

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*

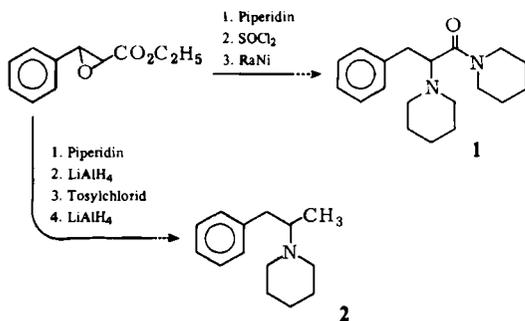
 Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1
 Eingegangen am 16. Februar 1978

 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.

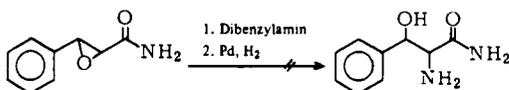
 Die Ammonolyse von trans- β -Arylglycidsäureestern ergibt in einer SN_2 -Reaktion erythro- β -Phenylisoserinamide, aus denen sich durch schonende Verseifung die freien Säuren erhalten lassen. Die ¹H-NMR-Spektren zeigen deutliche Unterschiede zu den

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

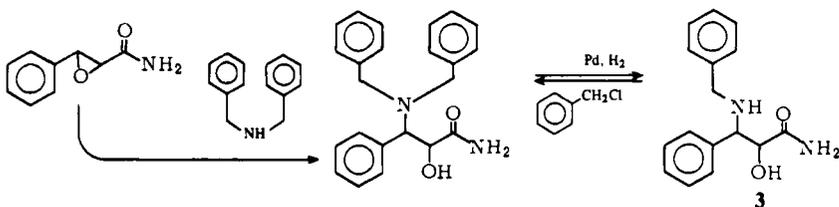
isomeren erythro- β -Arylserinen und erlauben ohne Schwierigkeiten eine Zuordnung¹⁾. Die Übertragung der NMR-spektroskopischen Kriterien auf das Aminolyseprodukt von trans- β -Phenylglycidsäureethylester mit Piperidin charakterisiert dieses als Serinderivat¹⁾. Entsprechendes gilt für analoge Umsetzungen mit Pyrrolidin und einigen anderen sekundären Aminen. Dadurch ergab sich der Anschein, als ob bei Austausch von Ammoniak gegen stark basische sekundäre Amine der Ring am α -C-Atom geöffnet würde, was wir chemisch auf folgende Weise abzusichern meinten:



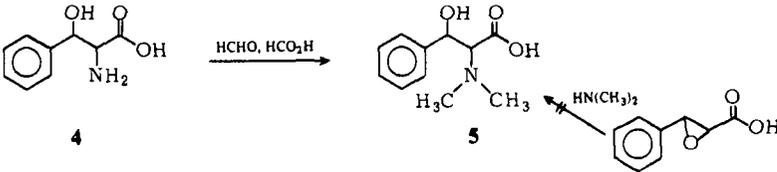
Da vielfach über die reduktive Entfernung der acylierten Hydroxygruppe von Aryl-ethanolaminen (Sympathomimetica, Chinaalkaloide⁶⁾, threo-3-Phenylserin²⁾) ohne Veränderung des Restmoleküls berichtet worden ist und wir selbst über umfangreiche Erfahrungen mit dieser Methodik verfügen³⁾⁴⁾, glaubten wir unsere Hypothese eindeutig bestätigt⁵⁾. Erste Zweifel stellten sich ein, als wir auf folgendem Wege erythro- β -Phenylserinamid herzustellen beabsichtigten:



Das als Zwischenstufe der Hydrogenolyse leicht isolierbare mono-Benzylamin-Derivat **3** hatte entgegen unserer Hypothese Isoserinstruktur; eine Umlagerung während der Hydrogenolyse wurde durch Rebenzylierung zum Ausgangsprodukt ausgeschlossen. Obgleich also die Aminolyse mit einem stark basischen, sekundären Amin vorgenommen worden war, hatte sich ein Isoserin gebildet:

