

i. Vak. eingedampft. Man erhielt einen farblosen bis schwach gelblichen Rückstand, welcher aus Methanol 0,8 g (60,5 %) Produkt von 2 vom Schmp. 150–153° ergab.

Als eine Probe von 12 wie vorstehend beschrieben hydriert wurde, erhielt man nach Umlösen aus Methanol 2 in farblosen, perlmuttgänzenden Blättchen vom Schmp. 154–155°. (Lit.⁶) Schmp. 153°). DC (Fließmittel D): $R_F = 0,54$ (blauer Fleck nach Besprühen mit a)).

β-(3-Carboxy-7-hydroxy-6-cumarinyl)-propionsäure (13)

7,7 g (40 mmol) 6 und 8 g (80 mmol) Malonsäure wurden in ca. 20 ml Pyridin suspendiert und nach Zusatz von 8 Tropfen Anilin 8 h auf 55° (Innentemp.) erwärmt. Man ließ ca. 12 h bei Raumtemp. stehen und saugte das gelbe, kristalline Reaktionsprodukt ab, wobei mit Benzol nachgewaschen wurde. Aus wässrigem Methanol erhielt man 4,6 g (42 %) 13 vom Schmp. 207–210° (Zers.).

$C_{13}H_{10}O_7$ (278,5) Äquiv.-Masse Ber.: 139,3; Gef.: 138,1; 140,2.

Bis(3,4-dihydrocumarin) (14)

0,5 g (1,8 mmol) 13 wurden im Kugelrohr bei 2 Torr und 180–190° Luftbadtemp. sublimiert, wobei gleichzeitig Decarboxylierung erfolgte. Die Reaktion war nach ca. 15 min beendet. Das farblose Sublimat wurde in Benzol aufgenommen, die Benzollösung mit 2N Na_2CO_3 ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 0,1 g (24 %) 14 vom Schmp. 230–234°. Eine zweimal aus Essigester umgelöste Analysenprobe von 14 schmolz bei 236–237°.

$C_{12}H_8O_4$ (216,2) Ber.: C 66,66, H 3,73; Gef.: C 64,95, H 3,68.

Bis-cumarin (15)

0,2 g (1 mmol) 14 wurden in 5 ml Diphenyläther mit 0,15 g 10 proz. Palladium-Kohle bei 250° 8 1/2 h unter Rückfluß gekocht. Man filtrierte heiß vom Katalysator ab und verdünnte die abgekühlte Lösung mit Ligroin, wobei 15 in feinen, gelben Nadelchen vom Schmp. 343–344° auskristallisierte (Lit.¹⁵) Schmp. 342°).

Anschrift: Prof. Dr. O. Dann, 852 Erlangen, Schuhstr. 19

[Ph 444]

F. Eiden, H. Wiedemann und K. Schnabel

Über die Ringaufspaltung von 1,2-Dihydro-3,1-benzoxazinen, II¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München und dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin (Eingegangen am 10. Juni 1974).

Die 2-Diphenylmethyl-1,2-dihydrobenzoxazine 4a–c spalten beim Erhitzen in Methanol/Salzsäure zu den Enaminen 5, 9 und 12 auf. Reaktionen und spektroskopische Eigenschaften dieser Verbindungen werden beschrieben.

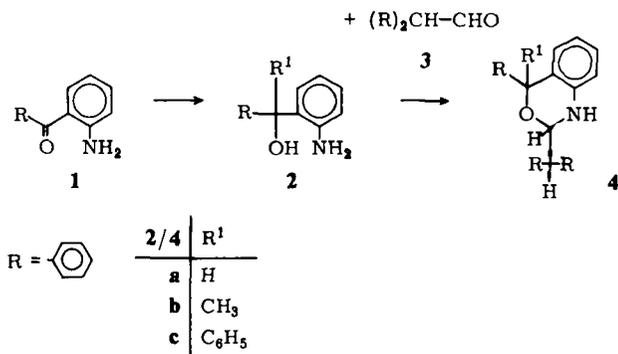
1 29. Mitt. über Untersuchungen an Acyl-enaminen;

