

GUSTAV EHRHART, WALTER SIEDEL und HELMUT NAHM

## ÜBER EINE NEUE TECHNISCHE SYNTHESE DES CHLORAMPHENICOLS<sup>1,2)</sup>

Aus den Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG.,  
vormals Meister Lucius & Brüning, Frankfurt a.M.-Höchst

(Eingegangen am 27. Juni 1957)

*Herrn Professor Dr. F. Wessely, Wien, zum 60. Geburtstag gewidmet*

Ausgehend von dem DL-*threo*- $\beta$ -*p*-Nitrophenylserin-methylester wird nach Trennung in die optischen Antipoden der L(+)-Ester in das entsprechende *N*-Dichloracetylderivat übergeführt. Aus diesem wird über das Hydrazid das entsprechende Azid hergestellt, das schließlich mit Natriumborhydrid zum Chloramphenicol reduziert wird.

Während bei der Kondensation von *p*-Nitrobenzaldehyd mit Glycinerester nach C. E. DALGLIESH<sup>3)</sup> bzw. E. D. BERGMANN und Mitarbb.<sup>4)</sup> der *erythro-p*-Nitrophenylserinerester<sup>5)</sup> erhalten wird, entsteht im Gegensatz dazu bei der erstmals im Jahre 1950 von G. EHRHART und H. OTT<sup>6)</sup> durchgeführten Kondensation von *p*-Nitrobenzaldehyd mit Glycin die *threo*-Form des *p*-Nitrophenylserins<sup>7)</sup>. Die somit leichte Gewinnungsmöglichkeit des DL-*threo-p*-Nitrophenylserins legte es nahe, dieses als Ausgangsprodukt für eine Synthese des Antibiotikums Chloramphenicol (IX) zu verwenden. Auf Grund der *threo*-Konfiguration des Ausgangsmaterials war zu erwarten, daß die Synthese — ohne weitere Trennungsoperationen — zur Racemform des Chloramphenicols führt, wenn es gelingen sollte, die Carboxylgruppe in die Methylolgruppe überzuführen, ohne die Nitrogruppe zu verändern und ohne den Dichloracetylrest in Mitleidenschaft zu ziehen, der zur Ersparnis von Verfahrensstufen schon frühzeitig in die Aminogruppe eingeführt werden sollte.

Als diese Untersuchungen begonnen wurden, war bekannt, daß Nitrogruppen an Phenylresten bei Reduktion von Seitenketten-Estergruppen mit Hilfe von gemischten Metallhydriden nicht verändert werden<sup>8)</sup>. Daß für den Dichloracetylrest dasselbe gilt, war von G. EHRHART<sup>9)</sup>

1) Untersuchungen über Chloramphenicol, II. Mitteil.; I. Mitteil. vgl. W. SIEDEL und W. NAHM, Chem. Ber. **88**, 900 [1955].

2) Vgl. Dtsch. Bundes-Pat. 960 011 (30. 6. 1953/28. 2. 1957). — Engl. Pat. 762 240. — Amer. Pat. 2 745 875; C. A. **51**, 1268 i [1957]. — Dtsch. Patentanmeldung F 14 870 IVc/12q (Prior. 2. 6. 1954).

3) C. E. DALGLIESH, J. chem. Soc. [London] **1949**, 90.

4) E. D. BERGMANN, M. GENAS und H. BENDAS, C. R. heb. Séances Acad. Sci. **231**, 361 [1950]. — E. D. BERGMANN, H. BENDAS und W. TAUB, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2673.

5) *p*-Nitrophenylserin von jetzt ab für  $\beta$ -*p*-Nitrophenylserin verwendet.

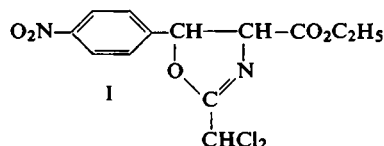
6) Dtsch. Bundes-Pat. 839 500 (24. 6. 1950/12. 2. 1952), Erf. G. EHRHART und H. OTT; C. A. **47**, 1741 g [1953].

