

19. Die Synthese von (-)- bzw. (+)-*threo*-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-serin und (-)- bzw. (+)-*erythro*-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-serin

von Balthasar Hegedüs, Anna F. Krassó, Klaus Noack und Paul Zeller

Chemische und physikalisch-chemische Forschungslaboratorien,
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., 4002 Basel

Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider zum 70. Geburtstag gewidmet

(19. XI. 74)

Summary. The known synthesis of DL-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-serine (DOPS) has been modified so that the diastereomeric *threo* and *erythro* forms could be separated. These were resolved into their antipodes, whose chemical, physical, and spectrochemical properties are discussed.

Einleitung. - Vor über 50 Jahren beschrieben Rosenmund & Dornsaft [1] die Synthese des DL-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-serins (IV, DOPS)¹⁾ durch Kondensation von 3,4-Bis-(äthoxycarbonyloxy)-benzaldehyd (I) mit Glycinäthylester (II) in Gegenwart von Natrium in Äther²⁾. Hierbei wird zuerst das Esterhydrochlorid III isoliert, das durch alkalische Verseifung das Endprodukt IV ergibt. Ausbeuten sind nicht angegeben; Dagliesh & Mann [3] erhielten auf diesem Weg IV in 28proz. Ausbeute bezogen auf III. Nach dieser wenig versprechenden Nacharbeitung ruhte die Bearbeitung des DOPS, wohl wegen der schweren Zugänglichkeit des Ausgangsmaterials I. Erst nach Einführung der hydrogenolytisch abspaltbaren Benzyl-Schutzgruppe in die synthetische Chemie wurden die Arbeiten neu aufgenommen und hierbei auch die stereochemischen Probleme bearbeitet.

Durch Kondensation von 3,4-(Dibenzoyloxy)-benzaldehyd (V) mit Glycin (VI) gemäss der Phenylserin-Synthese von Erlenmeyer [4] erhielt Bolhofer [5] bei einem Molverhältnis V:VI = 2:1 ein öliges Natriumsalz VII, das nach Zerlegung in 55,4% Gesamtausbeute den *rac*-DOPS-dibenzyläther (VIII) ergibt. Wie Bolhofer [5] schon richtig bemerkt hatte, handelt es sich um ein Diastereomeren-Gemisch, in dem - wie zu erwarten³⁾ - die *threo*-Form überwiegt. Die beiden Diastereomeren wurden auf einem mühsamen, schwer reproduzierbaren und für grössere Mengen praktisch unbrauchbarem Weg durch Fraktionieren aus *t*-Butylalkohol in eine hochschmelzende Form IX (Smp. 180-185°) und eine niedrigschmelzende Form X (Smp. 146-147°) aufgetrennt. Durch Hydrogenolyse ergaben IX *rac-erythro*-DOPS (XI) und X *rac-threo*-DOPS (XII)⁴⁾.

Knapp ein Jahr später erschien eine Arbeit von Ehrhart & Hennig [6] über diese Kondensation, für die eine Ausbeute von 80% angegeben wurde. Aus Analogiegründen wurde ferner unrichtigerweise⁵⁾ postuliert, dass hierbei nur die *threo*-Form entsteht.

Die Kondensation von V mit VI ist sehr heikel; die Nacharbeitung der angegebenen Vorschrift ergab in unseren Händen weniger als 10% Ausbeute.

- 1) Diese Autoren nannten die Verbindung 3,4-Dihydroxyphenyl-serin; mit der Geometrie der Molekel und den damit auftretenden Isomeren beschäftigten sie sich nicht. Der Name wird forthin als DOPS abgekürzt.
- 2) Nach den heutigen Kenntnissen sollte dabei die *erythro*-Form entstehen; merkwürdigerweise wurde früher aber behauptet [2], dass die *threo*-Form entstehe.
- 3) Die Kondensation von Benzaldehyd mit Glycin ergibt bekanntlich ausschliesslich die *threo*-Form.
- 4) Interessanterweise kristallisiert die *erythro*-Form mit 1 Mol. Wasser, während die *threo*-Form ohne Kristallwasser erhalten wird. Dies in Analogie zu den optisch aktiven Formen (vgl. exper. Teil).
- 5) Vgl. exper. Teil und Diskussion der IR.- und NMR.-Spektren unter I.d. im theoretischen Teil unserer Mitteilung.

Die schon erwähnte Arbeit von *Drell* [2] beschäftigt sich, hauptsächlich vom Standpunkt der Analytik, mit dem Problem der *threo*- und *erythro*-Formen des DOPS.

In allen diesen Arbeiten handelt es sich immer um die racemischen Formen der Diastereomeren. Für ihre Abtrennung wird hier eine neue Methode beschrieben. Die vier optisch aktiven Formen von DOPS wurden von uns das erste Mal hergestellt. Ihre biochemische Bedeutung ist von *Puig et al.* [7] untersucht worden.

I. Synthese der optisch aktiven Diastereomeren von *threo*- und *erythro*-DOPS (XXII, XXIV, XXIX, XXX) aus 3,4-(Dibenzoyloxy)-benzaldehyd (V) und Glycin (VI). - Selbst beim genauen Einhalten bestimmter experimenteller Bedingungen betragen die Ausbeuten bei dieser bekannten Kondensation [5] [6] 39-40% der Theorie; bei der Anwendung von unreinem Aldehyd V sinken sie rasch unter 10%. Der so erhaltene DOPS-dibenzyläther (VIII) ist ein Gemisch von *threo*- und *erythro*-Form im Verhältnis 3:1⁶⁾, errechnet nach deren Trennung über die Dicyclohexylammonium-Salze XVI und XVII.

Für diese Trennung schützen wir die Aminogruppe durch Benzyloxycarbonylierung. Das so erhaltene Diastereomeren-Gemisch XIII wird in Acetonitril gelöst und mit 1 Mol-Äqu. Dicyclohexylamin versetzt. In kurzer Zeit kristallisiert das Dicyclohexylammonium-Salz XVI der *threo*-Form in hoher Ausbeute rein aus (Konfigurationsbeweis durch das NMR.-Spektrum).

Die Mutterlauge enthält ein Gemisch der Salze XVI und XVII der Diastereomeren laut NMR.-Spektrum in einem Verhältnis von ca. 1:1. Dieses Gemisch lässt sich nicht durch fraktionierte Kristallisation auftrennen. Wenn man aber aus dem Salzgemisch mittels Essigester-HCl das Gemisch der Säuren XIV + XV freisetzt, lässt sich daraus die *erythro*-Form XV infolge ihrer äusserst geringen Löslichkeit in kaltem Chloroform rein erhalten⁷⁾. Die Reinheit wurde ebenfalls durch das NMR.-Spektrum bewiesen. Die hierbei in der Mutterlauge noch verbleibende *threo*-Form XIV kann durch erneute Behandlung mit Dicyclohexylamin rein herausgeholt werden.

Die optische Spaltung der beiden racemischen Diastereomeren XIV und XV erfolgte für jedes nach einem besonderen Verfahren.

a. *Optische Spaltung von XIV.* Man versetzt eine alkoholische Lösung des *threo*-Diastereomer XIV mit 0,5 mol (+)-Ephedrin [(1*S*, 2*R*)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol], worauf das (+)-Ephedrin-Salz XVIII der (-)-*threo*-Form auskristallisiert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol ist es optisch rein. Aus der Mutterlauge wird die (+)-*threo*-Form entweder als Salz XIX des (-)-Ephedrins [1*R*, 2*S*)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol] oder als Salz XX der «(-)-Nitrobase» von Chloramphenicol [8] isoliert. Sowohl XIX wie XX sind nach Umkristallisieren aus Methanol optisch rein.

⁶⁾ Bei *Bolhofer* [5] beträgt dieses Verhältnis 2:1 im rohen Diastereomeren-Gemisch; über dieses Verhältnis nach der Reinigung (d. h. fraktionierte Kristallisation aus *t*-Butylalkohol) wird nichts gesagt.

⁷⁾ Nach diesen Ausführungen wäre eigentlich zu erwarten, dass die Trennung der diastereomeren Racemate durch blosses Fraktionieren aus Chloroform zu bewerkstelligen sei. Doch gelingt dies, wohl infolge des Vorhandenseins der überschüssigen *threo*-Form, nicht direkt, sondern erst nach «Vorreinigung» über die Dicyclohexylammonium-Salze.

