

LÁSZLÓ LÉVAI und KATALIN RITVAY-EMANDITY

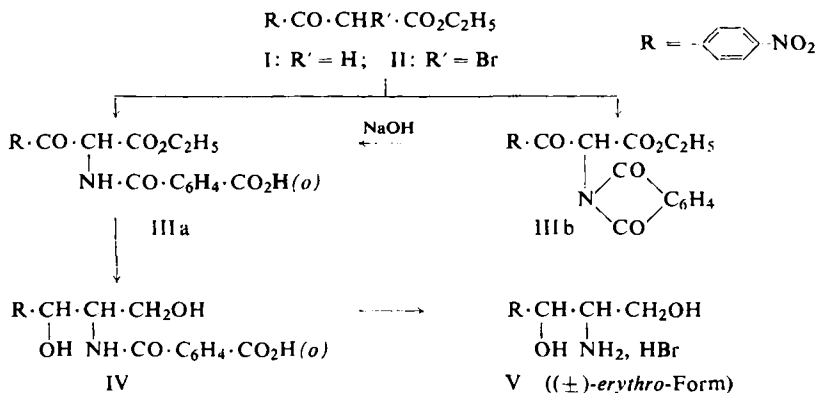
Eine einfache Darstellungsweise des (\pm)-*erythro*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-propandiols-(1.3)¹⁾

Aus dem Forschungslaboratorium der Vereinigten Heil- und Nahrungsmittelfabrik, Budapest
(Eingegangen am 25. Mai 1959)

p-Nitrobenzoyl-essigester (I) wird mittels *N*-Brom-succinimids zu *p*-Nitrobenzoyl-brom-essigester bromiert (II), letzterer in die Phthalimidoverbindung III b übergeführt und in Form der Phthalamidsäure III a durch Alkaliborhydride zum entsprechenden Aminodiolderivat IV reduziert. Alkohololyse liefert (\pm)-*erythro*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-propandiol-(1.3) (V) sterisch rein und in vorzüglicher Ausbeute. Die einzelnen Zwischenstufen werden diskutiert.

Infolge der großen pharmazeutischen Bedeutung des Chloramphenicols sind zahlreiche Methoden zur Herstellung dieses Antibiotikums ausgearbeitet worden. Als Zwischenprodukt der Synthese wurde auch das (\pm)-*erythro*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-propandiol-(1.3) (V) isoliert²⁾. Dabei entsteht das *erythro*-Aminodioldiol bei der Reduktion des entsprechenden Nitrodiols im Gemisch mit der *threo*-Form. Nach einer anderen Methode wird *p*-Nitrobenzaldehyd mit Phthalimidoacetaldehyd kondensiert und der entsprechende Phthalimido-hydroxyaldehyd nachträglich mittels komplexer Metallhydride zum Phthalimidodioldiol reduziert³⁾. Letztgenannte Umwandlung scheint stereospezifisch zu verlaufen.

Als einfaches und leicht zugängliches Ausgangsprodukt zur stereospezifischen Synthese von V erwies sich der *p*-Nitrobenzoyl-essigester (I), der aus *p*-Nitrobenzoylchlorid und Acetessigester leicht zugänglich ist⁴⁾. I wird mit *N*-Brom-succinimid



¹⁾ Dtsche. Bundes-Patente angemeldet.

²⁾ J. CONTROULIS, M. C. REBSTOCK und H. M. CROOKS JR., J. Amer. chem. Soc. **71**, 2463 [1949].

³⁾ PARKE, DAVIS & Co. (Erf. R. M. JACOB und J. G. ROBERT), Dtsch. Bundes-Pat. 870274 (C. 1954, 609), 922651, 1000826.

⁴⁾ H. F. GINSBERG, I. LEDERMAN und D. PAPA, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4587 [1953].

bromiert und nachträglich durch Gabriel-Synthese in die Phthalimidoverbindung IIIb übergeführt. Letztere wird zur entsprechenden Phthalamidsäure IIIa aufgespalten und mit Natriumborhydrid oder Lithiumborhydrid zu (\pm)-*erythro*-1-*p*-Nitrophenyl-2-[*o*-carboxy-benzamino]-propandiol-(1.3) (IV) reduziert. Energetische Alkoholyse mit Butanol/Bromwasserstoffsäure liefert V, frei von der *threo*-Form. Die in der obenstehenden Formel angegeben Stufen verlaufen mit recht befriedigenden Ausbeuten; so beträgt die Gesamtausbeute von Stufe I–V 40–45% d. Th.