7) G. EHRHART, Chem. Ber. **86**, 483 [1953].

8) S. W. CHAIKIN und W. G. BROWN, J. Amer. chem. Soc. **71**, 122 [1949]; H. FELKIN, C. R. heb. Séances Acad. Sci. **230**, 304 [1950]; **231**, 1316 [1950]; A. DORNOW und G. WINTER, Chem. Ber. **84**, 307 [1951].

9) Dtsch. Bundes-Pat. 859 147 (3. 9. 1950/11. 12. 1952); C. **1953**, 8153.

bei der Reduktion von *N*-Dichloracetyl-[*p*-chlor-phenyl]-serin gezeigt worden. G. CARRARA, E. PACE und G. CHRISTIANI<sup>10)</sup> erwähnen erstmals die Reduktion von DL-*erythro-p*-Nitrophenylserinester zu DL-*erythro*-1-[*p*-Nitro-phenyl]-2-amino-propandiol-(1.3) mittels gemischter Metallhydride und betonen, daß die entsprechenden Reduktionsversuche in der *threo*-Reihe nicht gelangen. Auch CH. F. HUEBNER und C. R. SCHOLZ<sup>11)</sup> erhielten bei der Reduktion von *O*-Acetyl-*N*-dichloracetyl-*p*-nitrophenylserin-äthylester keine kristallisierten Produkte. Erst I. ELPHIMOFF-FELKIN, H. FELKIN und Mitarbb.<sup>12)</sup> gelang es, das Oxazolin der Formel I



mit Lithiumaluminiumhydrid zu reduzieren und zum Chloramphenicol aufzuspalten, ein Verfahren, das auch von der Firma HOFFMANN-LA ROCHE & Co<sup>13)</sup> beschrieben worden ist. Dieselbe Firma<sup>14)</sup> meldete auch die Reduktion von L-*threo-p*-Nitrophenylserin-äthylester mit Lithiumborhydrid wie auch mit Lithiumaluminiumhydrid zum Chloramphenicol zum Patent an.

Da die bekannten, eben angeführten Verfahren der Reduktion von *p*-Nitrophenylserinestern und entsprechenden Abkömmlingen nicht immer befriedigende Ausbeuten hatten und insbesondere wegen der Verwendung des teuren und im großen Maßstabe schwer zu handhabenden Lithiumaluminium- bzw. Lithiumborhydrids für eine technische Durchführung kaum in Frage zu kommen schienen, wählten wir als Reduktionsmittel Natriumborhydrid, das wesentlich billiger ist als die genannten gemischten Metallhydride und das vor allem im Gegensatz zu diesen völlig gefahrlos — selbst in Wasser — zu arbeiten gestattet. Als wir mit den Reduktionsversuchen begannen, war das NaBH<sub>4</sub> noch verhältnismäßig unrein und eignete sich im allgemeinen nicht für die Reduktion von Estergruppen<sup>15)</sup>. Aus diesem Grunde versuchten wir die Reduktion der Estergruppe zu umgehen und reduzierten das Azid des *N*-Dichloracetyl-*p*-nitrophenylserins mittels NaBH<sub>4</sub>. Es war überraschend, daß die Säureazid-Gruppe tatsächlich zur Methylol-Gruppe reduziert wurde, nachdem bisher aus Aziden bei Reduktion mittels gemischter Metallhydride nur Amine erhalten worden waren. Auf diesem Befund aufbauend, konnten wir nunmehr die Synthese des Chloramphenicols durchführen, wobei im einzelnen folgendermaßen vorgegangen wurde:

<sup>10)</sup> J. Amer. chem. Soc. **74**, 4949 [1952]. <sup>11)</sup> J. Amer. chem. Soc. **73**, 2093 [1951].

<sup>12)</sup> I. ELPHIMOFF-FELKIN, H. FELKIN und Z. WELVART, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **234**, 1789 [1952]; I. ELPHIMOFF-FELKIN, M. H. FELKIN, B. TCHOUBAR und M. Z. WELVART, Bull. Soc. chim. France **1952**, 252.

