

Eine Synthese des d,l-erythro-Phenylserinols*.

(Über Azidverbindungen, 2. Mitteilung.)

Von

H. Bretschneider und **H. Hörmann**.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 9. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

d,l-erythro-Phenylserinol wird über die Stufen ω -Azidoacetophenon, ω -Methylol- ω -aminoacetophenon und dessen katalytische Reduktion gewonnen. Zwischenprodukte und Endprodukt wurden durch verschiedene Reaktionen charakterisiert bzw. in ihrer Konstitution bewiesen.

In einer vorhergehenden Arbeit¹ wurde gezeigt, daß sich die aus ω -Halogenacetophenonen gut erhältlichen ω -Azidoacetophenone durch katalytische Reduktion in Phenylalkanon- und Phenylalkanolamine verwandeln lassen. Vorliegende Arbeit beschreibt Versuche, an der Methylengruppe des ω -Azidoacetophenons eine Kondensationsreaktion mit 1 Mol Formaldehyd zu erzielen. Durch anschließende Reduktion eines solchen Kondensationsproduktes sollte es nämlich möglich sein, zum sogenannten Phenylserinol^{2, 3} vorzustoßen (vgl. Formelübersicht I bis IV). Das 4-Nitro-N-dichloracetamidoderivat der d(—)-threo-Form des Phenylserinols stellt bekanntlich das als Antibiotikum bedeutsame Chloramphenicol⁴ (Chloromycetin) vor.

Die in wäßrig-alkoholischer Lösung in Gegenwart von Natrium-

* Auszugsweise vorgetragen beim Chemikertreffen in Innsbruck am 31. 3. 1953.

¹ H. Bretschneider und H. Hörmann, Mh. Chem. 84, 1021 (1953).

² J. Controulis, M. C. Rebstock und H. M. Crooks, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2463 (1949).

³ G. Carrara und G. Weitnauer, Gazz. chim. ital. 79, 856 (1949).

⁴ M. C. Rebstock, H. M. Crooks jr., J. Controulis und Qu. R. Bartz, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2458 (1949).

bikarbonat vorgenommene Kondensation des ω -Azidoacetophenons (I) mit Formaldehyd ergab ein öliges Reaktionsprodukt, dessen Kristallisation bisher nicht gelang und dessen Destillation im Hochvakuum zum Rückzerfall in die Komponenten führte (Versuche 1, 2). Dem labilen Reaktionsprodukt wird auf Grund seiner weiteren Umformung die hypothetische Formel (II) eines ω -Azido- ω -methylol-acetophenons zugeteilt. Die in salzsaurer wäßr.-alkohol. Lösung an Pd-Kohle vorgenommene Hydrierung ergab nämlich in 50%iger Ausbeute ein bei 154° schmelzendes Hydrochlorid einer Base, für welche die Formel eines ω -Amino- ω -methylol-acetophenons (III) bewiesen werden konnte (Versuch 1). Die genannte Ausbeute ist nur bei Anwendung großer Palladiummengen (4 bis 5% Metall, bezogen auf Azidoketon) erzielbar. Die freie Base (III) ist erwartungsgemäß nicht beständig (Braunfärbung unter Verschmierung). Aus dem Ätherextrakt der alkalisierten Lösung des Chlorhydrats kann jedoch durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure und Verdampfen der wäßrigen Lösung das Ausgangschlorhydrat wieder in 40%iger Ausbeute gewonnen werden (Versuch 3). Die Analyse des Chlorhydrats (III) ergab die für $C_9H_{12}O_2NCl$ zu fordernden Werte. Die vorhandene Hydroxylgruppe konnte durch Darstellung des O-Acetyl- ω -methylol- ω -aminoacetophenon-hydrochlorids (V) nach der Salzacylierungsmethode⁵ und dessen Acetylbestimmung nachgewiesen werden (Versuch 4).

