

139. Gustav Ehrhart und Ingeborg Hennig: Synthesen von α -Aminosäuren, VI. Mittel.: *threo*- β -Oxyphenyl-serine^{*)}

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

(Eingegangen am 28. September 1953^{**)})

Die Kondensation von Benzyloxy-benzaldehyden mit Glykokoll im wäßrig-alkalischen Medium führt zu Benzyloxyphenyl-serinen. Durch Abspaltung des Benzylrestes mittels Palladium/Wasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure entstehen β -Oxyphenyl-serine. Die *threo*-Konfiguration der nach diesem Verfahren erhaltenen Oxyphenyl-serine sowie die *erythro*-Konfiguration der bisher bekannten β -Oxyphenyl-serine wird bewiesen.

Die Phenylserin-Synthese nach Erlenmeyer¹⁾ aus Benzaldehyd und Glykokoll mittels Natronlauge läßt sich weder auf Nitro- noch auf Oxy-benzaldehyde übertragen. Verwendet man jedoch an Stelle von Natronlauge Erdalkalihydroxyde, so gelingt es, wie wir in der III. Mittel.²⁾ zeigen konnten, *p*-Nitro-benzaldehyd und Glykokoll glatt zu *threo*- β -*p*-Nitrophenyl-serin zu kondensieren. Bei den Oxy-benzaldehyden versagt aber auch diese Methode.

Wir haben nun gefunden, daß Oxy-benzaldehyde mit guten Ausbeuten in die entsprechenden β -Oxyphenyl-serine übergeführt werden können, wenn man die Oxygruppen durch den Benzylrest schützt³⁾. So erhält man bei der Kondensation von Benzyloxy-benzaldehyden mit Glykokoll unter Verwendung von Natronlauge in glatter Reaktion die entsprechenden Benzyloxy-phenyl-serine. Der Benzylrest wird anschließend durch Hydrieren mit Palladium-Katalysator oder durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure abgespalten. Diese Synthese läßt sich mit den verschiedensten Oxy-benzaldehyden durchführen; wir konnten z.B. *o*-, *m*- und *p*-Oxyphenyl-serin, [2-Oxy-5-chlor-phenyl]-serin und [3,4-Dioxy-phenyl]-serin darstellen.

Die Überführung von Oxybenzaldehyden in Oxyphenyl-serine wurde bisher, wenn auch nur mit relativ geringen Ausbeuten, im wesentlichen nach dem Rosenmundschen und dem Bergmannschen Verfahren durchgeführt⁴⁻⁸⁾. Bei beiden Methoden werden Oxy-benzaldehyde bzw. geeignete O-Derivate mit Glykokollester kondensiert, nach

^{*)} V. Mittel.: G. Ehrhart, Chem. Ber. 86, 884 [1953].

^{**)} Die nach Einsendung des Manuskriptes an die Redaktion der Chem. Ber. erschienenen Publikationen von E. D. Bergmann, H. Bendas u. Ch. Resnick, J. chem. Soc. [London] 1953, 2564, und von W. A. Bolhofer, J. Amer. chem. Soc. 75, 5569 [1953], konnten nicht mehr berücksichtigt werden.

¹⁾ E. Erlenmeyer jun. u. E. Früstück, Liebigs Ann. Chem. 284, 36 [1859]; E. Erlenmeyer u. F. Bade, ebenda 337, 222 [1904].

²⁾ G. Ehrhart, Chem. Ber. 86, 483 [1953].

³⁾ Dtsch. Bundes-Pat. 875361 vom 10. 5. 1951.

⁴⁾ K. Rosenmund u. H. Dornsafft, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 1734 [1919].

⁵⁾ C. E. Dalgliesh, J. chem. Soc. [London] 1949, 90.

⁶⁾ D. O. Holland, P. A. Jenkins u. J. H. Nayler, J. chem. Soc. [London] 1953, 273.

⁷⁾ C. E. Dalgliesh u. F. G. Mann, J. chem. Soc. [London] 1947, 658.

⁸⁾ E. D. Bergmann, H. Bendas u. W. Taub, J. chem. Soc. [London] 1951, 2673.

Rosenmund mit Hilfe von metallischem Natrium in Äther, nach Bergmann hingegen ohne Kondensationsmittel in Alkohol als Lösungsmittel. β -*o*-Oxyphenyl-serin konnte jedoch weder nach Rosenmund noch nach Bergmann dargestellt werden. Wir werden im Laufe unserer Ausführungen mehrfach auf diese Verfahren Bezug nehmen.

Die neue Darstellungsweise von β -Oxyphenyl-serinen hat gegenüber den bisherigen Verfahren den Vorteil der breiteren Anwendungsmöglichkeit und liefert wesentlich bessere Ausbeuten. Besonders bemerkenswert ist außerdem die Tatsache, daß bei unserem Verfahren, also bei der Kondensation von Benzyl-oxy-benzaldehyden mit Glykokoll unter Verwendung von Natronlauge ausschließlich Benzyläther der *threo*- β -Oxyphenyl-serine gebildet werden. Hingegen gehören die Verbindungen, die nach Rosenmund oder Bergmann, d. h. bei Verwendung von Glykokollester an Stelle von Glykokoll und von metallischem Natrium als Kondensationsmittel bzw. in Abwesenheit eines Kondensationsmittels erhalten werden, der *erythro*-Reihe an.

