

Literatur

- 1 20. Mitt.: B. Unterhalt und H. Koehler, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 366 (1978).
- 2 W. G. Haney, R. G. Brown, E. I. Isaacson und J. N. Delgado, J. Pharm. Sci. 66, 1602 (1977).
- 3 J. Laforest und G. Thuillier, J. Heterocycl. Chem. 14, 793 (1977).
- 4 J. v. Dijk und J. M. A. Zwagemakers, J. Med. Chem. 20, 1199 (1977).
- 5 G. Leclerc, A. Mann, C.-G. Wermuth, N. Bieth und J. Schwartz, J. Med. Chem. 20, 1657 (1977).
- 6 B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 445 (1977).
- 7 B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 626 (1966); s. auch R. Mecke u. K. Noack, Chem. Ber. 93, 210 (1966).
- 8 B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 573 (1968).
- 9 B. Unterhalt und H. Koehler, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 787 (1977).
- 10 B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 274 (1966).
- 11 J. Schmidt und J. Söll, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 4257 (1907).

[Ph 974]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 133–138 (1979)

Reaktionen mit Aziridinen, 18. Mitt.²⁾**Amidoethylierung von Xanthen mit N-Acylaziridinen**Helmut Stamm* und Wolfgang Wiesert¹⁾

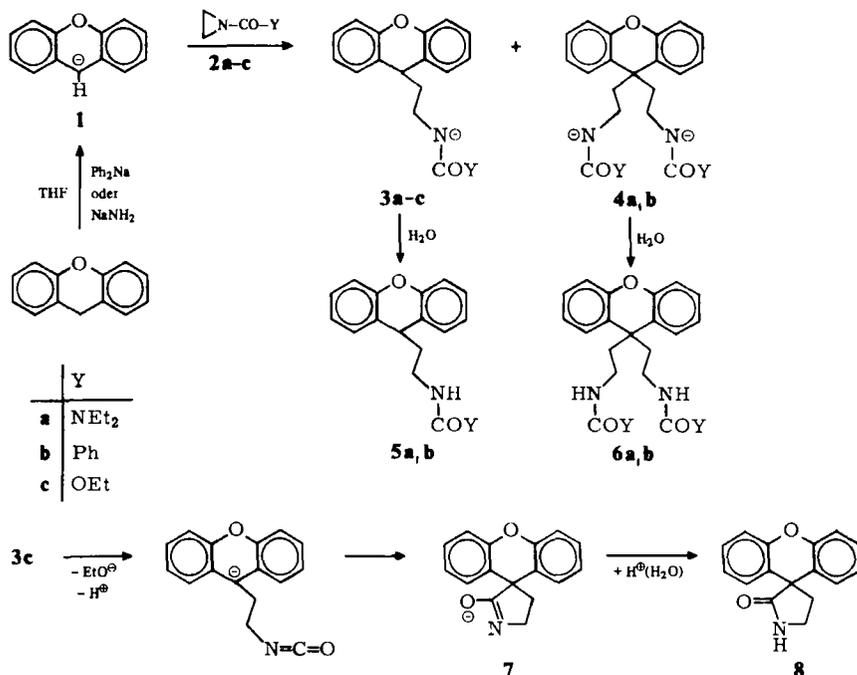
Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364,
6900 Heidelberg
Eingegangen am 6. März 1978

Nach Deprotonierung wird Xanthen mit äquimolaren Mengen der N-Acylaziridine **2a,b** ein- und zweimal in 9-Stellung zu den Verbindungen **5a,b** und **6a,b** amidoethyliert. Durch analoge Umsetzung mit 1-Ethoxycarbonylaziridin (**2c**) unter nachfolgender Erwärmung wird das Spiro[xanthen-9,3'-pyrrolidon] **8** erhalten.

Reactions with Aziridines, XVIII:²⁾**Amidoethylation of Xanthene with N-Acylaziridines**

After deprotonation, xanthene reacts with equimolar amounts of the l-acylaziridines **2a,b** to yield the compounds **5a,b** and **6a,b** which carry one or two amidoethyl groups at position 9. The spiro[xanthene-9,3'-pyrrolidone] **8** is obtained analogously by reaction with l-ethoxycarbonyl aziridine (**2c**) and subsequent heating.

