

Die weitere Überprüfung der Methode ergibt sich aus den folgenden Ergebnissen mit stark alkal. Carbonylat-Lösungen.

Als Test-Lösung wurde eine aus Eisenpentacarbonyl mit überschüssiger Natronlauge hergestellte Carbonylat-Lösung verwendet. Titer-Bestimmung wie oben beschrieben.

Analysenergebnisse bei Verwendung stark
alkalischer Carbonylat-Lösungen

Vorgelegt mg $[\text{Fe}(\text{CO})_4\text{H}]^\ominus$	Gefunden		Fehler %
	ccm n_{10} KMnO_4	mg $[\text{Fe}(\text{CO})_4\text{H}]^\ominus$	
40.13	3.58	40.31	+0.5
70.3	6.23	70.1	-0.3
130.18	11.58	130.37	+0.15
192.6	17.07	192.22	-0.2
287.86	25.52	287.27	-0.2

Wie die Versuchsergebnisse zeigen, beträgt die Fehlergrenze bei den durchgeführten Bestimmungen $\pm 0.5\%$. Dabei ist zu beachten, daß stets rein wäßr. Lösungen verwendet werden. Bei Anwesenheit von mehr als 5% organischer, mit Wasser mischbarer Lösungsmittel werden die Werte infolge der bereits merklichen Löslichkeit der Niederschläge zu niedrig gefunden; in solchen Fällen müssen durch entsprechenden Wasserzusatz die Bedingungen für die quantitative Ausfällung der Carbonylate hergestellt werden.

114. Gustav Ehrhart: Synthesen von α -Aminosäuren, IV. Mitteil.: β -Oxy- α -aminosäuren

[Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke Hoechst,
Frankfurt/Main-Höchst]

(Eingegangen am 14. März 1953)

Aus den durch Umsetzung von Phenacetyl-amino-acetessigester mit aromatischen Säurechloriden erhältlichen Aroyl-phenacetyl-amino-acetessigester-Derivaten entstehen durch Abspaltung der Acetyl-Gruppe und Reduktion der Carbonylgruppe *erythro*- β -Oxy- α -aminosäuren.

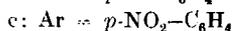
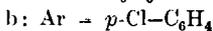
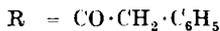
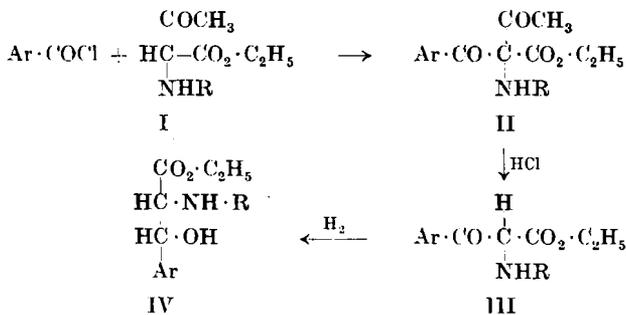
Der in der I. Mitteilung¹⁾ beschriebene Phenacetyl-amino-acetessigester (I) läßt sich mit aromatischen Säurechloriden in Gegenwart von Alkali zu *C*-Acyl-Derivaten (II) umsetzen²⁾. Es gelingt leicht, durch Erwärmen mit verd. Salzsäure die *C*-Acetyl-Gruppe in II hydrolytisch abzuspalten und damit α -Amino- β -keto-carbonsäure-Derivate (III) zu erhalten³⁾. Durch anschließende

¹⁾ Chem. Ber. 82, 60 [1949].

²⁾ Dtsch. Bundes-Pat. 843406 v. 6. 6. 50.