Daß bei unserer Synthese Verbindungen der *threo*-Reihe entstehen, haben wir für den Fall des β -*p*-Oxyphenyl-serins folgendermaßen bewiesen: Aus dem in seiner Konfiguration gesicherten^{2, 9)} *erythro*- β -*p*-Nitrophenyl-serin haben wir auf dem von Holland⁶⁾ angegebenen Weg über die *p*-Amino-Verbindung das β -*p*-Oxyphenyl-serin dargestellt, das folglich die *erythro*-Konfiguration besitzen muß. Diese Verbindung ist nun im UR-Spektrum (Kurve a) deutlich verschieden von dem nach unserem Verfahren über den Benzyläther erhaltenen β -*p*-Oxyphenyl-serin (Kurve c), dem somit die *threo*-Konfiguration zuerkannt werden muß. Es war jetzt sehr einfach, den noch ausstehenden Nachweis zu erbringen, daß sowohl nach Rosenmund als auch nach Bergmann *erythro*- β -*p*-Oxyphenyl-serin entsteht: Nach beiden Methoden erhielten wir aus *p*-[Carbäthoxy-oxy]-benzaldehyd und Glykokollester den gleichen β -[*p*-[Carbäthoxy-oxy]-phenyl]-serin-äthylester¹⁰⁾ und das UR-Spektrum (Kurve b) des daraus gewonnenen freien β -*p*-Oxyphenyl-serins stimmt völlig überein mit Kurve a.

Die Unterscheidung zwischen *threo*- und *erythro*-Form des β -*p*-Oxyphenyl-serins beabsichtigen wir noch auf rein chemischem Wege zu ermöglichen^{***)} und versuchten zu diesem Zweck, durch Veresterung und eventuelle Acetylierung der Ester scharf schmelzende Derivate beider Formen darzustellen. Die Versuche scheiterten jedoch, da es weder mit Alkohol/Salzsäure, noch nach der „Thionylchlorid-Methode“ von Brenner und Mitarbb.¹¹⁾ noch mittels Diazomethans nach H. Biltz und H. Pätzold¹²⁾ bzw. R. Kuhn und W. Brydowna¹³⁾ gelang, β -*p*-Oxyphenyl-serin oder seinen Benzyläther zu verestern. Als wir schließlich Benzoylchlorid oder Acetanhydrid auf das unveresterte *p*-Oxyphenyl-

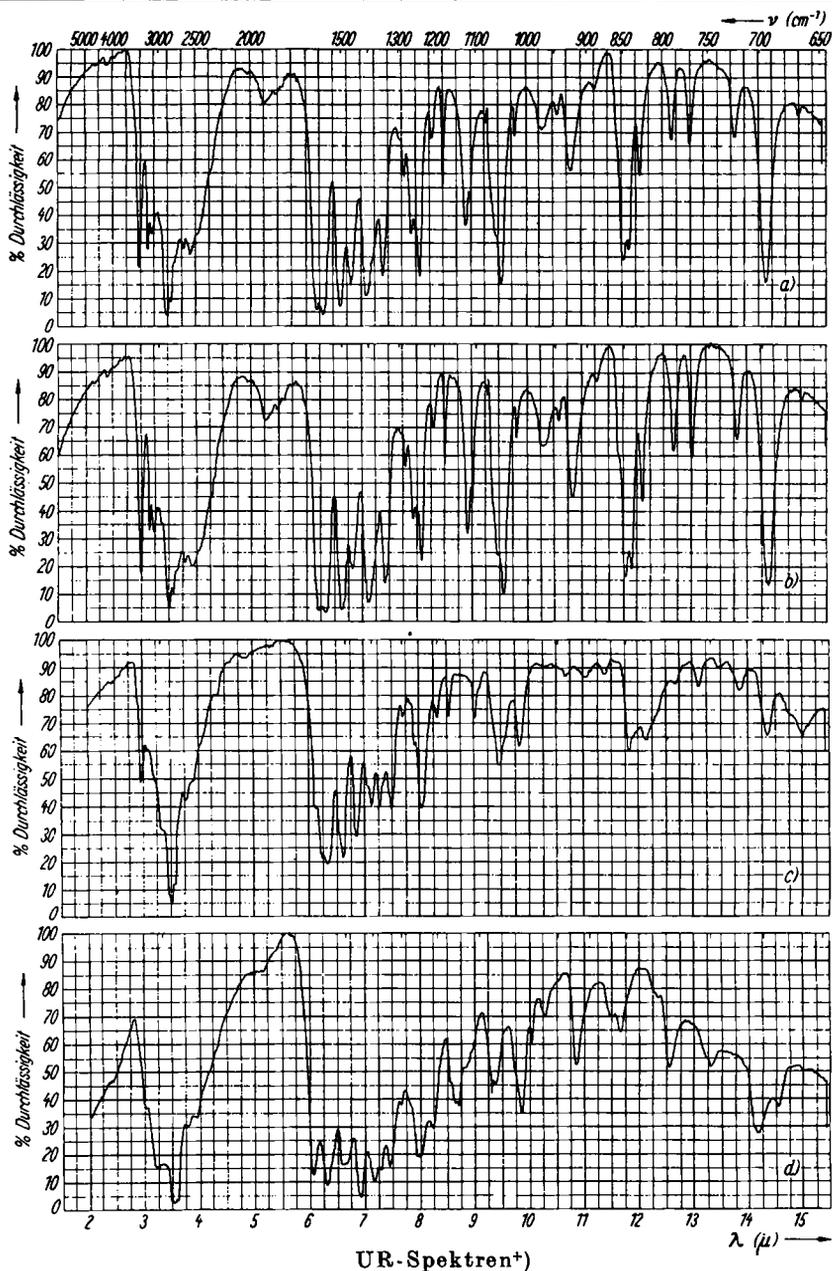
⁹⁾ I. Elphimoff-Felkin, H. Felkin u. Z. Welvart, C. R. hebdomadaire Séances. Acad. Sci. **234**, 1564, 1627 [1952]; M. Kopp, H. Larramona u. Z. Welvart, ebenda **233**, 527 [1951].

