

handen sind, erreicht man durch sehr langsames Abkühlen und Reiben an der Glaswand Kristallisation; Ausb. 4.6 g. Kristalle vom Schmp. 134–135°; $[\alpha]_D^{20}$: -10° (in Chloroform).

$C_{54}H_{86}O_8S_2$ (897.1) Ber. C 72.29 H 6.29 Gef. C 72.4, 71.64 H 6.64, 6.54

Spaltung des 1.6-Ditrietyl-3.4.5-triacetyl-fructose-diäthylmercaptals (IX) zu Keto-1.6-ditrietyl-3.4.5-triacetyl-fructose (III) (nach Wolfrom⁹⁾): 1.7 g Ditrietyltriacetylfructose-diäthylmercaptal (IX) werden in 40 ccm Aceton gelöst; nach Zugabe von 10 ccm Wasser wird mit 2 g Cadmiumcarbonat versetzt. Unter kräftigem Rühren setzt man bei Zimmertemperatur eine Lösung von 1.86 g Quecksilber-(II)-chlorid in 10 ccm Aceton tropfenweise hinzu und rührt weitere 3 Stunden. Nach Zugabe von 2 g frischem Cadmiumcarbonat läßt man 14 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wird unter starkem Rühren 15 Min. auf 50°, schließlich 15 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird vom weißen Rückstand filtriert und dieser mit Aceton gewaschen; Filtrat und Waschaceton werden vereinigt und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird zur Entfernung des Wassers mit wenig Chloroform aufgenommen, die Chloroform-Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der sirupöse Rückstand wird mit 40 ccm Methanol zum Sieden erhitzt; dann wird vom Ungelösten abfiltriert. Nach dem Erkalten kristallisiert Keto-ditrietyltriacetylfructose III vom Schmp. 158° und $[\alpha]_D^{20}$: $+112^\circ$ (in Chloroform) aus. Ein Misch-Schmelzpunkt mit der auf anderem Wege (s. oben) hergestellten Verbindung ergab keine Erniedrigung.

74. Gustav Ehrhart: Synthesen von α -Aminosäuren, III. Mitteil.: *threo-p*-Nitro-phenylserin*)

[Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke Hoechst, Frankfurt a. M.-Höchst]

(Eingegangen am 22. November 1952)

Es wird die Kondensation von *p*-Nitro-benzaldehyd mit Glykokoll zu *p*-Nitro-phenylserin beschrieben und seine *threo*-Konfiguration auf verschiedenen Wegen bewiesen.

In den Arbeiten von D. W. Woolley¹⁾ und C. G. Alberti und Mitarbb.²⁾ wird erwähnt, daß die Versuche, nach der Methode von Erlenmeyer *p*-Nitro-benzaldehyd mit Glykokoll zu *p*-Nitro-phenylserin zu kondensieren, negativ verlaufen sind. Dagegen gelang es C. E. Dalglish³⁾, die Kondensation von *p*-Nitro-benzaldehyd mit Glykokoll ester mittels metallischen Natriums zu erreichen; Bergmann⁴⁾ führte schließlich die Kondensation von *p*-Nitro-benzaldehyd mit Glykokoll ester in Methanol bei Zimmertemperatur durch.

Unsere eigenen Versuche, *p*-Nitro-phenylserin durch Kondensation von *p*-Nitro-benzaldehyd mit Glykokoll darzustellen, liegen schon längere Zeit zurück⁵⁾. Wie wir gefunden haben, läßt sich diese Kondensation äußerst leicht durchführen, sofern man dazu als Kondensationsmittel nicht Natriumhydroxyd, sondern frisch gefälltes Calciumhydroxyd verwendet.

Die Darstellung von *threo-p*-Nitro-phenylserin ist bisher fast ausschließlich durch Nitrierung des Erlenmeyerschen (*threo*-)Phenylserins erreicht worden⁶⁾,

*) II. Mitteil.: Chem. Ber. 82, 387 [1949]. ¹⁾ J. biol. Chemistry 185, 293 [1950].

²⁾ C. G. Alberti, B. Camerino u. A. Vercellone, Experientia, Basel VIII, 261 [1952]. ³⁾ J. chem. Soc. [London] 1949, 90.

⁴⁾ E. D. Bergmann, M. Genas u. H. Bendas, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 291, 361 [1950]. ⁵⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 839500 vom 24. 6. 50.

