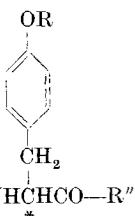




Von mehr praktischer Bedeutung sind die Ergebnisse, die wir bei der Untersuchung von Tetrahydro-pyranyl-äthern erhalten haben. Derivate von  $\alpha$ -Aminosäuren, die in der Seitenkette eine alkoholische oder phenolische Hydroxylgruppe aufweisen, setzen sich mit 2,3-Dihydro-pyran zu den entsprechenden Tetrahydro-pyranyl-(2)-äthern um. Der bekannte Acetalcharakter von Äthern des Tetrahydro-pyran-2-ols<sup>3)</sup>, d. h. die Beständigkeit gegen Alkali einerseits und die leichte Spaltbarkeit durch Säuren andererseits, erlaubt eine weitgehende Variation der weiteren Umsetzungen, wie dies an Hand von Tetrahydro-pyranyl-Derivaten des L-Tyrosins und des DL-Serins gezeigt werden soll.

Carbobenzoxy-L-tyrosin-äthylester<sup>5)</sup> (I) wurde mit 2,3-Dihydro-pyran in Gegenwart einer Spur von Salzsäure als Katalysator zum N-Carbobenzoxy-O-[tetrahydro-pyranyl-(2)]-L-tyrosin-äthylester (II) umgesetzt, der sich in kleinen Portionen unter stark vermindertem Druck destillieren liess und im Vergleich zum Ausgangsmaterial eine auffallend hohe positive Drehung aufwies.

		* Asymmetrische Zentren												
														
	<table border="0"> <tr> <td>R</td> <td>R'</td> <td>R''</td> <td><math>[\alpha]_D^{21-25}</math></td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCO—</td> <td>—OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub></td> <td>— 5° (Äthanol)</td> </tr> </table>	R	R'	R''	$[\alpha]_D^{21-25}$	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OCO—	—OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 5° (Äthanol)					
R	R'	R''	$[\alpha]_D^{21-25}$											
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OCO—	—OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 5° (Äthanol)											
I														
II	desgl.	desgl.	—OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+ 40° (Chloroform)										
III <sup>a</sup> b	desgl.	desgl.	—OH	{ - 47° (Äthanol) + 46° (Äthanol) roh										
IV	desgl.	desgl.	—OCH <sub>2</sub> CN	- 65° (Chloroform)										
V	desgl.	desgl.	—NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	- 52° (Eisessig)										
VI	desgl.	desgl.	<table border="0"> <tr> <td>CH<sub>3</sub></td> <td>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">CH</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">—NHCHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub></td> </tr> </table>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			CH				—NHCHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		- 35° (Chloroform)
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>													
CH														
—NHCHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>														
VII	desgl.	H	desgl.											

Die Äthylester-Bindung in II liess sich äusserst leicht mit einem ganz schwachen Überschuss an Natronlauge verseifen. Diese leichte Verseifbarkeit steht im Gegensatz zu unsern Erfahrungen mit N-Acyl-tyrosinestern mit freier Phenolgruppe, zu deren Verseifung stets ein

<sup>5)</sup> M. Bergmann & L. Zervas, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1192 (1932).

grosser Überschuss an Alkali notwendig war, wahrscheinlich infolge der puffernden Wirkung des phenolischen Hydroxyls. Das als kristallines Material erhaltene Verseifungsprodukt war überraschenderweise uneinheitlich. Durch fraktionierte Kristallisation liess sich ein reines Produkt IIIa mit einer stark negativen Drehung isolieren. Das übrige, nicht rein erhaltene Material IIIb zeigte eine ebenso starke positive Drehung. Im Vergleich zu N-Carbobenzoxy-L-tyrosin<sup>5)</sup>,  $[\alpha]_D^{20} = +11^{\circ}$  (Eisessig), oder N,O-Dicarbobenzoxy-L-tyrosin<sup>6)</sup>,  $[\alpha]_D^{20} = -5^{\circ}$  (Eisessig), sind diese Drehungswerte auffallend hoch und es muss angenommen werden, dass sie durch das neue Asymmetriezentrum am C<sub>2</sub> des Tetrahydro-pyranrings bedingt sind. Eine ähnliche Beobachtung ist von Greenhalgh, Henbest & Jones<sup>7)</sup> gemacht worden, die beim Umsatz von Dehydro-epiandrosteron mit Dihydro-pyran 2 isomere Äther mit stark unterschiedlichen Drehungen,  $[\alpha]_D^{22} = +47^{\circ}$  und  $= -53^{\circ}$  (in Chloroform), erhielten.

