

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 518–524 (1981)

## Synthese und Stereochemie $\beta$ -substituierter Glycerinsäurenitrile

Wolfgang Althoff, Rudolf Karsdorf und Peter Tinapp\*

Pharmazeutisches Institut der Universität, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1  
Eingegangen am 8. September 1980

Ein einfacher Weg zur Synthese von  $\beta$ -substituierten Glycerinsäurenitrilen **3** wird beschrieben. Die neuen Verbindungen werden als *O*-geschützte Derivate **4** und **5** charakterisiert und stereochemisch eingeordnet. Reduktion von **5** führt zu einem neuen Typ pharmakologisch interessanter basischer 1,3-Dioxolane **6**. Partielle Reduktion der *O*-geschützten Cyanhydrine **4** oder **5** nach einer früher beschriebenen Methode und nachfolgende Cyanhydrinsynthese liefern das  $\alpha$ -hydroxymethylen-verlängerte Cyanhydrin **9**.

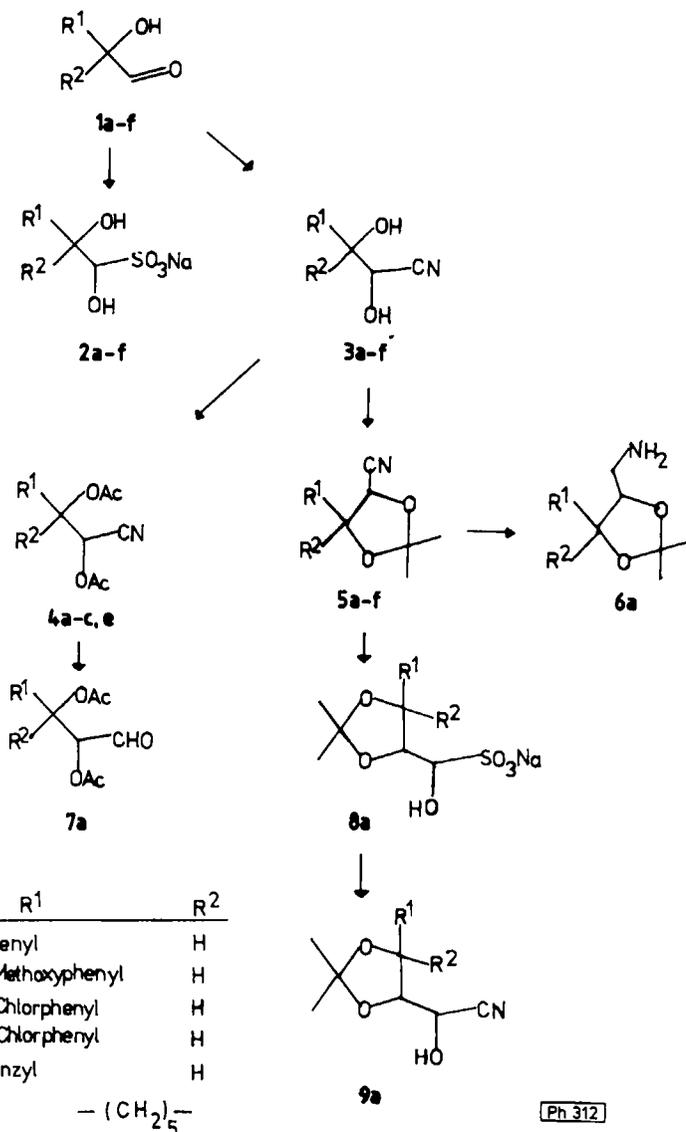
### Synthesis and Stereochemistry of $\beta$ -Substituted Glyceronitriles

A simple synthesis of  $\beta$ -substituted glyceronitriles **3** is described. The new compounds were characterized and stereochemically classified in the form of the *O*-protected derivatives **4** and **5**. Reduction of **5** leads to a new type of basic 1,3-dioxolanes **6**, which are pharmacologically interesting. Partial reduction of the *O*-protected cyanohydrines **4** or **5** and subsequent cyanohydrine synthesis yield the  $\alpha$ -(hydroxymethylene)cyanohydrine **9**.