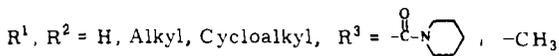
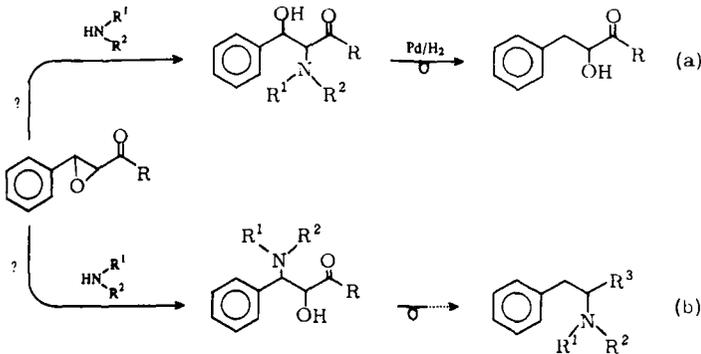


Noch fraglicher wurde unsere Hypothese als sich herausstellte, daß durch N-Methylierung von erythro- β -Phenylserin (**4**) nach *Eschweiler-Clarke* ein anderes Produkt **5** erhalten wird als durch Aminolyse von β -Phenylglycidsäure mit Dimethylamin:



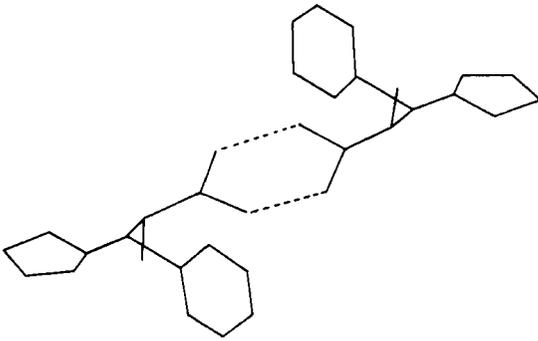
Als es schließlich gelang, alle Aminolyseprodukte von Phenylglycidsäurederivaten durch C-N-Hydrogenolyse in Phenylmilchsäurederivate zu überführen – darunter auch das mit Piperidin erhaltene –, gab es folgende Alternativen:

- Bei der Aminolyse entstehen Serine, die unter Umlagerung hydriert werden,
- bei der Aminolyse entstehen Iserine, die beim chemischen Strukturbeweis umgelagert werden:



Zur Entscheidung zwischen den Alternativen (a) und (b) wurde das gut kristallisierende Aminolyseprodukt von trans- β -Phenylglycidsäureamid mit Pyrrolidin **11** einer Röntgenstrukturanalyse unterworfen; wie Abb. 1 zeigt, hat es entgegen der chemischen Beweisführung (s. o.) die Struktur eines erythro- β -Phenylisoserin-amids: (S. 141 oben).

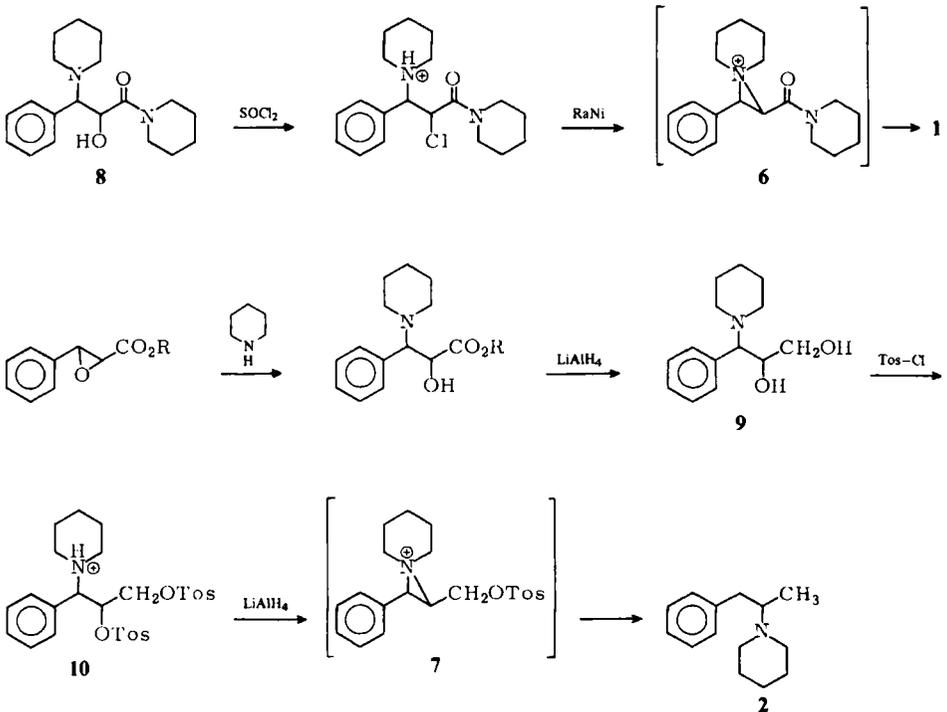
Die Aminolyse führt also in allen von uns untersuchten Fällen (vgl. Tab. 1) zu Derivaten des Iserins, auch wenn sie mit Piperidin durchgeführt wird. Unsere entgegengesetzten bisherigen Aussagen¹⁾⁵⁾ sind, wie die früherer Autoren, falsch.