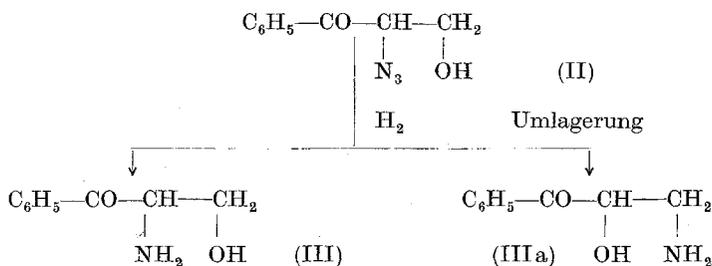
Die weitere Festlegung der Konstitution der Verbindung (III) schien aber auf Grund einer unseres Wissens noch wenig beachteten Arbeit von *Levene* und *Schormüller*⁶ nötig. Diese Autoren versuchten eine Serinsynthese auf folgendem Wege: Acrylsäureester wurde in das Bromhydrin übergeführt; in diesem befindet sich, wie erst viel später durch *Hartung*⁷ sicher bewiesen werden konnte, das Brom in Stellung 2, denn durch katalytische Reduktion wird Hydracrylester erhalten. Im Bromhydrinderivat wurde das Brom durch den Azidorest ersetzt und das Azidoderivat der katalytischen Reduktion unterworfen, wobei überraschenderweise aber nicht *Serin*-, sondern *Isoserin*ester erhalten wurde. Es geht aus der Arbeit *Levenes* nicht hervor, an welcher Stelle die Umlagerung erfolgt, ob beim Umsatz von Brom gegen den Azidorest oder — was unwahrscheinlicher war — bei der Reduktion der Azidogruppe⁸; sollte aber die *Reduktion* von Azidohydrinen unter Umlagerung (Platzwechsel von Amino- und Hydroxylgruppe) möglich sein, so wäre für unser Amino-keton nicht die Formel (III), sondern (IIIa) in Betracht zu ziehen.

⁵ *H. Bretschneider*, Mh. Chem. **76**, 378 (1947).

⁶ *P. A. Levene* und *A. Schormüller*, J. Biol. Chem. **105**, 547 (1934).

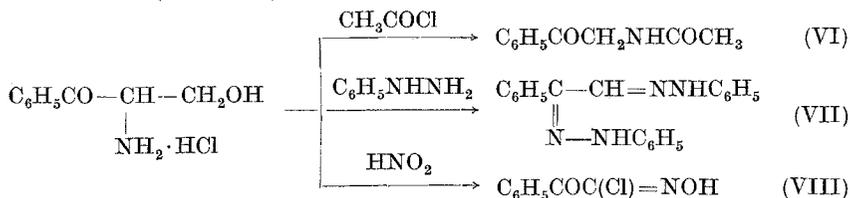
⁷ *A. Mattocks* und *W. Hartung*, J. Biol. Chem. **165**, 501 (1946).

⁸ In einer folgenden Arbeit, *H. Bretschneider* und *N. Karpitschka*, Mh. Chem. **84**, 1043 (1953), wird an einem ganz anderen Halogenhydrin gezeigt, daß der Platzwechsel bereits bei der Darstellung des Azidohydrins erfolgt.



Den Versuchen, zwischen den beiden Formeln (III) und (IIIa) zu entscheiden, war zunächst kein Erfolg beschieden, weil bei sämtlichen Eingriffen stets um ein C-Atom ärmere Derivate erhalten wurden.

So ergab der Versuch, das bekannte O,N-Diacetat² der Verbindung durch Kochen des Hydrochlorids (III) mit Acetylchlorid zu erhalten, nicht dieses, sondern das gleich hoch schmelzende ω -Acetamidoacetophenon (VI) (Versuch 5). — Die Einwirkung von Phenylhydrazin lieferte in schlechter Ausbeute das auch aus ω -Aminoacetophenon unter gleichen Bedingungen entstehende Phenylglyoxalbispheylhydrazon (VII) (Versuch 6). — Beständig erwies sich (III) gegen Kochen mit verd. HCl (Versuch 7), während Erhitzen mit Ameisensäure oder Eisessig unter Braunfärbung zu nicht näher untersuchten Zersetzungsprodukten führte. — Ebenfalls zum Verlust der Oxymethylgruppe führte die Einwirkung von HNO₂ auf (III), wobei sich unter N₂-Entwicklung das auch aus ω -Aminoacetophenon ähnlich darstellbare (Versuch 8b), von anderen Autoren⁹ aus Acetophenon, Amylnitrit und HCl gewonnene ω -Chlor- ω -isonitroso-acetophenon (VIII) vom Schmp. 132° bildete (Versuch 8).



Die durch diese Umformungen mehrfach bewiesene Labilität des Aminoketons machte die Formel (IIIa) schon äußerst unwahrscheinlich. Schließlich gelang es, auf der Ketonstufe durch Benzoylieren die Formel (III) zu beweisen. Die Benzoylierung nach *Schotten-Baumann* lieferte eine Verbindung vom Schmp. 147 bis 148°, die nach der Analyse ein Dibenzoat (IX) vorstellen mußte (Versuch 9). Versuche, in das von *Long* und *Troutman*¹⁰ bereits dargestellte ω -Methylol- ω -benzamidoacetophenon (X) eine zweite Benzoylgruppe mit Pyridin und Benzoylchlorid einzuführen, brachten keinen Erfolg (Versuch 10a), vielleicht weil durch das Pyridin Kondensationsreaktionen der Methylolgruppe