Ausgehend von  $\beta$ -substituierten Glycerinsäurenitrilen lassen sich in wenigen Reaktionsschritten basisch substituierte 1,3-Dioxolane gewinnen. Über die vielseitigen pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen ist mehrfach berichtet worden<sup>1)</sup>. Die aus **3** zugänglichen 5-substituierten 4-Aminomethyl-1,3-dioxolane **6** sind bisher noch nicht beschrieben worden. Aufgrund des veränderten Substitutionsmusters können hier andere pharmakologische Charakteristika erwartet werden. Durch hydroxymethylen-homologe Kettenverlängerung der Glycerinsäurenitrile **3** ähnlich der klassischen *Kiliani-Fischer-Synthese*<sup>2)</sup> sollten auch 1,3-Dioxolane mit Aminoethanol-Seitenkette zugänglich sein.

Über die Herstellung und Eigenschaften von **3** ist bisher wenig bekannt geworden<sup>3)</sup>. Es bieten sich zwei einfache Wege zu ihrer Synthese an: 1. Cyanhydrinbildung an  $\alpha$ -Hydroxyaldehyden, 2. hydrolytische Öffnung des Epoxidringes bei 3-substituierten Glycidsäurenitrilen. In dieser Arbeit haben wir uns mit der ersten Synthesemöglichkeit befaßt.

Die Überführung von Aldehyden in Cyanhydrine kann nach unterschiedlichen Methoden erfolgen. Die direkte Umsetzung mit Blausäure bei tiefer Temperatur gelingt meist sehr glatt. Wegen der beträchtlichen Vergiftungsgefahr und den umfangreichen Sicherheitsvorkehrungen wird diese Technik in der Praxis jedoch nur selten angewendet. Man umgeht diese Schwierigkeit dadurch, daß man die notwendige Menge Blausäure *in situ* aus Alkalicyanid und einer geeigneten Säure erzeugt. Sicherheitstechnisch etwas unbedenklicher ist auch die Verwendung von Acetoncyanhydrin als



HCN-Donator, wobei unter dem Einfluß eines basischen Katalysators ein Austausch der Cyanhydrin-Funktion stattfindet<sup>4)</sup>.

Bei Anwendung dieser Techniken auf  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde stößt man jedoch auf Schwierigkeiten. Bekanntlich gehen die monomeren Formen dieser Aldehyde sehr schnell in cyclische Dimere mit Halbacetalstruktur über<sup>5)</sup>. Diese Dimere sind in allen gängigen Lösungsmitteln häufig so schwer löslich, daß Reaktionen, die bei tiefer Temperatur durchgeführt werden müssen, stark verlangsamt werden oder ganz ausbleiben.

Unsere Versuche zur Cyanhydrinbildung an den dimeren  $\alpha$ -Hydroxyaldehyden **1a-f**

verliefen daher unbefriedigend. Weder mit reiner Blausäure in Ethanol noch in wäßrigem System mit Alkalicyanid und Säure ließ sich eine nennenswerte Umsetzung realisieren. Geringe Mengen des Phenylglycerinsäurenitrils **3a** entstanden lediglich bei der Umsetzung von **1a** mit Acetoncyanhydrin nach mehrtägiger Reaktion bei Raumtemperatur. Ein Teil des Aldehyds **1a** wurde hierbei unter dem Einfluß des anwesenden basischen Katalysators in das isomere Benzoylcarbinol umgelagert.

Sehr glatt gelingt die Synthese der  $\alpha$ -Hydroxyaldehydcyanhydrine **3a-f**, wenn man statt der dimeren Aldehyde **1a-f** die entsprechenden Bisulfittaddukte **2a-f** einsetzt. **2a-f** sind allerdings aus den dimeren Aldehyden **1a-f** wegen der schon erwähnten ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse nicht ohne weiteres zugänglich. Sie lassen sich jedoch direkt aus dem Hydrierungsprodukt der Cyanhydrine<sup>6)</sup> bei entsprechender Aufarbeitung in befriedigenden Ausbeuten gewinnen.

