

Summary

DL-Homoserine is an amino acid which is important in the biochemical study on the metabolism of amino acids. Several methods for the synthesis of DL-homoserine have been reported, but they have many disadvantages; for example, they involve long process of reaction and extremely complicated method of separation of DL-homoserine formed. By the Schmidt reaction, DL-2-amino-4-alkoxybutyric acid and ethyl 2-acet-amido-4-alkoxybutyrate were obtained respectively from (2-alkoxyethyl)malonic acid and 2-(2-alkoxyethyl)acetoacetate, and they were hydrolyzed with 48% hydrobromic acid to DL-2-amino- γ -butyrolactone hydrobromide. This was deacidified with ion exchange resin and simultaneously the ring cleavage was effected, giving DL-homoserine in a good yield and without difficulties in isolation and purification.

(Received September 1, 1958)

UDC 547.831.7

38. Eiji Ochiai und Chikara Kaneko : Über eine neue Nitrierung
des Chinolin-N-oxydes. (2).^{1,2)}

(Pharmazeutische Fakultät, Universität Tokio*)

Bei der Nitrierung von Chinolin-N-oxyd (I) mit 1 Mol Benzoylnitrat in einem indifferenten Lösungsmittel wie Chloroform oder Dioxan konnte man 3-Nitrochinolin-N-oxyd (II) mit ziemlich befriedigender Ausbeute erhalten.¹⁾ Hierbei regenerierte man jedoch immer eine ca. 20% Menge Ausgangsmaterial und das mit der Ausbeute von 70~80% erhaltene Rohprodukt verminderte sich nach dem Reinigen bis auf 40~45% der Theorie. Diese Tatsachen weisen auf die Nebenentstehung irgendeines Polynitroderivates hin. So wurde die Reaktion mit überschüssigem Benzoylnitrat analoger Weise durchgeführt. Hierbei hat sich die Menge von (II) vermindert und es wurde ein schwachgelbes nadel-förmiges Kristall $C_{16}H_9O_7N_3$ (III) vom Schmp. 258° (u. Zers.) als Hauptprodukt erhalten. In der Tabelle I wurden die Ergebnisse der Nitrierung bei Anwendung von ca. 1~3 Mol Benzoylnitrat gezeigt.

TABELLE I.

Probe	Reaktionsbedingung		Reaktionsprodukte, mg (%)			
	$C_6H_5CO_2NO_2^*$ (ccm)	Rkt.-Dauer (Tag)	(III)	(II)	(I)	gesamt (%)
1 g (I) in 20 ccm $CHCl_3$	1.5	3	195 (8)	670 (51)	230 (23)	82
	2.5	3	665 (28)	405 (31)	105 (10.5)	70
	4.5	3	1200 (51)	—	60 (6)	57

* 1 Mol Äquivalent Benzoylnitrat für 1 g Probe betrug ca. 1.5 ccm.

Es wurde weiter bestätigt, dass (III) bei analoger Nitrierung von (II) entsteht, wie in der Tabelle II gezeigt wird.

(III) stellt also in Berücksichtigung seiner Zusammensetzung höchstwahrscheinlich ein Monobenzoat eines Dinitrodihydroxychinolins oder Dinitromonohydroxychinolin-N-oxydes dar, in welchem eine Nitrogruppe auf der 3-Stellung des Chinolinkerns liegt. (III) ist gegen die saurige Hydrolyse beständig und bleibt unverändert, wenn man dasselbe mit

* Hongo, Tokyo (落合英二, 金子主税)

1) Die vorangehende (1) Mitt. E. Ochiai, C. Kaneko : Dieses Bulletin, 5, 56(1957).

2) Gleichzeitig CXXIX. Mitt. über die Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CXXVIII. Mitt. : Yakugaku Zasshi, 78, 1438(1958).

TABELLE II.

