

Base als Rohprodukt vom Schmp. 150°. Da das Amin schlecht kristallisierbar ist, wird es in Äther gelöst, die Ätherlösung getrocknet und etwas eingeeengt. Auf Zusatz einiger Tropfen Eisessig fällt sofort das essigsäure Salz des 17-Amino-androstan-ols-(3 β) aus, das nach Umkristallisieren aus Methanol-Essigester in Blättchen vom Schmp. 223° erhalten wird.

$C_{21}H_{37}O_3N$ (351.5) Ber. C 71.75 H 10.61 Gef. C 71.60 H 10.45

131. Walter Siedel und Helmut Nahm: Über die Hydrierung von α -Benzoyl-*N*-acyl-serin-benzylestern¹⁾

[Aus den Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG. vormals Meister Lucius & Brüning]

(Eingegangen am 1. April 1955)

Herrn Prof. Dr. phil., Dr. rer. nat. h.c., Dr. med. h.c., Dr. med. vet. h.c. Gustav Ehrhart zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei der Untersuchung des Verhaltens von α -Benzoyl-*N*-acyl-serin-benzylestern bei der katalytischen Hydrierung wird festgestellt, daß bei Verwendung des *N*-Phenacetyl-Derivates I neben *threo*-2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diol-(1.3) (II) unter Abspaltung der endständigen Methylolgruppe als Formaldehyd in der Hauptsache 1-Phenacetamino-2-oxy-2-phenyl-äthan (IV) und ω -Phenacetamino-acetophenon (III) gebildet werden. Bei Anwesenheit von Ameisensäure bleibt die Hydrierung beim 2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-ol-(3)-on-(1) (V) stehen. -- Ist bei I die endständige Methylolgruppe verestert oder acetalisiert (X, XIII, XVI, XVII), dann wird sie bei der Hydrierung unter Abspaltung des Acylrestes oder Aldehyds unter Bildung von *erythro*-*N*-Acyl-norephedrin (XI, XIV b) zur Methylgruppe umgewandelt. Bei Zusatz von Ameisensäure verläuft die Hydrierung wieder nur bis zu dem entsprechenden Keton (XIX). Wie nachgewiesen wurde, kann in diesem Falle die Ameisensäure selbst die Reduktion der Methylolgruppe zur Methylgruppe vollziehen. -- Ist die Methylolgruppe mit Benzoesäure verestert (XIII, XVI), dann wird bei der hydrierenden Spaltung der Benzoylrest unter Verdrängung des vorhandenen *N*-Acylrestes an die Amino-Gruppe verlagert (Benzoylverschiebung).

Wie G. Ehrhart²⁾ gefunden hat, führt die katalytische Hydrierung von α -Benzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (I) unter Abspaltung der Benzylestergruppe als Toluol, Decarboxylierung der intermediär entstehenden Carbonsäure und Reduktion der Ketogruppe zur Oxygruppe zum 2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diol-(1.3) (II). Im Hinblick auf die nahe Verwandtschaft des Reaktionsproduktes II zum Chloramphenicol ist diese Umsetzung von besonderem Interesse und veranlaßte eine eingehende Bearbeitung des Problems, vor allem nachdem sich zeigte, daß neben der Reaktion, die zum Produkt II führt, noch andere Umsetzungen ablaufen, welche die Ausbeute an Substanz II wesentlich beeinflussen.

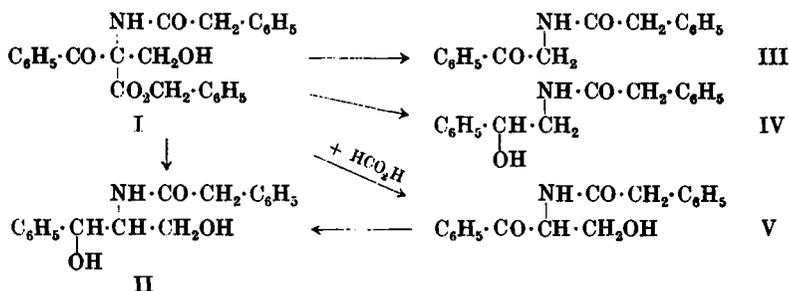
¹⁾ Untersuchungen über Chloramphenicol; I. Mitteilung.

²⁾ Dtsch. Bundes-Pat. 914858 12 q Gr. 32₂₁ vom 20. 4. 1954.

A. So wurde als erstes festgestellt, daß bei der katalytischen Reduktion der Oxymethyl-Verbindung I die Oxymethylgruppe zu einem wesentlichen Teil als Formaldehyd abgespalten wird. Dabei konnten neben der Substanz II aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden: ω -Phenacetamino-acetophenon (III) und 1-Phenacetamino-2-oxy-2-phenyl-äthan (IV), die beide mit auf anderem Wege synthetisiertem Material identifiziert wurden.

Variation der Katalysatoren änderte an diesen Ergebnissen nichts wesentliches.

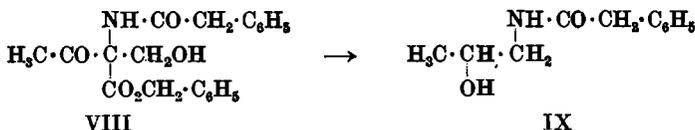
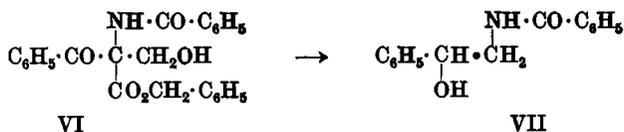
Erst die Änderung des p_{H} des Hydrierungsmediums führte zu neuen Befunden. Nachdem durch Zusatz von Triäthylamin, Formamid, Phenol, Natriumacetat und Phosphaten die Abspaltung des Formaldehyds nicht verhindert werden konnte, gelang dies im sauren Milieu, insbesondere nach Zusatz von Essigsäure oder besser noch von Ameisensäure. Dabei zeigte es sich, daß bei Anwesenheit von Ameisensäure die Hydrierung nach Aufnahme von einem Mol. Wasserstoff nunmehr zum Stillstand kommt und daß mit 90 % Ausbeute das 2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-ol-(3)-on-(1) (V) isoliert werden kann. Wird nunmehr die Ameisensäure aus dem System entfernt und das Keton V erneut katalytisch hydriert, so wird unter weiterer Aufnahme von einem Mol. Wasserstoff das 2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diol-(1.3) (II) erhalten. Da diese letztere Hydrierung ebenfalls mit einer Ausbeute von 90 % gelingt, kann man nunmehr die Substanz II mittels des zweistufigen Verfahrens mit 80 % Ausbeute herstellen.