¹⁰⁾ Während Rosenmund⁴⁾ für das Hydrochlorid des β -[*p*-[Carbäthoxy-oxy]-phenyl]-serin-äthylesters einen Schmp. von 181° und Bergmann⁵⁾ von 157° angibt, erhielten wir dieses Hydrochlorid nach beiden Methoden mit dem Schmp. 172° (Misch-Schmp. 172°).

^{***)} Die Zersetzungspunkte der freien Säuren sind bekanntlich unscharf und für die Mischprobe ungeeignet.

¹¹⁾ M. Brenner, H. R. Müller u. R. W. Phister, Helv. chim. Acta **33**, 590 [1950]; M. Brenner u. W. Huber, ebenda **36**, 1109 [1953].

¹²⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **55**, 1066 [1922]; s. a. I. Herzig u. K. Landsteiner, Biochem. Z. **105**, 111 [1920]. ¹³⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **70**, 1339 [1937].



- a) *erythro-p*-Oxyphenyl-serin (aus *erythro-p*-Nitrophenyl-serin nach Holland u. Mitarbb.⁶)
 b) *erythro-p*-Oxyphenyl-serin nach Rosenmund⁴)
 c) *threo-p*-Oxyphenyl-serin (s. Versuchsteil) d) *threo-m*-Oxyphenyl-serin (s. Versuchsteil)
 e) *erythro-m*-Oxyphenyl-serin (s. Versuchsteil)
 f) *threo-O.N*-Diacetyl-*m*-[carbäthoxy-oxy]-phenylserin-äthylester (IV)
 g) *erythro-O.N*-Diacetyl-*m*-[carbäthoxy-oxy]-phenylserin-äthylester (VI).

⁺) Sämtl. Spektren gemessen in Nujol (NaCl-Prisma) bei normaler Schichtdicke (Perkin-Elmer Modell 21). — Abszisse: Wellenlänge in μ . — Ordinate: Extinktionen.

(Kurve e). Damit ist zwar lediglich bewiesen, daß auch in diesem Fall die verschiedenen Synthesen zu zwei verschiedenen Konfigurationen führen. Nachdem wir aber oben bereits sichergestellt haben, daß das nach unserer Methode dargestellte *p*-Oxyphenyl-serin die *threo*-Konfiguration besitzt, so unterliegt es wohl keinem Zweifel, daß in analoger Weise auch in diesem Fall unser Syntheseweg zur Verbindung der *threo*-Reihe führt, während nach Rosenmund oder Bergmann *erythro*- β -*m*-Oxyphenyl-serin erhalten wird.

Was wir nun für das nach unserer Synthese dargestellte β -*p*-Oxyphenyl-serin bewiesen haben und für β -*m*-Oxyphenyl-serin aus Analogiegründen annehmen müssen, nämlich die Zugehörigkeit zur *threo*-Reihe, trifft sicherlich auch für die anderen auf diesem Wege dargestellten β -Oxyphenyl-serine zu. Dieser Sachverhalt ist an sich nicht überraschend; er steht im Einklang mit der Tatsache, daß auch bei den bisher bekannten Synthesen von *threo*- β -Phenyl-serinen – es sei z. B. erinnert an die Synthese des *threo*- β -Phenyl-serins nach Erlenmeyer¹⁾, des *threo*- β -*p*-Nitrophenyl-serins nach unserer früher veröffentlichten Methode²⁾ und des *threo*- β -*p*-Chlorphenyl-serins nach Holland⁶⁾ – die entsprechenden Benzaldehyde mit Glykokoll unter Verwendung von Alkali- oder Erdalkalihydroxyden kondensiert werden. Hingegen werden in den Fällen, wo Benzaldehyde mit Glykokollester an Stelle von Glykokoll kondensiert werden, sei es mittels metallischen Natriums oder in Abwesenheit eines Kondensationsmittels, in der Regel Phenylserin-Derivate der *erythro*-Konfiguration erhalten^{4, 6, 8, 9)}.