Im Prinzip könnte das Gemisch der Isomeren für weitere Umsetzungen verwendet werden, da bei der letztendlichen Abspaltung der Tetrahydro-pyranylgruppe das neue Asymmetriezentrum wieder verschwindet. Um jedoch vorerst unter eindeutigen Voraussetzungen zu arbeiten, haben wir das negativ drehende N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyranyl-L-tyrosin (IIIa) für die weiteren Reaktionen verwendet. Der Umsatz von IIIa mit Chloracetonitril in Gegenwart von Triäthylamin ergab den kristallinen Cyanmethylester IV. Dieser in der Alkoholkomponente durch die Cyangruppe aktivierte Ester reagierte im Einklang zu unseren früheren Erfahrungen<sup>8)</sup> rasch mit Aminen; so entstand das Benzylamid V innert weniger Stunden in beinahe quantitativer Ausbeute. Beim Umsatz mit einem Aminosäureester, wie dem Isoleucin-äthylester, bildete sich der N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyranyl-L-tyrosyl-L-isoleucin-äthylester (VI) mit 80% Ausbeute. Bei der Hydrogenolyse dieser Verbindung wurde nur der Carbobenzyrest abgespalten während die Tetrahydro-pyranylgruppe erwartungsgemäss intakt blieb. Die Überführung des entstandenen O-Tetrahydro-pyranyl-L-tyrosyl-L-isoleucin-äthylesters (VII) in ein Tripeptidderivat und die nachfolgende Abspaltung der Tetrahydro-pyranylgruppe sind in unserer letzten Mitteilung<sup>1)</sup> beschrieben worden, in der auch der Nachweis erbracht wird, dass während der ganzen Reaktionsfolge die optische Reinheit der Aminosäuren gewahrt blieb.

Die Verwendbarkeit des Tetrahydro-pyranylrests für die temporäre Substitution der Hydroxylgruppe des Serins wurde an Hand der folgenden Versuchsreihe überprüft:

<sup>5)</sup> E. Katchalski & M. Sela, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5284 (1953).

<sup>7)</sup> C. W. Greenhalgh, H. B. Henbest & E. R. H. Jones, J. chem. Soc. **1951**, 1190.

<sup>8)</sup> R. Schwyzer, M. Feurer & B. Iselin, Helv. **38**, 83 (1955).

	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OR} \\   \\ \text{Cbo}-\text{NHCHCO}-\text{R}' \\ * \end{array}$		$\text{Cbo} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}-$ * Asymmetrische Zentren
VIII	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}' \\   \\ -\text{OCH}_3 \end{array}$	
IX		$\begin{array}{c} \text{R}' \\   \\ -\text{OCH}_3 \end{array}$	
X <sup>a</sup> X <sup>b</sup>	desgl.	$\begin{array}{c} \text{R}' \\   \\ -\text{OH} \end{array}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Smp. 125-126}^\circ \\ \text{Öl} \end{array} \right.$
XI <sup>a</sup> , b	desgl.	$\begin{array}{c} \text{R}' \\   \\ -\text{OCH}_2\text{CN} \end{array}$	
XII <sup>a</sup> XII <sup>b</sup>	desgl.	$\begin{array}{c} \text{R}' \\   \\ -\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Smp. 117-119}^\circ \\ \text{Smp. 117-119}^\circ \end{array} \right\} \text{Misch-Smp. 95-102}^\circ$
XIII	H	desgl.	