<sup>13)</sup> Schweiz. Pat. 283 587 (23. 5. 1950/16.10. 1952); C. A. **48**, 8261 a [1954].

<sup>14)</sup> Engl. Pat. 695 769 (19. 8. 1953), C. A. **48**, 10768 f [1954]. Franz. Pat. 1 023 090 (8. 8. 1950/13. 5. 1953). Weitere Literatur- und Patentangaben vgl. I. c. 19–23).

<sup>15)</sup> P. RAYMOND und J. NICOLE, Bull. Soc. chim. France (Mém.) [5], **19**, 550 [1952] (C. **1953**, 1944); vgl. auch Engl. Pat. 712 300 (C. A. **1955**, 11710); E. B. REID und J. R. SIEGEL, J. chem. Soc. [London] **1954**, 520.

### a) *Racem. Chloramphenicol*

DL-*threo-p*-Nitrophenylserin (II)<sup>16)</sup> wurde mit Hilfe von Methanol-Chlorwasserstoff in den DL-*threo-p*-Nitrophenylserin-methylester (III), dieser anschließend mittels Dichloracetylchlorids in den DL-*threo-N*-Dichloracetyl-*p*-nitrophenylserin-methylester (VI) übergeführt. Aus diesem wird mit Hydrazinhydrat das Hydrazid VII dargestellt. Diese Umsetzung kann in Alkoholen, wie auch in Dioxan oder Tetrahydrofuran vorgenommen werden. Dabei ist präparativ besonders vorteilhaft, daß das Hydrazid als sehr schwerlöslich aus dem Reaktionsgemisch ausfällt und ohne weitere Reinigung in das Azid übergeführt werden kann. Bemerkenswert ist bei der Herstellung des Hydrazids, daß die Dichloracetylgruppe — jedenfalls bei niederen Temperaturen — nicht angegriffen wird. Ebenso tritt auch keine Hydrierung der Nitrogruppe ein. Die Darstellung des DL-*threo-N*-Dichloracetyl-*p*-nitrophenylserin-azids (VIII) geschieht zweckmäßig mit wäßriger Natriumnitritlösung und einer Äthylacetatlösung des Hydrazids unter gutem Rühren bei tiefer Temperatur. So ist es beim weiteren Gang der Synthese nicht nötig, das Azid zu isolieren. Es kann vielmehr in der Äthylacetatlösung nach Abtrennen der wäßrigen Phase mit der Lösung des Reduktionsmittels — im vorliegenden Falle Natriumborhydrid — versetzt werden. Das Natriumborhydrid kann sowohl in wäßriger wie auch in alkoholischer Lösung angewandt werden. Da die anorganischen Reaktionsprodukte Natriumazid und Natriumborat wasserlöslich sind, können sie leicht von dem entstandenen, in Äthylacetat löslichen *racem.* Chloramphenicol abgetrennt werden. Das durch Einengen der Äthylacetat-Lösung gewonnene *racem.* Chloramphenicol (IX) schmilzt, aus Wasser umkristallisiert, bei 152° (korr.). Es sei hier betont, daß das isolierbare Azid VIII keinesfalls leicht zum Zerfall neigt. Es verpufft erst beim Erhitzen auf seinen Schmelzpunkt (etwa 110°). Zur Reduktion des Azids können selbstverständlich auch Kalium-, Lithium- und Calciumborhydrid und ebenso Lithiumaluminiumhydrid verwandt werden. Praktisch kommt aber vorerst für die Technik nur das Natriumborhydrid in Betracht.

### b) *Optisch aktives Chloramphenicol*

Die Trennung in die optischen Antipoden gelingt auf dem beschriebenen Syntheseweg in hervorragender Weise auf der Stufe des DL-*threo-p*-Nitrophenylserin-methylesters. Setzt man diesen in der Wärme in Methanol mit D(+)-Weinsäure um, so fällt — fast unlöslich in Methanol — das Diastereomere L(+)-*threo-p*-Nitrophenylserin-methylester-D(+)-tartrat (IV) in über 90-proz. Ausbeute aus. Nach Zerlegung des Tartrats wird dann wie bei der Synthese des *racem.* Chloramphenicols verfahren. Das am Ende resultierende optisch aktive Chloramphenicol ist, wie die spezif. Drehung zeigt, besonders rein.