Die Zerlegung des Salzes XVIII mit Salzsäure ergibt den (–)-*threo*-N-benzyloxy-carbonyl-DOPS-dibenzyläther (XXI), dessen Hydrogenolyse in einem Gemisch von Salzsäure, Methanol und Wasser zum bisher unbekanntem (–)-*threo*-DOPS (XXII) führt. Das in hoher Ausbeute erhaltene Rohprodukt liefert ein auch analytisch reines Präparat erst durch ziemlich verlustreiche Kristallisation aus Wasser.

In analoger Art erhält man aus den Salzen XIX oder XX den (+)-*threo*-N-benzyloxy-carbonyl-DOPS-dibenzyläther (XXIII), dessen Hydrogenolyse zum (+)-*threo*-DOPS (XXIV) führt.

b. *Optische Spaltung von XV*. Das in bedeutend geringeren Mengen entstehende *erythro*-Diastereomer XV liess sich nicht mittels Ephedrin, wohl aber mit Hilfe der beiden «Nitrobasen» des Chloramphenicols [8] spalten. Die Reihenfolge der Verwendung der beiden optischen Spaltbasen ist unwesentlich, es ist aber interessant zu vermerken, dass bei Verwendung von 0,5 mol Spaltbase jeweils das (–)-(–)-Salz, bzw. das (+)-(+)–Salz zuerst auskristallisiert. Am vorteilhaftesten bringt man XV mit 0,5 mol «(–)-Nitrobase» in Äthanol zur Reaktion, wobei das Salz XXV auskristallisiert; nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol ist es optisch rein. Im Gegensatz zum Salz XX, das sich in der Kälte nur in Dimethylformamid löst, ist dieses Salz sehr gut löslich in kaltem Aceton.

Das Salz XXVI, der Antipode von XXV, wird aus der Mutterlauge durch Zusatz von 0,5 mol «(+)-Nitrobase» ausgefällt und ist nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol ebenfalls optisch rein.

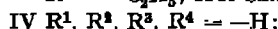
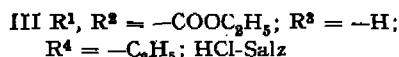
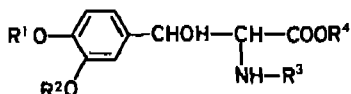
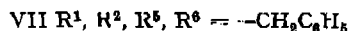
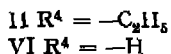
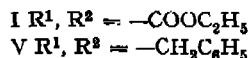
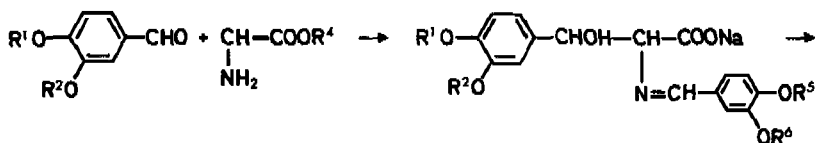
Durch Zerlegung der beiden Salze XXV und XXVI erhält man die mit Schutzgruppen versehenen (–)- bzw. (+)-*erythro*-DOPS-Derivate XXVII und XXVIII, die im Gegensatz zum *erythro*-Racemat XV in Chloroform leicht löslich und in Methanol unlöslich sind. Durch Hydrogenolyse, die hier vorteilhaft in einem Gemisch von Methanol und Wasser ohne Salzsäurezusatz ausgeführt wird, ergeben sie (–)- bzw. (+)-*erythro*-DOPS (XXIX bzw. XXX).

c. *Reinigung und Unterschiede in den chemischen und physikalischen Eigenschaften der Verbindungen XXII, XXIV bzw. XXIX und XXX*. Genau wie die diastereomeren Racemate unterscheiden sich die optisch aktiven Verbindungen in ihren Löslichkeitseigenschaften und Kristallisationstendenzen. Während die *threo*-Antipoden XXII und XXIV ebenfalls viel schwerer löslich sind und kristallwasserfrei kristallisieren, sind die *erythro*-Antipoden XXIX und XXX leichter löslich und kristallisieren mit 3 Molekeln Kristallwasser. Diese Eigenschaften wirken sich auch auf die präparative Technik der Hydrogenolyse aus (s. exper. Teil).

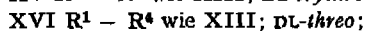
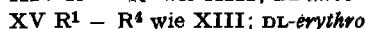
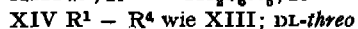
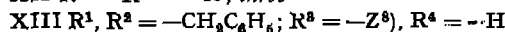
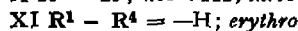
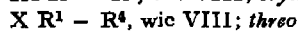
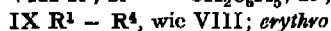
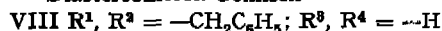
Die vier optisch aktiven Endprodukte: XXII, XXIV, XXIX und XXX zeigten schon als Rohprodukte die richtigen Drehungen, waren aber erst nach Umkristallisieren aus Wasser analysenrein. Hierbei zeigte es sich, dass sich die *threo*-Formen analog zu den diastereomeren Racematen wesentlich schlechter als die *erythro*-Formen in Wasser lösen.

d. *Diskussion der Spektren. – IR.-Spektren*. Die Methode von *Bolhofer* [5], die Reinheit der Diastereomeren mittels IR.-Spektroskopie zu prüfen, erwies sich, insbesondere im Falle von Verbindungen mit Schutzgruppen, als ungangbar: Wohl tritt in der *erythro*-Form die von *Bolhofer* geforderte Bande bei 840–837 cm^{-1} auf, aber gerade die in diesen Substanzen vorhandenen Benzolkerne mit zwei benachbarten

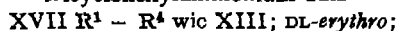
Schema



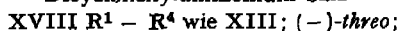
Diastereomeren-Gemisch



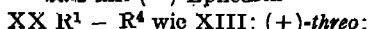
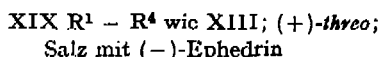
Dicyclohexylammonium-Salz



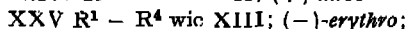
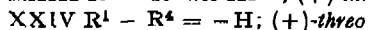
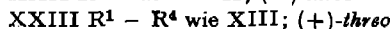
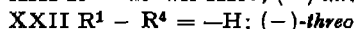
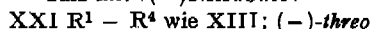
Dicyclohexylammonium-Salz



Salz mit (+)-Ephedrin



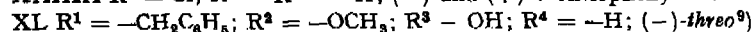
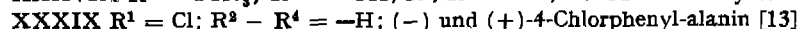
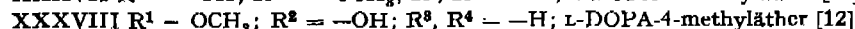
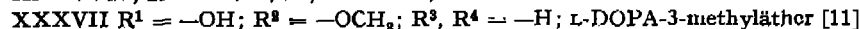
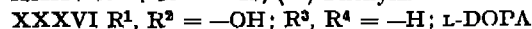
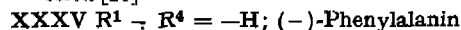
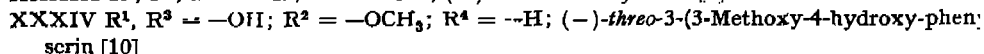
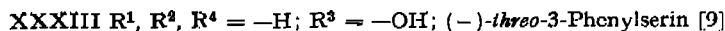
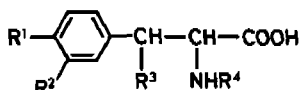
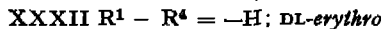
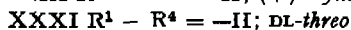
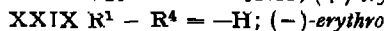
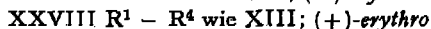
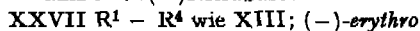
Salz mit (-)-Nitrobase⁹⁾



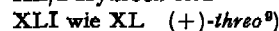
Salz mit (-)-Nitrobase⁹⁾



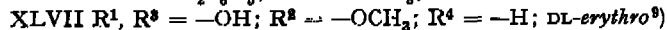
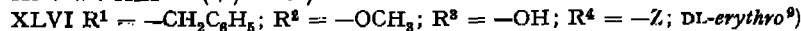
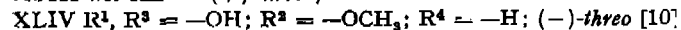
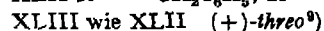
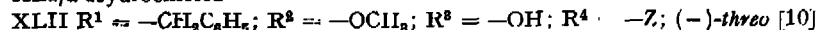
Salz mit (-)-Nitrobase⁹⁾



XL/a Hydrochlorid



XLII/a Hydrochlorid



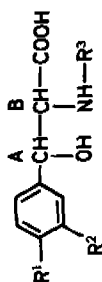
⁹⁾ Z = -COOCH₂C₆H₅.

