

Synthesen von Phenylserinanaloga und deren *tertiär-Butyloxycarbonyl-Derivaten*

Syntheses of Phenylserin Analogues and Their *t*-BOC-Derivatives

K. Eisele

Physiologisch-chemisches Institut, Universität Tübingen

(Z. Naturforsch. **30 c**, 538–540 [1975]; received February 11, 1975)Phenylserinanalogue, *t*-BOC-Derivatives, Syntheses

The syntheses of phenylserinanalogue and their *t*-BOC-derivatives are described. 3,4-Methylenedioxy-phenylserine is a new amino acid.

Seit der Synthese des Phenylserins durch Erlenmeyer und Frühstück¹ hatte diese Aminosäure nur wenig Beachtung in der Peptidchemie gefunden. Anders war dies auf dem Gebiet der Stereochemie des Phenylserins und seiner Analoga². Auch als Ausgangssubstanzen für Phenylserinderivate, denen eine hohe, biologische Bedeutung zukam, wurden Phenylserinanaloga interessant. Es sei dabei nur an die Synthese des Chloramphenicols³ erinnert.

Zur Prüfung ihrer antibiotischen Wirksamkeit wurden Phenylserin und einige seiner kernsubstituierten Analoga in Tripeptidantibiotika eingebaut⁴. Für diese Peptidsynthesen wurden die meisten in dieser Arbeit beschriebenen Phenylserinderivate hergestellt.

Das Phenylserin und seine kernsubstituierten Analoga wurden nach der z. T. variierten Methode von Erlenmeyer und Frühstück¹ synthetisiert und fielen als *D,L-threo*-Derivate an. Die *t*-BOC-Derivate wurden nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von *t*-BOC-Aminosäuren hergestellt⁵.

Beschreibung der Versuche

Allgemeines

Die Lösungsmittel wurden nach den üblichen, in der Literatur beschriebenen Verfahren gereinigt bzw. absolutiert. Alle anderen Reagenzien wurden in dem von den Firmen gelieferten Reinheitsgrad zur Synthese eingesetzt.

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät von Dr. Tottoli bestimmt. Die Elementaranalysen wurden von Frau Dr. A. M. Fretzdorff durchgeführt. Für die Dünnschichtchromatogramme wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien (Typ SI) der

Sonderdruckanforderungen an Dr. K. Eisele, Physiologisch-chemisches Institut der Universität, D-7400 Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 1.

Firma Riedel de Haen, Hannover, benutzt. Als Laufmittel dienten: I. *n*-Butanol/Eisessig/Wasser = 4:1:1. II. *n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser = 30:20:6:24. Als Sprühreagenz diente Ninhydrin (5-prozentig in *n*-Butanol/2 N Essigsäure 95:5).

Synthesen

1. *D,L-threo-β*-Phenylserin [*t*Pse].

Diese Aminosäure wurde nach der Vorschrift von Erlenmeyer und Frühstück¹ erhalten. Ansatz: 37 g (0,5 M) Glycin und 106 g (1 M) dest. Benzaldehyd.

Ausbeute: 44 g = 48,6% d. Th.

$C_9H_{11}NO_3$ (181,2)

Ber. C 59,66 H 6,12 N 7,73,

Gef. C 59,49 H 6,09 N 7,68.

m.p.: 193–195 °C.

2. *D,L-threo-p*-Chlor-*β*-Phenylserin × HCl

[*t*Pse (4 Cl)]

37 g (0,5 M) Glycin wurden in 200 ml dest. H₂O gelöst. Dann wurden 50 g NaOH-Plättchen in 200 ml dest. H₂O gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 140,5 g (1 M) *p*-Chlor-Benzaldehyd wurden in 1000 ml Äthanol gelöst, zusammen mit der gekühlten Natronlauge zur Glycinlösung hinzugegeben und 2½ h bei Raumtemperatur gerührt. Es entstand eine feste Masse, die abgesaugt und gut ausgepresst wurde. Dann wurde der Filterkuchen mit 750 ml Äthanol verrührt, wieder abgenutscht, die noch feuchte Masse in wenig H₂O suspendiert und im Eisbad mit konz. HCl angesäuert (pH 1). Die saure Lösung wurde 3mal mit Äther extrahiert und dann im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt. Über Nacht fielen bei Raumtemperatur grobe, weiße Nadeln aus. Das Produkt wurde abfiltriert und über P₂O₅/NaOH im Vakuum getrocknet. Umkristallisiert wurde aus H₂O/Äthanol.