Während man aber auf dem einstufigen Weg der Hydrierung in der Hauptsache die *threo*-Form des DL-2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diols-(1.3) (II) vom Schmp. 134° erhält, wird auf dem zweistufigen Weg in der Hauptsache (bis zu 80 %), die *erythro*-Form von II (Schmp. 184°) erhalten. — Es sei aber erwähnt, daß bei manchen Zweistufen-Hydrierungen auch bis zu 60 % der reinen *threo*-Form isoliert werden konnten.

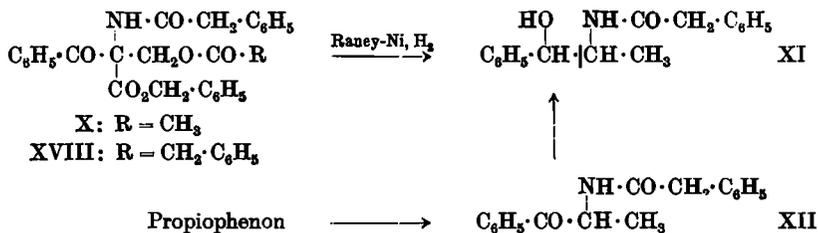
Die leichte Abspaltung des Formaldehyds scheint eine Eigenart der Amino-propan-ol-one vom Typ der Verbindung I zu sein, denn sowohl der Austausch der Phenacetaminogruppe gegen die Benzoylaminogruppe (VI) oder Acetaminogruppe wie der Ersatz des 1-Phenylrestes gegen den 1-Methylrest (VIII) verhinderten die Formaldehyd-Abspaltung bei der Hydrierung nicht.

Es wurden so erhalten: 1-Benzoylamino-2-oxy-2-phenyl-äthan (VII) (Schmp. 147°), 1-Acetamino-2-oxy-2-phenyl-äthan (Schmp. 124°) und 1-Phenacetamino-2-oxy-propan (IX) (Schmp. 79°).



B. Nachdem bei den bisherigen Hydrierungsversuchen in weitem Maße eine Abspaltung der Methylolgruppe des Ausgangsmaterials als Formaldehyd eingetreten war, war es notwendig, nunmehr das Verhalten der Ausgangssubstanz (I) nach Acylierung der Methylolgruppe bei der katalytischen Hydrierung zu untersuchen.

1. Zuerst wurde hierzu der α -Benzoyl-*O*-acetyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (X) verwandt. Es zeigte sich dabei sofort, daß bei der Hydrierung in der Schüttelente Essigsäure gebildet wird. Sie kann nur durch Abspaltung des Acetoxysterestes entstanden sein. Die titrimetrische Bestimmung der Essigsäure wies auf eine 90-proz. Abspaltung hin. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches führte zu zwei Verbindungen mit den Schmp. a) 122° und b) 98°.



Da sie in ihrer Bruttozusammensetzung völlig übereinstimmen, müssen sie die zu erwartenden *threo*- und *erythro*-Diastereomeren sein. Die Analyse spricht eindeutig für das Vorliegen des 2-Phenacetamino-1-oxy-1-phenyl-propans (XI). Das heißt, daß bei der Hydrierung eine Spaltung auch der Essigsäureester-Bindung eingetreten ist, völlig analog der hydrierenden Spaltung der Benzylester-Bindung im gleichen Molekül. Damit liegt hier ein Beispiel vor, daß auch ein anderer Ester als der Benzylester unter Umständen der Hydrogenolyse zugänglich ist.

Zum Konstitutionsbeweis wurde auch die Synthese der Substanz XI, die ja das *N*-phenacetylierte Norephedrin darstellt, durchgeführt, und zwar ausgehend vom Propiophenon über dessen Nitroverbindung und das Amino-derivat XII. Der Misch-Schmp. des *N*-Phenacetyl-norephedrins (Schmp.

119⁰) mit der Substanz XI (Schmp. 122⁰) zeigt keine Depression. Da in diesem aus dem Propiophenon erhaltenen *N*-Phenacetyl-norephedrin die reguläre oder *erythro*-Form vorliegt, stellt das hochschmelzende Isomere der Substanz XI ebenfalls diese Form dar. Die tiefschmelzende (Schmp. 98⁰) muß demnach die *pseudo*- oder *threo*-Form sein.

2. Ein auffallendes Ergebnis wurde nun erzielt, als der *α,O*-Dibenzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (XIII) katalytisch hydriert wurde. Es wurden dabei ebenfalls wieder 3 Moll. Wasserstoff aufgenommen, und es trat selbstverständlich auch wieder die Decarboxylierung ein. Aus dem Reaktionsgemisch konnte ebenfalls wieder eine Carbonsäure isoliert werden, jedoch nicht – wie in Analogie zu dem vorhergehenden Versuch erwartet – Benzoesäure, sondern Phenyllessigsäure. Es ist also auffälligerweise der mit der Aminogruppe verbundene Säurerest abgespalten worden und nicht der mit der endständigen Oxygruppe veresterte.