28. Mitt. F. Eiden, K. Schnabel und H. Wiedemann, Arch. Pharmaz. im Druck.

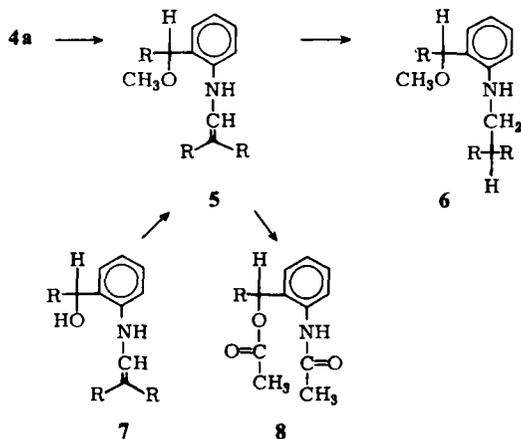
Ring Cleavage of 1,2-Dihydro-3,1-benzoxazines, II

The 2-diphenylmethyl-1,2-dihydrobenzoxazines **4a–c** are cleaved by heating in methanol/hydrochloric acid into the enamines **5**, **9** and **12**. Reactions and spectroscopical properties of these compounds are described.

Die 1,2-Dihydrobenzoxazine **4a–c** lassen sich in einfacher Weise aus 2-Aminobenzophenon (**1**) durch Umsetzen mit Natriumborhydrid bzw. Methyl- oder Phenylmagnesiumhalogeniden und Kondensation der so gewonnenen Aminoalkohole **2a–c** mit Diphenylacetaldehyd (**3**) gewinnen²⁾:

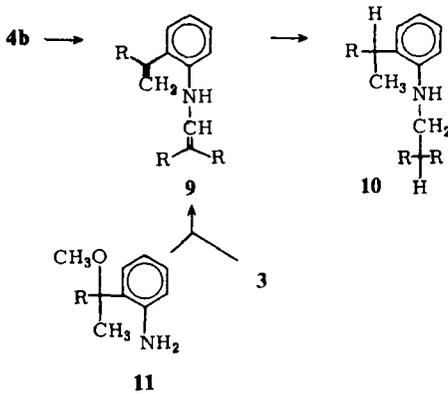


Wir haben das Verhalten von **4a–c** in einem siedenden Methanol/Salzsäure-Gemisch untersucht und sind zu folgenden Ergebnissen gekommen: **4a** spaltet bei dieser Reaktion zum Methyläther **5** auf; dieser entsteht unter gleichen Bedingungen auch aus dem Diphenylmethanol-Derivat **7**²⁾. **5** ließ sich durch katalytisches Hydrieren in das Amin **6** überführen.

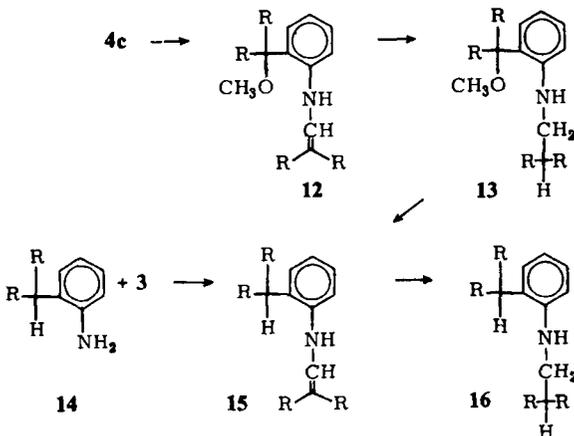


Beim Erhitzen von **4a** oder von **5** in Essigsäure entstand das Bisacetyl-Derivat **8**, das auch aus **2a** und Essigsäure darstellbar war.

4b bildete beim Erhitzen in Methanol/Salzsäure das Diphenylvinyl-Derivat **9**, das sich auch aus **11** durch Reaktion mit **3** darstellen ließ. **9** konnte durch katalytisches Hydrieren in **10** übergeführt werden.