Im Laufe der Synthese wurden einige Beobachtungen von theoretischem Interesse gemacht, die kurz besprochen werden sollen.

Die Bromierung von *p*-Nitrobenzoyl-essigester (I) mittels elementaren Broms liefert nach J. KLOSA⁵⁾ zwei Bromderivate von verschiedenen Schmelzpunkten, die angeblich strukturisomer (oder stereoisomer?) sind. Bei der Behandlung von I mit *N*-Brom-succinimid in Tetrachlorkohlenstoff entsteht quantitativ ein Bromderivat II, welches jedoch nicht isoliert, sondern gleich in Tetrachlorkohlenstoff-Lösung mit überschüssigem Phthalimidkalium in Dimethylformamid⁶⁾ umgesetzt wird. — Der entstandene *p*-Nitrobenzoyl-phthalimido-essigester (IIIb) wird als Enolat dem Reaktionsgemisch mit einer verdünnten Natriumcarbonatlösung entzogen, wobei die Phthalimidogruppe nicht angegriffen wird; beim Ansäuern fällt IIIb aus. Extrahiert man hingegen mit 0.5 *n* NaOH, so wird die Phthalimidogruppe aufgespalten, und man erhält beim Ansäuern den *p*-Nitrobenzoyl-[*o*-carboxy-benzamino]-essigsäure-äthylester (IIIa). Bei Anwendung stärkerer Laugen oder bei höherer Temperatur tritt Säurespaltung ein, und es entsteht *p*-Nitrobenzoesäure in beträchtlicher Ausbeute.

Die Reduktion von IIIb glückte weder mit Natrium- noch mit Calciumborhydrid, während die entsprechende Phthalamidsäure IIIa durch Natriumborhydrid in Alkohol glatt zum *erythro*-Aminodiolderivat IV reduziert wird. Über die Reduktion von veresterten Carboxylgruppen mittels Alkaliborhydriden — mit Ausnahme von Lithiumborhydrid — ist unseres Wissens nichts bekannt geworden⁷⁾. Zu dieser Reduktion benötigt man Natriumborhydrid im Überschuß, bei Lithiumborhydrid genügt ein geringerer Überschuß. Die Ausbeute an Aminodiolderivaten ist bei beiden Reduktionsmitteln fast quantitativ. An Stelle von Lithiumborhydrid ließ sich mit gleichem Erfolg Natriumborhydrid in Gegenwart von Lithiumchlorid^{8,9)} verwenden. Es ist überraschend, daß die Reduktion der Carbäthoxygruppe am glattesten in Anwesenheit einer freien Carboxylgruppe durchführbar ist. Vermutlich bedarf die Bildung eines aktiven Komplexes der Mitwirkung dreier funktioneller Gruppen, und zwar der Carbonyl-, der Carboxyl- und der veresterten Carboxylgruppe. Auf eine stereoelektronische Deutung der außergewöhnlich leichten Reduzierbarkeit von IIIa im Gegensatz zu IIIb wird vorläufig verzichtet.

Diese Synthese stellt wohl den einfachsten Reaktionsweg zur Gewinnung von (\pm)-*erythro*-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-propandiol-(1.3) dar, wodurch zugleich die Möglichkeit zu einer einfachen Epimerisierung der letzteren Verbindung gegeben ist. Die

⁵⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **286/58**, 391 [1953].

⁶⁾ J. SHEEHAN und W. BOLHOFER, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2786 [1950].

⁷⁾ N. G. GAYLORD, Reduction with Complex Metalhydrides, S. 500, Interscience, New York 1956.

⁸⁾ R. PAUL und N. JOSEPH, Bull. Soc. chim. France **1952**, 550.

⁹⁾ J. KOLLONITSCH, Ungar. Pat. 143493; Dtsch. Bundes-Pat. 1049856.

Einzelheiten einer neuartigen stereospezifischen Umwandlung der *erythro*-Form in die *threo*-Form werden demnächst¹⁰⁾ näher beschrieben werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

p-Nitrobenzoyl-phthalimido-essigsäure-äthylester (IIIb) und *p*-Nitrobenzoyl-[*o*-carboxybenzamino]-essigsäure-äthylester (IIIa): Das Gemisch von 10 g *p*-Nitrobenzoyl-essigsäure-äthylester, 7.5 g *N*-Brom-succinimid und 25 ccm Kohlenstofftetrachlorid wird 1 Stde. unter Rückfluß langsam gekocht, danach auf 0° abgekühlt und filtriert. Der Filtrerrückstand besteht aus 4.2 g krist. Succinimid.