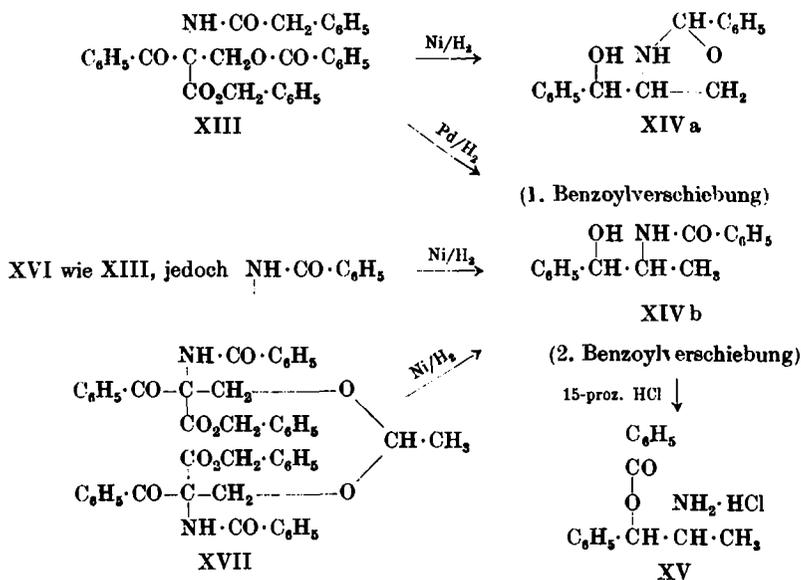
Trotz dieses Befundes enthielt jedoch das Endprodukt keine freie Aminogruppe. Da entsprechend der Bruttozusammensetzung der Substanz mit $C_{16}H_{17}O_2N$ der Benzoylrest noch im Molekül verblieben war, mußte bei der Hydrierung eine Wanderung des Benzoylrestes von der endständigen Oxygruppe an die Aminogruppe eingetreten sein. Da eine weitere Hydrierung der Substanz nicht mehr möglich war und die Acetylierung die Existenz noch einer freien Oxygruppe bewies, gab es nur noch zwei Möglichkeiten für die Konstitution des neuen Produktes: Entweder ist ein Oxazolidinderivat, und zwar 2-Phenyl-4-[*α*-oxy-benzyl]-oxazolidin (XIVa), gebildet worden, oder es ist wie in dem vorhergehenden Versuch B, 1. unter Bildung von *N*-benzoyliertem Norephedrin (2-Benzoylamino-1-oxy-1-phenyl-propan) (XIV b) die endständige veresterte Methylolgruppe in eine Methylgruppe umgewandelt worden. Um diese Frage zu entscheiden, wurde zuerst die Hydrolyse mit Salzsäure versucht. Nachdem verdünnte Salzsäure wirkungslos war, gelang die Verseifung mit 15–20-proz. Salzsäure. Es wurde dabei ein Amin-hydrochlorid erhalten, bemerkenswerterweise aber weder Benzaldehyd noch Benzoesäure. Damit schied die Annahme einer Oxazolidinstruktur aus, denn das angenommene Oxazolidin hätte auf jeden Fall bei der Hydrolyse Benzaldehyd liefern müssen. Die Tatsache, daß bei der Bildung des Amin-hydrochlorids keine Benzoesäure erhalten wird, deutete auf das Vorliegen eines *N*-Benzoyl-norephedrins (XIVb), bei dem schon von S. Kanao³⁾ gezeigt worden ist, daß bei der Hydrolyse mit Salzsäure der Benzoylrest nicht abgespalten wird, sondern an die Oxygruppe wandert, eine Erscheinung, die als Acyl-Wanderung auch beim acylierten Phenylserin, Nitrophenylserin und Chloramphenicol beobachtet wird.

Zum Beweis, daß in unserem Hydrierungsprodukt tatsächlich das *N*-Benzoyl-norephedrin (XIV b) vorliegt, wurde regul. (= *erythro*) Norephedrin benzoyliert. Beide Verbindungen erwiesen sich nun sowohl im Schmelzpunkt als auch im Infrarot-Diagramm als identisch.

³⁾ C. 1929 I, 747; J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 48, 145 [1928]; vergl. auch L. H. Welsh, J. Amer. chem. Soc. 71, 3500 [1949].

Damit ist klargestellt, daß bei der katalytischen Hydrierung des α , O -Dibenzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylesters in der Tat eine Wanderung des Benzoylrestes von der endständigen Methylolgruppe an die Aminogruppe unter Verdrängung des dort gebundenen Phenacetylrestes eintritt und daß die endständige Methylolgruppe eine besondere Tendenz hat, bei Reduktion in die Methylgruppe überzugehen. Daß die oben beschriebene HCl-Hydrolyse unter einer zweiten Verschiebung der Benzoylgruppe von der Aminogruppe zur 1-Oxygruppe (XV) tatsächlich vor sich geht, konnte ebenfalls im Vergleich mit *N*-Benzoyl-norephedrin bewiesen werden, das auf dem auf S. 902 skizzierten Wege hergestellt worden war. Damit ist bei unseren Umsetzungen die Benzoylgruppe unter ganz verschiedenen Bedingungen zweimal verlagert worden, und es soll die bei der Hydrierung erfolgte Wanderung der Benzoylgruppe von der endständigen Oxygruppe zur Aminogruppe als 1. Benzoylverschiebung, die durch HCl-Hydrolyse erzielte von der Aminogruppe zur 1-Oxygruppe als 2. Benzoylverschiebung bezeichnet werden. Die zweite Benzoylverschiebung mit Alkali rückläufig zu machen, ist nicht gelungen. Wohl aber gelang uns die Abspaltung der Benzoesäure durch Alkalibehandlung, nachdem wir vorher die Aminogruppe mit *p*-Chlorbenzoylchlorid acyliert hatten. Die freie Aminogruppe ist also ausschlaggebend für die Nichtverseifbarkeit der Benzoyloxygruppe mittels Alkalien⁴).

Im Hinblick auf diese Ergebnisse war es nun nötig, festzustellen, ob die Bildung des *N*-Benzoyl-norephedrins bei geschützter endständiger Oxygruppe

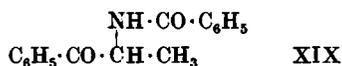


⁴) Vergl. hierzu auch G. Fodor, J. Kiss u. J. Sallay, C. 1952, 4459; Nature [London] 167, 690 [1951]; G. Fodor, J. Kiss u. M. Szekerke, C. 1951 II, 3155; J. org. Chemistry 15, 227 [1950].

eine allgemeine Reaktion bei der Hydrierung ist. Tatsächlich führt die katalytische Hydrierung, sowohl beim α -*O,N*-Tribenzoyl-serin-benzylester (XVI) wie auch beim Acetaldehydacetal des α ,*N*-Dibenzoyl-serin-benzylesters (XVII), zum *N*-Benzoyl-norephedrin (XIVb). Im letzteren Falle wird also sogar eine Acetalbindung hydrierend gespalten, was wiederum die große Tendenz zur Bildung der endständigen Methylgruppe beweist. Bei Hydrierung von α -Benzoyl-*O,N*-bis-phenacetyl-serin-benzylester (XVIII) (S. 902) schließlich wurde wieder das *erythro-N*-Phenacetyl-norephedrin (XI) erhalten.