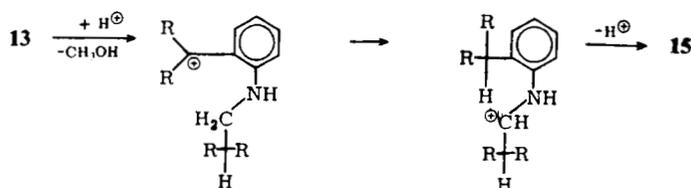


4c spaltete in siedendem Methanol/Salzsäure-Gemisch zum Methyläther **12** auf, der durch katalytisches Hydrieren in das Amin **13** übergeführt wurde. Aus **13** entstand beim Erhitzen in Methanol/Salzsäure das Triphenylmethan-Derivat **15**. Diese Substanz läßt sich, wie beschrieben, auch durch Reaktion von 2-Diphenylmethylanilin (**14**) mit **3** gewinnen³⁾. Katalytisches Hydrieren von **15** führt zu **16**³⁾



3 F. Eiden, K. Schnabel und H. Wiedemann, Arch. Pharmaz. im Druck.

Die Bildung von **15** aus **13** läßt sich durch eine Hydridionenwanderung erklären:



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

1,2-Dihydro-3,1-benzoxazine **4a**, **b**, **c**²⁾

N-(2,2-Diphenylvinyl)-2-phenyl-methoxymethyl-anilin (**5**)

0,02 mol **4a** bzw. **7**²⁾ wurden in 100 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 3 ml konz. Salzsäure wurde 30 min zum Sieden erhitzt. Dann wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle. Schmp. 123°, Ausbeute 68 bzw. 55 %.

$C_{28}H_{25}NO$ (391,5) Ber.: C 85,90 H 6,44 N 3,58; Gef.: C 85,43 H 6,85 N 3,72; Gef. Mol.-Masse: 391 (ms).

5: IR-Spektrum (KBr): 3345, 1625 cm^{-1} . NMR-Spektrum (PyridinD5): δ = 3,07 (s, OCH_3); 4,68 (s, NH); 5,27 (s, -CHO-); 6,9–7,9 ppm (m, $H_{arom.}$ und NCH=). Massenspektrum: m/e = 391 (M^+); 360 (391–31); 283 (360–77); 179 ($C_{14}H_{11}$); 166 ($C_{13}H_{10}$).

N-(2,2-Diphenyläthyl)-2-(phenylmethoxymethyl)-anilin (**6**)

2,0 g **5** wurden in Dioxan bei 25° mit Pd/C (10 %) hydriert. Es wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet und dann aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 99°. Ausbeute: 90 %.

$C_{28}H_{27}NO$ (393,5) Ber.: C 85,46 H 6,92 N 3,56; Gef.: C 85,50 H 7,07 N 3,61; Gef. Mol.-Masse: 393 (ms).

6: IR-Spektrum (KBr): 3355, 1590 cm^{-1} . NMR-Spektrum (Pyridin D5): δ = 3,01 (s, OCH_3); 3,72 (m, CH_2 , + D_2O : d); 4,34 (t, -CH- CH_2 -); 5,25 (s, -CH-O-); 6,8–7,7 ppm (m, $H_{arom.}$). Massenspektrum: m/e = 393 (M^+); 361 (M-32); 226 (M-167); 194 (M- $C_{14}H_{12}N$); 166 ($C_{13}H_{10}$).

2-(Phenyl-acetoxymethyl)-acetanilid (**8**)

Durch 1 std. Erhitzen von **5**, **4a** oder **2a** in siedender Essigsäure. Nach dem Abdestillieren i. Vak. wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 127°.

$C_{17}H_{17}NO_3$ (283,3) Ber.: C 72,07 H 6,05 N 4,94; Gef.: C 71,96 H 6,07 N 4,99; Gef. Mol.-Masse: 283.(ms).

8: IR-Spektrum (KBr): 3260, 1730 und 1650 cm^{-1} . NMR-Spektrum (DMSOD₆): δ = 1,97 (s, CH_3CO); 2,14 (s, CH_3CO); 7,2–7,4 ppm (m, $H_{arom.}$). Massenspektrum: m/e = 283 (M^+); 240 (M-43); 223 (M-60); 198 (240–42); 134 (M-149).