Die Amidoethylierung von Triarylmethanen³⁾ und von Fluoren⁴⁾ mit verschiedenen N-Acylaziridinen haben wir eingehend untersucht und dabei Erkenntnisse über Konkurrenz- sowie vor allem über Folgereaktionen gewonnen. Unter Beachtung dieser Erkenntnisse ließ sich die Amidoethylierung glatt und leicht bewirken. Wir berichten im folgenden über einige Amidoethylierungen von Xanthen mit den N-Acylaziridinen 2a–c.



Wie aus der Tab. 1 hervorgeht, ließ sich Xanthenylnatrium mit äquimolaren Mengen 2a und 2b ähnlich Fluorenylnatrium zu einem Gemisch der Mono- und Bis-amidoethyl-derivate 5 und 6 umsetzen. Wie wir beim Fluoren gezeigt haben⁴⁾, dürfte auch hier die ausschließliche Gewinnung des Monoamidoethyl-derivates einfach durch einen Überschuß an Xanthenylnatrium zu erreichen sein. Anders als beim erheblich stärker sauren Fluoren oder auch beim Triphenylmethan ist aber das Metallierungsmittel von Einfluß auf die Gesamtausbeute (nicht aber auf das Produktverhältnis). Biphenylnatrium ist für eine vollständige Metallierung des Xanthen (zu I-Na⁺) etwas zu schwach. Mit Natriumamid kann man dagegen die gewohnte hohe Ausbeute an Amidoethyl-derivaten erreichen. Allerdings besteht bei der Verwendung von Natriumamid die Gefahr der Amidolyse oder Ammonolyse des Acylaziridins, was sich in der Isolierung einer geringen Menge von Benzamid nach der Umsetzung von 2b zeigte.

Tab. 1: Amidoethylierung von Xanthenyl-Natrium^{a)}.

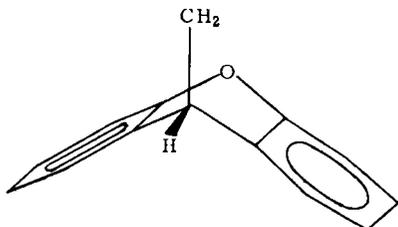
| Xanthen- Metallierung durch | Zugabe von 2 | | Zeit | Anschließende Reaktions- führung | Produkte |
|-----------------------------------|-----------------|--------|--------|--|---------------------------|
| | 2 | Temp.° | | | |
| PH ₂ Na | 2a | 10 | 15 min | 1 h 20° | 27 % 5a, 29 % 6a |
| Ph ₂ Na | 2b | 20 | 20 min | 1 h 20° | 26 % 5b, 6b ^{b)} |
| NaNH ₂ | 2b | ca. 30 | 10 min | 1 h 20° | 39 % 5b, 42 % 6b |
| NaNH ₂ | 2c | 20 | 20 min | 1 h Sieden | 47 % 8 ^{c)} |

- a) Äquimol. Mengen Xanthen (1–2 % Überschuß), Base und 2 in THF.
 b) Lt. DC erhebliche Mengen an 6b.
 c) Daneben Xanthen und geringe Mengen Xanthenon. Die Ausbeute an 8 ist auf 1-Na⁺ und 2c bezogen. Wenn die Bildung von 8 aber 2 Äquiv. Base irreversibel verbraucht (für EtO⁺ und 7), müßte die Ausbeute auf die Base bezogen werden und betrüge dann 94 %.

Nach den Erfahrungen beim Fluoren sollten auch aus Xanthen und dem Acylaziridin 2c bei vorsichtigem Arbeiten die Amidoethyl-derivate des Typs 5 und 6 zugänglich sein. Wir haben auf die Herstellung dieser Verbindungen verzichtet und statt dessen aus 2c das spiro-Pyrrolidon 8 ähnlich wie in der Fluorenreihe hergestellt⁴⁾.

Als Quintessenz kann man für das Xanthenyl-natrium bei der Amidoethylierung ein analoges Reaktionsverhalten wie für das Fluorenylnatrium feststellen. Alle Verbindungen sind noch nicht beschrieben.

