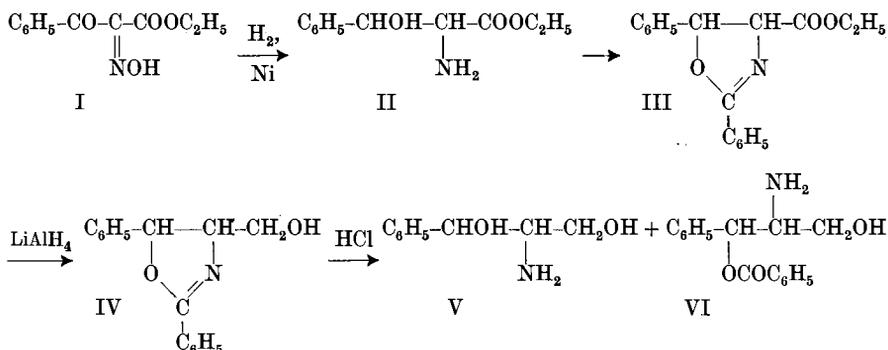


# 1. Eine neue Synthese von Allo-DL-3-phenyl-2-amino- propan-1,3-diol (Allo-DL-phenylserinol)

von M. Viscontini und E. Fuchs.

(I. XI. 52.)

Als Abschluss unserer beiden früheren Mitteilungen<sup>1)2)</sup> über Isonitroso-benzoylessigester berichten wir kurz über die Darstellung von Allo-DL-phenylserin und seine Umwandlung ins entsprechende Propandiol. Isonitroso-benzoylessigester (I) lässt sich leicht mit *Raney-Nickel* hydrieren. Der so erhaltene  $\alpha$ -Aminosäureester bildet ein in Äthanol unlösliches Hydrochlorid, wodurch seine Isolierung erleichtert wird. Allerdings erhielten wir, trotz mehrmaligem Umkristallisieren dieses Produktes bis zum konstanten, scharfen Smp. 163°, keine befriedigenden Analysenwerte für Phenylserin-äthylester-hydrochlorid. Die freie Base II, die bei 81–82° schmilzt, liefert jedoch mit HCl ein neues Hydrochlorid, Smp. 175°, dessen Analyse genau stimmt.



Während dieser Arbeit haben wir oft beobachtet, dass sehr viele Allo-DL-phenylserin-Derivate schlechte Analysenwerte liefern. So ergibt die freie Base II selbst zu niedrige und das Produkt VI zu hohe Kohlenstoff-Werte. Es ist fast unmöglich, diese Substanzen frei von Benzaldehyd zu erhalten, obwohl sie schön kristallisieren und einen scharfen Smp. zeigen. *Elphimoff-Felkin* et al.<sup>3)</sup> haben bereits das Phenylserin-äthylester-hydrochlorid durch Hydrierung von Isonitroso-benzoylessigester in Eisessig und HCl mit Platin als Katalysator erhalten. Auf diese Weise entsteht ein Gemisch von Threo- und Erythro-Derivaten, während sich unter unseren Versuchsbedingungen immer nur

<sup>1)</sup> M. Viscontini & K. Adank, *Helv.* **35**, 1342 (1952).

<sup>2)</sup> M. Viscontini, *Helv.* **35**, 1803 (1952).

<sup>3)</sup> I. Elphimoff-Felkin, H. Felkin, B. Tschoubar & Z. Welvert, *Bl.* **1952**, 252.

die Erythro-Form bildet, deren sterische Konfiguration wir durch Überführen in das schon bekannte Allo-DL-phenylserinol V bewiesen haben.

Die Reduktion des freien Esters II mit  $\text{LiAlH}_4$  liefert das Allo-DL-3-phenyl-2-amino-propan-1,3-diol (Allo-DL-phenylserinol) mit schlechten Ausbeuten, was auf Grund der Erfahrungen bei der Reduktion von  $\beta$ -Amino- $\alpha,\gamma$ -dicarbonyl-Verbindungen zu erwarten war<sup>1)</sup>. Die Reduktion verläuft mit besseren Ausbeuten, wenn man die  $\beta$ -Amino- und die  $\gamma$ -Hydroxyl-Gruppen mit Benzimidoäther in ein Oxazolin III überführt. Dieses Verfahren wurde von *Elphimoff-Felkin* et al.<sup>2)</sup> für den Threo-phenylserin-äthylester angegeben. Das so gebildete Erythro-*d,l*-2,5-diphenyl-4-oxymethyl-oxazolin IV kann mit Salzsäure zu Allo-DL-phenylserinol durch die Zwischenstufe eines o-Benzoyl-phenylserinols VI, das unter milden Bedingungen erfasst werden kann, hydrolysiert werden.

### Experimenteller Teil.

Reduktion des Isonitroso-benzoylessigesters mit *Raney*-Nickel. 28 g Isonitroso-benzoylessigester, gelöst in 100 cm<sup>3</sup> Äthanol und 2 cm<sup>3</sup> Eisessig, wurden bei Zimmertemperatur und Normaldruck mit 8 g *Raney*-Ni hydriert. Nach 20 Std. waren 80% der theoretischen Menge Wasserstoff aufgenommen. Die filtrierte Lösung hat man im Vakuum eingedampft und den Rückstand mit äthanolischem Chlorwasserstoff zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 19,5 g einer Substanz, die bei 163° schmolz. Nach mehreren Umkristallisationen aus äthanolischem Chlorwasserstoff erhöhte sich der Smp. nicht. Die Elementaranalyse ergab niedrigere Kohlenstoffwerte als für Phenylserin-äthylester-hydrochlorid zu erwarten war.