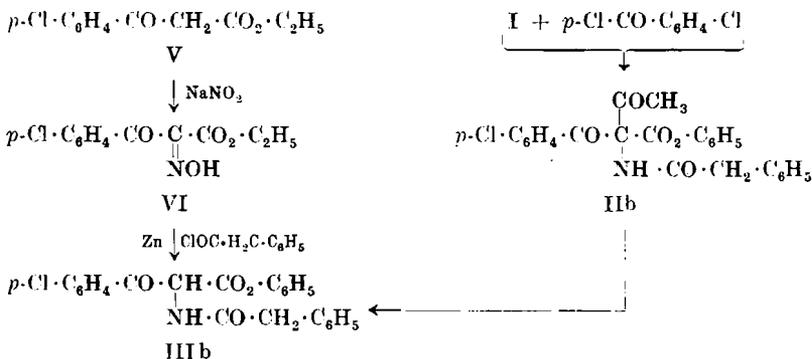
³⁾ Dtsch. Bundes-Pat. 868904 v. 28. 12. 50.

Hydrierung der Carbonyl-Gruppe, z.B. mit Palladium als Katalysator, gelangt man dann zu β -Oxy- α -aminosäure-Derivaten (Serin-Derivaten) (IV).



Wir haben diese Synthese mit vielen Säurechloriden durchgeführt, z. B. mit Benzoylchlorid, *p*-Chlor-benzoylchlorid und *p*-Nitro-benzoylchlorid. Bei der Hydrierung des *p*-Nitro-benzoyl-phenacetyl-amino-essiges ters(IIIc) entstand, wie zu erwarten, das *p*-Amino-phenyl-serin-Derivat.

Die von uns im Jahre 1950 durchgeführten Kondensationen weisen eine gewisse Ähnlichkeit auf mit den später von M. Viscontini und K. Adank⁴⁾ beschriebenen Kondensationen von Acetamino-malonester mit Säurechloriden mittels Natriums oder Magnesiums. Im Gegensatz zu dem Ergebnis dieser Autoren führt unser Kondensationsverfahren tatsächlich zu einer C-C-Bindung, wie wir auf dem aus dem Formelschema ersichtlichen Weg nachgewiesen haben:



Da wir *p*-Chlor-benzoyl-phenacetyl-amino-essigester (IIIb) einerseits aus *p*-Chlor-benzoyl-essigester (V) über die Zwischenstufe VI und andererseits aus

⁴⁾ Helv. chim. Acta 35, 1342 [1952].

Phenacetyl-amino-acetessigester (I) erhielten, besteht kein Zweifel, daß die Kondensation von Phenacetyl-amino-acetessigester mit Säurechloriden in der hier aufgezeigten Weise verlaufen ist.

In der vorangegangenen Mitteilung⁵⁾ haben wir beschrieben, daß durch Kondensation von *p*-Nitro-benzaldehyd mit Glykokoll mittels Calciumhydroxyds *p*-Nitro-phenyl-serin dargestellt werden kann, dessen *threo*-Konfiguration wir auf mehreren Wegen bewiesen haben. Im Verlauf dieser Untersuchung stellten wir *N*-Phenacetyl-phenyl-serinäthylester sowie *O*-Acetyl-*N*-phenacetyl-phenyl-serinäthylester aus *threo*-Phenylserin dar. Die entsprechenden Phenylserin-Derivate, die bei der Kondensation von Phenacetyl-amino-acetessigester mit Benzoylchlorid erhalten wurden, unterscheiden sich in ihrem Schmelzpunkt von denen des *threo*-Phenylserins. Es kann somit als erwiesen angesehen werden, daß wir auf dem hier beschriebenen Weg (I — IV) die *erythro*-Konfiguration der Phenylserin-Derivate erhalten haben.

Dieses Ergebnis ist nachträglich gestützt worden durch Arbeiten von I. Elphimoff-Felkin⁶⁾, die durch Reduktion von Acetamino-benzoyl-essigestern *erythro*-Phenylserin-Derivate erhielt; ebenso gelangten M. Viscontini und E. Fuchs⁷⁾ durch Hydrierung von Isonitroso-benzoylessigester zur *erythro*-Konfiguration von Phenylserinolen. Wir haben uns deshalb auf die indirekte Beweisführung der *erythro*-Konfiguration unserer Phenylserin-Derivate (unterschiedliches Verhalten im Vergleich mit *threo*-Phenylserin-Derivaten) beschränkt. Es darf wohl darauf geschlossen werden, daß es sich bei den oben beschriebenen Cl- und NO₂-substituierten Phenylserinen um die gleiche (*erythro*-)Konfiguration handelt.