11

Abb. 1: Struktur von 11

Wir halten es nunmehr für wahrscheinlich, daß die Verbindungen 1 und 2 auf folgenden Wegen entstanden sind:



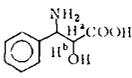
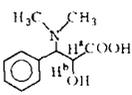
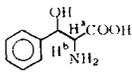
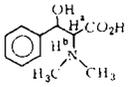
Durch die Basizität von überschüssigem Raney-Nickel bzw. Lithiumaluminiumhydrid bilden sich die Aziridiniumsalze 6 bzw. 7, die dann durch hydrierende Benzylaminspaltung in 1 und 2 übergehen. Wir überprüfen z. Zt. diese Vorstellungen sowie die Mög-

lichkeit, mittels einer Cyclammonium-Umlagerung aus *N,N*-disubstituierten Phenylisoserinen die isomeren Phenylserine herzustellen, die nach der *Erlenmeyer*-Synthese nicht zugänglich sind.

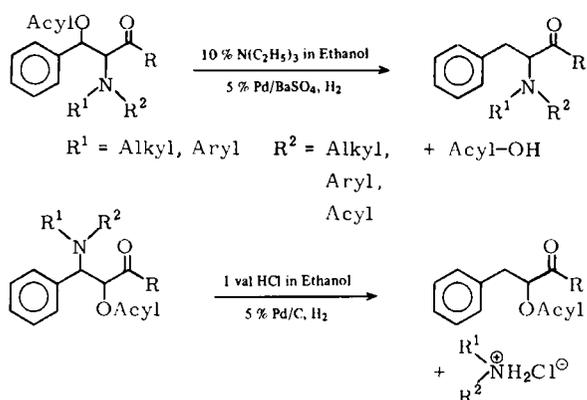
Wir halten es des weiteren für wahrscheinlich, daß auch bei den Abbaureaktionen von β -Arylserinen²⁾ intermediär Aziridiniumverbindungen entstehen, die jedoch durch Benzylamin-Hydrogenolyse in die erwarteten β -Phenylalaninderivate übergehen und deshalb den Strukturbeweis nicht stören.

Bei der Auswertung der NMR-Spektren war bemerkenswert, daß die *N,N*-Dimethylierung von erythro- β -Phenylisoserin eine erhebliche chemische Verschiebung der Protonen H^a und H^b bewirkt, obwohl bei Inkrementkalkulationen in der Regel für primäre, sekundäre und tertiäre aliphatische Aminogruppen gleiche Werte eingesetzt werden. Eine sichere ¹H-NMR-spektroskopische Zuordnung wird jedoch dadurch unmöglich gemacht¹⁾. Tab. 1 zeigt, daß in der Isoserinreihe $\Delta H^a H^b$ von 0,0 auf 1,1 ansteigt und damit eine eindeutige Unterscheidung von den Serinen (in unserem Beispiel $\Delta H^a H^b = 1,33$) nicht mehr gelingt.

Tab. 1: Chemische Verschiebung der Protonen H^a und H^b vor und nach Methylierung (NaOD)
 δ (ppm)

Verbindung	H^a	H^b	$\Delta H^a H^b$
	4,13	4,13	0,0
	4,61	3,51	1,1
	4,84	3,51	1,33
	4,94	3,61	1,33

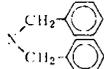
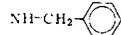
Es ist schade, daß in der Literatur mit ihren widersprüchlichen Behauptungen so selten angegeben wird, auf welchem Wege die Strukturzuordnung durchgeführt wurde. Wo immer Angaben vorliegen, sind Irrtümer nicht auszuschließen. Nach unseren Erfahrungen ist z. Zt. das einzige zuverlässige Kriterium die Hydrogenolyse der acylierten Aminolyseprodukte:



Tab. 2: Durch Aminolyse von *trans*-3-Phenylglycidsäure-Derivaten dargestellte *erythro* 3-Phenylisoserin-Derivate