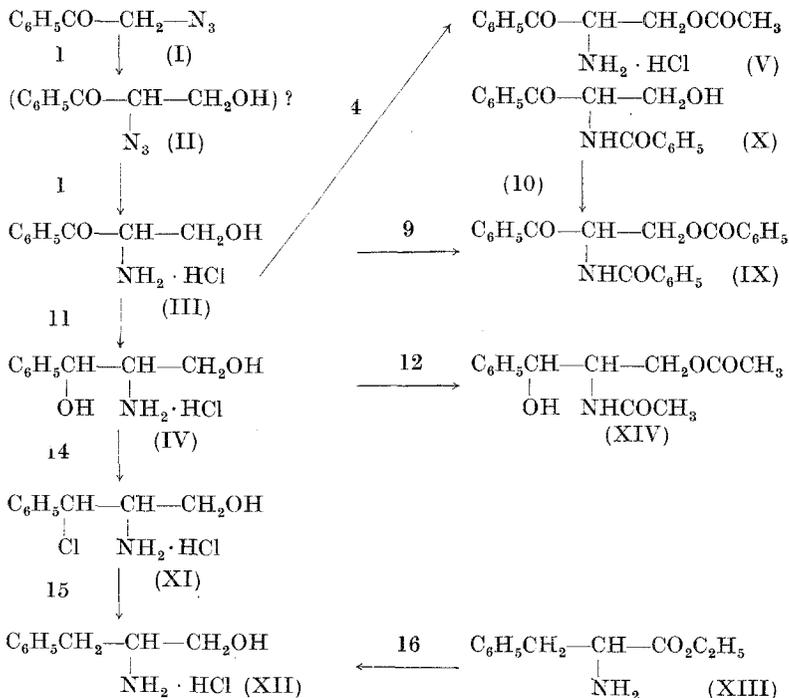
⁹ L. Claisen und O. Manasse, Ann. Chem. 274, 96 (1893).

¹⁰ L. M. Long und H. D. Troutman, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2469 (1949).

ausgelöst werden¹⁰. Durch Schmelzen mit Benzoesäureanhydrid wurde jedoch ein mit oben erwähnter Verbindung (IX) identes Dibenzoat erhalten (Versuch 10).

Die in salzsaurer wäßriger Lösung bei 5 Atm. Druck vorgenommene Hydrierung des Aminoketons (III) lieferte ein bei 153 bis 154° schmelzendes Carbinol-hydrochlorid (Versuch 11), das sich als das bereits durch andere Arbeiten² bekannte erythro-Phenylserinol (IV) erwies. Dies wurde durch Analyse, Übereinstimmung der Konstanten der Base (Versuch 11a) sowie der Konstanten des durch partielle Acetylierung erhaltenen O,N-Diacetates² (XIV) vom Schmp. 110 bis 111° (Versuch 12) und schließlich durch Überführung in *Phenylalaninol* (XII) bewiesen. Zu diesem Zwecke wurde das Chlorhydrat (IV) mit Thionylchlorid in Chloroform behandelt und ein Chlorhydrochlorid (XI) erhalten, dessen Analyse überraschenderweise auf den Ersatz von nur einer Hydroxylgruppe durch Chlor hinwies (Versuch 14). Auch die Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Dehalogenierung stand damit in Einklang. Die Aufarbeitung ergab das bei 145 bis 147° schmelzende d,l-Phenylalaninol-

Formelübersicht.



Römische Ziffern: Formelnummern.

Arabische Ziffern: Versuchsnummern.

chlorhydrat (XII) (Versuch 15), wodurch auch die Konstitution des Chlorhydrochlorids (XI) als sekundäres Chlorid bewiesen wurde. Das Vorliegen von (XII) wurde durch die Analyse und Mischprobe mit einem nach *Karrer, Portmann* und *Suter*¹¹ durch LiAlH_4 -Reduktion des Phenylalaninäthylesters (XIII) erhaltenen Vergleichspräparat des Phenylalaninols bewiesen (Versuch 16).

Experimenteller Teil.

Versuch 1: ω -Amino- ω -methylolacetophenon-chlorhydrat (III). 7,45 g ω -Azidoacetophenon (I)¹ werden in 45 ccm Alkohol gelöst. Dieser Lösung werden 1,25 g NaHCO_3 und 15 ccm 30%ige wäbr. Formalinlösung zugesetzt. Mit Ausnahme eines Bodensatzes von NaHCO_3 bleibt die Lösung klar. Sie wird 1 Std. im Wasserbad von 30 bis 40° gehalten, wobei mehrmals umgeschüttelt wird. Dann wird der Ansatz in 200 ccm Wasser gegossen und das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen. Der aus der getrockneten (Na_2SO_4) Ätherlösung schonend hergestellte Vakuum eindampfrest war ein braunes, nach Formaldehyd riechendes Öl (15 g). Es kann gleich weiter verarbeitet werden.