Über verschiedene Variationen dieses Syntheseweges, die zu einer Reihe interessanter Verbindungen führten, berichten wir später.

Frln. Dr. I. Hennig und Hrn. H. Ott bin ich für ihre Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

α -Benzoyl- α -phenacetyl-amino-acetessigester (IIa): Eine Mischung von 26.8 g α -Phenacetyl-amino-acetessigester (I), 160 ccm Methylenchlorid, 15 g Benzoylchlorid und 10 g Calciumhydroxyd + 1 ccm Wasser werden 15 Min. gerührt, wobei Erwärmung auf etwa 40° eintritt. Nach Absaugen wird das Filtrat in der Kälte zur Trockne eingedunstet, wobei ein fester, blaßgelb gefärbter Rückstand bleibt, der mit wenig Äther verrieben, abgesaugt und mit Äther nachgewaschen wird. Es werden 28 g (76% d.Th.) Benzoyl-phenacetyl-amino-acetessigester (IIa) vom Schmp. 92—93° erhalten, die aus Äther umkristallisiert werden können; Schmp. 96—97°.

C₂₁H₂₁O₅N (367.4) Ber. C 68.66 H 5.75 N 3.82 Gef. C 68.70 H 5.92 N 3.66

α -[*p*-Nitro-benzoyl]- α -phenacetyl-amino-acetessigester (IIc): 26.3 g Phenacetyl-amino-acetessigester (I) in 100 ccm Wasser werden mit einer Lösung von 18.5 g *p*-Nitro-benzoylchlorid in 50 ccm Benzol versetzt. Nach Zugabe einer Suspension von 7.5 g Calciumhydroxyd in wenig Wasser wird 30 Min. gerührt (Erwärmung auf etwa 45°). Nach Absaugen und Waschen mit Wasser und Äther werden 27.2 g (66% d.Th.) *p*-Nitro-benzoyl-phenacetylaminö-acetessigester (IIc) vom Schmp. 136—139°

⁵⁾ Chem. Ber. 86, 483 [1953].

⁶⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 232, 241 [1951].

⁷⁾ Helv. chim. Acta 36, 1 [1953].

erhalten. Sie können aus der 6fachen Menge Essigester umkristallisiert werden; Schmp. 146–147°.

$C_{21}H_{20}O_7N_2$ (412.4) Ber. C 61.21 H 4.86 N 6.80 Gef. C 60.85 H 5.04 N 6.95

p-Chlor-benzoyl-phenacetyl-amino-acetessigester (IIb): Die Verbindung wird in entsprechender Weise aus I mit 17.5 g *p*-Chlor-benzoylchlorid in 50 ccm Benzol dargestellt. Ausb. 26 g (65% d.Th.); Schmp. 112–115°, nach Umkristallisieren aus Benzol + Petroläther Schmp. 125–126°.

$C_{21}H_{19}O_5NCl$ (401.9) Ber. C 62.75 H 4.98 N 3.49 Gef. C 63.04 H 5.05 N 3.37

Isonitroso-*p*-chlor-benzoyl-essigester (VI): 300 g *p*-Chlor-benzoyl-essigester (V) werden in 300 ccm Eisessig gelöst und dazu unter Eiskühlung eine Lösung von 100 g Natriumnitrit in 200 ccm Wasser langsam hinzugegeben (Temp. nicht über 30°). Nach Stehenlassen über Nacht wird mit Wasser versetzt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und nach Trocknen mit Natriumsulfat das Lösungsmittel abdestilliert; der Rückstand erstarrt nach Verreiben mit Äther.

p-Chlor-benzoyl-phenacetyl-amino-essigester (IIIb): 310 g Isonitroso-Verbindung VI werden in 400 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1 l Äther und 3 kg Eis unter kräftigem Rühren 180 g Zinkstaub auf einmal zugegeben. Nach 1/2stdg. Rühren wird mit 200 g Phenylessigsäurechlorid versetzt und weiterhin 1 Stde. kräftig gerührt. Nach Absaugen wird der etwas schmierige Rückstand mit Äther fest und kristallisiert nach Lösen in Essigester und Einengen auf ein kleines Volumen; Ausb. 148 g vom Schmp. 116–118°.