Verbindung	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	Schmp. °
3a		-NH ₂	72,6	162
11a		-OH	72,6	255 (255 ¹⁰)
12b		-OC ₂ H ₅	78,8	88
3b		-NH ₂	64	226
11b		-OH	69,7	181 (179–180 ⁷)
3c		-NH ₂	66,5	164
11c		-OH	52,1	233
3d		-NH ₂	76,9	136
3e		-NH ₂	70,4	186–188
3f		-NH ₂	64,9	164

Tab. 2: (Fortsetzung)

Verbindung	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	Schmp. ^o
11f		-OH	80,5	158-159
3g		-NH ₂	78,4	131-132
3h		-NH ₂	90,4	144
3i		-NH ₂	34,9	154-156
3j		-NH ₂	82,1	176
3k	-NH-CH ₃	-NH ₂	81,4	180-182
3l		-NH ₂	91,9	171
11l		-OH	80,8	268
3m		-NH ₂	82,7	162,4

Die Elementaranalysen stimmen gut mit den ber. Werten überein

Benzyl-O- und Benzyl-N-Hydrogenolysen benötigen unterschiedliche Reaktionsbedingungen und führen entweder zu Derivaten des β -Phenylalanins oder zu solchen der β -Phenylmilchsäure. Wenn solche Hydrogenolysen gelingen, sind ihre Ergebnisse eindeutig. Aminolyseprodukte mit primären Aminogruppen wurden nach ¹) NMR-spektroskopisch sicher zugeordnet.

Wir danken der DFG und dem Fonds der Chemie für die Förderung dieser Untersuchungen durch Sachbeihilfen, Prof. Will und Mitarbeitern vom Mineralogisch-Petrologischen Institut der Universität Bonn für die Röntgen-Strukturanalyse.

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparat nach Tottoli (nicht korr.). NMR-Spektren: Varian A 60 A, CFT 20 und EM 360 A (TMS, $\delta = 0$). Elementaranalysen: F. Pascher, Bonn und A. Bernhardt, Elbach/Engelskirchen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der erythro-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-propansäureamide 3a–m

Eine Lösung von 1,63 g (0,01 mol) trans-3-Phenylglycidsäureamid⁶⁾ in 10 ml Ethanol versetzt man mit 0,011 mol Amin und erhitzt 3 h unter Rühren am Rückfluß. Nach Abdampfen von Lösungsmittel und überschüssigem Amin i. Vak. wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält farblose Feststoffe. Zur Darstellung von 3i wird der Ansatz nach dem Erhitzen lediglich kalt gestellt und das ausgefallene Produkt umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der erythro-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-propansäuren 11a, b, c, f und g

In eine Lösung von 1,86 g (0,01 mol) trans-3-Phenylglycidsäure-Na-Salz in 15 ml 50proz. Ethanol gibt man 0,012 mol Amin und erhitzt 3 h unter Rühren am Rückfluß. Nach Erkalten wird mit verd. HCl auf pH 5–6 eingestellt und etwa 12 h mit Chloroform perforiert. Den Eindampfrückstand des Extraktes kristallisiert man aus 50proz. Ethanol um und erhält die freien Säuren als farblose Feststoffe.

erythro-2-Hydroxy-3-phenyl-3-piperidino-propansäure-methylester

In eine Lösung von 5,0 g (0,02 mol) 11a in 20 ml Methanol werden bei -10° langsam 5,6 ml Thionylchlorid zugetropft. Nach beendeter Zugabe läßt man langsam auf Raumtemp. erwärmen und rührt 24 Std. Anschließend wird das überschüssige Methanol und Thionylchlorid i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen, alkalisiert und mit Ether und Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Öl wird in wenig Ethanol aufgenommen und zur Kristallisation kalt gestellt. Ausb. 3,9 g (74,1 % d. Th.), Schmp.: 102° . $C_{15}H_{21}NO_3$ (263,1) Ber.: C 68.4 H 7.98 N 5.3; Gef.: C 69.1 H 8.08 N 5.3.

erythro-3-Phenyl-3-piperidino-1,2-propandiol (9)

