

dampft und der Rückstand aus n-Propanol/Methanol (1 : 1) umkristallisiert. Ausb. 669 mg (93 % d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 259–262°.

$C_{17}H_{28}N_2O_2Cl_2$ Ber.: C 56,18 H 7,77 N 7,71 Cl 19,52 Mol.-Masse 363,3; Gef.: C 56,08 H 7,75 N 7,68 Cl 19,51 Mol.-Masse 263 (ms, = 363,3 – 2CH₃Cl). ¹H-NMR (D₂O): δ = 1,35 (d, 6H), 3,16 (s, 6H), 3,31 (s, 6H), 3,4–3,9 ppm (m, 10H). UV (CH₃OH): λ_{max} = 250 nm (log ϵ = 4,06).

(Eingegangen am 12. Januar 1976).

Anschrift: Prof. Dr. F. Eiden, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität
8 München 2, Sophienstr. 10. [K-Ph 64]

Jochen Lehmann und Felix Zymalkowski

Zur Aminolyse von β -Phenylglycidestern, 3. Mitt.¹⁾

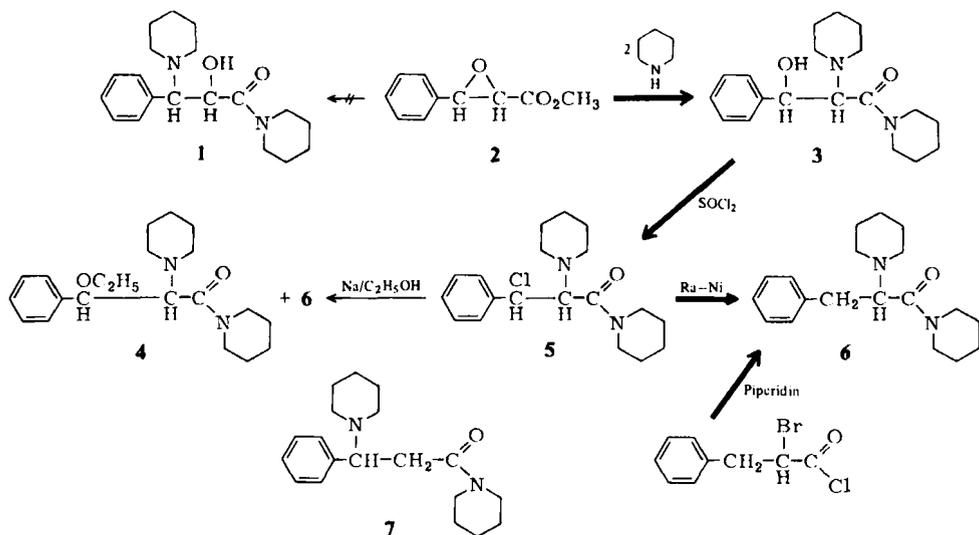
Ein chemischer Strukturbeweis

Nach F. Möller²⁾ führt die Aminolyse von β -Phenylglycidsäureestern generell zu Verbindungen des Isoserintyps 1, Angaben über die Bildung von Serinen seien unzutreffend. Der chemische Beweis, daß die Umsetzung von 2 mit Piperidin im Gegensatz zu dieser Feststellung zu dem Serinderivat 3 führt, gelingt auf folgende Weise: Das Aminolyseprodukt läßt sich durch Behandlung mit Thionylchlorid in 5 überführen.

Versuche, 5 durch Reduktion mit Lithiumalanat bzw. -hydrid in die Methylenverbindung 6 zu überführen, verlaufen ergebnislos. Desgleichen läßt sich O-acyliertes 3 nicht zu 6 hydrogenolysieren. Bei Behandlung von 5 mit Zink/Essigsäure erhält man lediglich Zimtsäurepiperidid.

Dagegen kann nach portionsweiser Zugabe von metallischem Natrium zu einer heißen äthanolischen Lösung von 5 das gewünschte Reduktionsprodukt 6 isoliert werden. Diese Methode hat jedoch den Nachteil, daß eine basenkatalysierte Cyclammoniumumlagerung nicht sicher auszuschließen ist. Überdies erhält man in wechselnden Mengen, teilweise auch als Hauptprodukt eine Substanz, der aufgrund der NMR-Spektren die Ätherstruktur 4 zukommt, wodurch dieses Verfahren nur bedingt

- 1) 2. Mitt.: E. Kamandi, A.W. Frahm und F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 135 (1975).
- 2) F. Möller, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 11/1, 315, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.



reproduzierbar ist. Günstiger ist es, die Reduktion mit überschüssigem Raney-Nickel in siedendem Äthanol durchzuführen. Beide Reduktionsverfahren führen zu derselben Verbindung 6, die man auch durch Umsetzung von α-Bromhydrozimtsäurechlorid mit Piperidin erhält (Schmp. und Mischschmp. 102–104°, deckungsgleiche IR-Spektren). Aus dem Isoserinderivat 1 hätte an Stelle von 6 die bekannte Verbindung 7 entstehen müssen (Schmp. 87°)³⁾.