Carbobenzoxy-DL-serin-methylester (VIII) wurde mit 2,3-Dihydro-pyran umgesetzt, wobei das Tetrahydro-pyran-yl-derivat IX entstand, welches bei alkalischer Verseifung ca. 50% kristallines N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-DL-serin (X<sup>a</sup>) ergab, während der Rest als Öl X<sup>b</sup> erhalten wurde. Die kristalline Verbindung X<sup>a</sup> einerseits und das ölige Material X<sup>b</sup> andererseits wurden in die Cyanmethylester XI<sup>a</sup> und XI<sup>b</sup> übergeführt, deren Umsatz mit Benzylamin zu den N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-DL-serin-benzylamiden (XII<sup>a</sup> und XII<sup>b</sup>) führte, die beide den gleichen Schmelzpunkt aufwiesen, deren Misch-Smp. jedoch eine eindeutige Depression zeigte. Da die chemische Zusammensetzung der beiden Verbindungen XII<sup>a</sup> und XII<sup>b</sup> dieselbe ist, muss angenommen werden, dass der Unterschied durch das zusätzliche Asymmetriezentrum am C<sub>2</sub> des Tetrahydro-pyranrings bedingt ist (stereoisomere Racemate). Bei der Abspaltung des Tetrahydro-pyranrests durch kurzes Erhitzen mit verdünnter Salzsäure wurde das neue Asymmetriezentrum eliminiert und es entstand aus beiden Verbindungen XII<sup>a</sup> und XII<sup>b</sup> das identische Carbobenzoxy-DL-serin-benzylamid (XIII) in praktisch quantitativer Ausbeute.

### Experimenteller Teil.

Das käufliche 2,3-Dihydro-pyran wurde mit festem Kaliumhydroxyd verrührt bis keine weitere Verfärbung mehr eintrat und darauf destilliert, Sdp. 85–86°.

Die übliche Aufarbeitung der Neutralteile umfasste Waschen der organischen Phase mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum.

Die Smp. ( $\pm 2^\circ$ ) wurden in einer Kapillare im Heizblock bestimmt und sind korrigiert.

Die Analysenpräparate wurden 4 bis 8 Std. bei 25 bis 60° und 0,01 mm Hg über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

Carbobenzoxyglycin-tetrahydro-pyran-yl-(2)-ester: Eine Suspension von 6,27 g (0,03 Mol) Carbobenzoxyglycin in 5,04 g (0,06 Mol) 2,3-Dihydro-pyran wurde mit 0,3 ml einer 2-n. Lösung von Chlorwasserstoffgas in Essigester versetzt und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Carbobenzoxyglycin ging allmählich in Lösung und nach

4 Std. begann die Abscheidung von neuen Kristallen. Nach insgesamt 24 Std. wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Äther verdünnt, das feste Produkt abfiltriert und mit Äther gewaschen. Das Rohprodukt (8,37 g, Smp. 88–90°) wurde zur Entfernung von evtl. noch vorhandenem Carbobenzoxylglycin in Essigester gelöst, mit kalter 2-n. Sodalösung ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels aus Aceton-Äther umkristallisiert: 7,85 g (89%), Smp. 96–98° (nicht erhöht durch weitere Umkristallisationen).

$C_{15}H_{19}O_5N$	Ber. C 61,42	H 6,93	N 4,78%
	Gef. „ 61,56	„ 6,69	„ 4,71%

Beim Stehen bei Zimmertemperatur findet eine allmähliche Zersetzung des Esters in Carbobenzoxylglycin und Dihydro-pyran statt.