Damit ist bewiesen, daß auch der Schutz der endständigen Oxygruppe des Serin-benzylesters (I), sowohl in Form von Estern wie des Acetals, die Hydrierung derselben zur Methylgruppe nicht verhindern kann. Gleichzeitig ist festgestellt, daß die Bildung des *erythro-N*-Benzoyl-norephedrins (XIVb) so begünstigt ist, daß selbst eine Verschiebung des Benzoylrestes von der endständigen Oxy- zur Aminogruppe unter Verdrängung des dort befindlichen Acylsubstituenten eintritt.

C. Um einen genaueren Einblick in den Mechanismus dieser Umsetzungen zu erhalten, wurden weitere Variationen bei den Hydrierungsversuchen vorgenommen. Der Ersatz des Raney-Nickels durch Palladiummohr war ohne Einfluß auf die Ergebnisse, ebenso auch der Wechsel der Lösungsmittel von Alkoholen über Äthyl- und Butylacetat zum Benzol. Anders verhielt es sich jedoch mit der Variation der Wasserstoffmengen: Für die Hydrierung des α ,*O*-Dibenzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylesters (XIII) zum *erythro-N*-Benzoyl-norephedrin werden, wie schon gesagt, 3 Moll. Wasserstoff benötigt. Der Versuch unter Verwendung von 2 Moll. Wasserstoff führte nun wie erwartet zum 2-Benzoylamino-1-phenyl-propanon-(1) (XIX). Dabei werden also nur zwei Stufen im Hydrierungsprozeß zurückgelegt: 1. die hydrierende Spaltung des Benzylester-Restes und 2. die Ausbildung der endständigen Methylgruppe.



Die Ketogruppe wird nicht mehr in die Hydrierung einbezogen. Die Erwartung, daß bei der Verwendung von nur 1 Mol. Wasserstoff lediglich die Spaltung des Benzylester-Restes eintreten würde, hat sich jedoch nicht bestätigt. Der Versuch hatte das bemerkenswerte Resultat, daß die eine Hälfte der eingesetzten Substanz XIII die Stufen 1. und 2. der Hydrierung bis zum Keton XIX durchschritt, und daß die andere Hälfte des Ausgangsmaterials überhaupt nicht umgesetzt wurde.

Wie S. 901 festgestellt, kommt die Reduktion des α -Benzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylesters (I) bei Zusatz von Ameisensäure zum Reaktionsgemisch nach Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff mit der Bildung des Ketons V zum Stillstand. Die Wiederholung der eben genannten Reduktion von Substanz XIII mit 1 Mol. Wasserstoff – aber unter Zusatz eines Überschusses an Ameisensäure – führte ebenfalls wieder zum Keton XIX. Auffälligerweise aber wurde diesmal die Gesamtmenge der eingesetzten Substanz in das Keton XIX über-

geführt. Dies deutete darauf hin, daß die Ameisensäure selbst sich an der Hydrierung beteiligt hat. Eine neue Hydrierung, nunmehr mit äquimolekularen Mengen Serin-benzylester XIII, Wasserstoff und Ameisensäure mit Raney-Nickel in Methanol, führte auch tatsächlich fast quantitativ zu dem Keton XIX, genau so, als wenn mit 2 Moll. Wasserstoff hydriert worden wäre. Damit ist das Eingreifen der Ameisensäure in den Reduktionsprozeß bewiesen. Nachdem noch festgestellt worden war, daß mit Ameisensäure und Raney-Nickel allein – ohne Wasserstoff – bei Substanz XIII keinerlei Reduktion eintritt, ist klargestellt, daß die Ameisensäure lediglich die Reduktion der Methylolgruppe zur Methylgruppe vollziehen kann, und auch nur dann, wenn diese durch Abspaltung eines Acylrestes in Form eines Radikals vorliegt, denn der hydrierende Eingriff der Ameisensäure wird nur bei geschützter (veresterter) Methylolgruppe beobachtet.

Zusammenfassend kann zu dem Mechanismus der untersuchten Hydrierungsprozesse gesagt werden: a) Die Hydrierung des α -Benzoyl-*N*-phenacetylserin-benzylesters (I) – ohne Schutz der Methylolgruppe – führt neben *threo*-2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diol-(1.3) (II) (ca. 20 %) in der Hauptsache unter Abspaltung von Formaldehyd zum 1-Phenacetamino-2-oxy-2-phenyl-äthan (IV), daneben auch zu ω -Phenacetamino-acetophenon (III). Bei Anwesenheit von Ameisensäure wird in überwiegender Menge 2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-ol-(3)-on-(1) (V) gebildet. Die weitere katalytische Hydrierung des letzteren Produktes ohne Ameisensäure führt im wesentlichen zur *erythro*-Form des Diols II. Die Bildung der *threo*-Form hängt also eng mit der spontanen Decarboxylierung des intermediären freien Serins zusammen.

b) Ist die endständige Methylolgruppe geschützt (verestert oder acetalisiert), dann wird sie niemals als Formaldehyd abgespalten, immer jedoch zur Methylgruppe hydriert. Bei Anwesenheit von Ameisensäure verläuft die Hydrierung nur bis zum 2-Acyldamino-1-phenyl-propanon-(1), wobei die Ameisensäure selbst die Reduktion der Methylolgruppe bzw. des intermediär anzunehmenden Radikals $-\text{CH}_2\text{O}$ zur Methylgruppe übernehmen kann. Ist eine derartige Radikalbildung nicht möglich, liegt die Methylolgruppe also ungeschützt vor, dann hat die Ameisensäure nicht die Fähigkeit, reduzierend einzugreifen.

c) Ist die endständige Methylolgruppe des Ausgangsmaterials mit Benzoesäure verestert, so tritt die beschriebene 1-Benzoylwanderung zur Aminogruppe ein. Welche Acyl-Substituenten außer der Phenacetylgruppe von der Aminogruppe dabei verdrängt werden, wäre noch zu untersuchen. Ebenso wäre es interessant, mit ^{14}C -markierter Benzoesäure festzustellen, welcher der beiden Benzoylreste bei der Benzoyl-Verschiebung aus der *O,N*-Dibenzoyl-Verbindung (XVI) als Benzoesäure anfällt. Schließlich ist auch der eigentliche Mechanismus der hydrierenden Benzoylverschiebung noch ungeklärt.

