Bei den Anilinoverbindungen, die ein beweglicheres Wasserstoffatom besitzen als dies bei den 1-Amino-3-dialkylaminopropansäuren der Fall ist, zeichnet sich die genannte Wasserstoffbrückenbindung durch größere Bandenfläche und höheren Wert für $\Delta\nu(\text{NH})$ aus. Darüber hinaus sind deutliche Unterschiede dieser Art auch zwischen den beiden Reihen von stereoisomeren 1-Anilino-3-dialkylamino-1,2-diphenylpropanen zu beobachten. So tritt nämlich die Wasserstoffbrückenbindung bei den Verbindungen, denen wir

* Die Spektren wurden mit Hilfe des Spektrometers UR-10 Carl Zeiss, Jena, aufgenommen. Gearbeitet wurde im Bereich $3000\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ mit verd. $3 \cdot 10^{-3}$ *m*-Lösung in CCl_4 , 5 cm-Quarzküvette und LiF-Prisma; im Bereich $500\text{--}650\text{ cm}^{-1}$ mit 1proz. Lösung in CHCl_3 , KBr-Prisma, 1 mm-KBr-Küvette.

³ N. Gaylord, „Reduction with complex metal Hydrides“. Interscience, New York 1956.

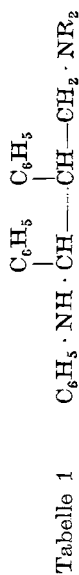


Tabelle 1


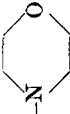
| -NR ₂ | Konfiguration | Ausb. % d. Th. | Schmp., °C | Formel | Analyse | | | νNH ₂ frei | νNH ₂ assoc. | Δν |
|---|---------------------|-------------------|---------------|---|---------|---------|---------|-----------------------|-------------------------|----|
| | | | | | ber. %N | gef. %N | gef. %N | | | |
| -N(CH ₃) ₂ | <i>erythro</i> -I | 77 | 117—118 | C ₂₃ H ₂₆ N ₂ | 8,48 | 8,47 | 3410 | 3285 | 125 | |
| | <i>threo</i> -I | 81 | 79,5—81 | C ₂₃ H ₂₆ N ₂ | 8,48 | 8,31 | 3420 | 3255 | 165 | |
| -N(C ₂ H ₅) ₂ | <i>erythro</i> -II | 81 | 86—87 | C ₂₅ H ₃₀ N ₂ | 7,81 | 7,67 | 3410 | 3270 | 140 | |
| | <i>threo</i> -II | 74 | 79—80 | C ₂₅ H ₃₀ N ₂ | 7,81 | 7,75 | 3420 | 3245 | 175 | |
|  | <i>erythro</i> -III | 73 | 150—151 | C ₂₅ H ₂₈ ON ₂ | 7,52 | 7,66 | 3410 | 3285 | 125 | |
| | <i>threo</i> -III | 77 | 122,5—134 | C ₂₅ H ₂₈ ON ₂ | 7,52 | 7,47 | 3420 | 3265 | 155 | |



Tabelle 2

| -NR ₂ | Konfiguration | Ausb. (HCl-Salz), % d. Th. | Schmp., °C | Analyse | | | νNH ₂ frei | νNH ₂ assoc. | Δν |
|---|------------------|----------------------------------|---------------|----------|----------|---------|-----------------------|-------------------------|-----|
| | | | | ber. %Cl | gef. %Cl | ber. %N | | | |
| -N(CH ₃) ₂ | <i>threo</i> -IV | 42 | 274—275 | 21,67* | 21,03 | 8,55 | 3380 | 3280 | 100 |
|  | <i>threo</i> -V | 38 | 249—251 | 19,20** | 18,91 | 7,59 | 3380 | 3284 | 96 |

* C₁₇H₂₂N₂ · 2HCl. ** C₁₃H₁₈ON₂ · 2HCl.

