

Zusammenfassung.

Im Zusammenhang mit weiteren Untersuchungen über die Isomerisierung von Δ^7 -9,11 α -Oxido-Steroiden (I) zu Δ^8 -11-Ketonen (II) wird die mit ausgezeichneter Ausbeute verlaufende Reduktion letzterer Verbindungen in der Ergosterin- und Androstanreihe zu 8,9-gesättigten 11-Keto- bzw. 11 α -Oxy-Steroiden mit natürlicher Konfiguration an den Ringverknüpfungsstellen C-8 und C-9 ausführlich beschrieben.

Neue Ergebnisse über die katalytische Hydrierung von Δ^7 -9,11 α -Oxido-Verbindungen (I), sowie die Reduktion von Δ^7 -11-keto-9 β -Steroiden (V) mit Lithium in flüssigem Ammoniak werden diskutiert.

Forschungslaboratorium der *CIBA-Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

83. Zur Frage der Konstitution des Allo-DL-3-phenylserins

von M. Viscontini und E. Fuchs.

(13. III. 53.)

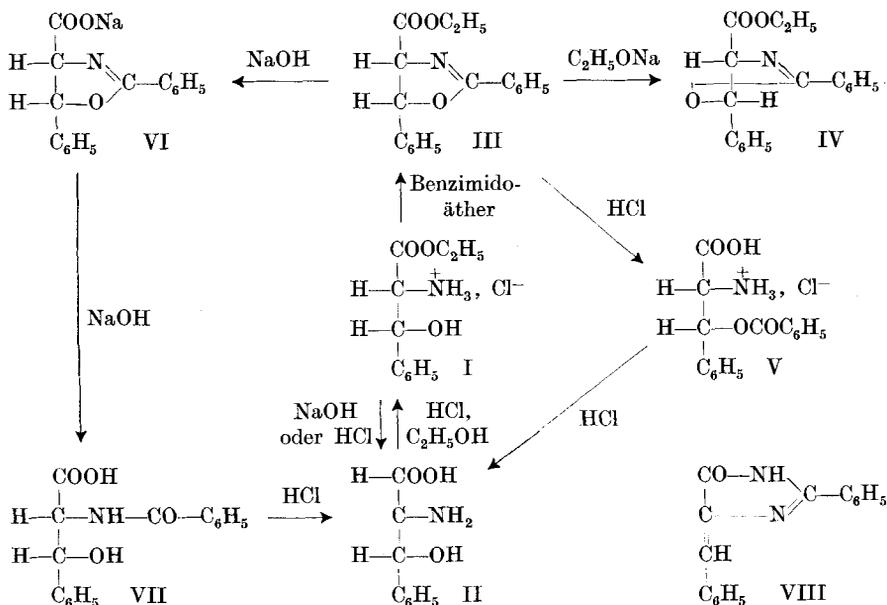
Im Jahre 1899 teilte *E. Erlenmeyer* mit, dass es ihm gelungen sei, nach der Umkristallisation des DL-3-Phenylserins, Smp. 196°, aus der Mutterlauge ein anderes DL-Phenylserin, Smp. 187–188°, zu isolieren¹⁾. Er schrieb dem neuen Produkt, allerdings ohne Beweis, die Konfiguration des Allo-DL-3-phenylserins zu. Die beiden Phenylserine zeigten im allgemeinen gleiche Eigenschaften, das Allo-DL-phenylserin war jedoch zweimal löslicher in Wasser als das DL-Phenylserin. Beide Verbindungen zersetzten sich teilweise unter Vakuum bei 100°, so dass das Trocknen und die Elementaranalysen einige Schwierigkeiten boten. Die Existenz des Allo-DL-phenylserins von *Erlenmeyer* ist seither immer bezweifelt worden, um so mehr, als ein durch alkalische Verseifung des Allo-DL-phenylserin-äthylesters hergestelltes Allo-DL-phenylserin von *Elphimoff-Felkin* et al.²⁾ beschrieben wurde, welches bei 260° schmolz. Zur gleichen Zeit hatten wir auch durch die Verseifung des Allo-DL-phenylserin-äthylesters (I) ein Phenylserin II mit dem Smp. 187–188° erhalten³⁾. Die Eigenschaften dieses Phenylserins sind identisch mit denjenigen, welche *Erlenmeyer*

1) A. 307, 70 (1899).

2) *I. Elphimoff-Felkin, H. Felkin, B. Tschoubar & Z. Welvert*, Bl. 1952, 252.

