

org. Substanz dreimal mit je 10 ccm CO_2 -freiem Methanol gewaschen. Das Filtrat vom BaCO_3 -Niederschlag wurde verdampft; dabei hinterblieben 132 mg Rückstand. Der BaCO_3 -Niederschlag wurde mit 2 ccm n HCl in Lösung gebracht und das entstandene Kohlendioxyd im Stickstoffstrom in 30-proz.-Kalilauge absorbiert. Gef. 19.4 mg, Kohlendioxyd entspr. 0.8 Moll. CO_2 . Aus der im Kolben zurückgebliebenen Bariumchlorid-Lösung ließen sich mit 1 ccm n H_2SO_4 106 mg Bariumsulfat ausfällen, entspr. 0.9 Moll. CO_2 .

8.) Hydrierung des Pikromycins

a) Eine Lösung von 100 mg Pikromycin in 25 ccm Eisessig (p. a. E. Merck) nahm beim Schütteln mit 50 mg Platin (aus PtO_2 frisch hergestellt) innerhalb 7 Std. 8.5 ccm Wasserstoff ($0^\circ/760$ Torr) auf, entspr. 1.7 Moll. H_2 .

b) Eine Lösung von 46.9 mg Pikromycin in 5 ccm Methanol (p. a. E. Merck) nahm beim Schütteln mit 50 mg Platin (aus PtO_2) in der Differentialapparatur innerhalb 2 Std. 4.56 ccm Wasserstoff ($0^\circ/760$ Torr) auf, entspr. 2.1 Moll. H_2 .

148. Gustav Ehrhart: Synthesen von α -Aminosäuren, V. Mitteil.: α -Aroyl-*N*-acyl-serinester*)

[Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke Hoechst, Frankfurt/Main-Höchst]

(Eingegangen am 21. Mai 1953)

Das in der IV. Mitteil. beschriebene Verfahren der Kondensation von aromatischen Säurechloriden mit Acylamino-acetessigester sowie die *C*-Acetyl-Abspaltung durch saure Hydrolyse erfährt weitere Variationen durch andere Substituenten.

Die Kondensation der erhaltenen Aroylacylamino-essigsäureester mit Formaldehyd führt zu α -Aroyl-*N*-acyl-serinestern. Bei Hydrierung der Benzylester bilden sich unter Benzyl-Abspaltung und gleichzeitiger Decarboxylierung Acylamino-acetophenon-Derivate.

In analoger Weise, wie für Acetessigsäure-äthylester in der I. Mitteil.¹⁾ beschrieben, läßt sich aus Acetessigsäure-benzylester Phenacetyl-amino-acetessigsäure-benzylester (Ic) darstellen. Die Kondensation mit aromatischen Säurechloriden — wir erwähnen Benzoylchlorid, *p*-Methoxy-benzoylchlorid und *p*-Diphenyl-carbonsäurechlorid — führte zu den entsprechenden Aroyl-acylamino-acetessigsäure-benzylestern (IIc-e). Die Acetyl-Abspaltung mit Chlorwasserstoff in Methanol ergab die entsprechenden Essigsäure-benzylester-Derivate (IIIc-e).

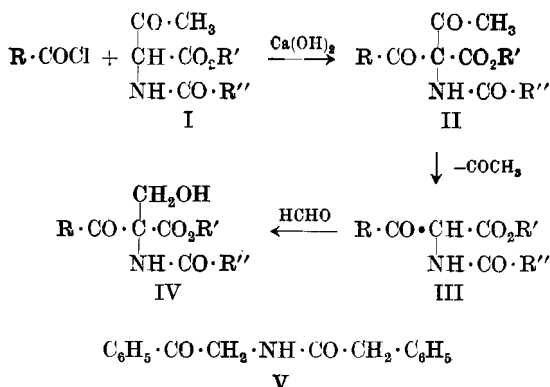
In diese α -Amino- β -keto-säureester III läßt sich eine Oxymethylgruppe mit wäßrigem Formaldehyd mittels *sek.* Natriumphosphats oder Natriumacetats einführen. Wir haben die CH_2OH -Gruppe in IV einerseits durch Acetylierung, andererseits durch Umsetzung mit Phenylisocyanat zum entsprechenden Phenylurethan nachgewiesen.