Umsatz von Carbobenzoxylglycin-tetrahydro-pyran-yl-(2)-ester mit Benzylamin: Eine Lösung von 0,73 g (0,0025 Mol) des Esters in 5 ml trockenem Essigester wurde mit 0,53 g (0,005 Mol) Benzylamin versetzt und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 1 Std. begann die Ausscheidung von Carbobenzoxylglycin-benzylamid, das nach 5 Std. abfiltriert wurde: 496 mg, Smp. 117–118°<sup>9)</sup>; aus der Mutterlauge liessen sich nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation aus Äther weitere 77 mg Kristalle vom gleichen Smp. isolieren; total 573 mg (76%). Unter sonst gleichen Bedingungen wurden nach 24 Std. 656 mg (87%) des Amids erhalten.

Bei Verwendung einer äquivalenten Menge (0,0025 Mol) Benzylamin betrug die Ausbeute an Amid nach 5 Std. 28% und nach 48 Std. 43%.

N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-L-tyrosin-äthylester (II): 30,9 g (0,09 Mol) Carbobenzoxy-L-tyrosin-äthylester<sup>9)</sup> wurden fein pulverisiert in ein Gemisch von 15,1 g (0,18 Mol) Dihydro-pyran und 0,9 ml einer 2-n. Lösung (0,0018 Mol) von Chlorwasserstoff in Essigester portionenweise unter Rühren innert 15 Min. eingetragen, wobei die Reaktionstemperatur auf ca. 35° stieg. Nach weiteren 15 Min. war das Ausgangsmaterial vollständig gelöst. Die Reaktionslösung wurde nach insgesamt 3 Std. mit Äther verdünnt, unter Eiskühlung mit 2-n. Natronlauge extrahiert (zur Entfernung von sehr wenig Material mit freier Phenolgruppe), mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das bei 0,01 mm Hg nachgetrocknete Rohprodukt (38,1 g; ber. 38,4 g) wurde direkt weiter verarbeitet.

Das Öl liess sich in kleinen Mengen bei 0,03 mm Hg destillieren; Sdp. 215–217°;  $[\alpha]_D^{24} = +40° \pm 1°$  ( $c = 4,11$  in  $CHCl_3$ ).

$C_{34}H_{29}O_6N$	Ber. C 67,43	H 6,84	N 3,28%
	Gef. „ 67,23	„ 6,75	„ 3,59%

Beim Versuch, grössere Mengen des Produkts zu destillieren, trat spontane Zersetzung ein.

N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-L-tyrosin (III): In eine Lösung von 38 g (ca. 0,09 Mol) rohem N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-L-tyrosin-äthylester in 150 ml Methanol wurden 100 ml 1-n. Natronlauge unter Rühren bei 22–24° mit solcher Geschwindigkeit eingetropfelt, dass sich die Reaktionslösung nie stark trübte (30 Min.); nach weiteren 15 Min. war die Verseifung beendet (keine Trübung einer Probe bei Zugabe von Wasser). Die klare Reaktionslösung wurde im Vakuum bei maximal 30° vom Methanol befreit, darauf mit Essigester überschlachtet und unter Eiskühlung und Umschütteln mit 2-n. Salzsäure angesäuert. Aus der mit Wasser gewaschenen Essigesterphase wurde das Reaktionsprodukt durch dreimaliges Ausschütteln mit 2-n. Sodalösung (total 70 ml) extrahiert (in der Essigesterphase hinterblieben 3,2 g eines unverseifbaren Neutralprodukts). Die alkalischen wässrigen Auszüge wurden im Vakuum von den letzten Resten Essigester befreit und bei 0° unter Rühren in 100 ml 2-n. Essigsäure eingetragen. Das kristalline Produkt wurde abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 30° getrocknet: 27 g (75%), Smp. ca. 80°. Aus diesem Material liess sich durch mehrmalige Umkristallisation aus Essigester das eine der beiden stereoisomeren Produkte (IIIa) in

<sup>9)</sup> Eine Nachkontrolle des in *Helv.* **38**, 83 (1955) angegebenen Smp. 113,5–114° für Carbobenzoxylglycin-benzylamid ergab ebenfalls den höheren Smp. 117–118°.