Das hier verwendete indirekte Verfahren der Cyanhydrinsynthese liefert nach unseren Beobachtungen sofort sehr reine Produkte, insbesondere wenn die eingesetzten Bisulfittaddukte durch Umkristallisation zuvor sorgfältig gereinigt werden. Die meist schwierige Reinigung der empfindlichen Cyanhydrine **3a-f** kann dann unterbleiben. Destillationsversuche der Cyanhydrine **3a-d** führten unter HCN-Abspaltung und Umlagerung zu den entsprechenden Benzoylcarbinolen.

Die Cyanhydrine **3a-e** fallen als Diastereomergemische in öligem oder fester Form an. Aus **3b** und **3e** ließ sich durch fraktionierte Kristallisation jeweils die erythro-Form rein erhalten.

Durch Acetylierung bzw. Umacetylierung mit 2.2-Dimethoxypropan entstanden aus **3a-f** die stabilen destillierbaren Bis-O-Acetylterivate **4a-f** bzw. 5-substituierten 4-Cyano-2.2-dimethyl-1.3-dioxolane **5a-f**. Durch fraktionierte Kristallisation ließ sich aus **4a** und **4c** bzw. **5b-e** wieder eines der gebildeten Diastereomere abtrennen.

Die Zuordnung der Stereoisomere kann am einfachsten bei den substituiereten Dioxolanen **5a-e** mit Hilfe der vicinalen Kopplung der Wasserstoffe an C-4 und C-5 sowie der Differenz in der chemischen Verschiebung der geminalen Methylgruppen getroffen werden. Die *cis*-Formen sollten die kleinere Kopplungskonstante und die größere Differenz in der chemischen Verschiebung der Methylsignale aufweisen. Durch Herstellung von *cis*-**5b** bzw. *cis*-**5e** aus den reinen Diastereomeren **3b** bzw. **3e** konnte auf die erythro-Form der beiden Verbindungen zurückgeschlossen werden. Der spektroskopische Vergleich von **4b** (hergestellt aus erythro-**3b**) mit den rein isolierten Diastereomeren **4a** und **4c** ergab die Zuordnung zur erythro-Reihe.

Die katalytische Hydrierung des Cyanodioxolans **5a** mit Raney-Nickel in Gegenwart von Ammoniak ergab die Aminomethylverbindung **6a**. Die erhaltene Rohbase wurde mit Weinsäure in das gut kristallisierende Hydrogentartrat übergeführt. Mehrmaliges Umkristallisieren lieferte die reine *trans*-Verbindung. Die Ausbeuten bei dieser Reduktion sind nur mäßig, da offenbar gleichzeitig eine hydrogenolytische Öffnung des Dioxolanringes stattfindet. Zweckmäßiger ist es daher, die Reduktion mit komplexen Metallhydriden durchzuführen. Auf eine Optimierung der Reaktion haben wir in diesem Zusammenhang verzichtet. Wir werden bei der im Rahmen einer unter pharmakologischen Gesichtspunkten durchgeführten Synthese einer Serie verschiedener basisch substituierter 1.3-Dioxolane darauf zurückkommen.

Tab. 1: Experimentelle Daten der Verbindungen 2-5

Verbdg.	2			3			4			5		
Nr.	Ausb. %	Ausb. %	Schmp. °	Ausb. %	Schmp. °	Sdp. °/Torr	Ausb. %	Schmp. °	Sdp. °/Torr	Ausb. %	Schmp. °	Sdp. °/Torr
a	80	95	ölig	83 40	96-97 (erythro)	142-150/0.5	85					103-107/0.5
b	75	94 40 (erythro)	~ 40 88-89	80	68-69 (erythro)	157-160/0.07 147/0.05	74 41 (cis)	63-64				130-135/0.15
c	75	82	~ 20-25	87	70-72 103-104 (erythro)	133-140/0.03	70 25 (cis)	96-97				120-125/0.18
d	72	80	~ 39	87		141-150/0.07	76 35 (cis)	72-73				110-117/0.2
e	78	85 40 (erythro)	114-116 132	86		140-145/0.25	85.7 40 (cis)	48-50 72				95-99/0.13
f	71	78	79-80 <sup>3)</sup>	80		110-112/0.5	70					71/0.8