⁹⁾ Synthese unveröffentlicht; Eigenschaften s. Tabelle 1.

Tabelle 1. Die neuen Verbindungen XL, XL/a, XLI, XLI/a, XLII/a, XLIII-XLVII

Smp.	[α] _D ²⁵	Konfiguration	Summenformel	Mol.-Gew.	Analysen			
					C	H	N	Cl
XL	158-162°	<i>threo</i>	C ₁₇ H ₁₉ NO ₅	317,34	Ber. 64,34 Gef. 64,12	6,04 6,05	4,41% 4,43%	
XL/a	162-166°	<i>threo</i>	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₅	353,80	Ber. 57,71 Gef. 57,60	5,70 5,78	3,96 3,94	10,02% 9,99%
XLI	156-160°	<i>threo</i>	C ₁₇ H ₁₉ NO ₅	317,34	Ber. 64,34 Gef. 63,79	6,04 6,07	4,41% 4,39%	
XLI/a	162-166°	<i>threo</i>	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₅	353,80	Ber. 57,71 Gef. 57,53	5,70 5,75	3,96 3,98	10,02% 10,12%
XLIII	110-112	<i>threo</i>	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₇	451,46	Ber. 66,51 Gef. 66,27	5,58 5,46	3,10% 2,85%	
XLV	153-154°	<i>threo</i>	C ₁₀ H ₁₃ NO ₅	227,22	Ber. 52,86 Gef. 52,62	5,77 5,65	6,16% 6,16%	
XLVI	171-172°	<i>erythro</i>	C ₂₆ H ₂₃ NO ₇	451,46	Ber. 66,51 Gef. 66,16	5,58 5,44	3,10% 3,24%	
XLVII	146-150°	<i>erythro</i>	C ₁₀ H ₁₃ NO ₅	227,22	Ber. 52,86 Gef. 52,93	5,77 5,62	6,16% 6,07%	
	Zers.							

Tabelle 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bei 90 MHz in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, chemische Verschiebungen δ in ppm, bezogen auf $\delta = 0$ für internes Tetramethylsilan



	R^1	R^2	R^3	Mol.-Gew.	Konzentration mg/ml	Konfiguration	δ_A	δ_B	J_{AB}
XV	$\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Z	527	5/0,5	erythro	4,66	4,10	8,5
XLVI	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	OCH_3	Z	451	5/0,5	erythro	4,64	4,07	~8,5
XIV	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Z	527	5/0,5	threo	~5,04	4,25	~4
XLII	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	OCH_3	Z	451	5/0,5	threo	~5,06	4,26	~3,5
XXIX	H	H	H	267	2,05/0,5	erythro	4,60	3,19	7,4
XLVII	H	OCH_3	H	227	2,5/0,5	erythro	4,66	3,22	8
XXII	H	H	H	213	2,5/0,5	threo	~4,88*)	~3,26*)	3-4*)
XLIV	H	OCH_3	H	227	2,5/0,5	threo	4,98	3,28	3,5

*) Linien breit, Kopplungen nicht aufgelöst

Wasserstoffatomen bedingen regelmässig ihre Überlagerung durch mittelstarke Banden bei 850-800 cm^{-1} .

NMR.-Spektren. Im Gegensatz zu den IR.-Spektren ist im NMR.-Spektrum der Unterschied zwischen *threo*- und *erythro*-Form in Verbindungen mit und ohne Schutzgruppen gut sichtbar, denn die Kopplungskonstante $J_{2,3}$ beträgt in der einen Reihe $\sim 3-4$ Hz und in der anderen ~ 8 Hz. Da für die Verbindung XLII mit der Kopplung $J_{2,3} = 3,5$ durch Röntgen-Analyse von Oberhänsli die *threo*-Form bewiesen wurde¹⁰⁾, sind $J_{2,3}$ von ca. 3-4 Hz den *threo*-Verbindungen und $J_{2,3}$ von ungefähr 8 Hz den *erythro*-Verbindungen zuzuordnen. Die Tabelle 2 gibt chemische Verschiebungen von H-C(2) und H-C(3) und die Kopplung $J_{2,3}$ an.

II. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration mittels Rotationsdispersion und Circular dichroismus. - Diese Bestimmung beruht auf der absoluten Konfiguration folgender zwei Phenylserine. Auf chemischem Wege hat Vogler [9] nachgewiesen, dass das (-)-*threo*-3-Phenylserin (XXXIII) ein Analoges des L-Threonins ist. Die absolute Konfiguration von (-)-*threo*-3-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-serin (XXXIV) folgt aus einer kürzlich von Oberhänsli durchgeführten Röntgen-Strukturanalyse¹⁰⁾.

Durch Vergleich der optischen Rotationsdispersion (ORD.)-Kurven und der Circular dichroismus(CD.)-Spektren dieser beiden Verbindungen mit den entsprechenden Daten substituierter Phenylserine, kann die absolute Konfiguration aller Verbindungen dieser Klasse bestimmt werden. Zwischen *threo*- und *erythro*-Verbindungen kann aufgrund der optischen Daten unterschieden werden; auch die absoluten Konfigurationen der N-Benzylloxycarboxylderivate lassen sich so bestimmen, wenn die Säuregruppe noch frei ist.

Die ORD.-Kurven und die CD.-Spektren der folgenden Substanzen wurden aufgenommen und daraus die weiter unten diskutierten Regelmässigkeiten abgeleitet:

1. (-)-*threo*-3-Phenylserin (XXXIII) [9] (Referenzsubstanz)
2. (-)-*threo*-3-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-serin (XXXIV) [10] (Referenzsubstanz)
3. (-)- und (+)-*threo*-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-serin (XXII bzw. XXIV)
4. (-)- und (+)-*erythro*-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-serin (XXIX bzw. XXX)
5. (-)- und (+)-*threo*-3-(3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-serin (XL bzw. XLI)
6. (-)- und (+)-*threo*-N-(Benzyloxycarbonyl)-3-(3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-serin (XLII bzw. XLIII)

¹⁰⁾ Die Kristallstruktur von *threo*-($-$)-3-(4-Hydroxy-3-methoxy)-phenylserin-hydrobromid-dihydrat. Diese Substanz kristallisiert in der triklinen Raumgruppe P 1 mit zwei Molekeln in der Elementarzelle. Die Elementarzellenkonstanten betragen: a : 8,128 Å, b : 11,805 Å, c : 7,259 Å; α : 86,52°, β : 97,00°, γ : 89,95°.

Die Kristallstruktur dieser Verbindung wurde mit der klassischen Schweratommethode bestimmt. Die Verfeinerung der Atomkoordinaten erfolgte mit blockdiagonaler kleinste-Quadrate-Verfeinerung, wobei die Bromatome mit anisotropen, die übrigen C, N und O-Atome mit isotropen Temperaturfaktoren eingesetzt wurden. Ein R -Wert von 6,5% resultierte. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration mit Hilfe anomaler Streuung wurde nach der Methode von Bijvoet [14] durchgeführt. Ein Vergleich der berechneten und gemessenen Strukturfaktoren, von zehn ausgesuchten Friedel-Paaren, erlaubte eine eindeutige Aussage über die absolute Konfiguration der Molekel.