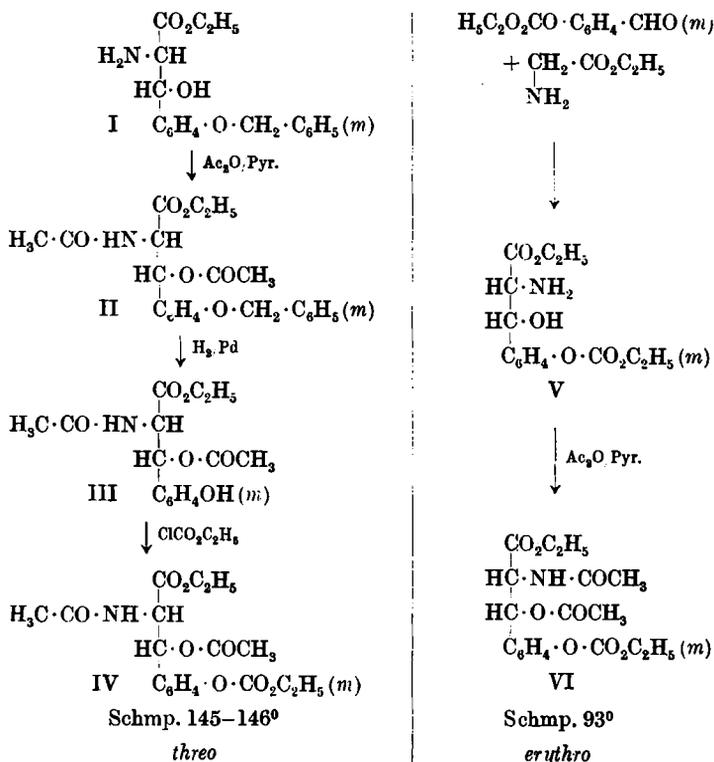
Im Gegensatz zum β -*p*-Oxyphenyl-serin ist es uns beim β -*m*-Oxyphenyl-serin gelungen, die beiden Diastereomeren auch auf chemischem Wege zu charakterisieren. Wir konnten in diesem Fall den Benzyläther unseres *m*-Oxyphenyl-serins glatt mit Äthanol-Salzsäure verestern. Das Ester-hydrochlorid wurde zwar nicht in kristalliner Form erhalten, ließ sich aber in übersichtlicher Weise (siehe nachstehendes Formelbild), durch Acetylierung, hydrierende Entbenzylierung und anschließende Umsetzung mit Chlorameisensäure-äthylester, in den bei 145–146° schmelzenden *O*,*N*-Diacetyl- β -*m*-[carbäthoxy-oxy]-phenylserin-äthylester (IV) überführen, der entsprechend unseren Ausführungen die *threo*-Konfiguration besitzt. Die entsprechende *erythro*-Verbindung (VI), deren Schmp. bei 93° liegt, erhielten wir durch Acetylierung des aus *m*-Carbäthoxyoxy-benzaldehyd und Glykokollester in absol. Alkohol ohne Kondensationsmittel dargestellten *erythro*-*m*-[Carbäthoxy-oxy]-phenylserin-äthylesters (V). Die UR-Spektren von IV u. VI (Kurve f und g) unterscheiden sich ebenfalls voneinander.

Nachdem uns im Rahmen dieser Arbeit die UR-Spektrographie wertvolle Dienste beim Vergleich von *threo*- mit *erythro*- β -Oxyphenyl-serinen geleistet hatte⁺⁺⁾, haben wir noch von zahlreichen anderen Serinderivaten UR-Spektren

++) UR-Spektren von *threo*- und *erythro*-Verbindungen wurden u. W. bisher lediglich von P. Sensi und O. Fagioli¹⁰⁾ – wenn auch mit anderer Zielsetzung – bei Chloromyces-Derivaten zur Untersuchung herangezogen.

Anm. b. d. Korrr.: Inzwischen haben H. E. Carter, J. B. Harrison u. D. Shapiro (J. Amer. chem. Soc. 75, 4705 [1953]) berichtet, daß sie unterschiedliche UR-Spektren von *threo*- und *erythro*- α -Amino- β -oxy-stearinsäuren erhalten haben.

aufgenommen, um festzustellen, ob UR allgemein zur Charakterisierung diastereomerer Serine herangezogen werden kann. In der Tat zeigen sich bei allen unseren Aufnahmen Unterschiede zwischen der jeweiligen *threo*- und *erythro*-Form. Ein gemeinsames, sicheres Charakteristikum aller *threo*- bzw. aller *erythro*-Serinderivate, das unabhängig von Bezugsverbindungen die Konfiguration erkennen ließe, konnten wir jedoch bisher nicht finden.



Herrn H. Ott sind wir für seine Mitarbeit zu großem Dank verpflichtet. Herrn Prof. Dr. W. Siedel und Herrn Dr. P. Hartmann danken wir für die Aufnahmen und Diskussion der UR-Spektren.