Den Herren W. Scheurich und J. König sei für wertvolle und gewissenhafte Mitarbeit bei den Untersuchungen auf das beste gedankt.

Beschreibung der Versuche

ω -Phenacetamino-acetophenon (III): 20 g α -Benzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (I) werden in 125 ccm Methanol gelöst, mit einer Lösung von 5 g Natriumacetat in 5 ccm Wasser versetzt und nach Zugabe von 1.5 g Palladiummohr hydriert*). Die ersten 800 ccm Wasserstoff werden rasch, die folgenden 300 ccm langsamer aufgenommen. Man filtriert dann vom Katalysator ab und verdampft das Methanol i. Vak.; der hinterbleibende sirupöse Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Wasser. Er wird aus Essigester und anschließend aus Butylacetat umkristallisiert; Schmp. 103 bis 104°.

$C_{16}H_{15}O_2N$ (253.3) Ber. C 75.86 H 5.97 N 5.53
Gef. C 75.66, 75.95 H 6.03, 6.29 N 5.47, 5.45

2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diol-(1.3) (II) und 1-Phenacetamino-2-oxy-2-phenyl-äthan (IV): 20.8 g α -Benzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (I), in 250 ccm Methanol unter Zusatz von 5 g Natriumacetat in 15 ccm Wasser gelöst, nehmen in Gegenwart von 4 g Palladiummohr innerhalb von 5 Stdn. 1730 ccm Wasserstoff auf. Nach Abtrennen des Katalysators wird i. Vak. eingengt. Der resultierende Sirup wird mit Wasser verrieben, wobei er sich fast völlig löst. Aus der wäßr. Lösung kristallisieren beim Anreiben nach einiger Zeit 9.7 g einer farblosen Substanz aus, die aus Essigester, dann auch Butylacetat und hierauf aus Dioxan-Petroläther-Methylenchlorid-Gemisch umkristallisiert wird. Es resultieren dabei 2.5 g *DL-threo*-2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diol-(1.3) (II) (Schmp. 136°). (Die Konstitution wurde durch Überführung in *racem. threo*-Chloramphenicol, Schmp. 152°, bewiesen.) – Aus dem wäßr. Filtrat kristallisieren 0.5 g *DL-erythro*-2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diol-(1.3) (II) aus, das, aus Dioxan umkristallisiert, den Schmp. 186° hat.

$C_{17}H_{19}O_3N$ (285.3) Ber. C 71.55 H 6.67 N 4.91
Gef. C 71.59, 71.40 H 7.00, 6.77 N 4.91, 4.84

Aus den Mutterlaugen wird das 1-Phenacetamino-2-oxy-2-phenyl-äthan (IV) isoliert, das nach 2maligem Umkristallisieren aus Butylacetat und Essigester bei 90° schmilzt.

$C_{16}H_{17}O_2N$ (255.3) Ber. C 75.25 H 6.66 N 5.49
C 75.35, 75.17 H 7.10, 6.85 N 5.73, 5.82

2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-ol-(3)-on-(1) (V): 10 g α -Benzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (I) werden in 250 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von 10 ccm 85-proz. Ameisensäure und 2 g Raney-Nickel hydriert. Unter rascher Decarboxylierung wird genau 1 Mol. Wasserstoff (480 ccm) aufgenommen. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird das Lösungsmittel i. Vak. völlig abgedampft und der Rückstand anschließend mit Essigsäure-äthylester aufgenommen. Die Essigesterlösung wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und wieder i. Vak. eingengt. Ausb. 6 g eines farblosen Harzes (90% d.Th.). Aus Benzol umkristallisiert, Schmp. 100°.

$C_{17}H_{17}O_3N$ (283.3) Ber. N 4.95 Gef. N 5.19, 5.25

DL-erythro-2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diol-(1.3) und *DL-threo*-2-Phenacetamino-1-phenyl-propan-diol-(1.3) (II): Eine Lösung von 6 g des vorher erhaltenen Harzes in 250 ccm Methanol nimmt in Gegenwart von 2 g Raney-Nickel genau 1 Mol. Wasserstoff auf (410 ccm). Aufarbeitung wie oben. Nach Umkristallisieren aus Essigsäure-äthylester werden 6 g krist. *erythro*-Derivat vom Schmp. 184° erhalten. Zur Analyse wird aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{17}H_{19}O_3N$ (285.3) Ber. C 71.55 H 6.67 N 4.91
Gef. C 71.27, 71.50, H 6.81, 6.98, N 4.66, 4.84

*) Alle Hydrierungen erfolgten in der Schüttelente.

Bei anderen Versuchen entstand in der Hauptsache das *threo*-Derivat vom Schmp. 132°.

Gef. C 71.55, 71.52 H 6.79, 6.75 N 5.08, 4.90

1-Benzoylamino-2-oxy-2-phenyl-äthan (VII): 5 g α ,*N*-Dibenzoyl-serin-benzylester (VI) nehmen, in 200 ccm Methanol gelöst, nach Zusatz von 2 g Raney-Nickel 530 ccm Wasserstoff (95% d.Th.) auf. Aufarbeitung wie oben. Das aus dem Methanol zurückbleibende Produkt wird aus Essigsäure-äthylester umkristallisiert. Rhomben vom Schmp. 147°; Ausb. 3 g.