3,2 g (0,012 mol) erythro-2-Hydroxy-3-phenyl-3-piperidino-hydroxypropansäuremethylester werden in 50 ml trockenem Ether gelöst und zu einer Suspension von 1,8 g $LiAlH_4$ in 30 ml Ether langsam zugetropft und anschließend 60 min. bei 20° gerührt. Nach Hydrolyse durch tropfenweise Zugabe von Wasser saugt man den Niederschlag ab, kocht ihn mit Ethanol und filtriert erneut. Die vereinigten Filtrate werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das verbleibende farblose Öl erstarrt nach einiger Zeit zu einem Kristallkuchen. Dieser wird aus Ether umkristallisiert. Ausb.: 1,6 g (56,7 % d. Th.), Schmp.: $88,5^{\circ}$. $C_{14}H_{21}NO_2$ (235,1) Ber.: C 71.5 H 8.94 N 5.6; Gef.: C 71.3 H 8.93 N 6.1.

erythro-3-phenyl-3-piperidino-1,2-propandiol-ditosylester (10)

Eine Lösung von 1,2 g (5,5 mmol) 9 und 1,9 g (10 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in Benzol wird nach Zugabe von 1,1 g Triäthylamin 4 d bei Raumtemp. gerührt. 3,2 g eines Gemisches aus Triethylaminhydrochlorid und 10 fallen aus. Das Gemisch wird mit heißem Benzol digeriert. Nach Eindampfen erhält man 1,6 g 10 als chromatographisch einheitliches Öl (59,3 %), welches gleich weiter eingesetzt wird.

3-Phenyl-2-piperidino-propan-HCl (2)

1,4 g (2,5 mmol) 10 werden in 40 ml THF gelöst, unter Rühren zu einer Suspension von 2,0 g $LiAlH_4$ in 20 ml THF getropft und anschließend 88 h am Rückfluß gekocht. Nach Hydrolyse wird von der Fällung abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in verdünnter Salz-

säure aufgenommen und mit Ether und Chloroform ausgeschüttelt. Die organischen Phasen verwirft man, neutralisiert die wäßrige Phase mit K_2CO_3 und extrahiert erneut mit Ether und Chloroform. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 2N ethanol. HCl aufgenommen und mit Ether bis zur bleibenden Trübung versetzt. Die in der Kälte ausfallende Substanz wurde aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 0,17 g (entspricht 0,144 g der freien Base) (26,4 % d. Th.), Schmp.: 191° . Die Substanz ist identisch mit dem durch Umsetzung von α -Brom-propiofenon mit Piperidin und anschließender Reduktion erhaltenen Produkt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrogenolyse von 3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-propansäureamiden

2 mmol 3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-propansäureamid werden nach Zugabe von einem 1 Äquiv. ethanol. Salzsäure in 30 ml Ethanol mit Pd/C 5 % bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Nach etwa 1 Std. ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mehrfach mit heißem Benzol extrahiert. Nach dem Erkalten kristallisiert 3-Phenyl-milchsäureamid in farblosen Blättchen aus. Ausb.: 117 mg (35,5 % d. Th.), Schmp.: $109-111^\circ$ (Schmp.: $111-112$). In dieser Weise werden 3a–e, f und g in 3-Phenylmilchsäureamid überführt.

Hydrogenolyse von erythro-2-Hydroxy-3-phenyl-3-piperidino-propansäure-piperidid (8)

9,48 g 8 werden in 250 ml Ethanol gelöst, mit der äquivalenten Menge ethanol. HCl versetzt und mit 3 g Pd/C 5 % 30 h bei $50^\circ/2,5$ bar in der Parr Apparatur hydriert. Anschließend filtriert man den Katalysator ab, bringt mit wenigen ml ethanol. HCl auf pH 4–3, engt auf 50 ml i. Vak. ein und versetzt mit 50 ml Ether. In der Kälte kristallisieren 3,1 g (84 % d. Th.) Piperidinhydrochlorid aus. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft, mit 2N HCl aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand der Chloroformphase läßt sich durch Anreiben mit Petroläther $40/60^\circ$ zur Kristallisation bringen. Man erhält 4,2 g (60 % d. Th.) 2-Hydroxy-3-phenyl-propansäurepiperidid als farblosen Feststoff vom Schmp. 75° . $C_{14}H_{19}NO_2$ (203,1) Ber.: C 72.1 H 8.2; Gef.: C 71.4 H 8.2.

erythro-N,N-Dimethyl-3-phenylserin (5)