reiner Form gewinnen: 11,96 g (33%), Smp. 135–137°;  $[\alpha]_D^{22} = -47^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 3,89$  in Äthanol),  $-54^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,87$  in Eisessig). Bei der Analyse erwies sich die Substanz als schwer verbrennbar; bei Verrechnung des Rückstandes wurden jedoch die richtigen Analysenwerte gefunden:

$C_{22}H_{25}O_6N$	Ber. C 66,15	H 6,31	N 3,51%
	Gef. ,, 66,27	,, 6,51	,, 3,56%

Das restliche in Essigester leicht lösliche Material wurde in 2-n. Sodalösung aufgenommen und wie oben beschrieben mit Essigsäure gefällt. Das rohe Produkt (IIIb) schmolz bei ca. 80°;  $[\alpha]_D^{23} = +46^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 4,91$  in Äthanol).

N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-L-tyrosin-cyanmethylester (IV): 11,95 g (0,03 Mol) des negativ drehenden N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-L-tyrosins (IIIa), 4,04 g (0,04 Mol) Triäthylamin und 4,53 g (0,06 Mol) Chloracetonitril wurden bei 0° verrieben, bis ein einheitliches Öl entstanden war (30 Min.), und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 4 und 8 Std. wurden je 1,01 g (0,01 Mol) Triäthylamin zugefügt und mit dem Öl jeweils gut vermischt. Nach 24 Std. wurde mit Essigester verdünnt, das ausgeschiedene Triäthylamin-hydrochlorid abfiltriert und die Essigesterlösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Öl ergab bei Behandlung mit Äther 10,54 g (80%) kristallines Material vom Smp. 89–91°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther: 10,05 g, Smp. 92–94°;  $[\alpha]_D^{22} = -65^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 3,80$  in  $CHCl_3$ ).

$C_{24}H_{26}O_6N_2$	Ber. C 65,74	H 5,98	N 6,39%
	Gef. ,, 65,85	,, 6,27	,, 6,54%

N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-L-tyrosin-benzylamid (V): 1,31 g (0,003 Mol) N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-L-tyrosin-cyanmethylester wurden in 3 ml Essigester gelöst, mit 0,35 g (0,0033 Mol) Benzylamin versetzt und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 30 Min. begann die Abscheidung von Kristallen, die nach 5 Std. abfiltriert wurden: 1,38 g (95%), Smp. 146–147° (Smp. unverändert nach Umkristallisieren aus Äthanol);  $[\alpha]_D^{22} = -52^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 4,29$  in Eisessig).

$C_{27}H_{32}O_6N_2$	Ber. C 71,29	H 6,60	N 5,73%
	Gef. ,, 71,24	,, 6,84	,, 5,47%

N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-L-tyrosyl-L-isoleucin-äthylester (VI): 8,76 g (0,02 Mol) N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-L-tyrosin-cyanmethylester, 3,97 g (0,02 Mol) L-Isoleucin-äthylester und 60 mg (0,001 Mol) Eisessig in 15 ml trockenem Essigester wurden bei Zimmertemperatur 4 Tage stehengelassen. Die hellgelbe Reaktionslösung wurde darauf mit Essigester verdünnt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus dem öligen Rückstand kristallisierten bei Zugabe von Äther-Petroläther 8,73 g (81%) des Dipeptid-Derivats vom Smp. 97–99°. Umkristallisiert aus Äther: Smp. 101–102°;  $[\alpha]_D^{21} = -35^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 4,75$  in  $CHCl_3$ ). Zur Analyse wurde nochmals aus Äther umkristallisiert.