Das Filtrat, welches den *p*-Nitrobenzoyl-brom-essigsäure-äthylester (II) in Kohlenstofftetrachlorid enthält, wird mit 15.6 g Phthalimidkalium und dann mit 15 ccm Kohlenstofftetrachlorid versetzt; unter Rühren werden 55 ccm Dimethylformamid in mehreren Portionen hinzugefügt, wobei die Temperatur unterhalb von 25° gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stdn. bei 0° bis +15° gerührt, sodann mit 130 ccm Dichloräthan verdünnt und in 440 ccm Wasser gegossen. Durch Zugabe von 10-proz. Salzsäure wird auf p_H 3 eingestellt und dann auf 0° gekühlt, wobei sich das nicht umgesetzte Phthalimid ausscheidet. Es wird abfiltriert und mit 20–25 ccm Wasser und 10 ccm Dichloräthan gewaschen. Man erhält auf diese Weise 7.7 g Phthalimid zurück.

Die zwei Phasen des Filtrats werden voneinander getrennt. Die wäßr. Schicht schüttelt man zweimal mit 50 ccm Dichloräthan aus, vereinigt die Extrakte mit der Dichloräthan-Phase und wäscht diese so lange mit Wasser, bis das Waschwasser nur mehr schwach sauer reagiert (p_H 5–6). Die Dichloräthanlösung wird 1 Stde. über Natriumsulfat getrocknet und dann bei 40°/20 Torr auf 40–50 ccm eingengt. Die konzentrierte Lösung wird von neuem mit Eis gekühlt, wobei sich 0.6 g Phthalimid ausscheidet, welches filtriert und mit wenig kaltem Dichloräthan nachgewaschen wird.

Die die Phthalimidoverbindung enthaltende Dichloräthanlösung wird mit 300 ccm und dann mit 150 ccm frisch bereiteter 2-proz. Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Aus der vereinigten wäßrigen Lösung läßt sich durch Ansäuern mit 10-proz. Salzsäure unter Rühren und Kühlen IIIb in Form einer zähen Masse gewinnen, welche nach 10–20 Min. langem Rühren zu einer weißen, kristallinen Substanz zerfällt.

Ausb. 12.8 g IIIb (80% d. Th., bez. auf *p*-Nitrobenzoyl-essigsäure-äthylester), Schmp. 101–106°. Aus Alkohol umkristallisiert, 11.5 g reines Produkt vom Schmp. 106–107°.

$C_{19}H_{14}N_2O_7$ (382.3) Ber. C 59.69 H 3.67 N 7.33 Gef. C 59.61 H 3.60 N 7.5

Aufarbeitung zu IIIa: Die obige, die Phthalimidoverbindung enthaltende Dichloräthanlösung wird auf 0° abgekühlt und mit 300 ccm auf 0° abgekühlter, 2-proz. wäßriger Natronlauge $\frac{1}{2}$ Stde. bei etwa 0° gerührt. Der dichloräthanhaltige Teil wird von dem wäßrigen Teil getrennt und aus der wäßr. Lösung durch Ansäuern mit 10-proz. Salzsäure unter Kühlen IIIa ausgeschieden, das man mit Wasser säurefrei wäscht. Ausb. 11.8 g (70% d. Th.) vom Schmp. 178°.

Durch Umkristallisieren aus Äthanol oder besser durch Lösen in Dimethylformamid, Ausfällen mit Wasser und Waschen mit Alkohol gewinnt man 10.6 g eines bei 189–190° schmelzenden reinen Produktes.

$C_{19}H_{16}N_2O_8$ (400.4) Ber. C 57.00 H 4.03 N 7.00 Gef. C 57.09 H 3.92 N 7.07

¹⁰⁾ L. LÉVAL, G. FODOR, K. RITVAY-EMANDITY, O. FUCHS und A. HAJÓS, Chem. Ber. demnächst.

*) Mikroanalysen wurden von Frl. Dr. L. SZABÓ durchgeführt.