Die ¹H-NMR-Spektren (s. Exp. Teil) der neuen Verbindungen 5a,b und 6a,b zeigen für die N-CH₂-Signale einen ähnlichen (aber schwächeren) Hochfeld-Shift der Bis-amidoethyl-derivate 6a,b wie in der Fluorenreihe³⁾. Ferner sind die N-C-CH₂-Shifts von 6a,b praktisch identisch mit denen der analogen Fluorenverbindungen. Dagegen ist das N-C-CH₂-Signal der Mono-amidoethyl-derivate 5a,b deutlich zu höherem Feld verschoben als bei den analogen Fluorenverbindungen, sicherlich auf Grund des Übergangs von der ebenen Fluorenstruktur zur Schmetterlingskonformation des Xanthen. Bei den monosubstituierten Xanthenen wird von den beiden Schmetterlingskonformationen aus sterischen Gründen diejenige bevorzugt sein, die die Amidoethylgruppe aus den beiden Aromatenebenen herausdreht, was sich im Hochfeld-Shift der unmittelbar mit dem Xanthen verbundenen CH₂-Gruppe ausdrückt.



Ebenfalls auf Grund der Schmetterlingskonformation sind auch die Pyrrolidonsignale in **8** gegenüber denen des analogen spiro-Fluorenpyrrolidons³⁾ um etwa 0.1 ppm zu höherem Feld verschoben.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und ganz besonders der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Geräte wie unter Lit.^{3) 4)} angegeben.

Umsetzung von Xanthen mit **2a**.

9-[2-(3,3-Diethylureido)ethyl]-xanthen (**5a**) und 9,9-Bis-[2-(3,3-Diethylureido)ethyl]-xanthen (**6a**)

Zu einer durch 2stdg. Rühren von 7.71 g (50 mmol) Biphenyl und 3.45 (50 mgAt) Natriumdispersion (33proz. in Weißöl) in 150 ml THF hergestellten Lösung von Biphenylnatrium wurde eine Lösung von 9.10 g (50.5 mmol) Xanthen in 20 ml THF zugegeben. Nach 4stdg. Rühren wurde zu der schmutzig dunkelroten Lösung bei 15° während 15 min eine Lösung von 7.21 g (50 mmol) **2a** in 30 ml THF zugetropft. Die gelbbraune Lösung wurde noch 1 h bei 20° gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in 300 ml Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die Washwässer wurden mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die vereinigten Dichlormethanolösungen eingedampft. Der Rückstand wurde mit Petrolether digeriert. 6.00 g des unlöslichen Rückstandes (Gesamtgewicht 15.35 g) wurden über eine Kieselsäule (3 cm ϕ , 60 cm hoch) chromatographiert. Nach Auswaschen von Kohlenwasserstoffen, Xanthen und Xanthenon mit Benzol wurden mit Dichlormethan 3.15 g eluiert, von denen 120 mg durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel PF₂₅₄, dreimaliges Entwickeln mit Ether) 85 mg (ber. auf den gesamten Ansatz 35 %) nicht ganz reines **5a** lieferten, woraus durch Umkristallisieren aus Cyclohexan/Benzol 60 mg (27 % ber. auf den gesamten Ansatz) reines **5a** erhalten wurden.

Weitere Elution der Säule mit Ethylacetat lieferte nach einer geringfügigen (23 mg) Zwischenfraktion 2.34 g einer Fraktion, aus der durch Umkristallisieren aus Benzol 1.31 g (berechnet auf den gesamten Ansatz 29 %) **6a** erhalten wurden.

5a: Schmp. 83–85°. – IR (KBr): 3360 (NH), 3070 (NH), 1624 (Amid I) und 1539 cm⁻¹ (Amid II). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.03 (t, J = 7.2 Hz, CH₃), 1.73–2.17 (m, fast q, N-C-CH₂), 2.93–3.40 (m, N-CH₂-C-C), 3.05 (q, J = 7.2 Hz, N-CH₂-Me), 4.03 (s breit, NH), 4.06 (t, J = 8.0 Hz, Xanthen-9-H), 6.86–7.46 (aromat. H). C₂₀H₂₄N₂O₂ (324.4) Ber.: C 74.1 H 7.46 N 8.6 Gef.: C 73.8 H 7.21 N 8.6.