Beschreibung der Versuche*)

Benzyloxyphenyl-serine

threo-*o*-Benzyloxyphenyl-serin: Zu 64 g *o*-Benzyloxy-benzaldehyd in 90 ccm Alkohol wird eine Lösung von 11.2 g Glykokoll und 4.5 g Natriumhydroxyd in 45 ccm Wasser gegeben. Nach Erwärmen auf 50° entsteht in wenigen Minuten eine klare Lösung. Nach 30 Min. Stehenlassen bei Zimmertemp. wird mit 350 ccm 2 n Salzsäure versetzt und das Gemisch auf 50° erwärmt. Der abgespaltene Benzyloxy-benzaldehyd wird als Öl von der noch warmen Lösung schnell getrennt. (Anderenfalls kristallisiert das in Wasser und kalter Salzsäurelösung schwerlösliche Hydrochlorid des Benzylphenylserins

*) Sämtliche Schmelzpunkte unkorrigiert.

bereits aus)**). Das durch das Waschwasser wieder getrübe Filtrat wird noch einmal erwärmt und mit Tierkohle filtriert. Durch Zusatz von gesättigter Natriumacetatlösung bis zum Verschwinden der kongosauren Reaktion zu der warmen Lösung wird *o*-Benzyl-oxyphenyl-serin sofort als weißer, dicker Niederschlag ausgefällt. Nach Abkühlen wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat frei von Cl-Ionen ist. Nach Trocknen i. Vak. bei 40–50° werden 27.5 g (62.5% d. Th.) *o*-Benzyl-oxyphenyl-serin erhalten, die durch Lösung in Salzsäure, Filtrieren und Ausfällen mit Natriumacetatlösung gereinigt werden; Schmp. 157° (Zers.).

threo-m-Benzyl-oxyphenyl-serin: 285 g *m*-Benzyl-oxy-benzaldehyd in 540 ccm Alkohol werden mit einer Lösung von 48 g Glykokoll und 72 g Natriumhydroxyd in 210 ccm Wasser auf 50° erwärmt. Es tritt klare Lösung ein. Nach mehrstdg. Stehenlassen bei Zimmertemp. wird mit 1350 ccm konz. Salzsäure auf 50° erwärmt, bis sich 2 klare Schichten ausgebildet haben. Die warme Lösung wird schnell vom Öl getrennt**), in der Wärme mit Tierkohle behandelt und schnell durchgesaugt. Nach Zusatz von gesätt. Natriumacetatlösung zur warmen Lösung kristallisiert *m*-Benzyl-oxyphenyl-serin als dicker, weißer Niederschlag aus. Nach Trocknen i. Vak. bei 70° werden 125 g (68% d. Th.) Rohprodukt erhalten. Nach Reinigung, wie vorstehend beschrieben, ist der Schmp. 146–155° (Zers.).

threo-p-Benzyl-oxyphenyl-serin: Die Kondensation erfolgt in der für *o*- oder *m*-Benzyl-oxyphenyl-serin beschriebenen Weise aus 110 g *p*-Benzyl-oxy-benzaldehyd in 175 ccm Alkohol, 20 g Glykokoll, 26 g Natriumhydroxyd und 78 ccm Wasser. Das Gemisch wird beim Erwärmen auf 50° zunächst dünner und erstarrt nach wenigen Minuten zu einem steifen Brei. Nach mehrtündigem Stehenlassen wird dieser mit 550 ccm 2*n* HCl fein zerrieben, auf 50° erwärmt und der wiedergewonnene *p*-Benzyl-oxy-benzaldehyd abgesaugt. Das Filtrat wird wie oben aufgearbeitet**). Die Ausbeute an *p*-Benzyl-oxyphenyl-serin (Roh-Schmp. 172° Zers.) beträgt 62 g (83% d. Th.). Die Reinigung erfolgt wie für die *o*-Benzyl-Verbindung beschrieben.

threo-3.4-Dibenzyl-oxyphenyl-serin: 68 g 3.4-Dibenzyl-oxy-benzaldehyd in 275 ccm Alkohol werden mit einer Lösung von 8 g Glykokoll, 10.7 g Natriumhydroxyd und 35 ccm Wasser auf 60–65° erwärmt. Nach wenigen Minuten tritt klare Lösung ein, beim Abkühlen erfolgt wieder Trübung und Ausfallen eines Niederschlages, der aber bei erneutem Erwärmen in Lösung geht. Nach 1/2stdg. Stehenlassen wird das Reaktionsgemisch mit 250 ccm 2*n* HCl auf 50° erwärmt. Nach kurzem Abkühlen erstarrt die ölige Schicht und wird von der wäbr. Lösung schnell getrennt. Die wäbr. Lösung wird nach erneutem Erwärmen mit Kohle gereinigt und die warme Lösung mit Natriumacetatlösung versetzt, bis die kongosaure Reaktion verschwindet. Es kristallisieren sofort 34 g (80% d. Th.) Rohprodukt aus. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt wie für *o*-Benzyl-oxyphenyl-serin beschrieben. Schmp. 158° (Zers.).

$C_{23}H_{23}O_5N$ (394.4) Ber. C 70.00 H 6.13 N 3.55 Gef. C 69.57 H 6.10 N 3.27

5-Chlor-2-benzyl-oxy-benzaldehyd: 78 g 5-Chlor-2-oxy-benzaldehyd (dargestellt nach H. Biltz und K. Stepf¹⁴) in 100 ccm Alkohol werden mit einer Lösung von 28 g KOH in 200 ccm Alkohol und 63 g Benzylchlorid 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von Wasser erstarrt das abgesetzte Öl; nach Absaugen, Waschen mit Wasser und 0.3*n* NaOH wird das Rohprodukt aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 83 g (67% d. Th.) 5-Chlor-2-benzyl-oxy-benzaldehyd vom Schmp. 78–79°.

threo-[5-Chlor-2-benzyl-oxy-phenyl]-serin: 24.7 g 5-Chlor-2-benzyl-oxy-benzaldehyd in 40 ccm Alkohol werden mit einer Lösung von 3.7 g Glykokoll, 5 g Natriumhydroxyd und 15 ccm Wasser auf 60° erwärmt. Nach 1stdg. Stehenlassen wird die klare Lösung mit 75 ccm 2*n* Salzsäure auf 50° erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgt wie voranstehend beschrieben. Es werden 13 g (82% d. Th.) Rohprodukt (Schmp. 140–145°)

***) Gegebenenfalls wird das wieder erstarrte Öl (zurückgewonnener Oxybenzaldehyd) nochmals mit wenig warmer 2*n* Salzsäure behandelt und wie beschrieben aufgearbeitet.