Um sicherzustellen, daß wir tatsächlich eine C—C-Bindung erhalten haben und Formaldehyd nicht etwa an die benachbarte NH-Gruppe addiert worden war, haben wir *p*-Nitrobenzoyl-phenacetyl-amino-acetessigester (IIb) in gleicher Weise mit Formaldehyd umgesetzt. Wir erhielten bei dieser Verbindung, deren H-Atome am Kohlenstoff vollständig

*) IV. Mitteil.: Chem. Ber. 86, 713 [1953].

1) Chem. Ber. 82, 60 [1949].

substituiert sind, wogegen die NH-Gruppe noch vorhanden ist, keinerlei Umsetzung. Hieraus geht hervor, daß die Reaktion nach dem Formelschema III \rightarrow IV verläuft.



- a) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}'' = \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ d) $\text{R} = p\text{-CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4$; $\text{R}' = \text{R}'' = \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$
 b) $\text{R} = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}'' = \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ e) $\text{R} = \text{f-C}_6\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}' = \text{R}'' = (\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_5)$
 c) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}' = \text{R}'' = \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ f) $\text{R} = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}'' = \text{CHCl}_2$

Die Hydrierung von Benzoyl-phenacetyl-amino-essigsäure-benzylester (III c) führte unter Benzyl-Abspaltung an der Estergruppe und gleichzeitiger Decarboxylierung zu Phenacetyl-amino-acetophenon (V).

An Stelle der bisher eingesetzten Phenacetyl-amino-acetessigsäureester haben wir Dichloracetyl-amino-acetessigsäureester (If) zur Kondensation mit Säurechloriden verwendet. Die Darstellung des Dichloracetyl-amino-acetessigsäureesters erfolgte in entsprechender Weise durch Einwirkung von Dichloracetylchlorid auf den reduzierten Isonitroso-acetessigsäureester (Näheres siehe Versuchsteil). Bei Durchführung des geschilderten Syntheseweges entstand über II f und III f nach Addition von Formaldehyd *p*-Nitro-benzoyl-*N*-dichloracetyl-serinäthylester (IV f).

Über die pharmakologische und chemotherapeutische Prüfung der nach diesem Verfahren hergestellten Stoffe soll an anderer Stelle berichtet werden.

Frln. Dr. I. Hennig und Hrn. H. Ott bin ich für ihre Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Darstellung von Acylamino-acetessigsäureestern

Phenacetyl-amino-acetessigsäure-benzylester (I c): Zu einer Lösung von 465 g Acetessigsäure-benzylester in 600 ccm Eisessig wird eine Lösung von 200 g Natriumnitrit in wenig Wasser gegeben. Die Temp. steigt auf 40–50°. Nach 1 Stde. werden 1188 g konz. Schwefelsäure und 5 kg Eis unter Rühren zugegeben, wobei die Isonitroso-Verbindung ausfällt. Unter kräftigem Rühren werden 528 g Zinkstaub zugesetzt; man läßt nun die Temperatur auf 20–25° ansteigen. Nachdem die Isonitroso-Verbindung in Lösung gegangen ist, wird vom Zink abfiltriert und das Filtrat unter kräftigem Rühren mit 396 g Phenacetylchlorid versetzt; der Acetessigsäureester I c fällt aus. Nach Filtrieren, Waschen mit Wasser und Umkristallisieren aus Alkohol werden 520 g I c vom Schmp. 103° erhalten.