Das Rohprodukt wird in 100 ccm reinem 95%igem Alkohol gelöst, 7,5 ccm konz. Salzsäure (zirka 1,7 Mol) und 4 g frische Pd-Kohle (10%ig) zugesetzt. Der Ansatz wird 7 Stdn. unter Wasserstoff geschüttelt. Man kann dabei Normaldruck oder auch Niederdruck (5 Atm.) anwenden. Während der Hydrierung ist keine Veränderung des Gasvolumens feststellbar. Nach angegebener Zeit wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene gedampft. Der ölige Rückstand wird mehrmals in absol. Alkohol aufgenommen und wieder eingedampft, um ihn zu trocknen. Zum Schluß wird er in etwa 5 ccm absol. Alkohol aufgenommen und mit absol. Äther gefällt. Die Verbindung kann durch Umfällen auf diese Weise auch gereinigt werden. Schmp. 154°. Die Ausbeute beträgt 4,5 g, entsprechend 50% (III)-Chlorhydrat ist mit fast neutraler Reaktion leicht in Wasser, Alkohol und Eisessig löslich.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$ (201,65). Ber. C 53,60, H 5,99, N 6,94.

Gef. C 53,44, H 5,93, N 7,01.

Versuch 2: Versuch zur Reindarstellung von ω -Azido- ω -methylolacetophenon (II). Das wie im Versuch 1 aus (I) erhaltene Rohprodukt (II) wurde im Kugelrohr bei einem Druck von 0,5 Torr destilliert. Bei einer Luftbadtemp. von etwa 100° ging ein helles Öl über, das sich sehr leicht braun färbte. 2,10 g (53%). Die Verbindung erstarrte beim Abkühlen in Eis und erwies sich als ω -Azidoacetophenon. Beweis durch Hydrierung zu ω -Aminoacetophenon: Zur aushydrierten Suspension von 1,2 g Pd-Kohle (4%ig) in 10 ccm reinem Alkohol wurde die Lösung des Destillats (2,05 g) in 20 ccm reinem Alkohol und 2 ccm konz. Salzsäure zugesetzt und 5 Stdn. geschüttelt (keine Vol.-Änderung). Das Katalysatorfiltrat (rötlich gefärbt) wurde im Vak. eingedampft und der Eindampfrest durch mehrmaliges Abdampfen mit absol. Alkohol entwässert. Rückstand 2,08 g (95%). Er wurde aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 182 bis 185°. Mischschmp. mit ω -Aminoacetophenon-chlorhydrat 182 bis 183°.

¹¹ *P. Karrer, P. Portmann* und *M. Suter*, *Helv. Chim. Acta* **31**, 1617 (1948).

Versuch 3: Untersuchung über die Beständigkeit der freien Base von Aminomethylolacetophenon (III). 0,448 g (III)-Chlorhydrat wurden in etwa 5 ccm Wasser gelöst und in einem Scheidetrichter mit Äther überschichtet. Zu diesem Gemisch wurde tropfenweise eine gesättigte wäßr. K_2CO_3 -Lösung bis zur alkalischen Reaktion gegeben und die ausfallende freie Base sofort in Äther aufgenommen. Die vereinigten Ätherextrakte wurden in zwei Teile geteilt.

Der Eindampfrückstand einer Hälfte bildete ein gelbes Öl, in das einige Kristalle gebettet waren. Diese wurden abgetrennt und durch Abpressen auf Filtrierpapier gereinigt. Schmp. 200 bis 260°. Die Kristalle waren in verd. Salzsäure nicht mehr löslich.

Die andere Hälfte der Ätherextrakte wurde mit n HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde im Vak. am Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde mehrmals in absol. Alkohol gelöst und wieder eingedampft, um ihn zu trocknen (0,23 g). Dann wurde er nochmals in wenig absol. Alkohol gelöst und mit absol. Äther vorsichtig gefällt. Zuerst fiel ein kristalliner Niederschlag, der aber bei weiterer Zugabe von Äther schmierig wurde. Die Mutterlauge wurde abgegossen und der Niederschlag nochmals in absol. Alkohol gelöst und mit Äther gefällt. Schmp. 152 bis 154°. Mischschmp. mit Ausgangsmaterial 152 bis 154°. Ausbeute 0,096 g (34%).