1-N-(2,2-Diphenylvinyl)-o-aminophenyl-1-phenyl-äthylen (9)

Durch halbst. Erhitzen von **4b** im siedenden Methanol/Salzsäure-Gemisch wie bei **5** beschrieben. Gelbe Kristalle (Isopropanol). Schmp. 127°, Ausbeute 75 %.

C₂₈H₂₃N Ber.: C 90,04 H 6,21 N 3,75 Mol.-Masse 373,5; Gef.: C 89,86 H 6,25 N 3,64 Mol.-Masse 373 (ms).

9: IR-Spektrum (KBr): 3400, 1620 cm⁻¹. NMR-Spektrum (DMSOD₆): δ = 5,15/5,70 (d,d, J=1, 5 Hz, CH₂=); 6,1 (d, J = 12 Hz, NH); 6,8–7,5 ppm (m, H_{arom.} und NCH=). Zum Vergleich NMR-Spektrum von 1,1-Diphenyläthylen: 5,47 ppm (s); von N-(2, 2'-Diphenylvinyl)-anilin: 6,7–7,9 ppm (m, H_{arom.} und NCH=). Massenspektrum: m/e = 373 (M⁺); 358 (M-15); 296 (M-77); 194 (C₁₄H₁₂N); 179 (M-C₁₄H₁₂N).

Die gleiche Substanz entstand aus **11** und **3** durch Erhitzen in siedendem Benzol in Gegenwart von wenig p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider. Ausbeute 85 %.

1-N-(2,2-Diphenyläthyl)-o-aminophenyl-1-phenyl-äthan (10)

0,02 mol **9** wurden in Dioxan bei Raumtemp. hydriert (Pd/C, 10 %) und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 84°, Ausbeute 93 %.

C₂₈H₂₇N Ber.: C 89,08 H 7,21 N 3,71 Mol.-Masse 377,5; Gef.: C 89,18 H 7,27 N 3,66 Mol.-Masse 377 (ms).

10: IR-Spektrum (KBr): 3420, 1590 cm⁻¹. NMR-Spektrum (PyridinD₅): δ = 1,44 (d, J = 7 Hz, CH₃); 3,65–4,5 (m, H_{aliph.}); 4,6 (breit, NH); 6,7–7,6 ppm (m, H_{arom.}). Massenspektrum: M/e = 377 (M⁺); 210 (M-167); 167.

Diphenyl-N-(2,2-diphenylvinyl)-o-aminophenyl-methoxymethan (12)

Aus **4c** nach der bei **5** angegebenen Vorschrift. Blassgelbe Kristalle (Methanol). Schmp. 147°, Ausbeute 80 %.

C₃₄H₂₉NO Ber.: C 87,33 H 6,25 N 2,99 Mol.-Masse 467,6; Gef.: C 87,31 H 6,15 N 3,03 Mol.-Masse 467 (ms).

12: IR-Spektrum (KBr): 3350, 1625 cm⁻¹. NMR-Spektrum (DMSOD₆): δ = 2,9 (s, OCH₃); 6,8–7,6 (m, H_{arom.} und NCH=); 7,9 ppm (d, NH). Massenspektrum: m/e = 467 (M⁺); 435 (M-32); 358 (435–77); 256 (435 - C₁₄H₁₁); 165 (C₁₃H₉).

Diphenyl-N-(2,2-diphenylvinyl)-o-aminophenyl-methoxymethan (13)

Aus **12** durch katalytisches Hydrieren (Pd/C, 10 %) in Dioxan bei Raumtemp. Farblose Kristalle (Methanol). Schmp. 144°, Ausbeute 95 %.

C₃₄H₃₁NO Ber.: C 86,96 H 6,65 N 2,98 Mol.-Masse 469,6; Gef.: C 87,16 H 6,61 N 6,61 Mol.-Masse 469 (ms).