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ (325.4) Ber. N 4.31 Gef. N 4.22

Dichloracetyl-amino-acetessigsäure-äthylester (If): Die Darstellung erfolgt nach der vorstehenden Vorschrift aus 50 g Acetessigester, 60 ccm Eisessig, 30 g Natriumnitrit, 1,2 kg 15-proz. Schwefelsäure und 80 g Zinkstaub. Nach Filtration des Zinkstaubes wird das Filtrat mit 360 g Natriumacetat und dann mit 100 g Dichloracetylchlorid versetzt. Nach kurzer Zeit kristallisieren 58 g If aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol + Wasser ist der Schmp. 84–85°.

$C_8H_{11}O_4NCl_2$ (256.1) Ber. C 37.52 H 4.33 N 5.47 Cl 27.69
Gef. C 37.45 H 4.39 N 5.40 Cl 27.18

Darstellung von Aroyl-acylamino-acetessigsäureestern

Benzoyl-phenacetyl-amino-acetessigsäure-benzylester (IIc): 65 g Phenacetyl-amino-acetessigsäure-benzylester, 250 ccm Methylenchlorid, 30 g Benzoylchlorid, 20 g Calciumhydroxyd und 2 ccm Wasser werden $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt; es tritt Erwärmung auf etwa 35° ein. Nach dem Filtrieren wird die klare Lösung in der Kälte verdunstet und der feste Rückstand mit wenig Äther digeriert. Man erhält 76 g IIc vom Schmp. 138–139°.

p-Methoxy-benzoyl-phenacetyl-amino-acetessigsäure-benzylester (IIId): In gleicher Weise wie IIc erhält man mit 34 g *p*-Methoxy-benzoylchlorid 56 g IIId vom Schmp. 109–110°.

p-Phenyl-benzoyl-phenacetyl-amino-acetessigsäure-benzylester (IIe): In gleicher Weise wie IIc werden mit 33 g *p*-Diphenyl-carbonsäurechlorid 63 g IIe vom Schmp. 114–115° erhalten.

p-Nitro-benzoyl-dichloracetyl-amino-acetessigester (IIIf): 40 g Dichloracetyl-amino-acetessigester, 29 g *p*-Nitro-benzoylchlorid, 200 ccm Methylenchlorid und 40 g Calciumhydroxyd werden 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Absaugen wird das Filtrat eingedunstet und der feste Rückstand mit Alkohol digeriert. Man erhält 44 g IIIf vom Schmp. 137–138°.

$C_{15}H_{14}O_7N_2Cl_2$ (405.2) Ber. N 6.91 Cl 17.50 Gef. N 7.05 Cl 16.95

Darstellung von Aroyl-acylamino-essigsäureestern

Benzoyl-phenacetyl-amino-essigsäure-benzylester (IIIc): 65 g des Esters IIc werden mit 200 ccm Methanol und 20 ccm *n* HCl 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die klare Lösung wird mit Wasser versetzt; das zunächst abgeschiedene Öl erstarrt. Man erhält 58 g Ester IIIc, der aus Isopropylalkohol umkristallisiert den Schmp. 94–96° zeigt.

p-Methoxy-benzoyl-phenacetyl-amino-essigsäure-benzylester (IIIId): In gleicher Weise erhält man aus 55 g *p*-Methoxy-benzoyl-phenacetyl-amino-acetessigsäure-benzylester (IIId) 35 g des Benzylesters IIIId, der nach Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 90–91° zeigt.

$C_{25}H_{23}O_5N$ (417.4) Ber. C 71.93 H 5.51 N 3.36 Gef. C 71.93 H 5.57 N 3.31

p-Phenyl-benzoyl-phenacetyl-amino-essigsäure-benzylester (IIIe): In gleicher Weise werden aus 63 g *p*-Phenyl-benzoyl-phenacetyl-amino-acetessigsäure-benzylester (IIe) 53 g IIIe vom Schmp. 129–130° erhalten.