⁶⁾ Vergl. G. Carrara, G. F. Christiani, V. D'Amato, E. Pace u. R. Pagani, Gazz. chim. ital. 82, 325 [1952].

während die Kondensationen von Dalglish und Bergmann die *erythro*-Form liefern⁷⁾. M. Kopp und L. Larramona⁸⁾ haben bewiesen, daß bei Kondensation von *p*-Nitro-benzaldehyd mit Glykokollester in Methanol im neutralen Medium in der Kälte die *erythro*-Form entsteht. Nach einer kürzlich erschienenen Arbeit von I. Elphimoff-Felkin⁷⁾ kann bei der Bergmannschen Kondensation das Gleichgewicht durch einen Überschuß an Glykokollester nach der *threo*-Form hin verschoben werden; die Autoren glaubten, hiermit erstmalig *threo-p*-Nitro-phenylserin direkt durch Kondensation erhalten zu haben.

Wir konnten nachweisen, daß bei unserem Kondensationsverfahren, das mit 2 Moll. *p*-Nitro-benzaldehyd und 1 Mol. Glykokoll im Jahre 1950 durchgeführt wurde, *threo-p*-Nitro-phenylserin entstand. Wir sehen die Erklärung für die Bildung der *threo*-Form darin, daß unsere Kondensationsbedingungen weitgehend der Erlenmeyerschen *threo*-Phenylserin-Synthese entsprechen, wogegen Dalglish und Bergmann mit Glykokollester arbeiteten und auch sonst von den Erlenmeyerschen Bedingungen stark abwichen.

Die Literaturangaben über die Schmelzpunkte der verschiedenen Derivate von *threo*- und *erythro*-Phenyl- bzw. *p*-Nitro-phenylserin zeigen z. Tl. erhebliche Unterschiede. Der Einfluß der jeweiligen Reaktionsbedingungen scheint auf die Bildung von *threo*- bzw. *erythro*-Form größer zu sein, als von den meisten Autoren berücksichtigt wurde. Nach Elphimoff-Felkin⁷⁾ z. B. lagern sich *threo*- und *erythro*-Phenylserinester beim Stehen in Alkohol in *erythro-N-p*-Nitro-benzyliden-*p*-nitro-phenylserinäthylester um.

Tafel. *p*-Nitro-phenylserin-Derivate

Derivat	Schn.p. <i>threo</i> -	Schmp. <i>erythro</i> -
$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ (I)	132–133 ^{0 10)} 132–133 ^{0 1)} 129–131 ⁰ 133–134 ^{0 7)} 115–116 ⁰	114–115 ^{0 6)} 100–103 ^{0 2)} 114–115 ^{0 4)}
$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{HCl}$	153–155 ⁰ 158–159 ⁰	182–184 ^{0 2)} 184–185 ^{0 6)} 190 ^{0 4)} 185 ^{0 3)}
$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CHO} \cdot \text{CHNH} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ (VI) Ac Ac	122–124 ⁰ 120 ^{0 8)}	138–139.5 ^{0 2)} 138–140 ^{0 6)}
$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHNH} \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ Ac		158 ^{0 10)}

Wir haben die Literaturangaben der Schmelzpunkte einiger *p*-Nitro-phenylserin-Derivate zur besseren Übersicht in der Tafel zusammengestellt. Wir fanden für *p*-Nitro-phe-

⁷⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **234**, 1564, 1627 [1952].

⁸⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **233**, 527 [1951], vergl. Fußn. ⁶⁾.

⁹⁾ B. N. Feitelson, J. Pharmacy Pharmacol. **3**, 149 [1951].

¹⁰⁾ G. W. Moersch, M. C. Rebstock, A. C. Moore u. D. P. Hylander, J. Amer. chem. Soc. **74**, 565 [1952].

nylserinäthylester den Schmp. 138°. Obwohl für das Hydrochlorid des Nitro-phenylserinesters für die *threo*-Form Schmelzpunkte zwischen 153 und 159° angegeben werden (s. die Tafel), fanden wir den Schmp. 170°, sowohl bei direkter Darstellung aus *p*-Nitro-phenylserinäthylester mit Chlorwasserstoff + Äthanol als auch nach saurer Verseifung und erneuter Veresterung der Acetyl-Derivate des *p*-Nitro-phenylserinesters — ohne Isolierung der Aminosäure — mit Chlorwasserstoff + Äthanol. Aus dem Hydrochlorid erhält man mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung den *threo-p*-Nitro-phenylserinäthylester vom Schmp. 138°.