6a: Schmp. 219–221°. – IR (KBr): 3400 (NH), 3345 (NH), 3080 (NH), 1625 (Amid I), 1542 (Amid II) und 1525 cm⁻¹ sh. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.00 (t, J = 7.2 Hz, CH₃), 2.06–2.43 (m, fast t, N-C-CH₂), 2.67–3.20 (m, N-CH₂-C-C), 2.98 (q, J = 7.2 Hz, N-CH₂-Me), 3.87 (t breit, J ca. 6 Hz), 6.85–7.58 (aromat. H). C₂₇H₃₈N₄O₃ (466.6) Ber.: C 69.5 H 8.21 N 12.0 Gef.: C 69.2 H 8.01 N 12.0.

Umsetzungen von Xanthen mit **2b**.

N-Benzoyl-9-(2-aminoethyl)-xanthen (**5b**) und N,N'-Dibenzoyl-9,9-bis-(2-aminoethyl)-xanthen (**6b**)

a) Zu einer wie oben beschrieben hergestellten Lösung von 25 mmol Ph₂Na in 100 ml THF wurde eine Lösung von 4.60 g (25.5 mmol) Xanthen in 20 ml THF zugegeben. Nach 8stdg. Rühren wurde während 20 min eine Lösung von 3.68 g (25 mmol) **2b** in 20 ml THF zugetropft und anschließend noch 1 h weitergerührt. Der durch Eindampfen erhaltene Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Von dem durch Eindampfen

der Dichlormethanolösung erhaltenen Rückstand (10.60 g) wurden 4.00 g über eine Kieselgelsäule (3 cm ϕ , 60 cm hoch) chromatographiert. Mit Benzol und dann mit Benzol/Dichlormethan (1 : 1) wurden Kohlenwasserstoffe, Xanthen und wenig Xanthenon heruntergewaschen. Anschließendes Eluieren mit Dichlormethan und dann mit Dichlormethan/Ethylacetat (1 : 1) lieferte eine Fraktion, die durch Behandeln mit Ethanol 1.56 g Kristallisat ergab, woraus durch Umkristallisieren aus Ether 1.09 g (ber. auf den gesamten Ansatz 35 %) nicht ganz reines **5b** erhalten wurden. Umkristallisieren aus Aceton ergab 0.81 g (umgerechnet 26 %) reines **5b**. – Weiteres Eluieren der Säule mit Ethylacetat und mit Aceton lieferte Fraktionen, in denen **6b** durch DC-Vergleich (Benzol/Dichlormethan/Ethylacetat 6:3:1 und Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) in größerer Menge nachgewiesen wurde.

5b: Schmp. 115°. – IR (KBr): 3620 (NH), 3100 (NH), 3070 (NH), 1649 sh, 1625 (Amid I) und 1579 cm^{-1} (Amid II). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.90–2.32 (m, fast q, N-C- CH_2), 3.17–3.60 (m, fast q, N- CH_2), 4.17 (t, $J = 6.0$ Hz, Xanthen-9-H), 5.77 (s breit, NH), 6.85–7.67 (m, aromat. H). $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (329.4) Ber.: C 80.2 H 5.81 N 4.3 Gef.: 79.7 H 5.83 N 4.0.

b) Eine Lösung von 4.50 g (25 mmol) Xanthen in 150 ml THF wurde nach Zugabe von 1.95 g (25 mmol) Natriumamid-Dispersion (50proz. in Benzol) 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf 30° wurden während 10 min 3.68 g (25 mmol) **2b** zu der intensiv dunkelroten Lösung hinzugegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch etwas erwärmte. Die nunmehr orange-gelbe Lösung wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Das Waschwasser wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten Dichlormethanolösungen hinterließen beim Eindampfen einen Rückstand, der durch Umkristallisieren aus Benzol 1.90 g **6b** ergab. Aus der etwas eingedunsteten Mutterlauge kristallisierten weitere 0.58 g (zusammen 42 %) **6b**. Die völlig eingedampfte Mutterlauge hinterließ 5.21 g Rückstand, aus dem durch Umkristallisieren aus Ethanol 69 mg (2.3 %) Benzamid (Schmp. 127°, Elementaranalyse korrekt) isoliert wurden. Die Mutterlauge wurde eingedampft und die Hälfte (2.57 g) des Rückstandes über eine Kieselgelsäule (2.5 cm ϕ , 20 cm hoch) mit Dichlormethan chromatographiert. Nach einem Vorlauf wurden Fraktionen erhalten, die durch Umkristallisieren aus Ethanol bzw. Ether insgesamt 1.60 (39 %) **5b** ergaben.