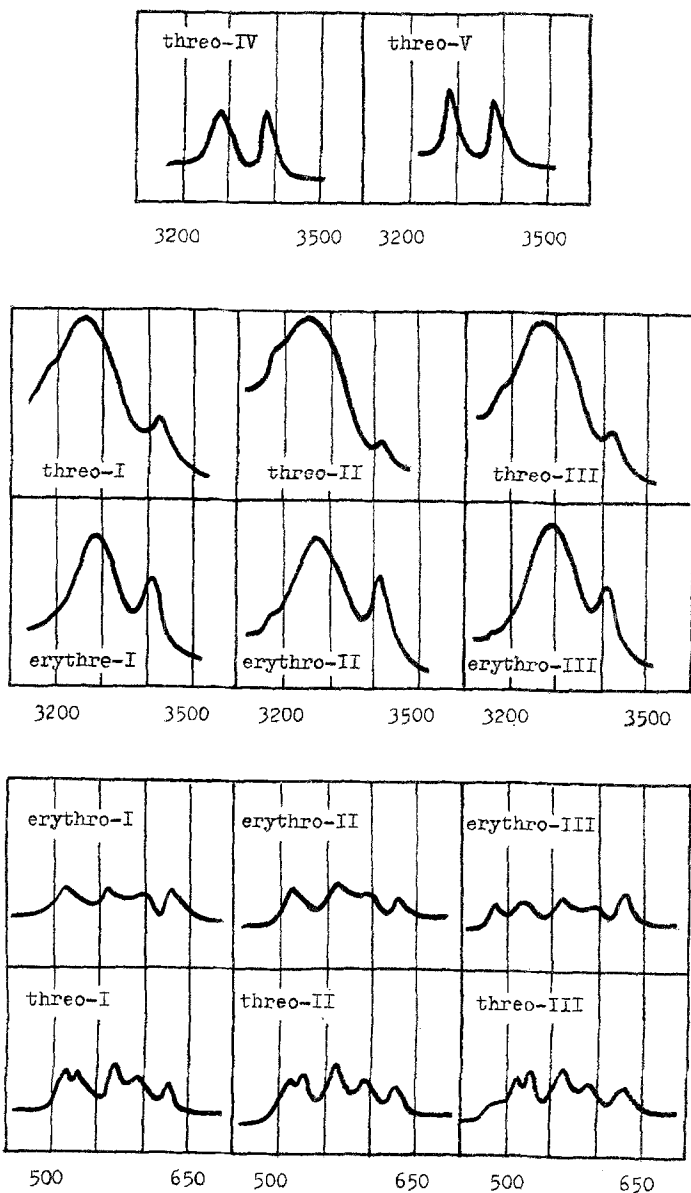


Abb. 1.

auf Grund der Synthese die *threo*-Konfiguration zugeordnet haben, durch höhere Intensität und Energie hervor.

Bei der Betrachtung der möglichen stabilen Konformationen der beiden sterischen Reihen fällt auf, daß die Konformationen II a und II b, die

eine Wasserstoffbrückenbindung bei den *threo*-Verbindungen zulassen, aus Gründen der räumlichen Wechselwirkung der Substituenten zugleich als bevorzugte Konformationen auftreten, während die Konformationen I b und I c der *erythro*-Reihe aus denselben Gründen seltener als I a vorkommen und daher im Spektrum den geringeren Gehalt an gebundenen NH-Gruppen bedingen müssen. Andererseits vergrößert bei I b und I c die gegenseitige Abstoßung der Phenylgruppen die Entfernung der sekundären von der tertiären Aminogruppe, was die Festigkeit der Wasserstoffbrückenbindung beeinträchtigt. Bei II b führt dieselbe Wechselwirkung die Annäherung der beiden NH-Gruppen herbei; bei II a kommt die Annäherung durch die gegenseitige Abstoßung der Phenylgruppen und der ihnen benachbarten Anilino- bzw. Dimethylaminomethylgruppen zustande. Alle diese Betrachtungen zeigen, daß den Verbindungen, in deren Spektrum eine intensivere und festere Wasserstoffbrückenbindung zu beobachten ist, die *threo*-Konfiguration zugeordnet werden muß. Somit werden die Konfigurationen bestätigt, die wir früher⁴ auf Grund der unterschiedlichen Fähigkeit der diastereomeren Säuren, β -Lactame zu bilden, bestimmt haben.

Es gelang zwar nicht die Maxima, welche die 1-Anilino-3-dialkylamino-1,2-diphenylpropane im Bereich 500—650 cm^{-1} in 1proz. CHCl_3 -Lösung aufweisen, zu identifizieren, doch deuten sie immerhin die zusätzliche Möglichkeit zur schnellen Bestimmung der Konfiguration neuer Einzelvertreter dieser Verbindungsgruppe an. Während die untersuchten Diamine der *erythro*-Reihe vier Maxima mit annähernd gleichen Frequenzen zeigen, besitzen ihre *threo*-Isomeren außer diesen Maxima auch noch eines bei 325—326 cm^{-1} (s. Abb. 1).

Weitere Untersuchungen sind im Gange.

Die Verfasser sprechen an dieser Stelle den Mitarbeitern im Laboratorium für Elementaranalyse und im Laboratorium für Molekularspektroskopie am Institut für organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften für die Ausführung der Elementaranalysen bzw. Aufnahme der IR-Spektren ihren verbindlichen Dank aus.

⁴ B. Kurtev, N. Mollov, Ek. Simova und J. Stefanovsky, C. r. Acad. Bulg. Sci. **13**, Nr. 2, 167 (1960); Chem. Abstr. **55**, 6437b (1961); Ek. Simova und B. Kurtev, Mh. Chem. **96**, 725 (1965).