13: IR-Spektrum (KBr): 3365, 1590 cm⁻¹. NMR-Spektrum (PyridinD₅): δ = 2,84 (s, OCH₃); 3,5–4,2 (H_{aliph.}); 6,7–7,6 ppm (H_{arom.}). Massenspektrum: m/e = 469 (M⁺); 437 (M-32); 302 (M-167); 258 (437-C₁₄H₁₁); 194 (C₁₄H₁₂N); 165 (C₁₃H₉).

Diphenyl-N-(2,2-diphenylvinyl)-o-aminophenyl-methan (15)

Aus **13** nach dem bei **5** angegebenen Verfahren. Farblose Kristalle (Methanol). Schmp. 150°, Ausbeute 55 %.

C₃₃H₂₇N Ber.: C 90,58 H 6,22 N 3,20 Mol.-Masse 437,6; Gef.: C 90,72 H 6,20 N 3,16 Mol.-Masse 437 (ms).

15: IR-Spektrum (KBr): 3380, 1630 cm^{-1} . NMR-Spektrum (PyridinD5): $\delta = 5,47$ (s, $(\text{Ph})_3\text{CH}$); 6,3 (d, $J = 12$ Hz, NH); 6,8 – 7,5 (m, H_{arom} und $\text{NCH}=\text{}$).

Die gleiche Substanz entstand auch aus **14** durch Reaktion mit **3** durch Erhitzen in siedendem Toluol (p-Toluolsulfonsäure-Zusatz) am Wasserabscheider³⁾.

Diphenyl-N-(2,2-diphenyläthyl)-aminophenyl-methan (16)

Durch Hydrieren von **15**³⁾.

Anschrift: Prof. Dr. F. Eiden, 8 München 2, Sophienstraße 10

[Ph 445]

E. Kamandi¹⁾, A.W. Frahm und F. Zymalkowski*

Die Synthese von β -Phenyl-isoserinen durch Ammonolyse von β -Phenylglycidestern, II

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn, der Faculty of Science, Kabul University und dem Department of Medical Sciences, Bangkok.
(Eingegangen am 25. Juni 1974).

Ammonolyse der β -Phenylglycidester **1a–e** führt zu den erythro-Isoserinamiden **2a–e**, aus denen durch Verseifung die freien Isoserine **3a–e** erhalten werden. Ebenso führt die Umsetzung von **1a** mit Benzylamin zum Isoserin-Derivat **8**. Dagegen entsteht bei Behandlung mit Piperidin die Serin-Verbindung **6**. Die strukturelle Zuordnung erfolgt durch NMR-Spektren, bzw. durch Vergleich mit den entsprechenden Serinen **4a–e**.

Synthesis of β -Phenyl-isoserines by Ammonolysis of β -Phenylglycidates, II

Ammonolysis of the β -phenylglycidates **1a–e** yields the erythro-isoserine-amides **2a–e**, from which the acids **3a–e** can be obtained by hydrolysis. **1a** with benzylamine also gives the isoserine derivative **8**. On the other hand, treatment of **1a** with piperidine affords the serine-compound **6**. The structures are confirmed by the NMR-spectra and by comparison with the corresponding serines **4a–e**.

In der ersten Mitteilung¹⁾ haben wir berichtet, daß aus dem trans- β -Phenylglycidester **1a** durch Ammonolyse erythro- β -Phenyl-isoserinamid (**2a**) entsteht, aus dem cis-Ester threo- β -Phenyl-isoserinamid. Wir haben damit Angaben von *Fourneau* und *Billetier*²⁾ bestätigt gefunden und anders lautende Aussagen³⁾ widerlegt. Im Hinblick auf die von uns beabsichtigten stereoselektiven Synthesen potentieller Antiamino-

*) Teile der Dissertation E. Kamandi, Bonn, 1974.

- 1 I. Mitt.: E. Kamandi, A.W. Frahm und F. Zymalkowski, Arch. Pharmaz. 307, 871 (1974).
- 2 E. Fourneau und J.B. Billetier, Bull. Soc. Chim. France 7, 593 (1940).
- 3 V.F. Martynow und G. Ol'man, Zhuv. Obshchei Khim. 27, 1881 (1957); C.A. 52, 4595a.