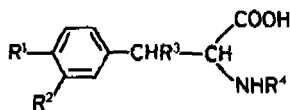
7. (-)- und (+)-*threo*-N-(Benzyloxycarbonyl)-3-(3,4-dibenzoyloxy-phenyl)-serin (XXI bzw. XXIII)
8. (-)- und (+)-*erythro*-N-(Benzyloxycarbonyl)-3-(3,4-dibenzoyloxy-phenyl)-serin (XXVII bzw. XXVIII)

Ergebnisse und Diskussion. Die CD.-Spektren aller untersuchten Verbindungen zeigen im Bereich um 270 nm ein sehr schwaches und zwischen 220 und 230 nm ein starkes Maximum. Aus [15] ist bekannt, dass das kurzwellige Maximum vom $n-\pi^*$ -Übergang der Carboxylgruppe herrührt und dass ein *positives* Maximum für L-Aminosäuren charakteristisch ist. Die λ_{\max} und M_e -Werte aller von uns untersuchten Verbindungen sind in der 7. Spalte von Tabelle 3 aufgeführt. Alle Verbindungen mit positivem Maximum bei ca. 230 nm haben an C(2) S-Konfiguration (L-Reihe). Es sind dies XXXIII (-), XXXIV (-), XXII (-), XXX (+), XL (-), XLII (-), XXI (-), XXVI (+), wobei in der Klammer das Vorzeichen der Drehung bei 589 nm (NaD-Linie) angegeben ist. R-Konfiguration besitzen jeweils die Antipoden. Die auf einen Elektronenübergang der Phenylgruppe zurückgehende schwache Bande bei ~ 270 nm ist für diagnostische Zwecke für unser Problem nicht besonders nützlich. In allen untersuchten Verbindungen, mit Ausnahme von XXVI, hat sie dasselbe Vorzeichen wie die kurzwellige Bande.

Im Fall von je zwei Paaren sind chemisch zugeordnete *threo-erythro*-Paare zur Untersuchung gelangt: XXII, XXIV und XXIX, XXX sowie XXI, XXIII und XXV, XXVI. Die Verbindungen XXII (-) und XXX (+) sowie XXIV (+) und XXIX (-) des ersten Paares geben jeweils identische CD.-Spektren, obwohl sie sich im Vorzeichen der optischen Drehung bei 589 nm unterscheiden (das Vorzeichen der Drehung ist in Klammern angegeben). Die schwache CD.-Bande bei ca. 270 nm hat jeweils dasselbe Vorzeichen wie die starke kurzwelligere. Beim anderen Paar (XXI, XXIII und XXV, XXVI) bestehen Unterschiede in bezug auf die schwache längerwellige Bande. Bei den *threo*-Verbindungen haben hier jeweils die kurz- und langwellige Bande gleiches, bei den *erythro*-Verbindungen dagegen entgegengesetztes Vorzeichen. Die kurzwellige Bande ist gleich bei XXI (-) und XXVI (+) sowie bei XXIII (+) und XXV (-).

Das CD.-Spektrum ist deshalb zur Unterscheidung von «*threo*» und «*erythro*» nicht geeignet, wohl aber, wie oben ausgeführt, zur Bestimmung der absoluten Konfiguration am C(2). Die ORD.-Daten der *threo*- und der *erythro*-Verbindungen sind jedoch charakteristisch verschieden; dies fällt besonders auf, wenn man jeweils die $[\alpha]_{589}^{25}$ mit den $[\alpha]_{365}^{25}$ -Werten vergleicht. Die Kurven der *threo*-Verbindungen sind alle relativ flach mit einem Pseudomaximum bzw. Pseudominimum zwischen 300 und 350 nm, diejenigen der *erythro*-Verbindungen sind viel steiler. Dies wird besonders deutlich aus der Differenz der $[\alpha]_{365}^{25}$ - $[\alpha]_{589}^{25}$ -Werte, die für die *threo*-Verbindungen $< \pm 65^\circ$, für die beiden *erythro*-Verbindungen $\pm 155^\circ$ und $\pm 133^\circ$ ist (s. Tabelle 3 und Fig. 1 und 2). Die Zuordnung der absoluten Konfiguration am C(2) ist also aus dem CD.-Spektrum möglich (Vorzeichen der $n-\pi^*$ -Bande bei ~ 230 nm), diejenige am C(3) ergibt sich aus der *threo-erythro*-Zuordnung und der absoluten Konfiguration am C(2) (*threo*-Verbindungen haben S-R- bzw. R-S-, die *erythro*-Verbindungen S-S- bzw. R-R-Konfiguration). Die vollständige Zuordnung ist also durch Kombination von CD.-Spektrum und ORD.-Daten möglich.

Tabelle 3. $[\alpha]_{365}^{25}$ - $[\alpha]_{589}^{25}$ -Werte der untersuchten Verbindungen der Formel



Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Absolute ^{a)} Konfiguration	CD, ^{b)}		ORD, ^{b)} $[\alpha]_{365}^{25}$ - $[\alpha]_{589}^{25}$
						λ (\AA)		
XXVIII	H	H	OH	H	-T 2S 3R	260(0,08)	219(5,43)	- 81
XXIV	OH	OCH ₃	OH	H	-T 2S 3R	275(0,06)	229(2,4)	- 54
XXII	OH	OH	OH	H	{-T 2S 3R	278(0,08)	229(2,31)	- 64
XXIV					{+T 2R 3S	277(-0,07)	229(-2,15)	+ 53
XXX	OH	OH	OH	H	{+E 2S 3S	280(0,12)	228(2,39)	+158
XXIX	c)				{-E 2R 3R	280(-0,1)	228(-2,3)	-155
XL	OBzl	OCH ₃	OH	H	{-T 2S 3R	278(0,14)	228(1,50)	- 39
XLI					{+T 2R 3S	274(-0,21)	231(-2,22)	+ 28
XLII	OBzl	OCH ₃	OH	Z	{-T 2S 3R	275(0,13)	233(2,75)	- 47
XLIII					{+T 2R 3S	274(-0,18)	232(-2,74)	+ 42
XXI	OBzl	OBzl	OH	Z	{-T 2S 3R	270(0,04)	233(2,88)	- 37
XXIII					{+T 2R 3S	275(-0,13)	230(-4,03)	+ 37
XXVII	OBzl	OBzl	OH	Z	{+E 2S 3S	270(-0,12)	232(1,13)	+133
XVIII					{-E 2R 3R	270(0,03)	230(-1,72)	-131
XXXV	H	H	H	H	- 2S	257(0,02)	216(3,61)	- 1
XXXVI	OH	OH	H	H	- 2S	278(0,15)	229(1,70)	- 4
XXXVII	OH	OCH ₃	H	H	- 2S	279(0,16)	228(1,67)	+ 14
XXXVIII	OCH ₃	OH	H	H	- 2S	278(0,11)	229(1,58)	- 4
XXXIX	Cl	H	H	H	{- 2S	265(0,04)	<250(pos.)	+ 14
					{+ 2R	265(-0,04)	<250(neg.)	- 14

a) T = *threo*, E = *erythro*; - bzw. + -- Vorzeichen von $[\alpha]_{589}^{25}$.

b) CD-Spektron und ORD-Kurven in verd. HCl (1N oder 0,1N), mit folgenden Ausnahmen:
 XL, XLI: ORD. von Hydrochlorid (XL/a, XLI/a), CD. in Methanol.
 XLII, XLIII: ORD. und CD. in Methanol.
 XXI, XXIII: ORD. in Äthanol, CD. in Methanol.
 XXVII, XVIII: ORD. in Chloroform, CD. in Methanol.

c) Bzl = -OCH₂C₆H₅.

Mit Hilfe dieser Ergebnisse lassen sich demnach den untersuchten Verbindungen die folgenden Absolutkonfigurationen zuordnen:

- (-)-*threo*-Verbindungen gehören zur L-Reihe, mit 2S, 3R-Konfiguration;
- (+)-*threo*-Verbindungen gehören zur D-Reihe, mit 2R, 3S-Konfiguration;
- (+)-*erythro*-Verbindungen gehören zur L-Reihe, mit 2S, 3S-Konfiguration;
- (-)-*erythro*-Verbindungen gehören zur D-Reihe, mit 2R, 3R-Konfiguration.

Schliesslich ist es noch interessant, einige analoge Aminosäuren mit nur *einem* optisch aktiven Zentrum mit den obigen Ergebnissen zu vergleichen, um zu sehen, ob ihre ORD. und ihre CD.-Spektronen eher den *threo*- oder eher den *erythro*-Verbindungen entsprechen oder sich von beiden unterscheiden.