C₁₅H₁₅O₂N (241.3) Ber. C 74.66 H 6.23 N 5.82

Gef. C 74.98 H 6.36, 6.55 N 6.06, 5.91

1-Acetamino-2-oxy-2-phenyl-äthan: 12 g α -Benzoyl-*N*-acetyl-serin-benzylester nehmen, in 200 ccm Methanol gelöst, nach Zusatz von 4 g Natriumacetat und 200 mg Palladiummohr in 5 Stdn. 1300 ccm Wasserstoff (theoret. 1580 ccm) auf. Aufarbeitung wie oben. Das aus dem Methanol anfallende Harz geht beim Verreiben mit Wasser fast völlig in Lösung. Nach 2 Tagen fällt aus der wäßrigen Lösung ein Kristallisat aus. Aus Essigsäure-äthylester und anschließend aus Butylacetat kristallisiert das 1-Acetamino-2-oxy-2-phenyl-äthan aus; Schmp. 124°⁵⁾.

C₁₀H₁₃O₂N (179.2) Ber. C 67.02 H 7.29 N 7.81 Gef. C 66.86 H 7.29 N 7.47

1-Phenacetamino-2-oxy-propan (IX), *threo*- und *erythro*-Derivat: 22.5 g α -Acetyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (VIII) nehmen, in 500 ccm Methanol gelöst, nach Zusatz von 15 g Raney-Nickel 82% der theoret. Menge Wasserstoff auf. Die übliche Aufarbeitung und schließliche Umkristallisation aus Wasser liefert ein Produkt vom Schmp. 79°.

C₁₁H₁₅O₂N (193.2) Ber. C 68.40 H 7.80 N 7.25 O 16.60

Gef. C 68.80 H 7.06 N 6.85 O 17.38

α -Benzoyl-*O*-acetyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (X): 40 g α -Benzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester werden mit 200 ccm Acetanhydrid und 20 ccm Acetylchlorid bei 60–70° gerührt. Die Substanz geht nach einigen Minuten in Lösung. Diese wird nach 30 Min. in 500 ccm Wasser gegossen, in dem das erst ölige Reaktionsprodukt nach einiger Zeit zu einer festen Masse erstarrt. Sie wird nach Abfiltrieren mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 107°.

C₂₇H₂₅O₆N (459.5) Ber. N 3.05 O 20.85 Gef. N 3.29 O 20.93, 20.73

2-Phenacetamino-1-oxy-1-phenyl-propan = *threo*- und *erythro*-*N*-Phenacetyl-norephedrin (XI): 20.5 g α -Benzoyl-*O*-acetyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (X) werden in 350 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 5 g feuchtem Raney-Nickel bei 20° hydriert. Nach Abtrennen vom Katalysator wird in einem aliquoten Teil der Lösung die Essigsäure durch Titration mit $n/10$ NaOH (Methylorange) bestimmt. Es werden für die Gesamtlösung 2.3 g Essigsäure (90% d.Th.) gefunden. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt. Ausb. 12.5 g Kristalle vom Schmp. 116 bis 118°. Durch fraktionierte Kristallisation mittels Essigesters werden zwei Kristallformen erhalten:

a) kurze spitze Nadeln vom Schmp. 122° und

b) perlmutterglänzende Blättchen vom Schmp. 98°. Misch-Schmp. ist 83°. Die höherschmelzende Form (Schmp. 122°) stellt die reguläre oder *erythro*-Form dar, die niedriger-schmelzende (Schmp. 98°) die *pseudo*- oder *threo*-Form, wie der Vergleich mit regulärem Nor-phenacetyl-ephedrin (Schmp. 120°) zeigt.

a) C₁₇H₁₉O₂N (269.3) Schmp. 122° Ber. C 75.81 H 7.11 N 5.21

Gef. C 75.76 H 6.05 N 5.02

b) C₁₇H₁₉O₂N (269.3) Schmp. 98° Gef. C 75.86 H 7.09 N 5.22

α ,*O*-Dibenzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (XIII): 20 g α -Benzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (I) werden mit 25 g Benzoylchlorid und 15 g Benzol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 2¹/₂ Stdn. wird das Reaktionsgemisch

⁵⁾ Vergl. A. Pictet u. A. Gams, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 2389 [1910]; F. Wolfheim, ebenda 47, 1443 [1914].

in 500 ccm Wasser gegossen und die Mischung solange gerührt, bis das überschüss. Benzoylchlorid hydrolysiert ist. Durch Zugabe von Natronlauge wird die entstandene Benzoesäure gelöst. Hierauf wird das zurückbleibende dekantierte Harz mit heißem Methanol aufgenommen und mit Tierkohle gereinigt. Nach dem Abkühlen der methanol. Lösung kristallisiert die *O*-Benzoyl-Verbindung aus. Ausb. 18.5 g (75% d.Th.); Schmp. 120°.

$C_{32}H_{27}O_6N$ (521.5) Ber. C 73.69 H 5.19 N 2.69 Gef. C 73.58 H 5.17 N 2.50

erythro-2-Benzoylamino-1-oxy-1-phenyl-propan = *erythro* (reg.)-*N*-Benzoyl-norephedrin (XIVb): 6.5 g α ,*O*-Dibenzoyl-*N*-phenacetyl-serin-benzylester (XIII) nehmen, in 200 ccm Methanol gelöst, nach Zugabe von 2 g Palladiummohr oder Raney-Nickel bei Raumtemperatur in etwa 4 Stdn. 770 ccm Wasserstoff (92% d.Th., ber. auf 3 Moll.) auf. Das entstehende Kohlendioxyd wird von Zeit zu Zeit mit Wasserstoff aus der Apparatur herausgespült. Nach dem Abtrennen vom Katalysator wird i. Vak. eingeeengt. Es hinterbleiben 5.2 g Harz, das in Essigester aufgenommen wird. Diese Lösung wird dreimal mit *n* Na₂CO₃ ausgeschüttelt.

a) Die erhaltene Natriumcarbonatlösung wird angesäuert und mit Essigester extrahiert. Beim Einengen des Extraktes und Umkristallisieren des Rückstandes bleiben 1.7 g Phenyllessigsäure vom Schmp. 77° (95% d.Th.).

b) Die mit Natriumcarbonatlösung ausgezogene Essigesterlösung wird nach Waschen mit Wasser i. Vak. eingeeengt. Es werden 2.6 g *erythro*-*N*-Benzoyl-norephedrin (XIVb) als Kristalliat erhalten. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Essigester schmilzt es zuerst bei 136°–138°. Die Schmelze erstarrt jedoch wieder, und die Substanz zeigt den neuen Schmp. 147°–148°. Sie ist also dimorph. Die Infrarot-Diagramme beider Formen sind identisch, also liegen nur Unterschiede im Kristallgitter vor.