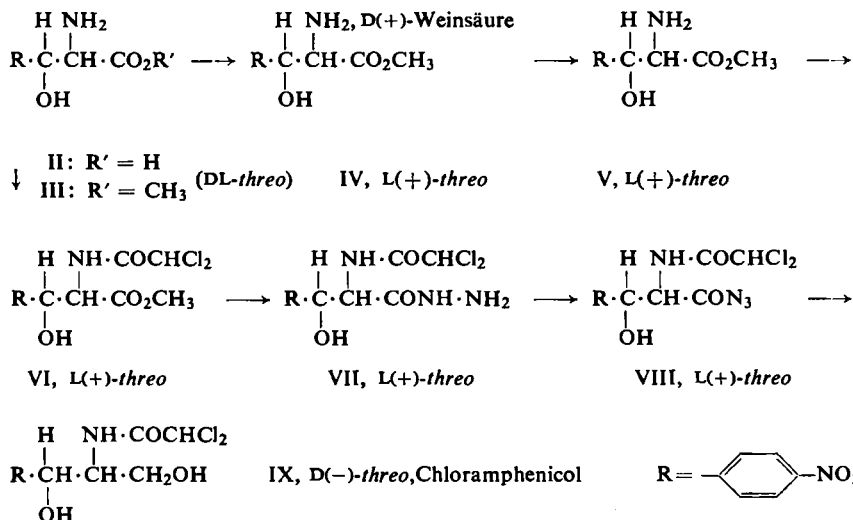
#### ZUR STEREOISOMERIE DER VERBINDUNGEN II BIS IX

Das Ausgangsprodukt DL-*p*-Nitrophenylserin II hat, wie EHRHART<sup>7)</sup> feststellte, die *threo*-Konfiguration. K. VOGLER<sup>17)</sup>, dem erstmals die optische Spaltung des *threo*-

<sup>16)</sup> Die Konfigurationsbezeichnungen II bis IX betreffen die Synthese des opt. akt. Chloramphenicols. Die Formeln selbst gelten auch für die Synthese der Racemform.

<sup>17)</sup> Helv. chim. Acta 33, 2111 [1950].

$\beta$ -Phenylserins gelungen war, konnte dem in 1 *n* HCl linksdrehenden Antipoden eindeutig die L-Konfiguration zuordnen. Unser in 1 *n* HCl linksdrehender Antipode vom *threo-p*-Nitrophenylserin (II) ( $[\alpha]_D^{15}$ :  $-33.8^\circ$  ( $c = 5$  in 1 *n* HCl)) hat damit ebenfalls L-Konfiguration, da sich an Hand verschiedener Derivate die gleiche Veränderung des optischen Drehungssinns nachweisen ließ (Freudenberg'sche Regel). Der Wechsel zur D(-)-*threo*-Form (IX) bei der Reduktion zum optisch aktiven Chloramphenicol ändert die Konfiguration nicht. Er beruht lediglich darauf, daß das *p*-Nitrophenylserin konfiguratv auf die natürlichen L-Aminosäuren bezogen wird, das Chlor-



amphenicol als Propandiol-Abkömmling aber auf ein substituiertes Glycerin. Da bei der vorliegenden Synthese durch die Reduktion der Estergruppe kein Asymmetriezentrum berührt wird, ist es offensichtlich, daß eine Waldensche Umkehrung nicht in Frage kommt<sup>18)</sup>.

Abschließend sei festgestellt, daß die eben beschriebene Synthese nicht nur zu einem sehr reinen Chloramphenicol führt, sondern auch mit guter Ausbeute verläuft. Sie liegt im Endprodukt durchschnittlich über 60 %, bezogen auf den L(+)-*threo-N*-Dichloracetyl-*p*-nitrophenylserin-methylester.