Versuch 4: O-Acetylierung von Aminomethylolacetophenon (III) zu (V). 0,5 g (III)¹² werden in 1 ccm Eisessig, der mit HCl-Gas gesättigt worden war, und 3 ccm Acetylchlorid versetzt und stengelassen. Es tritt fast keine Lösung ein. Nach 6 Stdn. Stehen bei 20° werden weitere 3 ccm Acetylchlorid zugegeben und über Nacht belassen. Der Niederschlag, dessen Aussehen sich verändert hatte, wurde isoliert, in wenig absol. Alkohol gelöst und mit absol. Äther fraktioniert gefällt. Die zuerst fallenden Anteile erwiesen sich nach erneutem Umlösen aus Alkohol-Äther als ω -Aminoacetophenon-chlorhydrat¹² (Schmp. und Mischprobe 186°). Die nach Versetzen der Mutterlauge der ersten Fällung mit absol. Äther erhaltenen Kristalle wurden durch mehrmaliges Umfällen aus absol. Alkohol mit absol. Äther gereinigt. Schmp. 153°. Mischschmp. mit Ausgangsmaterial 143° (nicht identisch).

$C_{11}H_{14}O_3NCl$ (243,69). Ber. N 5,75, CH_3CO 17,65. Gef. N 5,90, CH_3CO 17,98.

Versuch 5: Reaktion von (III)-Chlorhydrat mit Acetylchlorid zu (VI). 0,5 g (III) und 10 ccm Acetylchlorid werden 5 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. In dieser Zeit geht alles in Lösung. Dann wird das überschüssige Acetylchlorid abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit 0,2 n HCl ausgeschüttelt. Der Essigester wird verdampft. Rückstand 0,4 g Sirup, der bei 0,1 Torr im Kugelrohr destilliert wurde. Nach einem geringen Vorlauf geht die Hauptmenge bei einer Luftbadtemp. von 140 bis 155° als Öl über. Beim Behandeln mit absol. Äther kristallisiert das Öl durch. Schmp. 84 bis 85°. Die Verbindung läßt sich aus wenig Äther umkristallisieren und schmilzt dann bei 85°. Mischschmp. mit ω -Acetamidoacetophenon (VI) gleichliegend. Die Ausbeute beträgt 0,34 g, entsprechend 75%.

Das Vergleichsprodukt (VI) wurde auf analogem Wege aus ω -Aminoacetophenon-chlorhydrat mit Acetylchlorid dargestellt. Schmp. 85°. Die Ausbeute betrug 0,4 g oder 77%.

¹² Es wurde zu diesem Versuch, wie erst nachträglich erkannt wurde, ein nicht von ω -Aminoacetophenon völlig freies (III) eingesetzt.

Versuch 6: Reaktion von (III)-Chlorhydrat mit Phenylhydrazin zu (VII). 0,5 g (III)-Chlorhydrat und 0,85 g frisch destilliertes Phenylhydrazin (3 Mol) wurden in 10 ccm Eisessig gelöst. Der Ansatz wurde $\frac{1}{2}$ Std. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von geringen Mengen eines weißen Kristallisats abgetrennt (Ammonchlorid) und die dunkle Mutterlauge in der Hitze vorsichtig mit Wasser versetzt und vom Harz filtriert. Beim Abkühlen schied sich ein dunkles Kristallinat aus, 0,1 g. Dieses wurde zuerst aus verd. Eisessig, dann aus verd. Alkohol umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 149°. Die Mischprobe mit Phenylglyoxal-bisphenylhydrazon (VII) lag bei derselben Temp. Ein 2. Versuch mit 4 Mol Phenylhydrazin (1,15 g) steigerte die Ausbeute nicht.

Zur Herstellung des Vergleichspräparats (VII) wurden 0,5 g ω -Aminoacetophenon-chlorhydrat und 1 g Phenylhydrazin (3 Mol) mit 10 ccm Eisessig $\frac{1}{2}$ Std. am Wasserbad erhitzt und über Nacht abkühlen gelassen. Es bildeten sich gelbe Kristalle, die abgesaugt wurden. Sie wurden aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 152°. Ausbeute 0,7 g, entsprechend 75%.

Versuch 7: Beständigkeit von (III)-Chlorhydrat gegenüber Salzsäure. 0,2 g (III)-Chlorhydrat wurden mit 10 ccm n HCl 1 Std. am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde die Lösung im Vak. am Wasserbad eingedampft. Rückstand 0,20 g, die nach Umlösen aus wenig Alkohol-Äther einen Schmp. von 153° zeigten. Mischschmp. mit Ausgangsmaterial 152°. Ausbeute 0,18 g (90%).