$C_{30}H_{40}O_7N_2$	Ber. C 66,64	H 7,46	N 5,18%
	Gef. ,, 66,68	,, 7,34	,, 5,32%

O-Tetrahydro-pyran-yl-L-tyrosyl-L-isoleucin-äthylester (VII): Eine Lösung von 8,1 g (0,015 Mol) N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-L-tyrosyl-L-isoleucin-äthylester in 80 ml trockenem Methanol wurde in Gegenwart von 0,9 g Eisessig (0,015 Mol) und 2 g Palladiumkohle (10% Pd) bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert (unter Verwendung eines zweiten mit verd. Natronlauge gefüllten Hydriergefäßes zur Absorption des gebildeten Kohlendioxyds), wobei nach Aufnahme von etwas mehr als der berechneten Menge Wasserstoff die Wasserstoffaufnahme nach 1 Std. zum Stillstand kam. Die filtrierte Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, das als Öl erhaltene Acetat in Wasser gelöst, bei 0° mit überschüssiger ges. Sodalösung versetzt, und der freie Ester mit Essigester extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum hinterblieben 5,83 g (ber. 6,09 g) des Esters als Öl, das sofort in der früher angegebenen Weise<sup>1)</sup> weiter umgesetzt wurde.

Carbobenzoxy-DL-serin-methylester (VIII): Aus Carbobenzoxy-DL-serin<sup>9</sup>) durch Veresterung mit Diazomethan; Sdp. 167–169°/0,01 mm.

$C_{12}H_{15}O_5N$	Ber. C 56,91	H 5,97	N 5,53%
	Gef. ,, 56,93	,, 5,71	,, 5,38%

N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyranyl-DL-serin-methylester (IX): Ein Gemisch von 12,6 g (0,05 Mol) Carbobenzoxy-DL-serin-methylester und 8,4 g (0,1 Mol) Dihydro-pyran wurde mit 0,5 ml einer 2-n. Lösung von Chlorwasserstoff in Essigester versetzt, worauf eine schwach exotherme Reaktion eintrat. Nach 3 Std. wurde das Reaktionsgemisch mit Äther verdünnt, mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das als Rückstand erhaltene fast farblose Öl (19 g) wurde direkt weiter verarbeitet.

N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyranyl-DL-serin (X): 19 g roher N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyranyl-DL-serin-methylester wurden in 50 ml Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur innert 15 Min. tropfenweise mit 55 ml 1-n. NaOH versetzt. Nach weiteren 15 Min. wurde das Methanol im Vakuum bei maximal 30° entfernt, die wässrige Lösung mit Essigester überschichtet und bei 0° unter Umschütteln angesäuert. Die abgetrennte Essigesterlösung wurde mit Wasser gewaschen und dreimal mit 2-n. Sodalösung extrahiert. Aus den alkalischen Auszügen wurde das Reaktionsprodukt durch Ansäuern mit 2-n. Salzsäure bei 0° als Öl gefällt, das wiederum in Essigester aufgenommen wurde. Nach mehrmaligem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand mit wenig Äther versetzt. Dabei schieden sich 7,6 g (47% bezogen auf Carbobenzoxy-DL-serin-methylester) Kristalle Xa vom Smp. 97–100° ab, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther bei 125–126° schmolzen.

$C_{16}H_{21}O_6N$	Ber. C 59,43	H 6,55	N 4,33%
	Gef. ,, 59,51	,, 6,85	,, 4,28%

Die ein isomeres Produkt Xb enthaltende Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft und das Öl (10,7 g) direkt weiter umgesetzt.

N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyranyl-DL-serin-cyanmethylester (XI): a) 6,46 g (0,02 Mol) kristallines Xa, 2,02 g (0,02 Mol) Triäthylamin und 3,02 g (0,04 Mol) Chloracetonitril wurden in der für die Herstellung des Cyanmethylesters IV beschriebenen Weise umgesetzt (nach 4 und 8 Std. je 1,01 g Triäthylamin zugefügt) und aufgearbeitet. Als Neutralteil wurden 7,37 g (ber. 7,24 g) roher Cyanmethylester XIa als schwach gelb gefärbtes Öl erhalten.

b) 9,7 g des rohen, nicht kristallisierenden isomeren Produktes Xb wurden in gleicher Weise in den Cyanmethylester XIb übergeführt: gelbes Öl, 11,2 g.