Ausbeute: 46,2 g = 36,6% d. Th.

$C_9H_{10}NO_3Cl \times HCl$ (252,1)

Ber. C 42,88 H 4,40 N 5,56,

Gef. C 42,59 H 4,32 N 5,49.

m.p.: 167–168 °C.

3. *D,L-threo-p*-Fluor-*β*-Phenylserin [*t*Pse (4 F)]

29,8 g (0,4 M) Glycin wurden in 160 ml dest. H₂O gelöst. Dann wurden 40,3 g NaOH-Plättchen in 161 ml dest. H₂O gelöst, mit 80,6 ml Äthanol versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Diese Lösung und 100 g (0,8 M) *p*-Fluor-Benzaldehyd werden zusammen der Glycinlösung zugesetzt. Die Lösung wurde

Abkürzungen: *t*-BOC, *tert*-Butyloxycarbonyl; *t*Pse, *threo*-Phenylserin; *t*Pse(3,4-OCH₂O), 3,4-Methylenedioxy-phenylserin; EE, Essigester; PÄ, Petroläther; Ac, Acetat; EtOH, Äthanol; CH₂Cl₂, Methylenchlorid; DCHA, Dicyclohexylammonium.



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

3 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt, wobei eine feste Masse entstand. Die Masse wurde abgenutscht, gut ausgepreßt und mit 500 ml lauwarmem Äthanol (ca. 28 °C) verrührt, wieder abgesaugt und getrocknet. Danach wurde das Produkt mit 6 N Essigsäure verrührt (dabei fällt das D,L-threo-p-Fluor-β-Phenylserin teilweise schon kristallin aus). Nach dem Abfiltrieren evtl. schon ausgefallenen Produkts, wurde die saure Lösung mit Äther mehrmals extrahiert und die wäßrige Phase im Vakuum eingeeengt, wobei das restliche D,L-threo-p-Fluor-β-Phenylserin ausfiel. Das getrocknete Produkt wurde aus H₂O/Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 50 g = 50,2% d. Th.

C₉H₁₀NO₃F (199,2)

Ber. C 54,27 H 5,06 N 7,03,

Gef. C 54,03 H 5,00 N 6,91.

m.p.: 151–152 °C.

4. D,L-threo-p-Nitro-β-Phenylserin [*t*Pse(4 NO₂)]

Diese Aminosäure wurde nach der Vorschrift von Ehrhart⁶ erhalten. Ansatz: 37 g (0,5 M) Glycin und 151,1 g (1 M) p-NO₂-Benzaldehyd.

Ausbeute: 67,6 g = 60% d. Th.

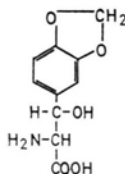
C₉H₁₀N₂O₅ (226,2)

Ber. C 47,79 H 4,46 N 12,39,

Gef. C 47,51 H 4,40 N 12,22.

m.p.: 190–191 °C.

5. 3,4-Methylenedioxy-phenylserin [*t*Pse(3,4-OCH₂O)]



37 g (0,5 M) Glycin wurden in 200 ml dest. H₂O gelöst. Dann wurden 50 g NaOH-Plätzchen in 100 ml dest. H₂O gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 151,1 g (1 M) Piperonal, die unter leichtem Erwärmen in 200 ml Äthanol gelöst wurden und die gekühlte Natronlauge wurden schnell in die Glycinslösung eingegossen und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die gelbe Lösung so lange mit dest. H₂O versetzt, bis eine sehr starke Trübung eintrat. Diese Lösung wurde über Nacht in der Tiefkühltruhe aufbewahrt. Danach ließ man langsam bei Raumtemperatur auftauen und dekantierte die H₂O/Äthanolphase vorsichtig vom ausgefallenen Öl ab. Das Öl wurde mehrmals mit Äther digeriert und dann mit 50 ml Eisessig ad 100 ml dest. H₂O angesäuert. Diese Lösung wurde mehrmals mit Äther extrahiert. Die wäßrige Phase wurde so lange im Vakuum eingeeengt, bis sich ein dicker Kristallbrei bildete. Nachdem diese Suspension über Nacht im Eisschrank aufbewahrt worden war, wurden die Kristalle abfiltriert, getrocknet und aus H₂O/Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 32,3 g = 37% d. Th.

C₁₀H₁₁NO₅ (225,2)

Ber. C 53,33 H 4,92 N 6,22,

Gef. C 53,12 H 4,87 N 6,04.

m.p.: 175–176 °C.