$C_{16}H_{17}O_2N$ (255.3) Ber. C 75.25 H 6.66 N 5.50
Gef. C 75.24, 75.13 H 6.69, 6.66 N 5.84, 5.59

erythro-2-Benzoylamino-1-acetoxy-1-phenyl-propan = *erythro*-*O*-Acetyl-*N*-benzoyl-norephedrin: Von Substanz XIVb werden 18 g in 50 ccm Pyridin gelöst und nach Zugabe von 20 g Acetanhydrid 12 Stdn. bei 20° stehengelassen. Das Gemisch wird dann in 500 ccm Wasser gegossen. Das dabei ausgeschiedene Harz erstarrt nach 24 Stdn.; es wird abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 20 g farblose Kristalle. Hierauf wird zweimal aus Essigsäure-äthylester umkristallisiert: Feine lange Nadeln vom Schmp. 140°. Sie zeigen mit dem Ausgangsmaterial (Schmp. 147°) den Misch-Schmp. 110°.

$C_{18}H_{19}O_5N$ (297.3) Ber. C 72.70 H 6.44 N 4.72 Gef. C 72.70 H 6.34 N 4.78

erythro-*O*-Benzoyl-norephedrin-hydrochlorid (XV): 10 g *erythro*-*N*-Benzoyl-norephedrin (XIVb) werden in 25 ccm konz. Salzsäure und 25 ccm Wasser aufgeschlämmt und unter Rückfluß erhitzt. Nach 20 Min. ist alles gelöst, und nach weiteren 10 Min. etwa erstarrt der ganze Kolbeninhalt zu einer weißen Masse. Nun wird soviel Wasser zugefügt, bis alles in Lösung gegangen ist. Die saure Lösung wird durch Ausschütteln mit Essigester gereinigt und dann i. Vak. völlig eingeeengt. Es bleiben 10 g des Hydrochlorids XV. Die Substanz schmilzt etwa bei 250° und sublimiert dann:

$C_{16}H_{17}O_2N \cdot HCl$ (291.8) Ber. C 65.85 H 6.18 N 4.85 Cl 12.15
Gef. C 66.48, 66.57 H 6.35, 6.18 N 4.49, 4.97 Cl 11.78

erythro-*O*-Benzoyl-norephedrin (entspr. XV): 4 g Hydrochlorid XV werden in 25 ccm 20-proz. Kaliumcarbonatlösung eingetragen. Nach Beendigung der Kohlendioxyd-Entwicklung wird die Lösung mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und mehrmals mit Essigsäure-äthylester ausgezogen. Die vereinigten Esterauszüge werden mit Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die nach Einengen der Essigesterlösung erhaltene Aminobase wird aus Kohlenstofftetraohlorid umkristallisiert; Schmp. 110°.

$C_{16}H_{17}O_2N$ (255.3) Ber. C 75.25 H 6.71 N 5.50
Gef. C 74.92, 74.79 H 6.77, 6.72 N 5.52, 5.22

erythro-O,N-Dibenzoyl-norephedrin: In 10 ccm Aceton werden 5.5 g der oben erhaltenen Aminbase (entspr. XV) gelöst. Dann werden nach Zusatz von 6 g Benzoylchlorid unter Kühlung 30 ccm 2 *n* NaOH zugetropft. Nun wird unter Kühlung auf 0° 15 Min. kräftig gerührt. Nach Zugabe von 50 ccm Wasser fällt die Benzamidoverbindung aus. 11.5 g Rohprodukt; aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 169°.

$C_{23}H_{21}O_3N$ (359.4) Ber. C 77.03 H 5.86 N 3.91 Gef. C 76.75 H 5.81 N 3.82

α,O,N -Tribenzoyl-serin-benzylester (XVI): 80 g α,N -Dibenzoyl-serin-benzylester (VI) werden in 100 ccm Methylenchlorid und 30 ccm Pyridin gelöst. Dann werden 30 g Benzoylchlorid langsam zugetropft. Starke Erwärmung. Anschließend wird noch 30 Min. auf 70° erhitzt und dann über Wasser und Methylenchlorid aufgearbeitet. Ausb. 105 g Harz, das nach 2 Tagen in derben Prismen kristallisiert. Aus Essigsäure-äthylester umkristallisiert, Schmp. 92°.

$C_{31}H_{25}O_6N$ (507.5) Ber. C 73.36 H 4.93 N 2.76 Gef. C 73.21 H 5.19 N 2.71

Die Reduktion von XVI mit Raney-Nickel in der vorher beschriebenen Weise führt wiederum zu dem *N*-Benzoyl-norephedrin (XIVb), und zwar in einer Ausb. von 98% d. Theorie.

Acetaldehydacetal des α,N -Dibenzoyl-serin-benzylesters (XVII): 15 g von Verbindung VI werden in 100 ccm absolut wasserfreiem Chloroform gelöst. Dann werden 10 g frisch dest. Acetaldehyd und 15 g fein pulverisiertes Calciumchlorid zugegeben. Hierauf wird bei 20° Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Es tritt Erwärmung auf etwa 35° ein; bei dieser Temperatur wird das Reaktionsgemisch dann 30 Min. gerührt. Nach Aufnehmen der Reaktionslösung mit Wasser wird neutral gewaschen und die hinterbleibende Chloroformlösung i. Vak. eingengt. Das resultierende glasige Harz wird mit wenig Methanol heiß aufgenommen und mit Kohle gereinigt. Beim Abkühlen der Lösung kristallisiert das Acetal XVII in feinen Nadelbüscheln aus. Ausb. 8 g (50% d.Th.); Schmp. 164°.

$C_{50}H_{44}O_{10}N_2$ (832.9) Ber. C 72.10 H 5.31 N 3.37
Gef. C 72.02, 72.11 H 5.46, 5.61 N 3.38, 3.41

Die Reduktion des so erhaltenen Acetals XVII mit Raney-Nickel in der bei Substanz XIII beschriebenen Weise führt zu dem *erythro-N*-Benzoyl-norephedrin (XIVb) in einer Ausb. von 60% d. Theorie.