Versuch 8: Einwirkung von salpetriger Säure auf (III)-Chlorhydrat, Bildung von ω -Chlor- ω -isonitrosoacetophenon (VIII). (III)-Chlorhydrat und ω -Aminoacetophenon-chlorhydrat wurden parallel in einer von F. Schneider, Qualitative Organic Microanalysis, S. 187, angegebenen, zur halbquantitativen Bestimmung (durch Aufsetzen eines Tropftrichters und Auffangen des entwickelten N_2 -Gases in einer Mensur) modifizierten Apparatur der Einwirkung von salpetriger Säure unterworfen. Ansätze: je 0,1 g Hydrochlorid, 0,1 g $NaNO_2$ (zirka 2,4 Mol) in 2 ccm Wasser, 4 ccm Salzsäure 1:1 in Tropftrichter, Sperrflüssigkeit alkalische Permanganatlösung (5 g $KMnO_4$, 2,5 g KOH ad 100 ccm Wasser). Nach Abzug des Blindwertes ergaben sich Gasentwicklungen von 11,5 bzw. 10,0 ccm N_2 , während sich für 1 Mol N_2 unter Versuchsbedingungen 11,2 bzw. 13,2 ccm berechnen. Das heißt also, daß in den genannten Verbindungen durch Einwirkung von salpetriger Säure der Aminostickstoff praktisch quantitativ eliminiert wird. In der Reaktionslösung hatte sich ein kristallisierter Körper abgeschieden, der sowohl aus (III) als auch aus ω -Aminoacetophenon präparativ dargestellt wurde.

Versuch 8a: 1 g (III)-Chlorhydrat und 1 g $NaNO_2$, gelöst in 20 ccm Wasser, wurden eisgekühlt tropfenweise mit 30 ccm 2 n HCl versetzt. Nach Erwärmen bis zum Ende der Gasentwicklung auf dem Wasserbad und Filtration vom Reaktionsharz schied sich in der gekühlten Lösung ein zunächst öliges, alsbald kristallisierendes Körper aus (0,2 g). Nach Aufnahme in 2 bis 3 ccm Benzol und Fällen mit Petroläther lag der Schmp. bei 128 bis 130°. Die Cl- und N-haltige Verbindung löst sich in starken Alkalien und ist unlöslich in Soda. Ammoniakalische Silbersalzlösung wird in der Wärme reduziert, mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion. Die Annahme, daß die vorliegende Verbindung ident mit ω -Chlor- ω -isonitrosoacetophenon (VIII) sei, wurde durch Mischprobe mit dem nach Claisen und Manasse⁹ hergestellten Präparat vom Schmp. 132° bestätigt. (Dieselbe Verbindung kann in gleicher

Weise auch aus ω -Aminoacetophenon erhalten werden. Siehe Versuch 8b.) Als weiteres Reaktionsprodukt wurden noch beträchtliche Mengen Benzoesäure (0,33 g) nachgewiesen. Ein N- und Cl-freies, bei 1,5 Torr und 100° Luftbadtemp. destillierendes Öl aus der Neutralfraktion wurde nicht identifiziert.

Versuch 8b: Einwirkung von salpetriger Säure auf ω -Aminoacetophenon. In gleicher Weise wie im Versuch 8a konnten aus 0,5 g Aminoacetophenonchlorhydrat 0,15 g ω -Chlor- ω -isonitrosoacetophenon (VIII) erhalten werden.

Versuch 9: Di-benzoylierung von (III)-Chlorhydrat zu (IX). 0,5 g (III)-Chlorhydrat werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1,4 g Benzoylchlorid (4 Mol) in 10 ccm Äther überschichtet. Zur unter Eiskühlung gut turbinierten Mischung wird im Laufe $\frac{1}{2}$ Std. eine Lösung von 0,5 g NaOH in 10 ccm Wasser zugetropft. Das isolierte amorphe Reaktionsprodukt wird aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 146 bis 147°. Die Mischung mit dem aus Versuch 10 erhaltenen Produkt ergibt keine Depression (147 bis 148°). Die Ausbeute beträgt 0,26 g (28% d. Th.).

$C_{23}H_{19}O_4N$ (373,39). Ber. C 73,98, H 5,13, N 3,75.

Gef. C 73,96, H 5,29, N 4,00.