Nach Abschluß dieser Untersuchungen erschienen in der Patentliteratur noch einige einschlägige Arbeiten, die kurz erwähnt werden sollen: So beschreiben LEPETIT S. p. A.<sup>19)</sup> die Hydrierung von *erythro-p*-Nitrophenylserin-äthylester mit komplexen Metallhydriden. Dabei wird betont, daß die *threo*-Form sehr viel schwerer reduzierbar sei. Es wird auch NaBH<sub>4</sub>

<sup>18)</sup> Weitere Literatur zu diesem Problem vgl. M. C., REBSTOCK, H. M. CROOKS jr., J. CONTROULIS und Q. R. BARTZ, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2460 Fußnote<sup>9)</sup> [1949]; G. FODOR, J. KISS und I. SALLAY, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1858; D. BILLET, Bull. Soc. chim. France **1952**, 33 D; G. CARRARA und G. WEITNAUER, Gazz. chim. ital. **79**, 856 [1949]; M. KOPP, H. LARRAMONA und Z. WELVART, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **233**, 527 [1951]; D. O. HOLLAND und P. A. JENKINS, Chem. and Ind. **1951**, 1092; K. N. F. SHAW und S. W. Fox, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3421 [1953] u. a.

<sup>19)</sup> Franz. Pat. 1078368.

verwendet. Weiter werden ähnliche Verfahren von PARKE, DAVIS & CO<sup>20)</sup> und von B. TCHOUBAR<sup>21)</sup> angegeben. Diese Autorin beschreibt auch die Kondensation von *p*-Nitrobenzaldehyd mit Glycinerester, wobei unter Einhaltung bestimmter Bedingungen der *threo-p*-Nitrophenylserinester entsteht<sup>22)</sup>, im Gegensatz zu den Verfahren von DALGLIESH und BERGMANN<sup>3, 4)</sup>. Schließlich sei auch noch auf ungarische Arbeiten<sup>23)</sup> hingewiesen, bei denen Calciumborhydrid zur Reduktion von *p*-Nitrophenylserin-estern verwendet worden ist.

Herrn J. KÖNIG danken wir auf das beste für wertvolle und gewissenhafte Mitarbeit bei den vorliegenden Untersuchungen.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*DL-threo-p-Nitrophenylserin-methylester (III)*: In eine Suspension von 150 g *p*-Nitrophenylserin (II) in 500 ccm Methanol wird ein lebhafter Strom trockenen Chlorwasserstoffs bis zur Sättigung eingeleitet. Das Methanol, das dabei zum Sieden kommt, wird dann unter normalem Druck abdestilliert. Das auskristallisierte *p*-Nitrophenylserin-methylester-hydrochlorid wird erneut mit 500 ccm Methanol versetzt. Nach neuerlichem Einleiten von Chlorwasserstoff bis zur Sättigung muß völlige Lösung des Hydrochlorids eingetreten sein. Nunmehr wird das Methanol abdestilliert, das auskristallisierte Hydrochlorid abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Das fast farblose Salz wird in 800 ccm 30–40° warmem Wasser gelöst und durch eine Schicht aufgeschlämmter Tierkohle gesaugt. Die klare, hellgelbe Lösung wird bis ca. + 5° abgekühlt und unter Rühren mit 25-proz. Ammoniumhydroxydlösung bis  $p_H$  9 versetzt. Der Ester III scheidet sich dabei ab. Ausb. 117 g (getrocknet) (79 % d. Th.). Schmp. 126–127° (Kapillare).