N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyranyl-DL-serin-benzylamid (XII): a) 7,37 g (ca. 0,02 Mol) Cyanmethylester XIa wurden in 20 ml trockenem Essigester gelöst, mit 4,28 g Benzylamin (0,04 Mol) versetzt und 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle (1,4 g, Smp. 114–116°) wurden abfiltriert, und aus dem Filtrat wurde nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation aus Äther weiteres Material isoliert (4,2 g, Smp. 97–99°), das nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther ebenfalls bei 114–116° schmolz (3,1 g); total 4,5 g XIIa (55% bezogen auf N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyranyl-DL-serin). Für die Analyse wurde nochmals aus Aceton-Äther umkristallisiert; Smp. 117–119°.

$C_{23}H_{28}O_5N_2$	Ber. C 66,97	H 6,84	N 6,79%
	Gef. ,, 66,83	,, 6,79	,, 7,01%

b) Beim Umsatz von 7,37 g Cyanmethylester XIb mit Benzylamin unter den obigen Bedingungen wurden 4,18 g kristallines Material XIIb vom Smp. 105–107° erhalten, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther ebenfalls bei 117–119° schmolz. Eine Mischprobe mit a) zeigte jedoch eine starke Depression (Smp. 95–102°).

Gef. C 66,85	H 6,72	N 7,06%
--------------	--------	---------

N-Carbobenzoxy-DL-serin-benzylamid (XIII): 412 mg (0,001 Mol) N-Carbobenzoxy-O-tetrahydro-pyran-yl-DL-serin-benzylamid (XIIa) wurden in einem Gemisch von 1 ml Äthanol und 1 ml 2-n. Salzsäure 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Beim Kühlen schieden sich Kristalle aus, die nach Zugabe von 1 ml Wasser abfiltriert wurden: 315 mg (96%), Smp. 138–139°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther: Smp. 139–140°.

$C_{18}H_{20}O_4N_2$  Ber. C 65,84 H 6,14 N 8,53% Gef. C 65,67 H 6,41 N 8,62%

Aus 412 mg XIIb wurden unter gleichen Bedingungen 316 mg Kristalle vom Smp. 138–139° erhalten, die bei der Mischprobe mit obigem Material keine Depression zeigten.

Die Elementaranalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel ausgeführt.

#### SUMMARY.

Whereas the usefulness of the tetrahydro-pyran-yl residue for the activation of esters is rather limited, it is of definite value for the temporary etherification of the hydroxyl groups of tyrosine and serine derivatives. The stability of tetrahydro-pyran-yl ethers towards alkali and the rapid hydrolysis by acids permit a great variety of transformations of these amino acid derivatives. The only disadvantage adherent to the use of the tetrahydro-pyran-yl group is the introduction of a new asymmetric center.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel  
Pharmazeutische Abteilung.

## 8. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus amboënsis* (Schinz) Engl. et Pax.

2. Mitteilung<sup>1</sup>).

Glykoside und Aglykone, 157. Mitteilung<sup>2</sup>)

von O. Schindler.

(22. XI. 55.)

Über die Analyse von zwei Samenproben von *Strophanthus amboënsis* aus SW-Afrika ist kürzlich berichtet worden<sup>1</sup>). Hier wird die Analyse der dort (S. 1499) erwähnten Probe C (von W. S. und A. F. Triebner im Nov. 1950 auf den Brandbergen gesammelt) beschrieben. — Die Arbeit hatte u. a. den Zweck, eine grössere Menge Ambosid zu isolieren, um eine Konstitutionsermittlung des Sarmutogenins durch Abbau durchführen zu können. Dazu wurden 1,2 kg Samen nach der früher beschriebenen Methode (mit Fermentierung)

<sup>1</sup>) 1. Mitteilung: J. v. Euw, H. Hegedüs, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **37**, 1493 (1954).

<sup>2</sup>) 156. Mitteilung: O. Schindler & T. Reichstein, Helv. **39**, 34 (1956).