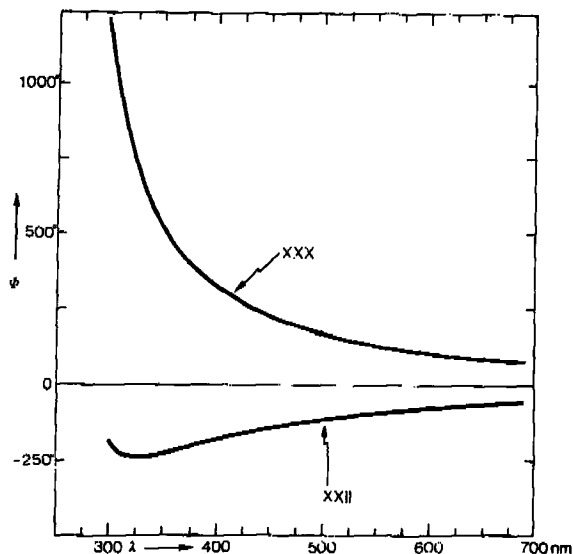


Fig. 1. ORD. von (-)-*threo*-DOPS (XXII) und (+)-*erythro*-DOPS (XXX)

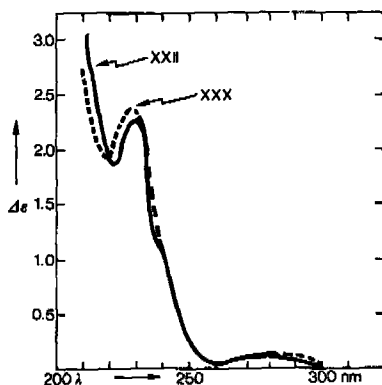


Fig. 2. CD.-Spektrum von (-)-*threo*-DOPS (XXII) und (+)-*erythro*-DOPS (XXX)

Folgende bekannte Verbindungen wurden zum Vergleich herangezogen:

XXXV L-Phenylalanin	XXXVIII L-Dopa-4-methyläther
XXXVI L-Dopa	XXXIX (-)- und (+)-4-Chlorphenylalanin.
XXXVII L-Dopa-3-methyläther	

Die $\Delta\epsilon$ -Werte sowie die Differenzen $[\alpha]_{365}^{25} - [\alpha]_{589}^{25}$ dieser Verbindungen finden sich ebenfalls in Tabelle 3. Aus ihnen ist ersichtlich, dass die CD.-Spektren nicht sehr verschieden von denjenigen der Phenylserine sind. Die $[\alpha]_{365}^{25} - [\alpha]_{589}^{25}$ -Werte liegen jetzt aber nahe bei Null und sind teils positiv, teils negativ. Dies bedeutet, dass die ORD.-Kurven in diesem Bereich fast parallel der Abszisse verlaufen. Erst bei kürzeren Wellen macht sich der Cotton-Effekt der ~ 230 -nm-Bande bemerkbar. Es ist also folgende Reihenfolge in der Neigung der ORD.-Kurven im Bereich zwischen λ 365 und 589 nm

festzustellen: Die *erythro*-Verbindungen mit 2S-Konfiguration (L-Reihe) haben eine stark positive Neigung, die Kurve geht ohne Pseudominimum in den kurzwelligen Cotton-Effekt über, die Kurven der Phenylalaninabkömmlinge verlaufen ganz flach und schliesslich die der *threo*-Verbindungen haben in diesem langwelligen Teil eine Neigung entgegengesetzt zum starken Cotton-Effekt bei 230 nm. Unterhalb oder um 350 nm liegt ein sehr breites Pseudominimum.

Die Ursache für diese Unterschiede muss in einem im CD.-Spektrum nicht sichtbaren weiteren Elektronenübergang zu suchen sein, der bei den (+)-*erythro*-Verbindungen einen positiven, bei den (-)-*threo*-Verbindungen einen negativen Cotton-Effekt gibt. Er ist vermutlich unter der Flanke der starken kurzwelligen Bande versteckt. In den Verbindungen mit nur einem optisch aktiven Zentrum ist dieser Übergang optisch inaktiv.

Ob die in Fig. 2 sichtbare Schulter an der starken positiven Bande mit dem fehlenden Elektronenübergang identifiziert werden darf, ist unsicher, denn diese Schulter tritt nicht bei allen untersuchten Verbindungen auf.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind unkorrigiert. Die optischen Drehungen wurden mit dem Polarimeter *Perkin-Elmer* 141 in 10-cm-Küvetten gemessen. Die CD.-Spektren wurden mittels eines Dichrographen Modell II der Firma *Jouan*, Paris, aufgenommen, die ORD.-Daten mittels eines selbstabgleichenden photoelektrischen Polarimeters, das in den Werkstätten der *F. Hoffmann-La Roche* angefertigt wurde. Die Lösungsmittel sind in Tab. 3 angegeben.

a. DL-3-(3,4-Dibenzoyloxy-phenyl)-serin (*Diastereomeren-Gemisch VIII*). Zu einer gut gerührten Suspension von 204 g 3,4-Dibenzoyloxy-benzaldehyd (V) [16] in 830 ml abs. Äthanol gibt man bei RT. auf einmal eine Lösung von 32,1 g Natriumhydroxid und 24 g Glycin (VI) in 105 ml Wasser. Das Gemisch wird unter Rühren innert 30 Min. auf 72° erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Man unterbricht sofort die Heizung und lässt unter weiterem Rühren auf 40° abkühlen, wobei eine halb feste, schmierige Masse (wohl das Natriumsalz VII) ausfällt. Man lässt innert 20 Min. 750 ml 2N Salzsäure zutropfen. Hierbei muss streng darauf geachtet werden, dass die Temperatur 45° nicht übersteigt. Der abgespaltene 3,4-Dibenzoyloxy-benzaldehyd fällt kristallin aus¹¹⁾. Nach weiterem 3stdg. Rühren, wobei RT. erreicht wird, wird genutscht und mit einem Gemisch von 50 ml 3N Salzsäure und 50 ml Äthanol gewaschen. In das Filtrat werden bei RT. unter Rühren 115 g Natriumacetat-trihydrat portionsweise innert ca. 10–15 Min. eingetragen. Nach 3 Std. Stehen im Eisschrank¹²⁾ nutschts man ab und wäscht mit 200 ml Wasser aus. Das Nutschgut wird abgepresst und unter Rühren in ein Gemisch von 600 ml Äthanol, 400 ml Wasser und 25 ml konz. Salzsäure eingetragen. Nach 2–3-stdg. Rühren bei RT. ist fast alles gelöst. Man gibt 15 g Kohle zu und filtriert. Zu dem klaren, grünlichgelben Filtrat werden unter Rühren ca. 30 ml Diäthylamin langsam getropft, wobei das pH ca. 5–6 betragen soll. Schon während des Eintropfens beginnt die Aminosäure auszufallen. Man lässt über Nacht im Eisschrank stehen, nutschts ab, wäscht mit 100 ml Äthanol/Wasser 1:1 und trocknet bei 60° im Vakuum. Smp. 152–155°¹³⁾. Die Ausbeute beträgt beim sorgfältigen Einhalten der Versuchsbedingungen 55 g (43,7% d. Th.). Die Substanz ist in Wasser und in allen organischen Lösungsmitteln ausser Dimethylformamid bei RT. praktisch unlöslich. Sie ist auch in wässriger Salzsäure schwer löslich, während alkoholische Salzsäure leicht (und ohne Veresterung) löst.

¹¹⁾ Die Menge beträgt nach dem Trocknen 145–150 g; das zeigt, dass die Umsetzung unvollständig verläuft, da man theoretisch nur die Hälfte des eingesetzten 3,4-Dibenzoyloxy-benzaldehyds zurückgewinnen sollte. Der zurückgewonnene Aldehyd kann nach Destillation im Hochvakuum wieder verwendet werden.

¹²⁾ Die Kristallisation setzt sehr zögernd ein. Manchmal fällt zuerst ein schmieriges Produkt aus, das nach und nach erstarrt. Animpfen bessert die Kristallisationstendenz nicht besonders.