Reaktionsbedingung			Reaktionsprodukte		
Probe	C ₆ H ₅ CO ₂ NO ₂ (ccm)	Rkt.-Dauer (Tag)	(III) mg (%)	(II) mg (%)	gesamt (%)
500 mg (II) in 10 ccm CHCl ₃	1.5	3	750 (83)	—	83
300 mg (II) in 6 ccm CHCl ₃	0.3	3	171 (31)	122 (41)	72

5-proz. Salzsäure oder Essigsäureanhydrid erhitzt. Es ist in verd. Salzsäure unlöslich, löst sich jedoch in 10-proz. Kalilauge mit intensiv roter Farbe. Diese rote Lösung ist an der Luft unbeständig und zersetzt sich beim Erhitzen auf dem Wasserbad unter Entwicklung von Ammoniak-Gas. Von der Reaktionslösung konnte man dabei ausser der Benzoesäure nichts Kristallinisches isolieren. Liess man jedoch die Lösung bei Eiskühlung und unter Einleitung von Stickstoff stehen, so konnte man eine säurige Substanz C₉H₅O₆N₃ (IV) als schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 193~195° (u. Zers.) erhalten. (IV) ergab bei der Einwirkung von Benzoylchlorid in Pyridin-Lösung das ursprüngliche (III). Zu bemerken ist hierbei, dass die Benzoyloxygruppe in (III) der katalytischen Reduktion mit Pd-Kohle in einer Lösung von Eisessig-Essigsäureanhydrid widersteht. Hierbei konnte man das Diacetylderivat der entsprechenden Diaminoverbindung als Nadeln vom Schmp. 176~177° erhalten.

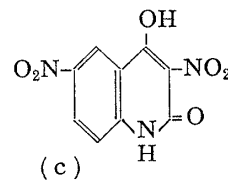
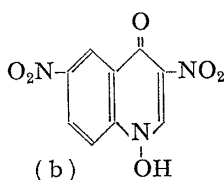
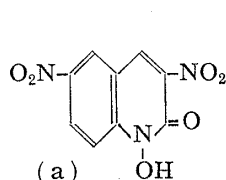
Zur Festlegung der zweiten Nitrogruppe in (III) wurden 5-, 6- und 7-Nitrochinolin-N-oxyd mit je 2 Mol Benzoylnitrat ganz analoger Weise nitriert und je ein isomeres Produkt von der Zusammensetzung C₁₆H₉O₇N₃ (V, VI, u. VII) erhalten, dessen Eigenschaften in der Tabelle III gezeigt worden.

TABELLE III.

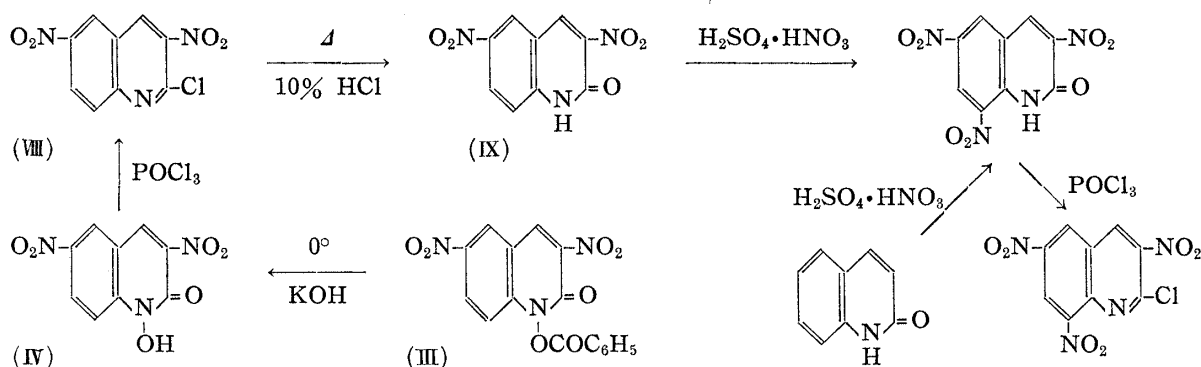
Probe	Produkte (C ₁₆ H ₉ O ₇ N ₃)
5-NO ₂ -Chinolin-N-oxyd	Gelbe Nadeln, Schmp. 176~178° (V) Ausbeute: 40% d. Theorie
6-NO ₂ -Chinolin-N-oxyd	Gelbe Nadeln, Schmp. 258° (u. Zers.) (VI) Ausbeute: 90% d. Theorie
7-NO ₂ -Chinolin-N-oxyd	Gelbe Prismen, Schmp. 253° (u. Zers.) (VII) Ausbeute: 50% d. Theorie

Hierbei wurde die Identität von (VI) mit (III) durch eine Mischprobe sowie durch Vergleich der UV- und IR-Spektren festgestellt. Die zweite Nitrogruppe in (III) liegt also auf der 6-Stellung des Chinolinkerns.