Tab. 2: <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Verbindungen 3a-d, 4a-d, 5a-d in CDCl<sub>3</sub> (TMS)

Verbdg.	3		4		5		CH <sub>3</sub> (cis)	CH <sub>3</sub> (trans)
	threo	erythro	threo	erythro	cis	trans		
a	4.79	4.77	6.02	6.08	5.32	5.37	1.74	1.63
	4.68	4.53	5.55	5.62	4.98	4.39	1.51	
	7.4	6.0	6.0	4.5	5.8	7.4		
b	4.76	4.61	5.96	6.02	5.25	5.3	1.72	1.61
	4.42	4.55	5.6	5.54	4.92	4.39	1.5	
	6.2	5.6	6.0	4.7	5.8	7.6		
c	5.83	5.63	6.51	6.48	5.63	5.90	1.73	1.68
	4.92	5.53	5.7	5.83	5.38	4.62	1.52	
	6.1	5.8	5.0	4.0	5.8	6.0		
d	4.78	4.85	5.98	6.03	5.31	5.32	1.73	1.59
	4.58	4.6	5.65	5.54	4.99	4.35	1.51	
	6.2	4.2	6.0	4.6	5.8	7.0		

Die partielle Hydrierung der Cyano-Gruppe in **5a** analog<sup>6)</sup> ergab den entsprechenden Aldehyd. Erwartungsgemäß wird hierbei *trans*-**5a** aus sterischen Gründen schneller hydriert als *cis*-**5a**, so daß nach Aufnahme der Hälfte der berechneten Wasserstoffmenge der *trans*-Aldehyd als Bisulfittaddukt **8a** isoliert und unverändertes *cis*-**5a** größtenteils zurückgewonnen werden kann. Anschließende Umsetzung von **8a** mit Alkalicyanid führte daher zum Cyanhydrin **9a** mit *trans*-ständiger Stellung der Substituenten am Dioxolanring. Unter ähnlichen Bedingungen erhält man aus **4a** den entsprechenden Aldehyd **7a**. Überraschenderweise wird unter den sauren Hydrierbedingungen eine Hydrogenolyse oder Hydrolyse der Ester- bzw. Acetal-Funktion nicht beobachtet. Durch wiederholte Kombination der Cyanhydrinsynthese mit nachfolgender partieller Reduktion des Cyanhydrins gelingt es so, aus einfachen Aldehyden oder Ketonen schrittweise zuckerähnliche Verbindungen aufzubauen.

Tab. 3: Elementaranalysen

Verbdg. Nr.	3			4			5			
	Ber.: Gef.:	C	H	N	Summenformel (Molmasse)					
a	—	63.2	5.30	—	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (247.24)	70.9	6.45	6.9	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (203.23)	
b	62.2 5.74 7.3 61.7 5.72 7.3	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (193.20)	60.6	5.45	—	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> (277.27)	66.9	6.48	6.0	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (233.26)
c	—	—	55.4	4.29	—	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>4</sub> (281.69)	60.6	5.09	5.9	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> (237.68)
d	—	—	55.4	4.31	—	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>4</sub> (281.69)	60.6	5.09	5.9	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> (237.68)
e	67.8 6.26 7.9 67.8 6.20 8.0	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (177.20)	64.4	5.79	—	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (261.27)	71.9	6.96	6.5	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (217.26)
f	—	—	—	—	—	67.7	8.78	7.2	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (195.26)	
						—	—	7.2		
	6a (Hydrogentartrat)			7a			9a			
	53.8 6.48 3.9 53.5 6.36 3.9	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>8</sub> (357.35)	62.4	5.64	—	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub> (250.24)	66.9	6.48	6.0	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (233.26)
			62.3	5.70	—		66.9	6.52	6.1	

## Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktgerät nach Gallenkamp, uncorr.; NMR-Spektren (Tab. 2): Varian A 60 A; IR: Beckmann IR 33; Elementaranalysen (Tab. 3): I. Beetz, Kronach; Chemisches Institut der Universität Bonn; Pascher, Bonn; DC: Fließmittel A: Toluol/Essigester 9 : 1 (v/v), B: Toluol/Essigester 7 : 3 (v/v).

### $\alpha$ -Hydroxyaldehyd-Natriumhydrogensulfid-Addukte **2a-f**

Allgemeine Arbeitsvorschrift (vgl. Tab. 1)<sup>6)</sup>

Der bei der Hydrierung von 0.5 mol des entsprechenden Cyanhydrins erhaltene etherische Extrakt wird in eine Lösung von 150 g Natriumpyrosulfid in 250 ml Wasser gegossen und 8–10 h kräftig gerührt.

Man läßt über Nacht im Kühlschrank stehen, saugt den entstandenen Kristallbrei ab und wäscht gründlich mit Ether nach. Zur weiteren Reinigung wird einmal aus Wasser unter Zusatz von etwas Kohle umkristallisiert. Ausb. 70–80 % (bez. auf Cyanhydrin).

#### $\alpha$ -Hydroxyaldehydcyanhydrine **3a–f**

Allgemeine Arbeitsvorschrift (vgl. Tab. 1)

0.1 mol der Bisulfidaddukte **2a–f** werden in 100 ml Wasser heiß gelöst und anschließend unter kräftigem Rühren auf 5° abgekühlt. Nach Zugabe von 75 ml Ether (bei **3e** ist anstelle des Ethers Essigester zu verwenden) wird bei dieser Temp. innerhalb 30 min eine Lösung von 5.5 g Natriumcyanid oder 7 g Kaliumcyanid in 15 ml Wasser zugetropft. Nach weiteren 30 min trennt man die organische Phase ab, extrahiert noch zweimal mit Ether (Ethylacetat), trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. bei 40°. Rohausb. 80–95 %. Durch fraktionierte Kristallisation wird aus **3b** (Diisopropylether) und **3e** (Ethylacetat) jeweils die erythro-Verbindung abgetrennt.

#### Bis-O-acetylverbindungen **4a–f**

Allgemeine Arbeitsvorschrift (vgl. Tab. 1)

0.1 mol der Cyanhydrine **3a–f** wird in einem Gemisch von 15 ml Acetanhydrid und 1 ml Acetylchlorid gelöst. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird noch 1 h auf dem Wasserbad erhitzt. Man verdampft die leichter flüchtigen Anteile i. Vak. und destilliert anschließend i. Feinvak. Ausb. 80–90 %. Durch fraktionierte Kristallisation aus Diisopropylether wird aus **4a** und **4c** die erythro-Form abgetrennt.

#### 4-Cyano-2.2-dimethyl-1.3-dioxolane **5a–f**

Allgemeine Arbeitsvorschrift (vgl. Tab. 1)

0.1 mol der gut getrockneten Cyanhydrine **3a–f** wird zusammen mit 0.1 g *p*-Toluolsulfonsäure in 40 ml 2.2-Dimethoxypropan gelöst und 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man verdampft die flüchtigen Anteile bei Raumtemp. i. Vak. und prüft mittels DC auf Vollständigkeit der Reaktion. Dann wird mit Triethylamin schwach basisch gemacht und i. Feinvak. destilliert. Ausb. 70–85 %. Bei **5b–e** kann durch fraktionierte Kristallisation jeweils das *cis*-Isomer abgetrennt werden.