Versuch 10: α -Benzamido- β -benzoxypropiofenon (IX) aus α -Benzamido- β -oxypropiofenon (X). 0,5 g α -Benzamido- β -oxypropiofenon (X), dargestellt nach der Vorschrift von Long und Troutman¹⁰, werden mit 0,8 g Benzoesäureanhydrid (1,9 Mol) $1\frac{1}{2}$ Stdn. am Wasserbad erhitzt, wobei das Gemisch homogen zusammenschmilzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmasse in etwa 70 ccm Essigester gelöst und mit wäbr. Sodalösung ausgeschüttelt. Der Essigester wird verdampft, der Rückstand in 10 ccm Alkohol in der Hitze gelöst und mit Wasser vorsichtig bis zur beginnenden Trübung versetzt und erkalten gelassen. Die isolierten Kristalle (Schmp. 135 bis 140°) werden ein zweites Mal aus verd. Alkohol umkristallisiert und schmelzen dann bei 148°. Ausbeute 0,3 g (45% d. Th.).

Versuch 10a: Erfolgreicher Versuch der Benzoylierung von (X) mit Benzoylchlorid-Pyridin. 0,5 g α -Benzamido- β -oxypropiofenon (X) wurden mit 0,3 g Benzoylchlorid (1,2 Mol) und 5 ccm Pyridin über Nacht stehengelassen. Die Aufarbeitung des Ansatzes, die wie üblich erfolgte, ergab nur unverändertes Ausgangsmaterial. Schmp. 140 bis 141°. — Bei gleichem Ansatz, aber 12stünd. Erwärmen auf dem Wasserbad konnten nur Kristallite isoliert werden, die weder mit dem Ausgangsmaterial noch dem Di-benzoat (IX) ident waren.

Versuch 11: d,l-erythro-1-Phenyl-2-aminopropandiol-1,3-chlorhydrat (IV), (d,l-erythro-Phenylserinol). 3 g ω -Amino- ω -methylol-acetophenonchlorhydrat (III) werden in 100 ccm Wasser gelöst und mit 1 ccm konz. HCl angesäuert. Die Lösung wird mit 0,5 g Pd-Kohle (10%ig) versetzt und in einer starkwandigen Schüttelbirne unter einem Druck von 5 Atm. mit Wasserstoff geschüttelt. (Eine Bestimmung der H₂-Aufnahme konnte in unserer Versuchsordnung nicht erzielt werden.) Nach 24stünd. Schütteln wird das Katalysatorfiltrat im Vak. auf dem Wasserbad verdampft. Zur Entwässerung des amorphen Rückstandes wird dieser mehrmals in absol. Alkohol aufgenommen und wieder der Eindampfstoff hergestellt. Zur Kristallisation wird in etwa 10 ccm absol. Alkohol gelöst und vorsichtig mit absol. Äther gefällt. Das anfangs ölig ausfallende Produkt erstarrt nach längerem Stehen zu weißen Kristallen, sofern nicht zu viel Äther zugegeben worden war.

Das Rohprodukt (2,20 g, entsprechend 70%) wird erneut in etwa 5 ccm absol. Alkohol gelöst und mit absol. Äther gefällt. Schmp. 150°. Die Ausbeute beträgt bei gut gelungener Kristallisation 1,65 g, entsprechend 55% d. Th. Sie hängt sehr vom guten Gelingen der ersten Kristallisation ab. Der Schmp. des reinen Chlorhydrats, der nach mehrmaligem Umfällen erreicht wird, beträgt 153 bis 154°. Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol und Eisessig, unlöslich in Äther. Das in der Mutterlauge zurückbleibende Öl konnte nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden.

$C_9H_{14}O_2NCl$ (203,67). Ber. C 53,07, H 6,93, N 6,88.

Gef. C 52,69, H 6,88, N 7,08.

Versuch 11a: Darstellung der freien Base von d,l-erythro-Phenylserinol (IV). 1,65 g d,l-erythro-Phenylserinol-chlorhydrat (IV) werden in 5 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit K_2CO_3 übersättigt. Dabei fällt ein Öl aus, das in Essigester aufgeschwemmt wird. Der Essigester hinterläßt nach dem Verdampfen ein helles Öl, das beim Verreiben mit absol. Äther kristallisiert. Die Kristalle werden in etwa 50 ccm Chloroform in der Hitze gelöst und die Lösung auf etwa 20 ccm eingeengt. Beim Abkühlen kristallisiert die Verbindung aus. Schmp. 104 bis 105°. Der von *Rebstock*² angegebene Schmp. für d,l-erythro-1-Phenyl-2-aminopropandiol-1,3 (IV) beträgt ebenfalls 104 bis 105°.

Versuch 12: d,l-erythro-Phenylserinol-1,3-diacetat² (XIV). Die Verbindung wurde nach der Vorschrift von *Rebstock*² durch $\frac{1}{2}$ stünd. Kochen von 0,75 g (IV)-Base mit 2,25 g Essigsäureanhydrid dargestellt. Das nach dem Verdampfen des Acetanhydrids zurückbleibende Öl wurde in Essigester gelöst, die Lösung zuerst mit n HCl und dann mit Sodalösung ausgeschüttelt, der Essigester verdampft und der ölige Rückstand in 5 ccm Äther gelöst und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach mehrtägigem Stehen schieden sich Kristalle ab, die in Übereinstimmung mit der Literatur² bei 110 bis 111° schmolzen.