Beim Vergleich der IR-Spektren von (III) und (IV) (in Nujol) wurde bemerkt, dass in (III) zwei Carbonyl-Banden bei 5.63 und 5.88 μ vorhanden sind, während in (IV) die Bande bei 5.63 μ verschwunden und nur eine Carbonyl-Bande bei 5.96 μ bemerkbar ist. Hieraus folgt, dass die Bande bei 5.63 μ einer Bande der Benzoyloxygruppe entspricht und eine andere Carbonyl-Bande, die sowohl in (III) wie in (IV) noch vorhanden ist, höchstwahrscheinlich von einem 2- oder 4-Chinolon-Skelett stammt. Für die Konstitution von (IV) ist also die Formel (a) oder (b) möglich.



(IV) ergab beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 160° ein Monochlordinitrochinolin (VIII) C₉H₄O₄N₃Cl vom Schmp. 160~162°, dessen Konstitution durch eine Reihe von unten angegebenen Reaktionen als 2-Chlor-3,6-dinitrochinolin festgestellt wurde.^{3,4)} (VIII) wurde nämlich über 3,6-Dinitrocarbostyryl (IX) in 2-Chlor-3,6,8-trinitrochinolin übergeführt, welches mit dem aus Carbostyryl abgeleiteten Präparat⁵⁾ identifiziert wurde. (IV) ist also 3,6-Dinitro-N-hydroxycarbostyryl und dementsprechend ist (III) N-Benzoyloxy-3,6-dinitrocarbostyryl.



Das oben erhaltene Nitrierungsprodukt (V) bzw. (VIII) aus 5- bzw. 7-Nitrochinolin-N-oxyd zeigte in seinem IR-Spektrum (in Nujol) je zwei Carbonyl-Banden bei 5.64 und 5.86 μ bzw. 5.63 und 5.865 μ ,⁶⁾ die mit denjenigen von (III) fast übereinstimmten. Für ihre Konstitution wurde somit, auch in Berücksichtigung ihrer Zusammensetzung, je eine Formel des 3-Nitroderivates einer zyklischen O-Benzoyl-hydroxamsäure (V u. VI) aufgestellt.



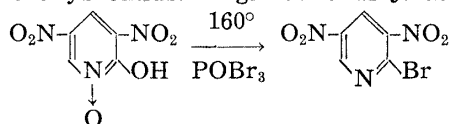
Experimentell.

Nitrierung von Chinolin-N-oxyd (I) mit einem Überschüssigen Benzoylnitrat—1 g (I) wurde in 10 ccm CHCl_3 gelöst, unter Eiskühlung und Umrühren 4.5 ccm Benzoylnitrat eingetropt und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 3 Tagen schied sich eine gelbe kristallinische Substanz aus, die abgesaugt (0.5 g) wurde. Zers. Pkt. 248~251°. Die Mutterlauge wurde mit Wasser, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und dann mit je 10 ccm 5-proz. HCl zweimal geschüttelt und die CHCl_3 -Schicht nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft. Der halb feste Rückstand (ca. 1 g) wurde mit wenig Äther und dann mit Aceton gewaschen und 700 mg Kristall erhalten. Die beiden kristallinischen Substanzen wurden zusammen aus einem Gemisch von Dimethylformamid und MeOH umkristallisiert. Schwachgelbe Nadeln (III), Zers. Pkt. 258°. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 54.09; H, 2.55; N, 11.83. Gef.: C, 53.66; H, 2.26; N, 11.69. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ : 237.5, 270, 350.

Die wässrige und HCl-säurige Waschlösung wurden mit NaHCO_3 alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgezogen. Der CHCl_3 -Auszug ergab 60 mg (I).

Nitrierung von 3-Nitrochinolin-N-oxyd (II) mit Benzoylnitrat—Eine Lösung von 0.5 g (II) in 10 ccm CHCl_3 wurde mit 1.5 ccm Benzoylnitrat zugesetzt und 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen-

- 3) Die Reaktion nach der Bildung von (VIII) aus (IV) ist schon bei einigen Derivaten von 2-Hydroxypyridin-N-oxyd bekannt, wie z.B. die Bildung von 2-Brom-3,5-dinitropyridin aus 2-Hydroxy-3,5-dinitropyridin-N-oxyd mittels Phosphoroxybromids. Vgl. dazu H. J. den Hertog: Rec. trav. chim., **74**, 1160(1955); **75**, 1259(1956).