Bei der Umsetzung von 2 mit Piperidin erhält man folglich das Serin 3. Dieser Befund zeigt, daß der Strukturvorschlag von *Fourneau* und *Billetier*⁴⁾ für dieses Produkt, sowie die anfangs zitierte allgemeine Festlegung nicht zutreffen. Laufende Untersuchungen deuten darauf hin, daß auch andere cyclische Amine zu Serinen führen; wir werden in Kürze darüber berichten.

Frl. *U. Degen* danken wir für engagierte Mithilfe. Ebenfalls danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

3-Chlor-3-phenyl-2-piperidino-propionsäurepiperidid (5)

6,3 g (20 mmol) 3 löst man in Äther/Chloroform und fällt durch Einleiten von trockenem HCl unter Eiskühlung das Hydrochlorid. Der Eindampfrückstand wird in 50 ml Chloroform aufgenommen, mit 8,6 g (670 mmol) Thionylchlorid versetzt, 4 h gerührt und schließlich noch 20 min zum

3) R.S. Kapil u. Mitarb., *Indian J. Chem.* 4, 177 (1966); *C.A.* 65, 8907^b (1966).

4) E. Fourneau und J.B. Billetier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 7, 593 (1940).

Sieden erhitzt. Zur Kristallisation wird kalt gestellt und portionsweise mit Äther versetzt. Das Rohprodukt reinigt man durch Umfällen mit 0,5 N HCl/1 N NaOH. 2,9 g (43 % d. Th.) farbloser Feststoff vom Schmp. 140–142° (Zers.).

3-Phenyl-2-piperidino-propionsäurepiperidid (6)

a) 1,67 g (5 mmol) **5** werden mit 5 g Ra-Nickel in 100 ml Äthanol 45 min zum Sieden erhitzt. Nach Filtration nimmt man den Eindampfrückstand in 0,5 N HCl auf und fällt unter Eiskühlung mit 1 N NaOH wieder aus. Man saugt ab, fällt noch 2x auf diese Weise um und kristallisiert aus Äthanol/Wasser. Die ersten Kristalle werden verworfen, anschließend kristallisiert **6** aus der Mutterlauge aus. 240 mg (16 % d. Th.)*) farblose Nadeln vom Schmp. 102–104°.

b) Zu 1,67 g (5 mmol) **5** in 100 ml absol. Äthanol gibt man bei 60–70° dünne Natriumblättchen bis da kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist. Anschließend neutralisiert man mit verd. Salzsäure, dampft i. Vak. ein und arbeitet den Rückstand wie unter a) auf, wobei mehrmals aus Äthanol/Wasser umkristallisiert wird. 100 mg (6,7 % d. Th.)*) **6** vom Schmp. 102–104°.

c) 1,86 g (7,5 mmol) 2-Brom-3-phenyl-propionsäurechlorid werden mit 4,25 g (50 mmol) Piperidin 3 h auf 100–120° erwärmt. Dann nimmt man in 40 ml Wasser auf, bringt mit verd. Salzsäure auf pH 1, extrahiert 2x mit wenig Äther, alkalisiert die wäßrige Phase mit 2 N NaOH, schüttelt wieder mit 3 x 50 ml Äther aus und dampft die Ätherphase i. Vak. ein. Das Rohprodukt wird 2x aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Benzol/Aceton 2 : 5) gereinigt und abermals umkristallisiert. 280 mg (12,4 % d. Th.)*) **6** vom Schmp. 104°.

Die Mischschmp. der unter a), b) und c) hergestellten Produkte sind 102–104°. Die IR-Spektren sind deckungsgleich.

Die IR- und ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit den angenommenen Strukturen. Ihre Veröffentlichung erfolgt ggf. zu einem späteren Zeitpunkt. Die Werte der Elementaranalyse stimmen mit den berechneten Werten gut überein.

(Eingegangen am 30. Januar 1976)

*) Durch die mehrfachen Reinigungsprozesse sinkt die Ausbeute erheblich ab. Sie zu verbessern dürfte möglich sein. Es kam uns hier jedoch nur darauf an, analytisch saubere Substanzproben zu erhalten.