4,0 g (22 mmol) erythro-3-Phenylserin⁷⁾ werden mit 20 ml 85proz. Ameisensäure und 20 ml Formaldehydlösung 8 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit 20 ml 2N ethanol. HCl versetzt und zur Trockne eingedampft. Den Rückstand nimmt man in wenig Ethanol auf und versetzt mit Ether. Man erhält 2,15 g (38 % d. Th.). $5 \cdot HCl$, Schmp.: $215-216^\circ$. $C_{11}H_{16}NO_3Cl$ (245,6) Ber.: C 53.8 H 6.51 N 5.7; Gef.: C 52.9 H 6.47 N 5.6. 1,0 g (4 mmol) $5 \cdot HCl$ wurde in wenig Wasser gelöst und die Lösung auf pH 5–6 eingestellt. Nach einiger Zeit kristallisierte in der Kälte die freie Säure in farblosen Kristallen aus. Ausb.: 0,45 g, Schmp.: $202-203^\circ$.

erythro-3-Benzylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propansäureamid (3j)

360 mg (1 mmol) erythro-3-Dibenzylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propansäureamid werden in 20 ml Eisessig gelöst und mit 100 mg Pd/C 5 % bei 20° und Normaldruck hydriert. Nach etwa 3 min ist ein Äquiv. H_2 aufgenommen und die Wasserstoffaufnahme verlangsamt sich. Nach Filtration dampft man i. Vak. ein und nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf. Mit wäßriger Ammoniaklösung wird auf pH 8 eingebracht und der sofort ausfallende weiße Niederschlag abfiltriert. Aus Ethanol erhält man 214 mg (79,2 % d. Th.) 3j. $C_{16}H_{18}N_2O_2$ (270,2) Ber.: C 71.1 H 6.66 N 10.4; Gef.: C 70.1 H 6.50 N 10.3. Das Produkt ist identisch mit dem durch Aminolyse von 3-Phenylglycidamid mit Benzylamin erhaltenen 3j.

erythro-3-Dibenzylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propansäureamid (3h)

1,35 g (5 mmol) (3j), 2,5 g K₂CO₃, 3,0 g Benzylchlorid und 20 ml Toluol werden 3 h am Rückfluß gekocht. Aus dem Filtrat des erkalteten Ansatzes kristallisiert bei längerem Stehen **3h** aus und wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 560 mg (31,1 % d. Th.). Die Substanz ist identisch mit dem durch Aminolyse von 3-Phenylglycidssäureamid mit Dibenzylamin erhaltenen **3h**. C₂₃H₂₄N₂O₂ (360,2) Ber.: C 76.6 H 6.66 N 7.8; Gef.: C 76.3 H 6.61 N 7.6.

Literatur

- 1 E. Kamandi, A.W. Frahm und F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, (1974); 308, 135 (1975).
- 2 K. Vogler, Helv. Chim. Acta 33, 2111 (1950).
- 3 F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 287, 505 (1954).
- 4 F. Zymalkowski und F. Koppe, Arch. Pharm. (Weinheim) 294, 453 (1961).
- 5 J. Lehmann und F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 427 (1976).
- 6 F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 288, 303 (1955).
- 7 Kwan-Chung Tsou und N.H. Cromwell, J. Org. Chem. 15, 1293 (1950).
- 8 E. Fourneau und J. Billetier, Bull. Soc. Chim. Fr. 7, 593 (1940).
- 9 A. Elker, J. Lehmann und F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 26 (1979).
- 10 E. Erlenmeyer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 791 (1906).

[Ph 965]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 147--153 (1979)

Studies on Condensed Triazines and Related Compounds

Vishnu Ji Ram

Department of Chemistry, S. C. College Ballia (U. P.) India
Eingegangen am 6. März 1978

Acenaphthone monosemicarbazone was cyclised to acenaphtheno[1,2-*e*]1,2,4-triazine-3-one (**2**). Its *N*-alkyl derivative **3** was prepared by the reaction with an alkyl halide in alkaline medium. The triazone **2** was further converted into the corresponding chloro compound **4** which underwent nucleophilic substitutions with hydrazine and amines. 3-Hydrazinoacenaphtheno[1,2-*e*]-1,2,4-triazine (**9**) was transformed into pyrazolotriazines **12**, **13**, **14** by reaction with acetylacetone, ethyl acetoacetate and ethyl ethoxymethylenecyanoacetate. With formic acid and nitrous acid **9** yielded the new heterocycles acenaphtheno [1,2-*e*]-1,2,4-triazino[2,3-*d*]-1,2,4-triazole (**11**) and acenaphtheno[1,2-*e*]-1,2,4-triazino[2,3-*d*]-tetrazole (**10**).