- 4) (III) zeigte einen grossen Widerstand bei der Chlorierung mit Phosphorylchlorid. Erhitzte man jedoch dasselbe mit einem Gemisch aus äquivalenten Teilen von Phosphorylchlorid und Phosphorpentachlorid auf 160~170°, so erfolgte die Reaktion unter gleichzeitiger Substitution der Nitrogruppen und man konnte ein Tetrachlorchinolin vom Schmp. 167~168° erhalten, welches höchstwahrscheinlich dem 2,3,4,6-Tetrachlorchinolin entspricht.
- 5) E. Ochiai, C. Kaneko, J. Inomata: Yakugaku Zasshi, **78**, 588(1958).
- 6) Wie nachher veröffentlicht werden wird, wurde gezeigt, dass sich die Carbonyl-Bande von N-Hydroxycarbostyryl (bei 6.12 μ) bei den 3-Nitroderivaten durch Einfluss der benachbarten Nitrogruppe in einem etwas kürzeren Wellenlängenbereich verschiebt und, dass die Benzoyloxy-Bande bei 5.6 μ dem Benzoat von 2- oder 4-Hydroxychinolin-N-oxyd eigentümlich ist.

gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit Äther zugesetzt, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen (0.75 g) und aus Dimethylformamid-MeOH umgelöst. Schwachgelbe Nadeln vom Zers. Pkt. 258°. $C_{16}H_9O_7N_3$ —Ber.: C, 54.09; H, 2.55; N, 11.83. Gef.: C, 54.26; H, 2.69; N, 11.21. Eine Mischprobe mit (III) zeigte keine Depression des Auftau- und Zersetzungspunktes. Die IR-Spektren beider Präparate stimmten auch völlig überein.

Nitrierung von 6-Nitrochinolin-N-oxyd mit Benzoylnitrat—0.5 g 6-Nitrochinolin-N-oxyd wurden ganz analog wie bei der Nitrierung von 3-Nitrochinolin-N-oxyd mit 1.5 ccm Benzoylnitrat nitriert und aufgearbeitet. 0.85 g Rohprodukt bildeten beim Umkristallisieren aus Dimethylformamid-MeOH Nadeln (VI) vom Zers. Pkt. 258°. $C_{16}H_9O_7N_3$ —Ber.: C, 54.09; H, 2.55; N, 11.83. Gef.: C, 54.21; H, 2.80; N, 11.50.

Nitrierung von 5-Nitrochinolin-N-oxyd mit Benzoylnitrat—Eine Lösung von 0.1 g Probe in 7 ccm $CHCl_3$ wurde mit 0.2 ccm Benzoylnitrat analoger Weise wie beim 3-Nitrochinolin-N-oxyd nitriert und aufgearbeitet. 65 mg kristallinisches Rohprodukt ergab beim Umkristallisieren aus Aceton gelbe Nadeln vom Schmp. 176~178°. $C_{16}H_9O_7N_3$ —Ber.: C, 54.09; H, 2.55; N, 11.83. Gef.: C, 53.69; H, 2.41; N, 11.55.

Nitrierung von 7-Nitrochinolin-N-oxyd mit Benzoylnitrat—Eine Lösung von 0.1 g Probe in 5 ccm $CHCl_3$ wurde mit 0.2 ccm Benzoylnitrat analoger Weise nitriert und aufgearbeitet. 0.1 g Rohprodukt bildete beim Umkristallisieren aus Aceton gelbe Prismen vom Zers. Pkt. 253°. $C_{16}H_9O_7N_3$ —Ber.: C, 54.09; H, 2.55; N, 11.83. Gef.: C, 54.45; H, 2.49; N, 11.38.

Chlorieren von (III) mit $POCl_3$ und PCl_5 —0.5 g (III) wurden mit einem Gemisch von 2 g $POCl_3$ und 1.5 g PCl_5 in einem Rohr auf 170~180° 5 Stdn. lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde durch Destillieren im Vakuum von $POCl_3$ so weit als möglich befreit und der Rückstand mit Eis zersetzt, wobei sich eine feste gelbe Masse ausschied und gleichzeitig ein Geruch von Benzoylchlorid bemerkbar wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit $NaHCO_3$ alkalisch gemacht und nach dem über Nacht Stehenlassen mit Äther ausgezogen. Die Äther-Lösung wurde nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingeeengt und der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 167~168°. $C_9H_3NCl_4$ —Ber.: C, 40.45; H, 1.12; N, 5.24; Cl, 53.16. Gef.: C, 40.64; H, 1.33; N, 5.09; Cl, 53.61.