¹³⁾ Da es sich um ein *Diastereomeren-Gemisch* handelt, kann der Smp. beträchtlich variieren.

b. DL-3-(3,4-Dibenzyloxy-phenyl)-N-benzyloxycarbonyl-serin (Diastereomeren-Gemisch XIII). Man löst 78,6 g VIII mit 8 g NaOH in 2 l Wasser und tropft dazu unter Rühren 38 g Benzyloxy-carbonylchlorid. Gleichzeitig tropft man 3N Natronlauge so hinzu, dass das pH 8,5–9 beträgt (Kontrolle durch Metrohm-pH-Meter). Während des Eintropfens beginnt die Abscheidung des Natriumsalzes vom Reaktionsprodukt. Fällt das pH nicht mehr, was nach ca. 3–4 Std. der Fall ist, wird noch 1 Std. nachgerührt und das Gemisch in ein Ausrührgefäss übergeführt. Ohne Rücksicht auf noch ungelöstes Natriumsalz gibt man ca. 1 kg Eis zu und säuert mit 150 ml 3N Salzsäure an. Man extrahiert mit 2 × 1,5 l Essigester und wäscht die Essigesterphase 4 × mit je 500 ml 0,5N Salzsäure aus¹⁴). Die Essigesterphase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum auf ca. 500 ml eingengt. Man verdünnt langsam mit 420 ml tiefsiedendem Petroläther, worauf beim Kratzen die Kristallisation beginnt. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wird genutscht und mit 100 ml Essigester/Petroläther 1:1 und hierauf mit 100 ml Petroläther gewaschen. Man erhält als erste Fraktion 68 g und durch Einengen der Mutterlauge auf 100 ml und Zugeben von 50 ml Petroläther weitere 8 g. Total: 76 g (73%) XIII vom Smp. 115–120°¹⁵).

C₃₁H₂₉NO₇ (527,57) Ber. C 70,58 H 5,54 N 2,65% Gef. C 70,52 H 5,39 N 2,70%

c. rac-threo-3-(3,4-Dibenzyloxy-phenyl)-N-benzyloxycarbonyl-serin (XIV) und rac-erythro-3-(3,4-Dibenzyloxy-phenyl)-N-benzyloxycarbonyl-serin (XV) und deren Dicyclohexylammonium-Salze XVI bzw. XVII. Eine Lösung von 215 g rac-3-(3,4-Dibenzyloxy-phenyl)-N-benzyloxycarbonyl-serin (XIII) (Diastereomeren-Gemisch) in 2,5 l warmem Acetonitril wird mit 78 g frisch destilliertem Dicyclohexylamin versetzt. Nach Stehen über Nacht bei RT. wird genutscht (Mutterlauge [A]), mit Äther gewaschen und getrocknet: 151,3 g XVI vom Smp. 144–145° Salz [A]. Nach dem NMR.-Spektrum ist die Substanz einheitlich und enthält keine Verunreinigung vom anderen Diastereomeren. Elementaranalyse s. unten bei XVII.

Die Mutterlauge [A] wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 2 l Äther aufgerührt. Nach Stehen über Nacht erhält man durch Abnutschen (Mutterlauge [B]) 105,8 g Salz [B], das gemäss NMR.-Spektrum ein Gemisch von XVI und XVII im Verhältnis 1:1 darstellt. Die Gesamtausbeute an Dicyclohexylammonium-Salzen beträgt 90%. Salz [B] wird in 2 l Essigester gerührt und mit ca. 5N HCl in Essigester bis zur stark sauren Reaktion versetzt. Nach 2 Std. Rühren wird das ausgeschiedene (C₆H₁₁)₂NH₂Cl abgenutscht und mit Essigester nachgewaschen. Die Essigesterlösung wird 2 × mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 600 ml Chloroform siedend gelöst. Nach Stehen über Nacht nutschts man ab (Mutterlauge [C]) und wäscht mit Chloroform. Ausbeute: 37,2 g XV vom Smp. 143–146°, das nach dem NMR.-Spektrum rein ist. Elementaranalyse s. unten bei XIV.

Aus diesem Präparat wird mit Dicyclohexylamin das reine diastereomere Salz XVII wie folgt erhalten: Man löst in Acetonitril, gibt die berechnete Menge Amin zu, dampft im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Äther auf und lässt kristallisieren. Smp. 132–133°.

C₄₃H₅₃N₂O₇ (708,90) Ber. C 72,86 H 7,39 N 3,95% XVI Gef. C 72,99 H 7,55 N 3,78%
XVII Gef. C 72,75 H 7,38 N 3,84%

Mutterlauge [B]: Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand wie vorher mit 5N HCl/Essigester zerlegt. Die Aufarbeitung analog der Zerlegung von Salz [B] liefert weitere 4 g reines XV.

Mutterlauge [C]: Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand in Acetonitril gelöst und mit Dicyclohexylamin versetzt. Man erhält weitere 28 g XVI (Salz [C]), wodurch sich die Gesamtausbeute an XVI auf 179,3 g erhöht, neben der Mutterlauge [D]).

¹⁴) Das Auswaschen mit Salzsäure ist wichtig, um noch evtl. vorhandenes Ausgangsmaterial VIII zu entfernen. Unterlässt man dies, so kommt es zu Schwierigkeiten in den weiteren Stufen.

¹⁵) Der Smp. ist unscharf und uncharakteristisch, da es sich ebenfalls um ein Diastereomeren-Gemisch handelt. Hingegen muss die Ninhydrin-Probe negativ ausfallen: Beim Aufkochen einer Probe mit Ninhydrin in einem Gemisch von Wasser/Pyridin ca. 1:1 darf höchstens eine ganz schwache Grünblaufärbung auftreten. Fällt die Reaktion stark positiv aus (Blaufärbung, mit der Zeit zunehmend), so muss erneut durch Auflösen in Essigester und Waschen mit Salzsäure gereinigt werden.

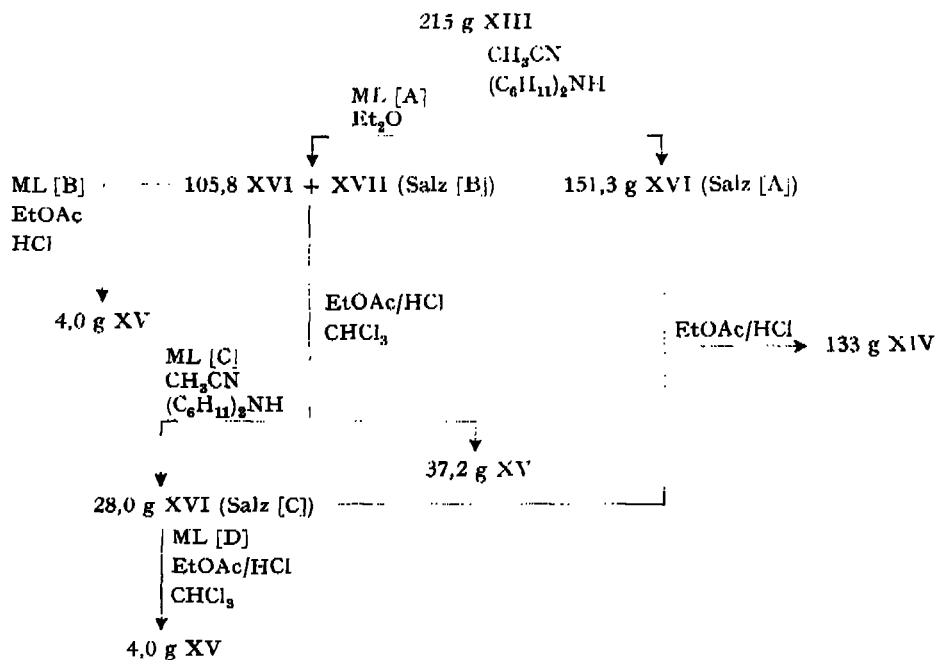
Mutterlauge [D]: Nach erneuter Zerlegung mit 5N HCl/Essigester und Kristallisation aus Chloroform erhält man weitere 4 g XV, womit sich die Ausbeute an reinem XV auf 45,2 g erhöht.

Zerlegung des Salzes XVI: Die 179,3 g ergeben bei der schon beschriebenen Zerlegung mit 5N HCl/Essigester und Kristallisieren aus Essigester und Petroläther insgesamt 133 g XIV vom Smp. 127–128°.

$C_{31}H_{49}NO_7$ (527,57) Ber. C 70,58 H 5,54 N 2,65% XV Gef. C 70,40 H 5,50 N 2,52%
 XIV Gef. C 70,59 H 5,58 N 2,53%

Insgesamt erhält man 153 g XIV und 45,2 g XV, d.h. 82% des eingesetzten Gemisches sind nach dieser Methode in die reinen Diastereomeren aufgetrennt, wovon 21% XV und 62% XIV darstellen.