¹⁴) Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 4024 [1904].

erhalten, die durch Lösen in 0,5 n Natronlauge (Kohle) und Ansäuern mit Eisessig auf p_H 6 gereinigt werden. Es werden 10 g (64% d.Th.) 5-Chlor-2-benzyloxy-phenylserin vom Schmp. 180–182° erhalten.

Oxyphenyl-serine

threo-o-Oxyphenyl-serin: 24 g *o*-Benzyloxyphenyl-serin werden in 200 ccm Eisessig und 200 ccm Methanol mit Palladium-Mohr bei Zimmertemp. unter Schütteln hydriert. Nach Aufnahme der theoret. Menge Wasserstoff wird die filtrierte Lösung i. Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand erstarrt beim Digerieren mit wenig Methanol. Es werden 14 g (85% d.Th.) vom Schmp. 133–135° erhalten. Zur Reinigung wird das Rohprodukt mit etwa 50 ccm Methanol erwärmt und in der Wärme soviel Wasser zugegeben, daß gerade Lösung eintritt. Nach Filtration mit Kohle und Eiskühlung erstarrt die wasserhelle Lösung. Nach Trocknen bei 80°/1 Torr über P_2O_5 ist der Schmp. 185–190° (Zers.).

$C_9H_{11}O_4N$ (197.2) Ber. C 54.81 H 5.62 N 7.10 Gef. C 54.42 H 5.79 N 7.23

threo-m-Oxyphenyl-serin: a) 24 g *m*-Benzyloxyphenyl-serin werden in 100 ccm Methanol und 100 ccm Eisessig bei Zimmertemp. mit Palladium-Mohr unter Schütteln hydriert. Nach Aufnahme der theoret. Menge Wasserstoff scheidet sich bereits *m*-Oxyphenyl-serin kristallin aus. Es wird mit wenig 2 n HCl in Lösung gebracht. Nach Filtrieren wird die Lösung i. Vak. eingeeengt, und mit Natriumacetat auf p_H 6 abgestumpft. Aus der eingeeengten Lösung kristallisieren 9,5 g *m*-Oxyphenyl-serin vom Schmp. 212–213° aus, aus der Mutterlauge werden nach weiterem Einengen noch 4,5 g eines weniger reinen Produktes erhalten, die durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt werden können. Es werden 13,5 g (60% d.Th.) *m*-Oxyphenyl-serin vom Schmp. 213 bis 215° (Zers.) erhalten.

$C_9H_{11}O_4N$ (197.2) Ber. C 54.81 H 5.62 N 7.10 Gef. C 54.48 H 5.91 N 7.02

b) 10 g *m*-Benzyloxyphenyl-serin werden mit 30 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 10 Min. bei 90° gerührt. Der dicke Brei wird schnell dünnflüssiger und schließlich bilden sich 2 klare Schichten aus. Nach Zugabe von 90 ccm Wasser wird mehrmals zur Entfernung des Benzylbromids ausgeäthert. Die wäsr. Lösung wird mit Kohle filtriert und i. Vak. bis fast zur Trockne eingeeengt. Nach Zugabe von Natriumacetat kristallisiert *m*-Oxyphenyl-serin aus. Keine Schmelzpunkterniedrigung mit der vorstehenden Verbindung.

erythro-m-Oxyphenyl-serin: 15 g *m*-[Carbäthoxy-oxy]-phenyl-serinäthylesterhydrochlorid (VI) (Darstellung siehe unten) werden mit 190 ccm 1 n NaOH 2 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt. Mit konz. Salzsäure wird genau auf p_H 6 eingestellt. Nach Einengen i. Vak. zur Trockne wird der feste Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Es werden 2 g *erythro-m*-Oxyphenyl-serin vom Schmp. 190° (Zers.) erhalten.

$C_9H_{11}O_4N$ (197.2) Ber. C 54.81 H 5.62 N 7.10 Gef. C 54.28 H 5.73 N 6.75

threo-p-Oxyphenyl-serin: 50 g *p*-Benzyloxyphenyl-serin werden in 300 ccm 2 n HCl wie bei der *o*- und *m*-Verbindung beschrieben, hydriert. Nach Einengen der filtrierten Lösung wird mit Natriumacetatlösung versetzt. Nach Abkühlen kristallisieren 22 g (64% d.Th.) *p*-Oxyphenyl-serin aus. Nach Umkristallisieren aus Wasser und Trocknen bei 80°/1 Torr über Diphosphorpentoxyd ist der Schmp. 195–197° (Zers.).