IIIa kann auch aus dem bereits beschriebenen *p*-Nitrobenzoyl-phthalimido-essigester (IIb) gewonnen werden, indem man 10 g davon in 120 ccm Dichloräthan löst und nach Abkühlen auf 0° mit 530 ccm 1-proz. Natronlauge versetzt. Dann wird 1/2 Stde. lang bei dieser Temperatur geschüttelt und die wäßr. Lösung von der Dichloräthanschicht getrennt. Aus der wäßr. Lösung wird durch Ansäuern mittels 10-proz. Salzsäure IIIa ausgefällt. Ausb. 8 g (76% d. Th.). Schmp. 183–184°.

Nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid mit Wasser gewinnt man 7.2 g reines Produkt. Schmp. 189–190°.

(±)-*erythro-1-p-Nitrophenyl-2-[o-carboxy-benzamino]-propandiol-(1.3)* (IV)

Natriumborhydrid-Methode: Zu der Suspension von 10 g IIIa in 75 ccm absol. Äthanol wird bei –5° eine ebenfalls auf –5° gekühlte Lösung von 5 g Natriumborhydrid in 170 ccm absol. Äthanol innerhalb von 30 Min. allmählich hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 11 Stdn. bei etwa 0–5° gerührt. Tags darauf wird mit 17-proz. Salzsäure angesäuert (p_H 2–3). Das mit Natriumchlorid verunreinigte Diol scheidet sich aus. Nach Waschen mit Wasser erhält man 1.85 g bei 187–188° schmelzendes (±)-*erythro-1-p-Nitrophenyl-2-[o-carboxy-benzamino]-propandiol-(1.3)* (IV).

Das Filtrat wird bei 40–50° i. Vak. zur Trockne eingengt. Der weiße, krist. Rückstand wird mit 120 ccm wassergesätt. Butanol aufgenommen, zwecks Lösung auf 40° erwärmt, danach auf 0° gekühlt und die ausgeschiedenen kleinen Mengen an Borsalzen von neuem abfiltriert. Die Butanollösung wird mit 425 ccm 2-proz. Natronlauge schwach alkalisch gemacht (p_H 8.5–9) und 1/2 Stde. gerührt. Die 2 Phasen werden voneinander getrennt, die wäßr. Lösung wird mittels konz. Salzsäure auf etwa p_H 2 angesäuert und i. Vak. bei 35–40° auf etwa 30–40 ccm eingengt. Die beim Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle werden mit kaltem Wasser gewaschen und vorsichtig getrocknet. Man erhält so weitere 5.7 g IV vom Schmp. 187–188°. Gesamtausb. an IV 7.55 g (84% d. Th.).

$C_{17}H_{16}N_2O_7$ (360.3) Ber. C 56.67 H 4.44 N 7.78 Gef. C 56.4 H 4.40 N 7.76

Lithiumborhydrid-Methode: Die Suspension von 10 g IIIa in 75 ccm absol. Äthanol wird innerhalb 1/2 Stde. einer bei –15° frisch bereiteten Lösung von 4.0 g Natriumborhydrid und 4.4 g Lithiumchlorid in 180 ccm Äthanol zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 7 Stdn. bei etwa –10 bis –15° gerührt, tags darauf mit 17-proz. Salzsäure angesäuert (p_H 2–3) und das ausgeschiedene Natriumchlorid (4.5 g) filtriert. Das Filtrat wird bei 40–50° zur Trockne verdampft, der weiße, krist. Rückstand mit 160 ccm wassergesätt. Butanol gelöst und diese Lösung mit 500 ccm 2-proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Die wäßr. Phase wird angesäuert und i. Vak. bei 40–50° auf ein kleines Volumen eingedampft. In der Kälte scheiden sich 7.6 g (84% d. Th.) (±)-*erythro-1-p-Nitrophenyl-2-[o-carboxy-benzamino]-propandiol-(1.3)* (IV) vom Schmp. 187–188° ab.

(±)-*erythro-1-p-Nitrophenyl-2-amino-propandiol-(1.3)-hydrobromid* (V): 20 g IV werden mit 100 ccm Butanol und 40 ccm 42-proz. Bromwasserstoffsäure 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen mit Eis scheidet sich das Hydrobromid in langen Nadeln kristallin aus. Nach Filtrieren und Waschen mit wenig Alkohol gewinnt man 13.85 g (85% d. Th.) bei 203–205° schmelzendes (±)-*erythro-1-p-Nitrophenyl-2-amino-propandiol-(1.3)-hydrobromid* (V).