5b: Schmp. 115°. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (329.4) Ber.: C 80.2 H 5.81 N 4.3 Gef.: C 80.0 H 5.84 N 4.0.

6b: Schmp. 214°. – IR (KBr): 3320 (NH), 3080 (NH), 1632 (Amid I) und 1552 cm^{-1} (Amid II). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.17–2.56 (m, fast t, N-C- CH_2), 2.94–3.35 (m, fast q, N- CH_2), 5.23 (s breit, NH), 6.94–7.68 (m, aromat. H). $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (476.6) Ber.: C 78.1 H 5.92 N 5.9 Gef.: C 78.3 H 5.92 N 5.7.

Umsetzung von Xanthen mit **2c**.

Spiro{xanthen-9,3'-pyrrolidin}-2'-on (8)

Eine Lösung von 1.84 g (10.2 mmol) Xanthen in 120 ml THF wurde nach Zugabe von 1.30 g (10 mmol) Natriumamid-Dispersion (30proz. in Toluol) 24 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde während 20 min eine Lösung von 1.15 g (10 mmol) **2c** in 10 ml THF zugegeben, wobei die anfangs rote Lösung braungelb wurde. Nach einstdg. Sieden wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Der beim Eindampfen der Dichlormethanolösung hinterbleibende Rückstand ergab durch Umkristallisieren aus Benzol 1.20 g (47 %) **8**.

Schmp. 258°. – IR (KBr): 3200 (NH), 3100 (NH), 3070 (NH) und 1691 cm^{-1} (Amid I). Amid-II fehlt. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.34–2.70 (m, fast t, N-C- CH_2), 3.36–3.76 (m, fast t, N- CH_2), 6.94–7.55 (m, aromat. H). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (251.3) Ber.: C 76.5 H 5.22 N 5.6 Gef.: C 77.0 H 5.18 N 5.6.

Literatur

- 1 Teil der Dissertation W. Wiesert, Heidelberg 1977.
- 2 17. Mitt.: H. Stamm und J. Budny, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 69 (1979).
- 3 15. Mitt.: H. Stamm und W. Wiesert, Chem. Ber. 111, 502 (1978).
- 4 16. Mitt.: H. Stamm und W. Wiesert, Chem. Ber. 111, 2665 (1978).

[Ph 976]

 Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 138–147 (1979)

Zur Aminolyse von *trans*-3-Phenylglycidsäure-Derivaten, 5. Mitt.⁹⁾

Unterscheidung *N*-substituierter 3-Phenylserin- und 3-Phenylisoserin-Derivate **)

J. Wilhelm Tack, Jochen Lehmann und Felix Zymalkowski*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1
Eingegangen am 16. Februar 1978

Aminolysen von *trans*-3-Phenylglycidsäure-Derivaten mit primären und sekundären aliphatischen Aminen führen zu Derivaten des *erythro*-3-Phenylisoserins. Den einzig zuverlässigen chemischen Strukturbeweis sehen wir in der Hydrogenolyse der Benzyl-*N*-Gruppierung bei 3-Phenylisoserinen bzw. der Benzyl-*O*-Gruppierung bei 3-Phenylserinen. Das Ergebnis des unter⁵⁾ mitgeteilten Strukturbeweises ist falsch.

Aminolysis of Derivatives of *trans*-3-Phenylglycidic Acid, V:

Distinction Between *N*-Substituted Derivatives of 3-Phenylserine and 3-Phenylisoserine

Derivatives of *trans*-3-phenylglycidic acid react with primary and secondary aliphatic amines to give derivatives of *erythro*-3-phenylisoserine. Hydrogenolysis of the *N*-benzyl or *O*-benzyl moiety allows better than other methods to distinguish between derivatives of 3-phenylserine and 3-phenylisoserine. The structural proof reported in⁵⁾ is not correct.

Die Ammonolyse von *trans*- β -Arylglycidsäureestern ergibt in einer SN_2 -Reaktion *erythro*- β -Phenylisoserinamide, aus denen sich durch schonende Verseifung die freien Säuren erhalten lassen. Die ¹H-NMR-Spektren zeigen deutliche Unterschiede zu den

** Auszug aus der Dissertation J. W. Tack, Bonn 1977.