#### 2.3-O-Isopropyliden-3-phenylglycerinaldehyd-Natriumbisulfidaddukt (**8a**)

10.1 g (0.05 mol) **5a** werden in einer auf 0° abgekühlten Mischung von 5 g konz. Schwefelsäure und 25 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 4 g mit Ethanol gewaschenem Raney-Nickel wird bei 0–5° nach<sup>6)</sup> hydriert. Nach Aufnahme von ca. 600 ml Wasserstoff sinkt die Hydriergeschwindigkeit, und man beendet die Hydrierung. Das Hydrierungsprodukt wird wie bei **2a–f** in das Bisulfidaddukt übergeführt. Ausb. 6.8 g (43.8 %). Aus der vom Bisulfidaddukt abgetrennten Mutterlauge werden 4 g (39.6 %) fast reines *cis*-**5a** zurückgewonnen.

#### 2.3-O-Isopropyliden-3-phenylglycerinaldehydcyanhydrin (**9a**)

7.75 g (0.025 mol) **8a** werden wie für **3a–f** beschrieben umgesetzt. Ausb. 5.1 g (88 %). Umkristallisation aus Diisopropylether ergibt *trans*-**9a**. Schmp.: 79°; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) =

1.60, 1.62 (2s, 2CH<sub>3</sub>); 3.30 (bs, OH C-1, austauschbar); 4.0 (dd 1H C-3, J = 2Hz, J = 8Hz); 4.50 (m 1H C-2); 5.0 (d 1H C-4, J = 8Hz).

*erythro-2.3-Bis-O-acetyl-3-phenylglycerinaldehyd (7a)*

Aus 6.2 g (0.025 mol) erythro-4a analog<sup>6</sup>. Sdp<sub>0.05</sub>: 111–113°; Ausb. 4 g (64.5 %). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 2.06 (s, CH<sub>3</sub>); 5.40, J = 4.8Hz (d 1H C-2); 6.20, J = 4.8Hz (d 1H C-3); 9.47. J < 1Hz (d 1H C-1).

### Literatur

- 1 K. J. Chang und D. J. Triggle, *J. Med. Chem.* 16, 718 (1973); P. S. Janiak, U. Moser und E. Mutschler, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 311, 131 (1978).
- 2 H. Kiliani, *Chem. Ber.* 18, 3066 (1885); E. Fischer, *Chem. Ber.* 22, 2204 (1889).
- 3 G. Stork, W. S. Worrall und J. J. Papas, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4315 (1960); J. Cantacuzène und D. Ricard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 1587.
- 4 B. E. Betts und W. Davey, *J. Chem. Soc.* 1958, 4193.
- 5 D. W. Griffiths und C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* 36, 2184 (1971).
- 6 P. Tinapp, *Chem. Ber.* 104, 2266 (1971).

[Ph 312]

---

*Arch. Pharm. (Weinheim)* 314, 524–531 (1981)

## Tricyclische Benzoxazinone

Hans Möhrle\* und Manfred Busch

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1,  
4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 9. September 1980

---

Bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Cyclamino-benzoesäuren 1–3 tritt nur ein Zwei-Elektronenentzug zu den Iminiumverbindungen ein, die durch eine intramolekulare Reaktion mit der Carboxylgruppe die tricyclischen Oxazinone 4–6 ergeben. Ein Nachbargruppeneffekt der Carbonsäurefunktion, der unter doppelter Dehydrierung zur Lactamcarbonsäure führen müßte, konnte durch eine unabhängige Synthese von 7 und anschließenden dc Vergleich ausgeschlossen werden.

### Tricyclic Benzoxazinones

On mercury EDTA dehydrogenation of the 2-(azacycloalkyl)benzoic acids 1–3 two electrons are withdrawn to yield iminium compounds, which cyclize with the carboxy group to yield the tricyclic oxazinones 4–6. A neighbouring group effect of the carboxy function, which would require the formation of lactamcarboxylic acids with twofold dehydrogenation, was excluded by an independent synthesis of 7 and subsequent comparison by thin layer chromatography.