Das hier beschriebene Verfahren wurde mehrmals wiederholt und ergab innerhalb der Versuchsfehlergrenzen stets die gleichen Resultate, entsprechend der folgenden tabellarischen Übersicht:



Der chemische Beweis für die Reinheit der Diastereomeren XIV und XV wird durch hydrogenolytische Abspaltung sämtlicher Schutzgruppen erbracht. Die dabei entstehenden reinen *rac.* Diastereomeren XXXI und XXXII, die bereits bekannt sind, werden nach Drell [2] im DC. nachgewiesen, mit dem Unterschied, dass nicht Papier, sondern Cellulose-Platten verwendet werden.

d. (-)-threo-3-(3,4-Dibenzyl-oxy-phenyl)-N-benzyl-oxy-carbonyl-serin (XXI) und (+)-threo-3-(3,4-Dibenzyl-oxy-phenyl)-N-benzyl-oxy-carbonyl-serin (XXIII). 1. Spaltung des Diastereomeren XIV in die Salze XVIII bzw. XIX und XX. – a) Mit (+)- und (-)-Ephedrin: Eine Lösung von 101 g XIV in 2 l abs. Äthanol wird mit 15,6 g (+)-Ephedrin versetzt. Nach Stehen über Nacht bei RT. wird genutscht und mit Äthanol und Äther gewaschen: 55 g (83,3%) XVIII, das nach Umkristallisieren aus 1 l Methanol 42,5 g optisch reines Salz vom Smp. 189–190° liefert, $[\alpha]_D^{25} = +38,5^\circ$ ($c = 1$; $(CH_3)_2NCHO$). Elementaranalyse s. unten.

Mutterlauge und Waschkohol werden im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgelöst und durch Schütteln mit 3N Salzsäure zerlegt. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand besteht aus optisch noch nicht ganz reinem XXIII, das in 2 l abs. Äthanol gelöst wird. Man versetzt mit (-)-Ephedrin bis zu schwach alkalischer Reaktion (Prüfung mit nassem Universal-Indikator-Papier), lässt 3–4 Std. stehen, nutscht und

wäscht mit Äthanol und Äther. Dieses Rohprodukt, aus 1 l Methanol umkristallisiert, liefert 40 g optisch reines Salz XIX vom Smp. 189-190°; $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$ ($c = 1$; $(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$).

$\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8$	Ber. C 71,08	H 6,40	N 4,04%	XVIII Gef. C 70,98	H 6,32	N 3,95%
(692,81)				XIX Gef. C 71,02	H 6,40	N 3,94%

Die vereinigten Mutterlaugen von XVIII und XIX werden im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit einem Gemisch von 3N Salzsäure und Essigester durchgeschüttelt, die Essigesterphase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und nach Trocknen mit Na_2SO_4 im Vakuum eingedampft. Man erhält 36 g praktisch reine racemische Säure, die, der gleichen Operation unterworfen, 15,3 g XVIII und 15,2 g XIX in der gleichen optischen Reinheit liefert. Die Gesamtausbeute an XVIII bzw. XIX erhöht sich so auf 86,5% bzw. 84%.

b. Mit (+)-Ephedrin und (-)-Nitrobase: Man verfährt wie unter a) bis zur Zerlegung der ersten Mutterlauge nach Abtrennung von XVIII. Man löst den Rückstand in 200 ml abs. Äthanol und versetzt mit einer siedend heissen Lösung von 23 g (-)-Nitrobase ($[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ ($c = 1,5$; CH_3OH)) in 1880 ml Äthanol und lässt bei RT. ca. 3 Std. kristallisieren. Nach Abnutschen und Waschen mit Alkohol und Äther erhält man 67,2 g XX (84%) vom Smp. 183-185°; $[\alpha]_D^{25} = -29,4^\circ$ ($c = 1$; $(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$).

$\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{11}$	(739,78)	Ber. C 64,94	H 5,59	N 5,68%	Gef. C 65,03	H 5,61	N 5,56%
---	----------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Die Mutterlauge kann analog wie unter d.1.a. aufgearbeitet werden.

2. Zerlegung der diastereomeren Salze. ... a) Zerlegung des Salzes XVIII zu XXI: 50 g XVIII werden mit einem Gemisch von 500 ml Essigester und 300 ml 3N Salzsäure im Scheidetrichter bis zur Ausbildung von zwei klaren Schichten geschüttelt. Man trennt die Essigesterphase ab, wäscht sie einmal mit Wasser und zieht die Wasserphase nochmals mit Essigester aus. Man trocknet die organische Phase mit Na_2SO_4 , dampft im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Essigester/Isopropyläther/Petroläther um. Ausbeute: 37 g (97,2%) XXI vom Smp. 134-135°; $[\alpha]_D^{25} = -17,2^\circ$ ($c = 1$; CH_3OH). Elementaranalyse s. unter b).

b) Zerlegung der Salze XIX bzw. XX zu XXIII: Man verfährt analog wie unter a) beschrieben und erhält den Antipoden XXIII mit praktisch gleichem Smp. 134-135°; $[\alpha]_D^{25} = +16,9^\circ$ ($c = 1$; CH_3OH).

$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_7$	Ber. C 70,58	H 5,54	N 2,65%	XXI Gef. C 70,44	H 5,50	N 2,55%
(527,57)				XXIII Gef. C 70,67	H 5,53	N 2,61%

e. (-)-erythro-3-(3,4-Dibenzoyloxy-phenyl)-N-benzoyloxycarbonyl-serin (XXVII) und (+)-erythro-3-(3,4-Dibenzoyloxy-phenyl)-N-benzoyloxycarbonyl-serin (XXVIII). 1. Spaltung des Diastereomeren XV mit (-)- und (+)-Nitrobase zu den Salzen XXV und XVI. 37 g XV werden in 200 ml abs. Äthanol gelöst und mit einer siedend heissen Lösung von 7,5 g (-)-Nitrobase in 180 ml Äthanol versetzt. Nach 2-3 Std. stehen bei RT. nutschts man ab und wäscht mit Alkohol und Äther. Das noch optisch unreine Produkt ergibt aus 200 ml Methanol umkristallisiert 16 g XXV vom Smp. 159-160°; $[\alpha]_D^{25} = -24,3^\circ$ ($c = 1$; Aceton); $+9,8^\circ$ ($c = 1$; CH_3CN). Elementaranalyse s. unten.

Die ursprüngliche alkoholische Mutterlauge wird im Vakuum auf ca. 200 ml eingengt und mit einer ebenfalls siedend heissen Lösung von 7,5 g (+)-Nitrobase in 180 ml Äthanol versetzt. Man nutschts nach 2-3 Std. stehen bei RT. ab und wäscht mit Alkohol und Äther. Dieses optisch noch ebenfalls unreine Produkt (ca. 27-28 g) ergibt aus 300 ml Methanol umkristallisiert 16,5 g XXVI vom Smp. 163-165°; $[\alpha]_D^{25} = +24,3^\circ$ ($c = 1$; Aceton); $-9,4^\circ$ ($c = 1$; CH_3CN).

$\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{11}$	Ber. C 64,94	H 5,59	N 5,68%	XXV Gef. C 64,76	H 5,44	N 5,58%
(739,78)				XXVI Gef. C 64,62	H 5,53	N 5,57%

Die vereinigten Mutterlaugen werden wie bei der threo-Verbindung zerlegt (vgl. d.1.a.) und das erhaltene racemische Gemisch XV nochmals mit den beiden Nitrobasen aufgespalten, wodurch sich die Ausbeute auf 87,5% an XXV bzw. 86,2% an XXVI erhöht.

2. Zerlegung der Salze XXV und XXVI. Dies geschieht in Analogie zu den threo-Verbindungen (vgl. d.2.a. und b., mit dem Unterschied, dass die Rohprodukte aus Methanol kristallisiert werden. Die Ausbeuten betragen 94-95%.

XXVII: Smp. 154-157°; $[\alpha]_D^{25} = -42,0$ ($c = 1$; CHCl_3). Elementaranalyse s. unten.

XXVIII: Smp. 154-157°; $[\alpha]_D^{25} = +42,5^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).