6. D,L-threo-p-Amino-β-Phenylserin × 2 HCl [*t*Pse(4 NH₂)]

Diese Aminosäure wurde durch katalytische Hydrierung von D,L-threo-p-Nitro-β-Phenylserin in H₂O + 1 N HCl mit 5% Palladium auf Aktivkohle erhalten. Kristallisiert wurde das Produkt aus H₂O/Äthanol.

Tab. I. Analytische Daten der t-BOC-Derivate.

t-BOC Aminosäure	Ausbeute [%]	Kristall aus:	m.p. [°C]	Ber. C Gef. C	Ber. H Gef. H	Ber. N Gef. N	Formel	MG
<i>t</i> Pse	85,0	CH ₂ Cl ₂ / PÄ	123	59,77 59,63	5,73 5,70	4,98 5,00	C ₁₄ H ₁₉ NO ₅	281,3
<i>t</i> Pse(4 Cl)	80,0	EE/PÄ	127	53,25 53,09	5,75 5,66	4,44 4,36	C ₁₄ H ₁₈ NO ₅ Cl	315,8
<i>t</i> Pse(4 F)	81,5	EE/PÄ	103	56,18 56,03	6,06 6,00	4,68 4,70	C ₁₄ H ₁₈ NO ₅ F	299,3
<i>t</i> Pse(4 NO ₂)	83,2	EE/PÄ	81	51,53 51,29	5,56 5,41	8,59 8,48	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₇	326,3
<i>t</i> Pse(4 NH ₂) [§] × Acetat	90,0	EtOH/ Äther	95	53,93 53,83	6,79 6,71	7,86 7,81	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₅ × Ac	356,4
<i>t</i> Pse(3,4-OCH ₂ O)- DCHA-Salz ^{**}	73,1	Äther/ PÄ	159	64,01 63,89	8,36 8,30	5,53 5,49	(C ₁₅ H ₁₈ NO ₇) ⁻ (C ₁₂ H ₂₄ N) ⁺	506,7

[§] Dieses Produkt wurde durch katalytische Hydrierung von BOC-*t*Pse(4 NO₂) mit 5% Palladium auf Aktivkohle in Äthanol/Eisessig erhalten.

^{**} Die freie t-BOC-Aminosäure konnte nicht kristallin erhalten werden, deshalb wurden hier die analytischen Daten des Dicyclohexylammonium-Salzes angegeben.

$C_9H_{12}N_2O_3 \times 2 HCl$ (269,1)

Ber. C 40,16 H 5,24 N 10,41,

Gef. C 39,92 H 5,18 N 10,28.

m.p.: 200–201 °C.

7. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der t-BOC-Derivate

0,100 M Aminosäure wurden in 30 ml dest. H_2O , 30 ml Dioxan und 28 ml einer 4 M t-BOC-Azid-Lösung in Dioxan suspendiert und am Autotitrator bei pH 10,1 mit 4 N NaOH titriert. Die entstandene, klare Lösung wurde nach beendeter Reaktion bei 35 °C Badtemperatur im Vakuum auf etwa 30 ml eingeeengt. Danach wurde mit dest. H_2O auf ca. 80 ml aufgefüllt und die Lösung 3mal mit Äther

extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit fester Citronensäure bei 0 °C auf pH 2–3 gebracht. Das dabei ausfallende Öl wurde mit Essigester extrahiert. Dann wurde die Wasserphase mit NaCl gesättigt und noch 2mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung säurefrei gewaschen, über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das zurückbleibende Produkt wurde, wie aus Tab. I zu entnehmen ist, kristallisiert.

Frau Dr. A. M. Fretzdorff danke ich für die Ausführung aller Analysen. Frau S. Walker danke ich für ihre wertvolle Mitarbeit.

¹ E. Erlenmeyer u. U. E. Frühstück, Ann. Chem. **284**, 36 [1895].

² J. P. Greenstein u. M. Winitz, Chemistry of Amino Acids, pp. 215–233 u. 2589–2605, John Wiley & Sons Inc., New York-London 1961.

³ G. Ehrhart, W. Siedel u. H. Nahm, Chem. Ber. **90**, 2088 [1957].

⁴ K. Eisele, Z. Naturforsch. **30 c**, 541 [1975].

⁵ E. Schnabel, Ann. Chem. **702**, 188 [1967].

⁶ G. Ehrhart, Chem. Ber. **86**, 483 [1953].