$C_{19}H_{18}O_4NCl$ (359.5) Ber. N 3.90 Gef. N 3.88

p-Nitro-benzoyl-phenacetyl-amino-essigsäure-äthylester (IIIc): 20.6 g *p*-Nitro-benzoyl-phenacetyl-amino-acetessigester (IIc), 50 ccm Methanol und 5 ccm *n* HCl werden 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die klare Lösung wird mit Wasser versetzt, bis die Trübung nicht mehr zunimmt. Der zuerst ölig ausfallende Stoff erstarrt bald, wird nach Zerreiben abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Nach Umkristallisieren aus 20 ccm Alkohol werden 13.7 g des Esters IIIc vom Schmp. 86–87° erhalten.

In entsprechender Weise werden Benzoyl- (IIIa) und *p*-Chlor-benzoyl-phenacetyl-amino-essigsäure-äthylester (IIIb) erhalten. IIIb schmilzt bei 114–116°. Der Misch-Schmelzpunkt mit der oben beschriebenen Verbindung vom Schmp. 116–118° zeigt keine Erniedrigung.

erythro-N-Phenylacetyl-phenyl-serinäthylester (IV; $R: C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO$, $Ar = C_6H_5$): 18.5 g Benzoyl-phenacetyl-amino-essigsäureäthylester (IIIa) werden in Alkohol gelöst und mit Palladium-Katalysator bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt (Aufnahme 1.2 l). Nach Filtration wird der Alkohol i. Vak. abdestilliert, der feste Rückstand in wenig Methanol gelöst und mit Wasser bis fast zur Trübung versetzt. Es kristallisieren 13 g *erythro*-Phenylacetyl-phenyl-serinäthylester vom Schmp. 109 bis 110° aus. Der *threo-N*-Phenylacetyl-phenyl-serinäthylester hat den Schmp. 151–152°).

$C_{19}H_{21}O_4N$ (327.4) Ber. C 69.70 H 6.42 N 4.28 Gef. C 69.61 H 6.41 N 4.20

O-Acetyl-*N*-phenacetyl-*p*-acetyl-amino-phenyl-serinäthylester: 7.4 g *p*-Nitro-benzoyl-phenacetyl-amino-essigsäure-äthylester (IIIc) werden in 250 ccm Methanol mit Pd-Katalysator bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt (Aufnahme 1.88 l). Nach Filtrieren wird das Lösungsmittel bei 30° i. Vak. abdestilliert. Der sirupöse Rückstand wird über konz. Schwefelsäure vom restlichen Lösungsmittel befreit, wobei er sich schaumig aufbläht (5 g).

1 g dieses amorphen, hygroskopischen Produktes werden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid und 5 ccm Pyridin etwa 30 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Eingießen in Wasser scheidet sich der substituierte *p*-Amino-phenyl-serinester als weißes, festes Produkt ab, das aus Essigester umkristallisiert den Schmp. 180–180.5° zeigt.

$C_{23}H_{26}O_6N_2$ (428.5) Ber. C 64.93 H 6.12 N 6.58 Gef. C 65.01 H 6.48 N 6.63

erythro-O-Acetyl-N-phenacetyl-phenyl-serinäthylester (IV; R=CO·CH₂·C₆H₅, Ar=C₆H₅; O·COCH₃ statt OH): 3 g Phenacetyl-phenyl-serinäthylester, dargestellt wie oben beschrieben, werden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid und 15 ccm Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Eingießen in 400 ccm Wasser wird einige Zeit gerührt, bis das ölige Produkt fest geworden ist. Nach Absaugen und Umkristallisieren aus Alkohol wird *O-Acetyl-N-phenacetyl-phenyl-serinäthylester* vom Schmp. 91° erhalten.