Verseifen von (III) mit 10% KOH—0.2 g (III) wurden in 15 ccm 10% KOH unter Eiskühlung gelöst und bei Fortsetzung der Kühlung und unter Einleitung von N_2 -Strom stehengelassen. Nach 5 Stdn. wurde die Reaktionslösung mit konz. HCl neutralisiert, der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt und zweimal aus H_2O umkristallisiert. Schwachgelbe Nadelchen, Schmp. 193~195° (u. Zers.) (IV). Die Ausbeute: 0.08 g. $C_9H_5O_6N_3$ —Ber.: C, 40.03; H, 2.01; N, 16.73. Gef.: C, 42.20; H, 2.38; N, 16.35. $FeCl_3$ -Lösung: Purpurrote Färbung.

Benzoylierung von (IV)—0.1 g (IV) wurde in 3 ccm Pyridin gelöst, unter Eiskühlung mit 0.15 g Benzoylchlorid zugesetzt und nach dem über Nacht Stehenlassen auf Eis gegossen. Der hierbei ausgeschiedene Niederschlag (0.11 g) bildete beim Umkristallisieren aus Aceton schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 258° (u. Zers.), die durch eine Mischprobe und durch Vergleich der IR-Spektren mit (III) identifiziert wurden.

Chlorieren von (IV) mit $POCl_3$ —0.12 g (IV) wurden mit überschüssigem $POCl_3$ in einem Rohr auf 160° 3 Stdn. erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde durch Destillieren im Vakuum vom $POCl_3$ möglichst befreit, der Rückstand auf Eiswasser gegossen und mit $CHCl_3$ ausgezogen. Die $CHCl_3$ -Lösung wurde nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft, der kristallinische Rückstand (0.1 g) in CH_2Cl_2 gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographisch gereinigt. Der weniger adsorbierbare Teil (0.06 g, Schmp. 158~160°) ergab beim Umkristallisieren aus MeOH-Aceton farblose Nadeln vom Schmp. 160~162° (VIII). $C_9H_4O_4N_3Cl$ —Ber.: C, 42.62; H, 1.59; N, 16.57. Gef.: C, 42.31; H, 1.78; N, 16.00.

Überführung von (VIII) in 3,6,8-Trinitrocarbostyryl—0.5 g (VIII) wurden mit 20 ccm 10% HCl unter Rückfluss 3 Stdn. lang im Sieden gehalten, nach dem Erkalten der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt (0.38 g) und aus EtOH umkristallisiert. Schwachgelbe Nadelchen (IX) vom Zers. Pkt. 281~283°. $C_9H_5O_5N_3$ —Ber.: C, 45.97; H, 2.14; N, 17.87. Gef.: C, 46.33; H, 2.20; N, 18.59.

0.1 g (IX) wurde in 2 ccm konz. H_2SO_4 gelöst, 0.2 ccm 100% HNO_3 zugeetzt und 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser gegossen, der ausgeschiedene kristallinische Niederschlag abgesaugt und getrocknet (0.09 g). Zers. Pkt. 178~180°. Die ganze Menge wurde mit einem Gemisch von überschüssigem $POCl_3$ und PCl_5 analoger Weise wie bei der Chlorierung von (III) behandelt. Nadeln aus Benzol, Schmp. 185~187°. Eine Mischprobe mit dem aus Carbostyryl nach Ochiai, Kaneko und Inomata³⁾ hergestellten 2-Chlor-3,6,8-trinitrochinolin schmolz bei 185~187°.

Katalytische Reduktion von (III)—700 mg (III) wurden auf einer Lösung aus 100 ccm AcOH und 10 ccm Ac_2O zugesetzt und mit 200 mg Pd-Kohle (aus 20 ccm 1% $PdCl_2$ hergestellt) unter H_2 -Atmosphäre bis zur Sättigung umgeschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum bis auf ca. 5 ccm eingeeengt, mit geringer Menge Ac_2O zugesetzt und nochmals im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig MeOH behandelt und die kristallinisch gewordene Substanz (420 mg) aus EtOH umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 176~177°. $C_{20}H_{17}O_5N_3 \cdot H_2O$ —Ber.:

C, 60.45; H, 4.78; N, 10.57. Gef. : C, 60.39; H, 4.15; N, 10.14.