$\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_7$	Ber. C 70,58	H 5,54	N 2,65%	XXVII Gef. C 70,22	H 5,31	N 2,57%
(527,57)				XXVIII Gef. C 70,80	H 5,40	N 2,57%

f. (-)-threo-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-serin (XXII) und (+)-threo-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-serin (XXIV). 1. Hydrogenolyse von XXI zu XXII. 10,4 g XXI werden in 400 ml Äthanol und 21 ml 1N Salzsäure gelöst und mittels 5proz. Pd/C hydriert. Es werden rasch 1350 ml H_2 aufgenommen. Man nutschts vom Katalysator ab und dampft im Vakuum ein, wobei durch nochmaliges Abdampfen mit Äthanol die letzten Feuchtigkeitsreste entfernt werden. Der Rückstand wird in 100 ml abs. Äthanol gelöst¹⁶⁾ und unter Kühlung mit verdünnter alkoholischer Diäthylaminlösung auf pH = 5,5-6 gestellt¹⁷⁾. Die Aminosäure fällt hierbei aus. Nach Stehen über Nacht bei -15° nutschts man ab und wäscht mit Alkohol und Äther. Rohausbeute: Praktisch quantitativ. Obwohl dieses Präparat schon die richtige Drehung zeigt, ist es noch nicht analytisch rein. Es wird in 200 ml siedendes Wasser eingetragen. Sobald alles gelöst ist, wird durch ein Faltenfilter filtriert. Die zögernd einsetzende Kristallisation wird durch Stehen über Nacht im Eisschrank vervollständigt. Man nutschts ab, wäscht mit Alkohol und Äther und trocknet bei 80-90° im Vakuum¹⁸⁾: 3,1 g (74,5%) XXII vom Smp. 232-235° (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = -39^\circ$ ($c = 1$; 1N HCl). Elementaranalyse s. unter 2.

2. Hydrogenolyse von XXIII zu XXIV. Man arbeitet analog zu 1. Ausbeute an XXIV und alle Konstanten sind die gleichen, $[\alpha]_D$ selbstverständlich mit entgegengesetztem Drehungssinn.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5$	Ber. C 50,71	H 5,20	N 6,57%	XXII Gef. C 50,61	H 5,26	N 6,45%
(213,19)				XXIV Gef. C 51,07	H 5,19	N 6,34%

3. Hydrogenolyse von XXVII zu XXIX. 13 g XXVII werden in einem Gemisch von 370 ml Äthanol und 120 ml Wasser suspendiert und mittels 5proz. Pd/C hydriert. Unter Auflösung erfolgt rasche Aufnahme von 1570 ml H_2 . Man nutschts vom Katalysator ab und engt das Filtrat im Vakuum (Badtemperatur nicht über 40°) bis zur beginnenden Ausscheidung des Reaktionsproduktes ein (Entfernung des Wassers). Nach Stehen über Nacht bei -15° nutschts man ab und wäscht mit Alkohol und Äther. Die praktisch quantitativ erhaltene Verbindung zeigt bereits die richtige Drehung, ist aber ebenfalls noch nicht analytisch rein. Sie wird in 15 ml vorgekochtem Wasser gelöst (in siedendem Wasser ist sie sehr leicht löslich). Die filtrierte Lösung lässt man über Nacht im Eisschrank kristallisieren. Man nutschts ab, wäscht mit Alkohol und Äther und trocknet an der Luft, um das Kristallwasser nicht zu verlieren: 4,6 g (71%) XXIX-Trihydrat vom Smp. 191-194° (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = -51,9^\circ$ ($c = 1$; 1N HCl). Das Präparat schmeckt stark süß. Elementaranalyse s. unter 4.

4. Hydrogenolyse von XXVIII zu XXX. Man arbeitet analog zu 3. Ausbeute an XXX-Trihydrat und alle Konstanten sind die gleichen, $[\alpha]_D$ selbstverständlich mit entgegengesetztem Drehungssinn. Die Verbindung ist geschmacklos.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (267,23)	Ber. C 40,45	H 6,41	N 5,24	H_2O 20,23%
XXIX · 3 H_2O	Gef. „ 40,36	„ 6,17	„ 5,17	„ 19,62%
XXX · 3 H_2O	Gef. „ 40,47	„ 6,17	„ 5,20	„ 19,76%

Die Verfasser danken den Herren J. Nägeli, J. L. Specklin, W. Wahlen und M. Wilhelm für die Ausführung der Versuche, Frä. Dr. M. Grosjean und den Herron Dres. L. Chopard, W. Arnold und W. Oberhänsli für die Aufnahme und Interpretation der IR-, und NMR-Spektren und Röntgen-Struktur-Analysen sowie Herrn Dr. A. Dirscherl für die Mikroanalysen.

¹⁶⁾ Das Aminosäure-hydrochlorid ist, im krassen Gegensatz zur freien Aminosäure, in Äthanol sehr leicht löslich.

¹⁷⁾ Dieses soll nicht überschritten werden, da sonst eine starke Blaufärbung des Produktes auftritt.

¹⁸⁾ Erst bei dieser Temperatur gelingt es, die Substanz richtig zu trocknen. Im Gegensatz zur erythro-Reihe tritt hier kein Kristallwasser auf

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *K. W. Rosenmund & H. Dornsaft*, Ber. deutsch. chem. Ges. **52**, 1747 (1919).
 [2] *W. Dreil*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5429 (1955).
 [3] *Ch. E. Dagliesh & F. G. Mann*, J. chem. Soc. **1947**, 657.
 [4] *E. Erlenmeyer*, Liebigs Ann. Chem. **284**, 36 (1895).
 [5] *W. A. Bolhofer*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1322 (1954).
 [6] *G. Ehrhart & J. Hennig*, Chem. Ber. **87**, 892 (1954).
 [7] *M. Puig, G. Bartholini, A. Pletscher*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **281**, 443 (1974); J. Pharmacol. exp. Ther. (im Druck).
 [8] *J. Controulis et al.*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2463 (1949).
 [9] *K. Vogler*, Helv. **33**, 2111 (1950).
 [10] Schweiz. Pat. Nr. 505785 vom 28.5.1971.
 [11] U.S. Pat. Nr. 3.701.829 vom 31.10.1971.
 [12] Belg. Pat. Nr. 775.082 vom 9.5.1972.
 [13] Chem. Abstr. **66**, 9800^a (1967); *B. Kenneth Koe & A. Weissmann*, J. Pharmacol. exp. Ther. **154**, 499 (1966).
 [14] *J. M. Bijvoet*, Endeavour **1955**, 71.
 [15] *J. C. Craig & S. K. Roy*, Tetrahedron **21**, 391 (1965); *J. C. Craig & W. E. Pereira*, *ibid.* **26**, 3457 (1965); *W. Klyne & R. N. Thomas*, Helv. **54**, 2420 (1971).
 [16] *N. W. Bristow et al.*, J. chem. Soc. **1951**, 513.

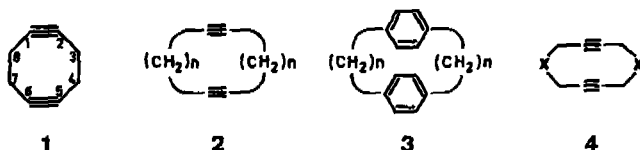
20. 1,5-Cyclooctadiyne. Preparation and Reactivity

by Else Kloster-Jensen¹⁾ and Jakob WirzPhysikalisch-chemisches Institut der Universität Basel
Klingelbergstrasse 80, CH-4056 Basel, Switzerland

(20. XI. 74)

Summary. 1,5-Cyclooctadiyne **1** was isolated in 2 percent yield from polymerized butatriene **5**. Other oligomers of **5** were detected in the reaction mixture by combined GLC./MS. analysis but have not been identified. *Diels-Alder* adducts of **1** with two equivalents of 1,3-butadiene and of 2,3-dimethyl-1,3-butadiene have been prepared. In the presence of strong base **1** isomerized to cyclooctatetraene. **5** was reformed by photolysis of **1**. Attempts to prepare transition metal complexes of **1** failed. Effects of ring strain and of transannular interaction on the reactivity of **1** are discussed. The dimerization of **5** to **1** is predicted to be strongly exothermic.

The synthesis of medium-sized cyclic alkynes [1] and the investigation of their chemical reactivity as a function of geometric ring strain have been the object of considerable effort during the past twenty years. The smallest unsubstituted cycloalkyne yet isolated is cyclooctyne which was first prepared by *Blomquist* in 1953 [2]. Evidence for the intermediate existence of the lower homologues cycloheptyne, -hexyne, and -pentyne is limited to trapping and self-trapping reactions [3a].



¹⁾ Permanent address: Department of Chemistry, University of Oslo, Blindern, Oslo 3, Norway.