3) *M. Viscontini & E. Fuchs*, Helv. 36, 1 (1953).

für sein Allo-DL-phenylserin (Smp. 187–188°) beschrieben hat, aber nicht mit demjenigen des Produktes (Smp. 260°) von *Elphimoff-Felkin* et al. Damals konnten wir nicht entscheiden, welches das richtige Allo-DL-phenylserin war. Wir waren daher bestrebt, die sterische Konfiguration unseres Phenylserins eindeutig zu erklären. Da es quantitativ in das Allo-DL-phenylserin-äthylester-hydrochlorid (I) (Smp. 176°) umgewandelt werden kann, wird bewiesen, dass unser Produkt das Allo-DL-phenylserin ist. Es blieb als letzter wichtiger Schritt im Studium dieser Verbindung, sie in das DL-Phenylserin umzuwandeln. Dies geschieht ohne Schwierigkeit, indem man eine äthanolische Lösung von Erythro-*d,l*-2,5-diphenyl-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (III) fünf Minuten lang bei 0° mit einem Äquivalent Natriumäthylat behandelt. Das Erythro-oxazolin III wird unter diesen Umständen in das entsprechende Threo-oxazolin IV übergeführt, das man mit guter Ausbeute isolieren kann. Bei Behandlung des Oxazolins III mit HCl oder NaOH bleiben dagegen die asymmetrischen Zentren unverändert. In beiden Fällen konnten die Produkte V und VII, die unter milden Bedingungen entstehen, isoliert werden. Diese Befunde, die mit den früheren Beobachtungen von *D. F. Elliott*¹⁾ für die Threonine und die Allo-threonine in Einklang stehen, sind in folgendem Schema zusammengestellt:



Das Erythro-oxazolin III wird in reinerem Zustand gewonnen, wenn man es aus Allo-DL-phenylserin-ester-hydrochlorid und Benzi-

¹⁾ Soc. 1950, 62.

mido-äther nach der Methode von *Elphimoff-Felkin* et al.¹⁾ synthetisiert. Wenn man es aus Phenylserin-ester und Benzimido-äther-hydrochlorid nach unserer Methode²⁾ darstellt, ist es immer von einer kleinen Menge des gelben Imidazolons VIII begleitet, von dem man es, trotz mehrerer Umkristallisationen, nicht abtrennen kann. Dieses Imidazolon wurde nach der Behandlung des unreinen Oxazolins III mit Natriumäthylat isoliert, wie es im experimentellen Teil beschrieben wird.

Nach Ausführung dieser Arbeit wurde uns bekannt, dass das Allo-DL-phenylserin in zwei anderen Laboratorien erhalten wurde. *W. A. Bolhofer*³⁾ reduzierte das Benzoylessigester-2-phenylhydrazon mit Zink, Eisessig, Essigsäureanhydrid und erhielt den N-Acetyl-2-amino-benzoylessigester, welcher schon früher von *Carrara* et al.⁴⁾ und in unserem Laboratorium von *K. Adank*⁵⁾ beschrieben worden war. Nach der Reduktion dieses Produktes konnte der Autor den Allo-N-acetyl-DL-phenylserin-ester isolieren, der durch Hydrolyse zum Allo-DL-phenylserin (Smp. 199–200°) führt. Die Behandlung des Allo-N-acetyl-phenylserins mit Thionylchlorid liefert ein Threo-*d,l*-oxazolin, das nicht isoliert, jedoch direkt durch Hydrolyse in das DL-Phenylserin übergeführt wird. *W. S. Fones*⁶⁾ stellte das Allo-DL-phenylserin nach dem etwas geänderten Verfahren von *Erlenmeyer* dar (Ausbeute 3%), gibt aber keinen Schmelzpunkt an. Jedoch bleibt vorläufig unsere Methode zur Herstellung von Allo-DL-phenylserin die beste und die zuverlässigste.

Experimenteller Teil.

Vor Ausführung der Analysen wurden alle Substanzen bei Normaldruck und Zimmertemperatur in Gegenwart von P₂O₅ getrocknet.

Allo-DL-phenylserin (II) aus Allo-DL-phenylserin-äthylester-hydrochlorid (I): a) Verseifung mit HCl. 1,5 g Phenylserin-ester-hydrochlorid²⁾ wurden mit 10 cm³ n. HCl 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde zur Trockene verdampft. Der weisse Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst. Die so erhaltene Lösung mit NaOH neutralisiert und nochmals zur Trockene verdampft, hinterliess ein Gemisch von kristallisiertem NaCl und von amorphem Phenylserin. Das Natriumchlorid, das bedeutend löslicher als das Phenylserin ist, wurde mit wenig Wasser entfernt, während der grösste Teil der Aminosäure als weisses Pulver durch Filtration gewonnen werden konnte. Dieses Pulver, umkristallisiert aus Wasser-Äthanol, bildet weisse Nadeln. Smp. 187 bis 188°. Eine nochmalige Umkristallisation aus Wasser-Dimethylformamid lässt den Smp. unverändert.