C₂₁H₃₃O₅N (369.4) Ber. C 68.27 H 6.28 N 3.79 Gef. C 68.23 H 6.87 N 3.92

threo-O-Acetyl-N-phenacetyl-phenyl-serinäthylester hat den Schmp. 186–187° (Darstellung siehe III. Mittel. 5)).

115. Hellmut Bredereck und Walter Greiner: Über Mono-, Di- und Tritrityläther der *d*-Ribose

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 17. März 1953)

Bei Einwirkung verschiedener Mengen an Tritylchlorid auf *d*-Ribose lassen sich 5-Monotrityl-ribose, 1,5-Ditrityl-ribose und 1,2(bzw. 3),5-Trityl-ribose darstellen. Durch katalytische Hydrierung wird nur die an der primären Oxygruppe sitzende Tritylgruppe abgespalten, wodurch die 1-Monotrityl-ribose und die 1,2(bzw. 3)-Ditrityl-ribose zugänglich werden. Auch die Umsetzung von Trityl-ribose mit Acetyl bromid in Essigsäureanhydrid führte zu einem partiellen Austausch der an der primären Oxygruppe sitzenden Tritylgruppe gegen Acetyl.

In einer früheren Arbeit hatten wir über die Darstellung der 5-Trityl-1,2,3-triacetyl-ribofuranose berichtet¹⁾. Durch Austausch der Tritylgruppe gegen die Acetylgruppe mittels Acetyl bromids in Essigsäureanhydrid konnten wir die für die Nucleosid-Synthesen wichtige β-Tetraacetyl-ribofuranose darstellen²⁾. Zur gleichen Zeit berichteten B. Lythgoe und A. R. Todd³⁾ über die Darstellung derselben Verbindung. Als Ausgangsmaterial diente die oben genannte Trityl-triacetyl-ribose, in der der Trityl-Rest katalytisch abgespalten wurde. Die dabei erhaltene Triacetyl-ribose wurde sodann der Acetylierung unterworfen. Auf einfache Weise hat später H. Zinner⁴⁾ durch Acetylierung der Ribose mit Essigsäureanhydrid + Pyridin bei 100° neben Tetraacetyl-ribofuranose die gesuchte Tetraacetyl-ribofuranose erhalten. Da die nach den verschiedenen Methoden gewonnene Tetraacetyl-ribose sich nach Schmelzpunkt und Drehung unterschied, haben wir noch einmal die einzelnen Tetraacetate untersucht und festgestellt, daß man durch Umkristallisieren unserer Tetraacetyl-ribose die von Zinner angegebenen Konstanten erhält. Neuerdings wird diskutiert, daß es sich bei einer der beiden Verbindungen um ein Orthoacetatanhydrid handelt⁵⁾.

Wir haben jetzt unsere früheren Untersuchungen über die Tritylierung der Ribose fortgesetzt und Di- und Tritrityl-Verbindungen dargestellt. Eine Ditritylribose hat K. Zeile⁶⁾ in geringer Menge bereits bei der Tritylierung der Ribose zur 5-Trityl-ribose (I) erhalten. Wir haben zunächst durch

¹⁾ H. Bredereck, E. Berger u. M. Köthnig, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 956 [1940].

²⁾ H. Bredereck u. E. Höpfner, Chem. Ber. **81**, 51 [1948].

³⁾ J. chem. Soc. [London] **1948**, 1052. ⁴⁾ Chem. Ber. **83**, 153 [1950].

⁵⁾ J. Davoll, S. B. Brown u. D. W. Fisser, Nature [London] **170**, 64 [1952].

⁶⁾ K. Zeile u. W. Kruckenberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 1127 [1942].