$C_{10}H_{12}O_5N_2$  (240.2) Ber. N 11.66 OCH<sub>3</sub> 12.87 Gef. N 12.0 OCH<sub>3</sub> 12.1

*DL-threo-N-Dichloracetyl-p-nitrophenylserin-methylester (VI, DL)*: Zu einer Aufschlämmung von 550 g Natriumhydrogencarbonat in 1 l Wasser werden 425 g III und 2 kg Eis gegeben. Unter gutem Rühren läßt man langsam innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 390 g Dichloracetylchlorid in 2.5 l Methylenchlorid zutropfen. Unter CO<sub>2</sub>-Entwicklung scheidet sich der *DL-threo-N-Dichloracetyl-p-nitrophenylserin-methylester* aus. Zur Entfernung von überschüss. Natriumhydrogencarbonat wird das Produkt nach dem Absaugen nochmals mit verd. Essigsäure behandelt und erneut abgesaugt. Nach Einengen der Methylenchlorid-Phase wird noch eine weitere Menge VI, DL, gewonnen. Ausb. (getrocknet) etwa 500 g (80–81 % d. Th.). Schmp. (Kofler-Bank) 152°.

$C_{12}H_{12}O_6N_2Cl_2$  (351.1) Ber. Cl 20.19 OCH<sub>3</sub> 8.83 Gef. Cl 20.14 OCH<sub>3</sub> 8.30

*DL-threo-N-Dichloracetyl-p-nitrophenylserin-hydrazid (VII, DL)*: Die heiße Lösung von 108 g VI, DL, in 300 ccm Methanol wird auf einmal mit 21 ccm 87-proz. Hydrazinhydrat versetzt. Während sich die ursprünglich hellgelbe Farbe der Lösung vertieft, entwickelt sich Stickstoff. Das beim Abkühlen auskristallisierende Hydrazid-Derivat wird abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Getrocknet verbleiben 90 g Hydrazid (83 % d. Th.). Schmp. (Kofler-Bank) 224° (Zers.). Eine Probe des Hydrazids muß sich in Salzsäure völlig klar lösen.

$C_{11}H_{12}O_5N_4Cl_2$  (351.2) Ber. N 15.95 Cl 20.19 Gef. N 15.53 Cl 19.86

<sup>20)</sup> Amer. Pat. 2699451 (8. 11. 1950/ 11. 1. 1955); C. A. 49, 4708i [1955].

<sup>21)</sup> Franz. Pat. 1068620; Engl. Pat. 719103 (12. 3. 1952/ 30. 11. 1954); C. A. 50, 404c [1956]; Schweiz. Pat. 301250.

<sup>22)</sup> Franz. Pat. 1055007.

<sup>23)</sup> CHINOIN GYOGYSZER ÉS VEGYESZÉTI, Franz. Pat. 1123664 (22. 2. 1955/ 25. 9. 1956).

*DL-threo-1-[p-Nitro-phenyl]-2-dichloracetamino-propanediol-(1.3)* (IX, DL): In 2 l 1 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> werden 320 g trockenes rohes VII, DL, unter Rühren gelöst. Nach Übersichten mit 2 l Äthylacetat läßt man bei -5° eine Lösung von 73 g Natriumnitrit in 150 ccm Wasser innerhalb von 40 Min. zutropfen. Nach 15 Min. weiteren Rührens wird das gebildete Eis zum Schmelzen gebracht und die Lösung filtriert. Die wäßrige saure Phase wird nunmehr vom Äthylacetat abgetrennt und nochmals mit 60 ccm Äthylacetat ausgezogen. Die vereinigten Äthylacetat-Auszüge werden auf -30° abgekühlt und nun unter dauernder Kühlung tropfenweise mit einer Lösung von 35 g 90-proz. Natriumborhydrid in 375 ccm Methanol versetzt. Geringe Gasentwicklung. Nach 15 Min. wird die Kühlung weggenommen und das Reaktionsgemisch 1½ Stdn. sich selbst überlassen. Dann wird (bei +10°) von entstandenem Natriumazid und Natriumborat abgesaugt. Die Äthylacetatlösung wird nunmehr dreimal mit je 150 ccm 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, dann zweimal mit je 150 ccm n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und schließlich mit ganz schwacher Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Dann wird die Äthylacetatlösung vollständig eingeeengt. Der hinterbleibende Sirup (etwa 300 g) kristallisiert nach einigem Stehenlassen. Das Kristallisat wird dann mit 800 ccm Dichloräthan auf 45° erwärmt und digeriert. Nach Absaugen, Waschen mit Dichloräthan und Trocknen hinterbleiben etwa 180 g (63% d. Th.) an *DL-threo-1-[p-Nitro-phenyl]-2-dichloracetamino-propanediol-(1.3)*. Schmp. 148–150°. Umkristallisiert aus Äthylacetat hinterbleiben etwa 130 g Endprodukt vom Schmp. 150°. Nach Umkristallisieren aus Wasser steigt der Schmelzpunkt schließlich auf 152° (Kofler-Bank).