C ₉ H ₁₁ O ₃ N	Ber. C 59,66	H 6,07	N 7,73%
(181)	Gef. „ 59,40	„ 6,20	„ 7,82%

¹⁾ L. c.

²⁾ *M. Viscontini & E. Fuchs*, l. c.

³⁾ *Am. Soc.* **74**, 5459 (1952).

⁴⁾ *G. Carrara, V. D'Amato & M. Bellenghi*, *G.* **80**, 822 (1950).

⁵⁾ *K. Adank*, Dissertation, Universität Zürich, 1952.

⁶⁾ *J. Org. Chem.* **17**, 1534 (1952).

b) Verseifung mit NaOH. 1,5 g Phenylserin-äthylester-hydrochlorid wurden in wenig Wasser gelöst und mit 10 cm³ 5-n. NaOH vermischt. Man liess die Lösung bei Zimmertemperatur einen Tag stehen. Dann wurde sie mit HCl neutralisiert und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Das so erhaltene Gemisch von Phenylserin und Natriumchlorid wurde, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Nach der dritten Umkristallisation des Phenylserins aus Wasser-Äthanol blieb der Smp. bei 187–188° konstant.

$C_9H_{11}O_3N$	Ber. C 59,66	H 6,07	N 7,73%
(181)	Gef. ,, 59,32	„ 6,16	„ 7,49%

c) Rückveresterung. Je 200 mg von beiden obigen Phenylserinen wurden in der Wärme in alkoholischer HCl gelöst und einige Tage stehengelassen. Die Ester kristallisierten daraus in weissen Nadeln, Smp. 175–177°; keine Smp.-Erniedrigung mit authentischen Kristallen von Allo-DL-phenylserin-äthylester-hydrochlorid.

Threo-d,l-2,5-diphenyl-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (IV): 2 g Erythro-d,l-2,5-diphenyl-oxazolin-4-carbonsäure-äthylester (III) wurden in absolutem Äthanol gelöst und mit einem Äquivalent Natriumäthylat bei 0° versetzt. Nach 5 Min. wurde die Lösung in der Kälte mit äthanolischer HCl neutralisiert, vom abgeschiedenen NaCl getrennt und auf 30° erwärmt. Hierauf gab man Wasser bis zur Trübung hinzu. Nach 24 Std. schieden sich farblose Kristalle aus, die mit Wasser gewaschen und dann getrocknet wurden. Ausbeute 1 g; Smp. 87°¹⁾. Aus der Mutterlauge konnten noch 100 mg von diesem Oxazolin gewonnen werden.

$C_{18}H_{17}O_3N$	Ber. C 73,28	H 5,75	N 4,75%
(295)	Gef. ,, 73,18	„ 5,74	„ 4,71%

Imidazolone VIII: Zu 500 mg rohem aus Allo-DL-phenylserin-ester und Benzimidäther-hydrochlorid hergestelltem Erythro-d,l-oxazolin III in äthanolischer Lösung hat man ein Äquivalent Natriumäthylat hinzugegeben. Nach 10 Min. wurde die gelbe Lösung, nach der Neutralisation mit äthanolischer Salzsäure, vom abgeschiedenen NaCl filtriert. Beim Eindampfen der gelb gefärbten Lösung und Verdünnen mit wenig Wasser fielen gelbe Kristalle aus. Diese wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus heissem Äthanol umkristallisiert. Gelbe Prismen, Smp. 268–271°.

$C_{16}H_{12}ON_2$	Ber. C 77,42	H 4,84	N 11,29%
(248)	Gef. ,, 76,72	„ 4,94	„ 10,91%

Aus der Mutterlauge konnte das Threo-d,l-oxazolin IV, Smp. 87°, isoliert werden.

Natriumsalz des Erythro-d,l-oxazolins VI: 500 mg Oxazolin III wurden mit einem Äquivalent NaOH in einigen cm³ Wasser suspendiert und so lange erwärmt, bis alles in Lösung ging. Beim Abkühlen kristallisierte das Natriumsalz in gelben Nadeln aus. Die Kristalle wurden abfiltriert und in wenig heissem Wasser gelöst, worauf man einen Tropfen 2-n. NaOH hinzugefügt hat. Beim Erkalten schieden sich gelbe Kristalle aus, die, ohne zu schmelzen, sich oberhalb von 300° zersetzten.