Zusammenfassung

Bei der Nitrierung von Chinolin-N-oxyd mit überschüssigem Benzoylnitrat in Chloroform-Lösung entsteht ausser 3-Nitrochinolin-N-oxyd eine nadelförmige schwachgelbe Substanz vom Schmp. 258°(u. Zers.) als das Hauptprodukt, dessen Konstitution als N-Benzoyloxy-3,6-dinitrocarbostyryl festgestellt wurde. Das letztere entsteht auch bei analoger Nitrierung von 3- bzw. 6-Nitrochinolin-N-oxyd mit Benzoylnitrat. 5- bzw. 7-Nitrochinolin-N-oxyd ergab bei ganz analoger Nitrierung mit Benzoylnitrat je ein isomeres Produkt von der Zusammensetzung $C_{16}H_9O_7N_3$, dessen Konstitution höchstwahrscheinlich 3,5- bzw. 3,7-Dinitro-N-benzoyloxycarbostyryl ist.

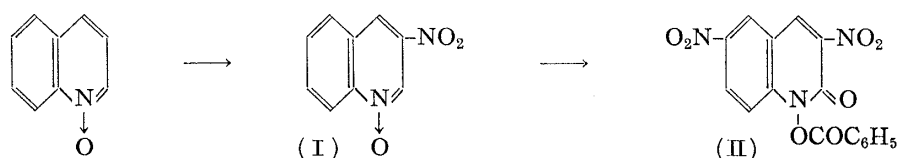
(Eingegangen am 2. September, 1958)

UDC 547.831.7

39. Eiji Ochiai und Chikara Kaneko : Nitrierung des 6-Methyl- und 3-Bromchinolin-N-oxyses mit Benzoylnitrat.¹⁾

(Pharmazeutische Fakultät, Universität Tokio)

Es wurde gezeigt, dass sich die Nitrierung des Chinolin-N-oxyses mit Benzoylnitrat in Chloroform-Lösung nach dem folgenden Schema vollzieht.^{2,3)}



Im Zusammenhang mit dieser Untersuchung haben wir eine analoge Nitrierung des 6-Methyl- (III) bzw. 3-Bromchinolin-N-oxyses (IV) mit Benzoylnitrat durchgeführt, um Anhaltspunkte für die Konstitutionsermittlung von (II) sowie für die Aufklärung des Reaktionsmechanismus zu bekommen. Die Eigenschaften der Reaktionsprodukte wurden in der Tabelle I gezeigt.

TABELLE I.

Chinolin-N-oxyd	Reaktionsprodukte	
6-Methyl- (III)	$\left\{ \begin{array}{l} C_{10}H_9O_3N_2 \text{ (V)} \\ \text{gelbe Nadeln, Schmp. } 232\sim 233^\circ \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} C_{17}H_{12}O_5N_2 \text{ (VI)} \\ \text{gelbe Prismen, Schmp. } 189\sim 191^\circ \end{array} \right.$
3-Brom- (IV)	$\left\{ \begin{array}{l} C_9H_5O_3N_2Br \text{ (VII)} \\ \text{schwachgelbe Nadeln,} \\ \text{Schmp. } 260\sim 262^\circ \text{(u. Zers.)} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} C_{16}H_9O_5N_2Br \text{ (VIII)} \\ \text{schwachbraune Nadeln,} \\ \text{Schmp. } 188\sim 190^\circ \end{array} \right.$

Die Verbindung (V) entspricht einem Mononitroderivat von (III). Ihr UV-Spektrum ($\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ : 232, 277, 334, 380) ist demjenigen von 3-Nitrochinolin-N-oxyd ($\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ : 228, 275, 336, 380) sehr ähnlich und zwar einem β -Nitroderivat des Chinolin-N-oxyses

* Hongo, Tokyo (落合英二, 金子主税)

1) Gleichzeitig CXXX. Mitteilung über die Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter.

2) CXXIX. Mitt. : Dieses Bulletin, 7, 191(1959).

3) E. Ochiai, C. Kaneko : *Ibid.*, 5, 56(1957).