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (323.1) Ber. C 40.88 H 3.74 N 8.67 Cl 22.00

Gef. C 40.88 H 3.92 N 8.91 Cl 22.16

*L(+)-threo-p-Nitrophenylserin-methylester* (V) (Optische Spaltung von III): 227 g III und 142 g *D(+)-Weinsäure* werden mit 1500 ccm technisch wasserfreiem Methanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit geht der Ester in Lösung. Fast gleichzeitig aber scheidet sich das in Methanol schwerlösliche diastereomere Salz (*L(+)-threo-p-Nitrophenylserin-methylester-D(+)-tartrat*, IV) aus. Nach etwa 1½ Stdn. wird auf Zimmertemperatur abgekühlt, abgesaugt und mit etwa 250 ccm Methanol nachgewaschen. Ausb. (nach dem Trocknen) 140 g (80% d. Th.). Schmp. 200° (Zers.) (Kapillare),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-3.0 \pm 0.4^\circ$  (c: 200 mg in 2 ccm Wasser).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (390.3) Ber. N 7.18 OCH<sub>3</sub> 7.95 Gef. N 7.16 OCH<sub>3</sub> 8.50

375 g IV werden in 4 l heißem Wasser gelöst und dann auf +10° abgekühlt. Zu dieser Lösung wird nun Ammoniumhydroxydlösung bis pH 9 gegeben. Dabei scheidet sich der *L(+)-threo-p-Nitrophenylserin-methylester* (V) voluminös aus. Nach dem Absaugen wird mit Eiswasser gut nachgewaschen und darauf fest abgepreßt. Nach dem Trocknen bei 40° i. Vak. verbleiben 214 g (92% d. Th.) des optisch aktiven Esters. Schmp. 152° (Kofler-Bank).  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+30.5 \pm 2^\circ$  (c: 100 mg in 5 ccm Dioxan).

*L(+)-threo-N-Dichloracetyl-p-nitrophenylserin-methylester* (VI): Zu 114 g V werden 815 ccm Wasser und 82 g Natriumhydrogencarbonat gegeben. Nach kräftigem Rühren mit einem Vibromischer werden hierauf 650 g Eis und 650 ccm Methylenchlorid zugegeben. Unter weiterem Rühren läßt man nun zu diesem stark abkühlenden Gemisch 98 g *Dichloracetylchlorid* in 400 ccm Methylenchlorid langsam zutropfen. Wenn nach etwa 2 Stdn. das entstandene Dichloracetylprodukt ausgeschieden ist, wird dieses abgesaugt und getrocknet. Ausb. etwa 110 g. Aus dem Methylenchlorid werden nach Verdampfen noch weitere 16 g erhalten. Gesamtausbeute 126 g (75% d. Th.). Schmp. 168° (Kofler-Bank).  $[\alpha]_D^{25}$ :  $20.2 \pm 1^\circ$  (c: 200 mg in 10 ccm Methanol).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (351.1) Ber. Cl 20.19 OCH<sub>3</sub> 8.83 Gef. Cl 20.26 OCH<sub>3</sub> 8.3

*L*(+)-*threo*-*N*-Dichloracetyl-*p*-nitrophenylserin-hydrazid (VII): Die heiße Lösung von 259 g VII in 600 ccm Methanol wird mit 100 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat-Lösung versetzt. Nach dem Abkühlen wird das Hydrazid, das sich schnell kristallin ausgeschieden hat, abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen. Ausbeute nach dem Trocknen: 253 g (93% d. Th.). Schmp. 210° (Kapillare) (Zers.).  $[\alpha]_D^{25}$ : + 24.5 ± 1° (c: 200 mg in 10 ccm 1 *N* HCl).