$C_9H_{11}O_4N$ (197.2) Ber. C 54.81 H 5.62 N 7.10 Gef. C 54.06 H 5.61 N 6.91

threo-3,4-Dioxyphenyl-serin: 7,8 g 3,4-Dibenzyloxyphenyl-serin in 300 ccm Wasser und 200 ccm Methanol werden, wie vorstehend beschrieben, hydriert. Die Aufarbeitung erfolgt in gleicher Weise. Als Erstkristallisation werden 1,5 g vom Schmp. 220 bis 223° erhalten, bei weiterem Einengen 2,2 g vom Schmp. 180°. Die Gesamtausbeute beträgt 88% d.Th. an Rohprodukt. Nach Umkristallisieren aus Alkohol und Trocknen bei 80°/1 Torr über Diphosphorpentoxyd ist der Schmp. 220–223°.

$C_9H_{11}O_5N$ (213.2) Ber. C 50.70 H 5.20 N 6.57 Gef. C 49.77 H 5.54 N 6.35
mit $\frac{1}{4}$ H_2O : C 49.65 H 5.28 N 6.44

threo-[5-Chlor-2-oxy-phenyl]-serin: Die Benzylabspaltung erfolgt mit Bromwasserstoffsäure, wie bei *m*-Oxyphenyl-serin beschrieben. Aus 10 g 5-Chlor-2-

benzyloxyphenyl-serin werden 4.7 g (63% d.Th.) [5-Chlor-2-oxyphenyl]-serin erhalten. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in 2*n*HCl, Filtrieren und Ausfällen mit Natriumacetatlösung; Schmp. 195° (Zers.).

$C_9H_{10}O_4NCl + H_2O$ (249.6) Ber. C 43.33 H 4.84 N 5.61 Gef. C 43.31 H 5.13 N 5.41

Oxazolonderivate

2-Methyl-4-[*p*-acetoxy-benzal]-oxazol-*n*-(5) (VII): 1.5 g *p*-Oxy-phenyl-serin werden mit 6 ccm Acetanhydrid und 6 ccm Pyridin bis zur Lösung erwärmt und 2 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Nach Eingießen in 50 ccm Eiswasser kristallisiert das Rohprodukt vom Schmp. 110–115° aus. Nach Umkristallisieren aus Alkohol ist der Schmp. 140°.

$C_{13}H_{11}O_4N$ (245.2) Ber. C 63.67 H 4.52 N 5.71 Gef. C 63.12 H 4.52 N 5.74

2-Phenyl-4-[*p*-benzyloxy-benzal]-oxazol-*n*-(5) (VIII): 1 g *p*-Oxy-phenyl-serin wird mit 3 ccm 2*n*NaOH (oder 5 ccm Pyridin) übergossen und mit 2 ccm Benzoylchlorid versetzt. Es tritt sofort starke Erwärmung und intensive Gelbfärbung ein. Der zusammengeballte Niederschlag wird mit 10 ccm Wasser versetzt. Die gelben Kristalle schmelzen nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 199–200°.

$C_{23}H_{16}O_4N$ (369.4) Ber. C 74.77 H 4.19 N 3.79 Gef. C 74.68 H 4.42 N 3.64

2-Phenyl-4-[*p*-benzyloxy-benzal]-oxazol-*n*-(5) (IX): 2 g *p*-Benzyloxy-phenyl-serin werden, wie vorstehend beschrieben, b behandelt. Es werden 1.8 g XIII vom Schmp. 133–134° erhalten.

$C_{18}H_{15}O_3N$ (293.3) Ber. C 73.70 H 5.15 N 4.78 Gef. C 73.68 H 5.28 N 4.84

Acyl-serin-äthylester

Hydrochlorid des *erythro-m*-[Carbäthoxy-oxy]-phenyl-serin-äthylesters (V): Aus 53 g *m*-Oxybenzaldehyd werden nach der Vorschrift von Rosenmund⁴⁾ für *p*-Carbäthoxy-oxy-benzaldehyd 69 g *m*-[Carbäthoxy-oxy]-benzaldehyd vom Sdp.₁₀ 170–174° erhalten.

331 g *m*-[Carbäthoxy-oxy]-benzaldehyd in 300 ccm absol. Alkohol werden mit 132 g frisch hergestelltem Glykokollester in 200 ccm absol. Alkohol bei Zimmertemp. 18 Stdn. stehen gelassen. Anfangs tritt schwache Erwärmung ein. Die Lösung bleibt hellgelb und klar. Nach Versetzen mit 60 ccm etwa 12 *n* alkohol. Salzsäure werden 500 ccm Äther zugefügt. Nach mehrstdg. Aufbewahren in Eis ist die sofort einsetzende Kristallisation vollständig. Es werden 165 g eines rein weißen Produktes erhalten, das aus einem Gemisch von *m*-[Carbäthoxy-oxy]-phenyl-serinäthylester-hydrochlorid und Glykokollester-hydrochlorid besteht. Nach Umkristallisieren aus Wasser Schmp. 140–144°. Die weitere Reinigung erfolgt durch Lösen in Methanol, Filtrieren (Kohle) und Ausfällen mit Essigester. Ausb. 42 g V vom Schmp. 159–161°.