Versuch 13: Versuch über die Beständigkeit von (IV) gegenüber Salzsäure. 0,2 g d,l-erythro-Phenylserinol-chlorhydrat (IV) wurden 1 Std. mit 10 ccm n HCl am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde die Lösung im Vak. auf dem Wasserbad eingedampft. Die wie in Versuch 11 vorgenommene Aufarbeitung ergab 0,15 g Kristalle (75% d. Th.) vom Schmp. 148°. Nach Mischschmp. ident mit Ausgangsmaterial.

Versuch 14: Umwandlung von (IV)-Chlorhydrat in das Monochlorhydrochlorid (XI) durch $SOCl_2$. 0,5 g (IV)-Chlorhydrat wird mit einer Mischung von 5 ccm Thionylchlorid und 5 ccm Chloroform unter Rückfluß am Wasserbad erwärmt, wobei es unter Gasentwicklung in Lösung geht. Die Lösung wird noch eine weitere $\frac{1}{2}$ Std. erhitzt. Dann wird im Vak. etwas eingeengt und vorsichtig mit absol. Äther versetzt, wobei das Chlorhydrat der Chlorbase (XI) ausfällt. Es wird abgesaugt und mit absol. Äther vom anhaftenden Thionylchlorid befreit. Das Produkt schmilzt noch vollkommen unscharf und wird in wenig absol. Alkohol (5 ccm) gelöst, mit Tierkohle kurz aufgekocht, filtriert und mit absol. Äther gefällt. Das erhaltene Produkt (XI) schmilzt bei 185 bis 186°. Die Ausbeute beträgt 0,25 g, entsprechend 48%. Beim Aufarbeiten der Mutterlauge erhält man nur mehr ein nicht kristallisierendes Öl. Wenn die Analyse auch einen zu tiefen Chlorwert ergab, so ist die Konstitution des Produktes (XI) doch durch die folgende Hydrierung zu (XII) gesichert.

$C_9H_{13}ONCl_2$ (222,12). Ber. Cl 31,93. Gef. Cl 29,73.

Versuch 15: Katalytische Dehalogenierung von (XI) zu Phenylalaninol-chlorhydrat (XII). Zur aushydrierten Suspension von 0,1 g Pd-Kohle (10%ig) in 10 ccm Wasser wird eine Lösung von 0,2 g (XI) in 7 ccm Wasser gegeben und weiter geschüttelt. Innerhalb $\frac{1}{2}$ Std. werden 21,7 ccm H_2 aufgenommen. Die berechnete Menge Wasserstoff beträgt 22,0 ccm ($20^\circ/720$ mm). Der im Vak. hergestellte Eindampfrest des Katalysatorfiltrats wird in absol. Methanol gelöst und erneut eingedampft. Das zurückbleibende Öl erstarrt beim Abkühlen. Es wird in sehr wenig absol. Alkohol gelöst und mit absol. Äther gefällt. Schmp. 145 bis 147° . Die Ausbeute beträgt 0,12 g (70% d. Th.).

$C_9H_{14}NOCl$ (187,67). Ber. N 7,46, Cl 18,89. Gef. N 7,27, Cl 18,94.

Versuch 16: Phenylalaninol-chlorhydrat (XII)¹¹ aus Phenylalanin-äthylester (XIII). 0,5 g Phenylalaninäthylester (XIII) werden in 10 ccm absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 0,3 g $LiAlH_4$ in 10 ccm absol. Äther getropft. Dann bleibt der Ansatz $\frac{1}{2}$ Std. stehen und wird dann durch Zugabe von 100 ccm feuchtem Äther zersetzt. Die Mischung wird mit wenig (20 ccm) konz. NaOH versetzt, geschüttelt und die ätherische Schicht abgetrennt. Sie hinterläßt beim Verdampfen ein helles Öl, das in 10 ccm absol. Äther unter Zugabe von wenigen Tropfen absol. Alkohol gelöst und mit HCl-Gas-gesättigtem Äther als Chlorhydrat gefällt wird. 0,30 g (62%). Das Produkt wird aus wenig absol. Alkohol mit absol. Äther umgefällt und schmilzt dann bei 148 bis 150° . Eine Mischprobe mit der aus Versuch 15 erhaltenen Verbindung (XII) ergab keine Depression (148 bis 150°).