*D*(-)-*threo*-1-(*p*-Nitro-phenyl)-2-dichloracetamino-propandiol-(1,3), Chloramphenicol (IX): Zu 1500 ccm 40-proz. Orthophosphorsäure gibt man 350 g VII, rührt 20 Min. mit einem Vibromischer und zentrifugiert vom Ungelösten ab. Die anfallende klare Lösung verdünnt man mit 1500 ccm Wasser und läßt nach Kühlung auf +4° eine Lösung von 105 g reinem (99.6-proz.) Natriumnitrit und 100 g Harnstoff in 500 ccm Wasser zutropfen. Bei starkem Schäumen werden 2 ccm Siliconöl zugesetzt. Das ausgeschiedene Azid wird nach 1½ Stdn. abzentrifugiert und schließlich solange mit Wasser behandelt, bis das abfließende Waschwasser ein *p*H von 5 hat. Das Azid wird nun in 2500 ccm Äthylacetat gelöst. Nach Abtrennung des ausgeschiedenen Wassers läßt man unter gutem Rühren und Kühlen auf -10° langsam eine Lösung von 47 g 90-proz. Natriumborhydrid in 200 ccm Wasser so zutropfen, daß die Temperatur auch am Ende der Reaktion nicht über +5° steigt, rührt eine weitere Stunde und trennt das Äthylacetat von der wäßr. Lösung der gebildeten anorganischen Salze im Scheidetrichter ab. Der wäßr. Anteil wird dann noch zweimal mit je 100 ccm Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetat-Lösungen werden noch einmal mit 100 ccm Wasser ausgeschüttelt und dann bei 40–50° i. Vak. völlig abgedampft. Es hinterbleiben 330 g heller Sirup, der beim Anreiben mit Wasser kristallisiert. Es wird aus siedendem Wasser unter Zusatz von wenig Tierkohle umkristallisiert. Dabei ist darauf zu achten, daß die etwa 90° heiße Lösung völlig ungetrübt durch das Filter läuft. Nach Aufarbeitung der Mutterlaugen werden schließlich 197 g Chloramphenicol vom Schmp. 150° (Kofler-Bank) erhalten. Ausb. 64% d. Th., ber. auf das Hydrazid.  $[\alpha]_D^{25}$ : + 19.8 ± 1° (c: 0.5 g in 10 ccm absol. Äthanol).

---

BURCKHARDT HELPERICH und D. V. KASHELIKAR

## ÜBER EINE NEUE METHODE ZUR SYNTHESE VON $\alpha$ -GLYKOSIDEN

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 29. Juni 1957)

1-[2,4,6-Trimethyl-benzoyl]- $\beta$ -D-glucose (Ia) und -galaktose (Ib) setzen sich in Alkoholen wie Methanol, Äthanol und Allylalkohol bei Gegenwart saurer Katalysatoren schon bei Raumtemperatur recht glatt zu den entsprechenden  $\alpha$ -Glykosiden um.

H. B. WOOD, jr. und H. G. FLETCHER, jr.<sup>1)</sup> haben im vorigen Jahr die Synthese einer 1-[2,4,6-Trimethyl-benzoyl]- $\beta$ -D-glucose (Ia) beschrieben. Unabhängig davon hat B. WEINBERG die gleiche Verbindung hergestellt und außerdem auch die entsprechende 1-Acyl- $\beta$ -D-galaktose (Ib)<sup>2)</sup>. Es besteht kein Zweifel, daß auch andere reduzierende Zucker die gleichen 1-Acylverbindungen geben.

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. **78**, 207, 2849 [1956].

<sup>2)</sup> Dissertat. Univ. Bonn 1956.