Bei *O,N*-Diacetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylester wird für die *threo*-Form der Schmp. 120°⁸⁾ und 122–124°²⁾, für die *erythro*-Form der Schmp. 138–140°^{6,2)} angegeben. Wir erhielten bei der Acetylierung von *p*-Nitro-phenylserinäthylester mit Acetanhydrid + Pyridin bei Zimmertemperatur eine Diacetyl-Verbindung vom Schmp. 134°. B. N. Feitelson⁹⁾ erhielt durch Acetylierung von *threo*-Phenylserin und anschließende Nitrierung Diacetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylester vom Schmp. 120°. Bei Anwendung der Acetylierungsmethode nach Feitelson⁹⁾ (2 Stdn. Sieden in Acetanhydrid) auf *N*-Acetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylester erhielten wir zunächst ebenfalls ein Diacetyl-Derivat vom Schmp. 115–120°, welches aber nach mehrfachem Umkristallisieren aus Essigester den Schmp. 133–134° zeigte und sich als identisch mit dem durch die mildere Methode erhaltenen Diacetyl-Derivat erwies. Bei genauer Nacharbeitung der Verseifungsvorschrift von Feitelson⁹⁾ erhielten wir aus dem Diacetyl-Derivat (Schmp. 134°) und selbst aus dem unreinen Diacetyl-Derivat (Schmp. 115–120°) *p*-Nitro-phenylserinäthylester vom Schmp. 138°, so daß damit der Schmp. 134° als der des reinen *threo-O,N*-Diacetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylesters anzusehen ist.

Durch Acetanhydrid allein (Übergießen bei Zimmertemperatur) erhielten wir *N*-Acetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylester vom Schmp. 187°; Moersch¹⁰⁾ gibt für das entsprechende *erythro*-Derivat den Schmp. 158° an.

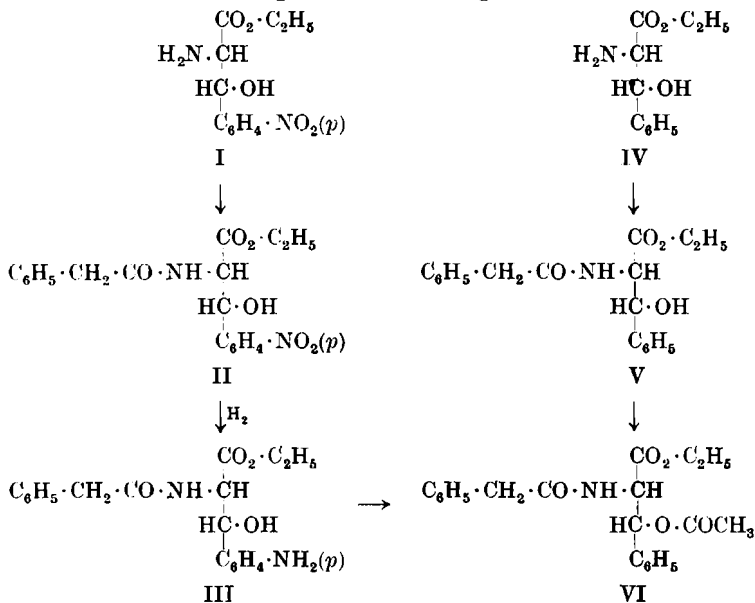
Nach Moersch¹⁰⁾ werden *erythro*-Nitrophenylserin-Derivate durch Thionylchlorid in die *threo*-Form umgelagert. R. J. Collins und Mitarbb.¹¹⁾ bedienten sich dieser Methode zur Feststellung der Konfiguration einiger Chloramphenicol-Derivate. Wir haben *N*-Acetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylester (Schmp. 187°) sowie *N*-Phenacetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylester (II) nach Moersch¹⁰⁾ mit Thionylchlorid behandelt. Aus dem *N*-Acetyl-Derivat entstand *p*-Nitro-phenylserin, welches nach Veresterung mit Chlorwasserstoff + Äthanol als *threo-p*-Nitro-phenylserinäthylester vom Schmp. 136–138° identifiziert wurde. Der *N*-Phenacetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylester konnte infolge der schweren Verseifbarkeit der Phenacetylgruppe völlig unverändert isoliert werden.