$C_{16}H_{12}O_3NNa$	Ber. C 66,43	H 4,15	N 4,84%
(290)	Gef. ,, 66,73	„ 4,56	„ 4,78%

Allo-N-benzoyl-DL-phenylserin (VII): 2 g Oxazolin III wurden mit zwei Äquivalenten NaOH in 25 cm³ Wasser und 25 cm³ Äthanol $\frac{1}{4}$ Std. gekocht. Da in Gegenwart von HCl eine Umlagerung des N-Benzoyl-Restes in einen O-Benzoyl-Rest sehr oft beschrieben wurde²⁾, hat man die gekühlte Lösung vorsichtig bei 0° mit der berechneten Menge n. HCl neutralisiert und im Vakuum auf die Hälfte eingengt. Bei Zimmertemperatur schieden sich Kristalle aus, aus denen durch mehrmaliges Umkristallisieren aus heissem Äthanol unter Zugabe von Wasser bis zur Trübung das Produkt in farblosen Kristallen rein erhalten werden konnte. Smp. 140°.

$C_{16}H_{15}O_4N$	Ber. C 67,37	H 5,26	N 4,91%
(285)	Gef. ,, 67,60	„ 5,15	„ 4,79%

¹⁾ I. Elphimoff-Felkin et al., l. c.

²⁾ Siehe z. B. G. Fodor, J. Kiss & D. Bánfi, M. 83, 1146 (1952).

Die Hydrolyse dieses N-Benzoyl-Derivates mittels n. HCl liefert ein Phenylserin (Smp. 187°), das mit dem oben beschriebenen Allo-DL-phenylserin identisch ist.

Allo-o-Benzoyl-DL-phenylserin V: 3 g Oxazolin III wurden in 50 cm³ 2-n. HCl ½ Std. gekocht. Beim Erkalten fielen Kristalle aus, die zur Entfernung der sie begleitenden Benzoesäure abgesaugt und mit Äther gewaschen wurden. Umkristallisation aus warmer, sehr verdünnter Salzsäure. Smp. 178°.

C ₁₆ H ₁₆ O ₄ NCl	Ber. C 59,72	H 4,97	N 4,35%
(321,5)	Gef. ,, 59,47	„ 4,82	„ 4,24%

Die freie Aminosäure fällt aus, wenn man ihre saure, wässrige Lösung mit NaOH vorsichtig neutralisiert. Umkristallisieren aus Wasser-Äthanol. Smp. 136°.

C ₁₆ H ₁₅ O ₄ N	Ber. C 67,3	H 5,2	N 4,9 %
(285)	Gef. ,, 66,2	„ 5,2	„ 4,82%

Die Hydrolyse dieses O-Benzoyl-Derivates mittels HCl liefert wiederum das Allo-DL-phenylserin, Smp. 187°.

Zusammenfassung.

Es wurden die chemischen und strukturellen Eigenschaften des Allo-DL-phenylserins sowie seine Umwandlung in die entsprechende trans-Reihe näher untersucht und beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

84. Über die Konstitution des Pachyrrhizons

von H. Bickel und H. Schmid.

(13. III. 53.)

Die Samen von javanischen und mexikanischen Pachyrrhizus-erosus-Pflanzen (Papilionaceae), "Yam beans", sind seit längerem für ihre Giftwirkung Fischen und Insekten gegenüber bekannt¹⁾. Erst in den letzten Jahren erfuhren die Samen eine eingehendere chemische Untersuchung durch L. B. Norton & R. Hansberry²⁾ und durch Th. M. Meijer³⁾. Die amerikanischen Autoren isolierten aus mexikanischen Samen mit Hilfe der Chromatographie an Aluminiumoxyd 6 kristallisierte Verbindungen. Eine davon erwies sich als identisch mit Rotenon, andere zeigten Rotenoid-Farbreaktionen. Unter letzteren befand sich "Compound II" vom Smp. 272° und der Summenformel C₁₉H₁₁O₆ · OCH₃; [α]_D = 0 (Benzol). Etwas später gewann Meijer aus javanischen Pachyrrhizus-erosus-Samen einen als Pachyrrhizon bezeichneten Pflanzenstoff vom Smp. 248° (Zers.) und der Drehung [α]_D = + 95° (Chloroform). Als empirische Formel wurde C₂₀H₁₁₋₁₃O₆ · OCH₃ angegeben.

¹⁾ Für Literaturangaben siehe die Arbeiten unter Anm. 2 und 3.

²⁾ Am. Soc. 67, 1609 (1945).

³⁾ R. 65, 835 (1946).