$C_{14}H_{19}O_6N \cdot HCl$ (333.7) Ber. N 4.20 Cl 10.62 Gef. N 4.09 Cl 10.69

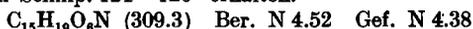
erythro-O.N-Diacetyl-*m*-[carbäthoxy-oxy]-phenyl-serin-äthylester (VI): 5 g des Hydrochlorids von V werden mit 20 ccm Pyridin und 20 ccm Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemp. stehen gelassen. Nach Eingießen in Eiswasser und einigem Stehenlassen beginnt das Diacetylderivat in glänzenden, weißen Blättchen auszukristallisieren. Das erhaltene Rohprodukt (5 g) vom Schmp. 85–90° wird durch Lösen in Alkohol, Filtration und Versetzen mit Wasser bis zur beginnenden Trübung gereinigt. Nach längerem Stehenlassen erstarrt die Lösung zum Kristallbrei; Schmp. 93°.

$C_{18}H_{22}O_6N$ (380.4) Ber. C 56.83 H 5.83 N 3.68 Gef. C 56.41 H 6.06 N 3.66

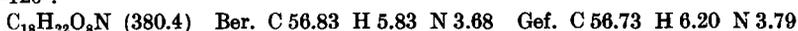
threo-O.N-Diacetyl-[*m*-benzyloxy-phenyl]-serin-äthylester (II u. I): 10 g *m*-Benzyloxyphenyl-serin werden mit 40 ccm mit Chlorwasserstoff gesättigtem Alkohol erwärmt. Der nach wenigen Minuten gebildete dicke Kristallbrei des Aminosäurehydrochlorids geht nach etwa 1/2stdg. Kochen unter Rückfluß in Lösung. Die klare, braungefärbte Lösung wird i. Vak. eingedunstet, bis der Geruch nach HCl völlig verschwunden ist. Der glasige Rückstand wird direkt mit 30 ccm Pyridin und 30 ccm Essigsäureanhydrid über Nacht stehen gelassen. Die klare, gelbe Lösung wird in Eiswasser gegossen. Das abgeschiedene Acetylderivat wird nach Stehenlassen in Wasser fest. Es wird nach Filtration aus Alkohol umkristallisiert; Schmp. 148–149°.

$C_{22}H_{24}O_6N$ (398.4) Ber. N 3.52 Gef. N 3.44

threo-O,N-Diacetyl-m-oxyphenyl-serin-äthylester (III): 6 g II werden in 100 ccm Methanol mit Palladium-Mohr bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach Aufnahme der theoret. Menge Wasserstoff wird die filtrierte Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand kristallisiert spontan. Nach Umkristallisieren aus Essigester werden 4.5 g III vom Schmp. 124°–126° erhalten.



threo-O,N-Diacetyl-m-[carbäthoxy-oxy]-phenyl-serin-äthylester (IV): 4 g III werden mit 28 ccm 1*n* NaOH übergossen und sofort mit 2.8 ccm Chlorameisensäure-äthylester versetzt. Nach Umschütteln tritt sofort Erwärmung ein, am Boden setzt sich ein zusammengeballter Niederschlag ab. Nach wenigen Minuten ist die Lösung neutral. Sie wird in etwa 50 ccm Wasser gegossen, es setzt sich bald ein weißer, glänzender Niederschlag ab. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in Methanol, Filtrieren und Wasserzugabe bis zur beginnenden Trübung. Nach einigem Stehenlassen werden 3 g schneeweiße, glänzende Kristalle vom Schmp. 144–145° erhalten. Misch-Schmp. mit II: 115–120°.



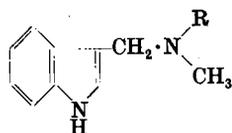
140. Jan Thesing, Hans Mayer und Siegfried Klüssendorf: Über anomal verlaufende Mannich-Reaktionen bei der Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und sekundären aromatischen Aminen*)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]

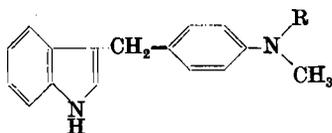
(Eingegangen am 1. April 1954)

Bei der Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und Methylanilin bzw. Indolin in Eisessig entstehen nicht die zu erwartenden Mannich-Basen, sondern *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilin bzw. 5-Skatyl-indolin.

Seitdem H. Kühn und O. Stein¹⁾ am Beispiel der Synthese des Gramins (I) gezeigt haben, daß Indol mit Formaldehyd und sekundären Aminen eine Mannich-Kondensation zu *N*-disubstituierten Skatylaminen eingehen kann, sind zahlreiche dieser Mannich-Basen des Indols synthetisiert worden^{2,3)}. Unter diesen Verbindungen findet sich eine nach W. J. Brehm



I: R = CH₃
II: R = C₆H₅



III: R = H
IV: R = CH₃

und H. G. Lindwall³⁾ aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin erhältliche Substanz der Summenformel C₁₆H₁₆N₂ vom Schmp. 126–127°, für die von den Autoren die Konstitution eines Methyl-phenyl-skatyl-amins (II) angenommen

*) Beiträge zur Chemie des Indols, IV. Mittel.; III. Mittel.: J. Thesing, Chem. Ber. 87, 692 [1954].

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 567 [1937].

²⁾ Vergl. z. B. die Zusammenstellung von P. L. Julian, E. W. Meyer u. H. C. Printy in R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Bd. III (Wiley & Sons Inc., New York 1952), S. 54.

³⁾ J. org. Chemistry 15, 685 [1950].