Einen eindeutigen, von den in der Literatur angegebenen Derivaten unabhängigen Beweis für die *threo*-Konfiguration des von uns dargestellten *p*-Nitro-phenylserins erbrachten wir auf dem aus dem Formelschema ersichtlichen Weg (Näheres siehe Versuchsteil).

Da die Verbindung VI sowohl aus Erlenmeyerschem Phenylserin über den Äthylester IV als auch aus Nitrophenylserinäthylester vom Schmp. 138° (I) hergestellt werden kann, ist — unter der Voraussetzung, daß bei den Zwischenreaktionen, die sämtlich bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden, keine Umlagerung erfolgt — die Konfiguration von I die gleiche wie bei Erlenmeyers Phenylserin (IV), für das die *threo*-Konfiguration mehrfach bewiesen worden ist.

¹¹⁾ J. Pharmacy Pharmacol. 4, 695 [1952].

Wir haben auf anderem Wege die *erythro*-Form des Phenacetyl-phenylserinäthylesters (entsprechend V) dargestellt (Schmp. 109°), ebenso das *erythro*-*O*-Acetyl-Derivat (entsprechend VI), dessen Schmp. bei 91° lag. Wir berichten hierüber in einer späteren Mitteilung.



Meinem langjährigen Mitarbeiter, Hrn. Heinrich Ott, danke ich für die Durchführung der Versuche, Frln. Dr. I. Hennig bin ich für die wertvolle Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche ¹²⁾

p-Nitro-phenylserinäthylester (I): 50 g Glykokoll werden in 250 ccm Wasser gelöst, dazu werden 200 g *p*-Nitro-benzaldehyd, 150 g frisch gefälltes Calciumhydroxyd und 1 l Alkohol gegeben. Diese Mischung wird 4–6 Stdn. gerührt; die Temperatur steigt auf 30–35°. Der abgeschiedene hellbraune Niederschlag wird abgesaugt, mit Alkohol und Wasser gewaschen und unter Rühren und Kühlen in 400 ccm konz. Salzsäure eingetragen. Nach Abkühlen der Lösung auf 0° wird das dabei ausfallende Hydrochlorid scharf abgesaugt, in 1 l etwa 35° warmen Wassers gelöst, die Lösung vom ungelöst gebliebenen, braunen Rückstand abgesaugt, das Filtrat mit Kohle behandelt und mit Natriumacetat versetzt, bis die kongosaure Reaktion verschwunden ist. Nach mehrstdg. Stehen im Eisschrank kristallisieren etwa 100 g *p*-Nitro-phenylserin aus, die i. Vak. bei 30° getrocknet werden.

50 g rohes *p*-Nitro-phenylserin werden mit 200 ccm absol. Alkohol versetzt. Unter Eiskühlung wird Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet, wobei zunächst eine klare Lösung entsteht. Das darauf auskristallisierte Hydrochlorid des Nitro-phenylserins geht beim Abdampfen des Alkohols in offener Schale in Lösung. Der feste Rückstand wird in Wasser gelöst und die mit Tierkohle filtrierte Lösung mit Soda-Lösung alkalisch gemacht. Es werden 40 g *p*-Nitro-phenylserinäthylester vom Schmp. 137 bis 138° erhalten. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol oder Essigester Schmp. 138° (Gas-Entwicklung).

¹²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

N-Acetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylester: 5 g *p*-Nitro-phenylserinäthylester werden mit 20 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Nach erfolgter Lösung tritt sofort Kristallisation unter Erwärmung ein. Nach Absaugen und einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol zeigt die Acetyl-Verbindung den Schmp. 187°.

$C_{13}H_{16}O_6N_2$ (296.3) Ber. N 9.45 Gef. N 9.26

O.*N*-Diacetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylester: Setzt man bei dem vorstehenden Versuch zu dem erstarrten Kristallbrei 12 ccm Pyridin hinzu, so bildet sich in wenigen Minuten unter Erwärmung eine klare, gelbliche Lösung. Nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wird die Lösung in Wasser gegossen, wobei sofort die Diacetyl-Verbindung auskristallisiert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol oder Essigester (Kohle) Schmp. 134°.