α -Benzoyl-*O,N*-bis-phenacetyl-serin-benzylester (XVIII): 10 g der Verbindung I werden in 100 ccm Benzol gelöst und mit 4.5 g Phenacetylchlorid versetzt. Es wird auf 70–80° erwärmt, wobei kräftige Chlorwasserstoff-Entwicklung eintritt. Man beläßt noch 30 Min. bei dieser Temperatur, kühlt dann ab und nimmt in 100 ccm Essigsäure-äthylester auf. Die Ester-Benzol-Lösung wird mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Es hinterbleiben 14 g Kristalliat. Nach Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 95°.

$C_{33}H_{29}O_6N$ (535.6) Ber. C 74.00 H 5.45 N 2.62 Gef. C 74.21 H 5.28 N 2.79

Überführung von α -Benzoyl-*O,N*-bis-phenacetyl-serin-benzylester (XVIII) in *N*-Phenacetyl-norephedrin (XI): 40 g der Verbindung XVIII nehmen, in 300 ccm Methanol gelöst, nach Zusatz von 5 g Raney-Nickel bei 20° innerhalb von 5 Stdn. 4700 ccm Wasserstoff (94% d.Th.) auf. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird das Methanol i. Vak. verdampft. Der erhaltene Rückstand wird mit Essigesteig aufgenommen, diese Lösung mit Natriumcarbonatlösung ausgezogen, mit Wasser gewaschen und wieder eingengt. Es werden so 20 g Rohprodukt erhalten, das aus Benzol umkristallisiert wird. Schmp. der reinen Substanz 119–120°; Misch-Schmp. mit *N*-Phenacetyl-norephedrin ohne Depression.

$C_{17}H_{19}O_3N$ (269.3) Ber. C 75.80 H 7.11 N 5.21 Gef. C 75.01 H 7.40 N 5.05

erythro-O-Benzoyl-*N*-[4-chlor-benzoyl]-norephedrin: 2.5 g *erythro-O*-Benzoyl-norephedrin (entspr. XV) werden in 10 ccm Aceton gelöst, mit 4 g 4-Chlor-benzoylchlorid und unter Kühlung tropfenweise mit 20 ccm 2 *n* NaOH versetzt. Nach 15 Min.

kräftigen Rührens werden 50 ccm Wasser zugefügt und das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt. Ausb. 2 g; aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 159°.

$C_{23}H_{20}O_3NCl$ (393.9) Ber. N 3.55 Cl 9.00 Gef. N 3.56 Cl 8.60

Alkalische Verseifung: Von der obigen Verbindung werden 1.2 g mit 20 ccm $2n$ NaOH und 10 ccm Methanol 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abfiltrieren vom Rückstand (*erythro-N*-[4-Chlor-benzoyl]-norephedrin) wird das Filtrat mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Nachdem von einer kleinen Menge Chlorbenzoesäure abgenutscht ist, wird die saure Lösung mit Essigester mehrmals ausgezogen. Beim Verdampfen der vereinigten Essigester-Auszüge hinterbleiben 0.4 g Benzoesäure vom Schmp. 121° (theoret. 0.37 g). Der Rückstand von *erythro-N*-[4-Chlor-benzoyl]-norephedrin schmilzt bei 160° und zeigt im Misch-Schmp. mit Material aus anders synthetisiertem Norephedrin keine Depression.

2-Benzoylamino-1-phenyl-propanon-(1) (XIX)

a) Hydrierung mit 2 Moll. Wasserstoff: 10 g α ,*O*-Dibenzoyl-*N*-phenacetylserin-benzylester (XIII) werden in Methanol mit Raney-Nickel hydriert. Nach Aufnahme von 860 ccm (2 Moll.) Wasserstoff wird der Versuch abgebrochen und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene 2-Benzoylamino-1-phenyl-propanon-(1) schmilzt bei 102–104° und zeigt im Misch-Schmp. mit dem auf anderem Wege hergestellten keine Depression.

b) Hydrierung mit 1 Mol. Wasserstoff: In einer 830 ccm fassenden Schüttelente werden 10 g der Verbindung XIII mit 400 ccm Methanol unter Zusatz von 2 g Raney-Nickel aufgenommen. Der restliche Raum von 430 ccm wird mit Wasserstoff (1 Mol.) gefüllt. Nach 3stdg. Schütteln ist der Wasserstoff verbraucht (es herrscht Unterdruck; das durch die spontane Decarboxylierung entstandene Kohlendioxyd bleibt größtenteils im Methanol gelöst). Das nichtumgesetzte Ausgangsprodukt wird mit dem Katalysator abfiltriert und von diesem mit Benzol abgetrennt (2.5 g). Das methanol. Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Essigester aufgenommen und dieser mit Natriumcarbonatlösung ausgezogen. Aus der Natriumcarbonatlösung werden nach Ansäuern mit Essigsäure 0.95 g Phenylessigsäure (Schmp. 72°) isoliert. (Beim Umsatz der Hälfte des Ausgangsmaterials hätten 1.3 g Phenylessigsäure anfallen müssen.) Die restliche Essigesterlösung wird eingedampft; der Rückstand wird aus Äthanol-Wasser kristallisiert. Es werden 4.00 g Keton XIX erhalten (Schmp. 101°) und 1.8 g Ausgangsmaterial (Schmp. 120°). Damit sind insgesamt 4.3 g Ausgangsmaterial wiedergewonnen worden.

c) Hydrierung mit 1 Mol. Wasserstoff + 1 Mol. Ameisensäure: In eine 750 ccm fassende Ente werden 7 g der Verbindung XIII mit 450 ccm Methanol unter Zusatz von 0.8 g Ameisensäure und 2 g Raney-Nickel aufgenommen. Der restliche Raum von 300 ccm wird mit Wasserstoff gefüllt (das Verhältnis Substanz XIII, zu Wasserstoff, zu Ameisensäure ist äquimolar). Nach 4stdg. Schütteln wird wie unter b) aufgearbeitet. Es werden 1.6 g Phenylessigsäure isoliert (theoret. 1.82 g). Daneben werden 3.3 g Keton XIX (95% d.Th.) erhalten.