Allo-DL-phenylserin-äthylester (II). 20 g des Hydrochlorids vom Smp. 163° wurden in Wasser gelöst und vorsichtig bei 0° mit der berechneten, verdünnten Natronlauge neutralisiert. Der freie Ester fiel sofort aus: 12 g weisse Kristallblättchen. Smp. 81—82°. Ausbeute 71% d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 63,1	H 7,2	N 6,70%
(209)	Gef. „ 62,1	„ 7,1	„ 6,74%

Allo-DL-phenylserin-äthylester-hydrochlorid. Behandelt man den freien Ester mit warmer Salzsäure, so kristallisiert das Hydrochlorid beim Erkalten aus. Smp. 175°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NCl}$	Ber. C 53,77	H 6,52	Cl 14,46%
(245,5)	Gef. „ 53,9	„ 6,70	„ 14,4%

Reduktion des Esters mit  $\text{LiAlH}_4$ . 1 g (0,025 Mol)  $\text{LiAlH}_4$  wurde in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst; dazu wurde unter Rühren und Kühlen eine Suspension von 5 g (0,024 Mol) Ester II in 200 cm<sup>3</sup> Äther zugetropft. Reaktionsdauer: 1 Std. Das Gemisch wurde mit Essigester, dann mit sehr wenig Wasser zersetzt, der Niederschlag abgetrennt und mehrmals mit Äther gewaschen. Die vereinigten Ätherlösungen ergaben beim Eindampfen ein Öl, welches direkt acetyliert wurde (2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid, 3 cm<sup>3</sup> Pyridin, 100°). Bei der üblichen Aufarbeitung erhielten wir das Allo-triacetyl-DL-phenylserinol vom Smp. 115°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$	Ber. C 61,43	H 6,48	N 4,77%
(293)	Gef. „ 61,4	„ 6,6	„ 4,81%

Erythro-*d,l*-2,5-diphenyl-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (III). 5 g (0,024 Mol) Phenylserin-äthylester und 5,35 g (0,029 Mol) Benzimidoäther-hydrochlorid

<sup>1)</sup> *M. Viscontini*, loc. cit.

wurden innig vermischt und im Wasserbad langsam bis auf 100° erwärmt. Nach 20 Min. war die Reaktion beendet, das Gemisch wurde mit wenig Wasser behandelt und hierauf das unlösliche rohe Oxazolin abfiltriert. Nach Umkristallisation aus 80-proz. Äthanol erhielten wir 6,4 g Kristalle. Smp. 123°<sup>1)</sup>. Ausbeute 76%.

Erythro-*d,l*-2,5-diphenyl-4-oxymethyl-oxazolin (IV). 6,4 g (0,022 Mol) Oxazolin wurden in 100 cm<sup>3</sup> Äther aufgeschlämmt und unter Rühren und Kühlen zu einer Lösung von 1 g (0,025 Mol) LiAlH<sub>4</sub> in Äther langsam hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch hat man dann mit Essigester und Wasser zersetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen. Das Öl, das man nach dem Eindampfen der Ätherauszüge erhielt, destillierte bei 150–170°/0,04 mm und kristallisierte sofort. Umkristallisation aus Benzol-Petroläther. Smp. 148°.

C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 75,8	H 5,9	N 5,53%
(253)	Gef. „ 75,7	„ 5,9	„ 5,9%

Allo-O-benzoyl-DL-phenylserinol-hydrochlorid (VI). 0,6 g Oxymethyl-oxazolin wurden mit 10 cm<sup>3</sup> n. HCl 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Erkalten fielen Kristalle aus, die zur Entfernung der sie begleitenden Benzoesäure abgesaugt und mit Äther gewaschen wurden. Umkristallisation aus warmem Wasser. Smp. 179°.

C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> NCl	Ber. C 62,5	H 5,85	N 4,55%
(307,5)	Gef. „ 63,5	„ 5,67	„ 4,6%

Allo-DL-phenylserinol (V). Die obige Lösung, von welcher das O-Benzoyl-phenylserinol abfiltriert wurde, hat man im Vakuum eingedampft. Aus dem öligen Rückstand haben wir durch Behandlung mit Essigester und Essigsäure das schon in unserer letzten Mitteilung beschriebene kristalline Allo-phenylserinol-acetat erhalten<sup>2)</sup>. Durch Acetylierung wurde Allo-triacetyl-DL-phenylserinol vom Smp. 115° gewonnen.

### Zusammenfassung.

Es wird eine neue Synthese des Allo-DL-phenylserinol, ausgehend von Erythro-*d,l*-2,5-diphenyl-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester, beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 2. Die Basendissoziationskonstante des Isonicotinsäurehydrazids.

Metallionen und biologische Wirkung, 10. Mitteilung<sup>3)</sup>

von Silvio Fallab.

(12. XI. 52.)

Zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten der in wässriger Lösung aus Isonicotinsäurehydrazid und Cu<sup>++</sup> sich bildenden Komplexverbindung<sup>3)</sup><sup>4)</sup> benötigten wir die Basendissoziationskonstante des Isonicotinsäurehydrazid.

<sup>1)</sup> I. Elphimoff-Felkin et al., loc. cit.

<sup>2)</sup> M. Viscontini, Helv. **35**, 1803 (1952).

<sup>3)</sup> 9. Mitteilung S. Fallab & H. Erlenmeyer, Exp. **8**, 298 (1952).

<sup>4)</sup> S. a. E. Sorkin, W. Roth & H. Erlenmeyer, Helv. **35**, 1736 (1952).