$C_{15}H_{18}O_8N_2$ (328.3) Ber. N 8.53 Gef. N 8.39

N-Phenacetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylester (II): 25.4 g *p*-Nitro-phenylserinäthylester (I) werden mit 50 ccm Wasser, 100 g Eis, 10 g Natriumhydrogencarbonat und 100 ccm Äther versetzt. Nach Zugabe von 16 g Phenacetylchlorid wird 10 Min. kräftig geschüttelt. Das auskristallisierte Produkt wird mit Wasser und wenig Äther gewaschen und zur Trennung von nicht umgesetztem Ester mit wenig verd. Salzsäure verrieben. Nach Waschen mit Wasser erhält man ein Rohprodukt, aus welchem nach Umkristallisieren aus Alkohol 22 g *N*-Phenacetyl-*p*-nitro-phenylserinäthylester vom Schmp. 162° gewonnen werden.

$C_{19}H_{20}O_6N_2$ (372.4) Ber. C 61.28 H 5.41 N 7.52 Gef. C 61.19 H 5.35 N 7.39

N-Phenacetyl-*p*-amino-phenylserinäthylester (III): 37.2 g der vorstehenden Nitro-Verbindung werden mit 400 ccm Methanol und Raney-Nickel bei Zimmertemperatur unter Schütteln hydriert. In kurzer Zeit wird die theoretische Menge Wasserstoff (6.7 l) aufgenommen. Nach Filtrieren und Auskochen des Rückstandes mit Methanol wird das Filtrat i. Vak. eingedampft; Rückstand 31 g grünlich-weiße Kristalle, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol (Kohle) den Schmp. 161–162° zeigen.

$C_{19}H_{22}O_4N_2$ (342.4) Ber. N 8.18 Gef. N 8.15

O-Acetyl-*N*-phenacetyl-phenylserinäthylester (VI): Die Diazotierung und N_2 -Abspaltung der Amino-Verbindung erfolgt nach der Vorschrift von Hodgson und Marsden¹³⁾. Nach beendeter Stickstoff-Entwicklung wird die Lösung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und mit Chloroform wiederholt ausgeschüttelt. Nach Waschen der Chloroform-Lösung mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Der braunrote, ölige Rückstand erstarrt meist nach Anreiben mit wenig Äther nach einigen Stunden Stehen im Eisschrank. Es ist zweckmäßig, das Rohprodukt sofort mit gleichen Mengen Essigsäureanhydrid und Pyridin einige Stunden bei Zimmertemperatur stehenzulassen. Nach Eingießen in Wasser tritt meist sofort Kristallisation ein. Anderenfalls wird mit Chloroform ausgeschüttelt und der Chloroformrückstand mit Äther zur Kristallisation gebracht. Die erhaltenen Kristalle zeigen nach mehrfachem Umkristallisieren aus Essigester den Schmp. 184–185° und erweisen sich als identisch mit der Verbindung, die aus *N*-Phenacetyl-phenylserinäthylester (V) (s. u.) erhalten wird (Misch-Schmp. 185–187°).

$C_{21}H_{22}O_6N$ (369.4) Ber. N 3.79 Gef. N 3.97

N-Phenacetyl-phenylserinäthylester (V): Die Darstellung erfolgt wie bei der Nitro-Verbindung beschrieben. Aus 20.9 g Phenylserinäthylester (IV) (Phenylserin hergestellt nach Erlenneyer und verestert mit Chlorwasserstoff + Äthanol) werden 26.5 g Phenacetylphenylserinester (V) vom Schmp. 151.5–152° erhalten.

$C_{18}H_{21}O_4N$ (327.4) Ber. C 69.71 H 6.47 N 4.28 Gef. C 69.66 H 6.58 N 4.24

O-Acetyl-*N*-phenacetyl-phenylserinäthylester (VI) aus V: 5 g des vorstehend beschriebenen Esters V werden mit 25 ccm Essigsäureanhydrid und 25 ccm Pyridin übergossen. Es tritt klare Lösung ein; nach 15 Min. ist das Gemisch zu einem weißen Kristallbrei erstarrt. Nach Versetzen mit Eiswasser wird abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert; Schmp. 186–187°.

$C_{21}H_{22}O_6N$ (369.4) Ber. N 3.79 Gef. N 3.84

¹³⁾ H. Hodgson u. E. Marsden, J. chem. Soc. [London] 1942, 748.