$C_{30}H_{25}O_4N$ (463.5) Ber. C 77.73 H 5.44 N 3.02 Gef. C 77.35 H 5.61 N 3.04

p-Nitro-benzoyl-dichloracetyl-amino-essigester (IIIIf): In gleicher Weise werden aus 20 g *p*-Nitro-benzoyl-dichloracetyl-amino-acetessigester (IIIf) 16 g IIIIf vom Schmp. 125–126° erhalten.

$C_{13}H_{12}O_6N_2Cl_2$ (363.2) Ber. C 42.99 H 3.33 N 7.71 Cl 19.53
Gef. C 42.93 H 3.21 N 7.67 Cl 19.35

Kondensationen mit Formaldehyd

α -Benzoyl-*N*-phenacetyl-serinäthylester (IVa): 50 g Benzoyl-phenacetyl-amino-essigsäure-äthylester (Darstellung s. IV. Mitteil.*) werden in 250 ccm Methanol gelöst. Nach Zusatz einer Lösung von 2.5 g *sek.* Natriumphosphat in 50 ccm

30-proz. wäbr. Formaldehyd-Lösung wird 2 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Versetzen mit Wasser setzt sich ein Öl ab, das in Methylenchlorid aufgenommen wird. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleiben 45 g eines wasserhellen, zähen Sirups.

Zur Überführung in das Phenylurethan (IVa; $O\cdot CO\cdot NH\cdot C_6H_5$ statt OH) wurden 3.56 g dieses Öles mit 1.19 g Phenylisocyanat 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Erkalten und Versetzen mit wenig Alkohol wurden 2.2 g weiße Kristalle vom Schmp. 146–147° erhalten.

$C_{27}H_{26}O_6N_2$ (474.6) Ber. C 68.34 H 5.52 N 5.90 Gef. C 68.80 H 5.76 N 6.25

α -[*p*-Nitro-benzoyl]-*N*-phenacetyl-serinäthylester (IVb): 15 g *p*-Nitro-benzoyl-phenacetyl-amino-essigester (Darstellung siehe IV. Mitteil.*) werden, in 150 ccm Methanol gelöst, mit einer Lösung von 0.8 g *sek.* Natriumphosphat in 18 ccm 30-proz. Formaldehyd-Lösung versetzt. Nach 1stdg. Stehenlassen wird Wasser zugegeben. Nach kurzer Zeit tritt Kristallisation ein. Nach Lösen in Essigester und Versetzen mit Cyclohexan erhält man 14.2 g IVb vom Schmp. 139–140°.

$C_{26}H_{20}O_7N_2$ (400.4) Ber. C 59.99 H 5.35 N 7.0 Gef. C 60.01 H 5.15 N 7.12

Zur Darstellung der Acetyl-Verbindung werden 4 g IVb mit 20 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abdestillieren des Essigsäureanhydrids i.Vak. erstarrt der zunächst ölige α -[*p*-Nitro-benzoyl]-*N*-phenacetyl-*O*-acetyl-serinäthylester; aus Methanol + Wasser 2.3 g vom Schmp. 138–139° (Misch-Schmp. mit IVb 110–115°).

$C_{22}H_{22}O_6N_2$ (442.4) Ber. C 59.73 H 5.01 N 6.33 Gef. C 59.72 H 4.91 N 6.25

Benzoyl-*N*-phenacetyl-serinbenzylester (IVc): 18 g des Esters IIIc werden mit 90 ccm Methanol, 72 ccm 30-proz. wäbr. Formalin-Lösung und 1.8 g krist. Natriumacetat kurz auf 50° erwärmt. Die Lösung wird nach dem Filtrieren mit Kohle mit wenig Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach einigem Stehenlassen werden 11.5 g IVc vom Schmp. 122–124° erhalten, die nach Umkristallisieren aus Methanol + Wasser den Schmp. 124–125° zeigen.

$C_{26}H_{26}O_5N$ (417.4) Ber. C 71.93 H 5.55 N 3.36 Gef. C 71.88 H 5.63 N 3.20

Zur Darstellung der *O*-Acetyl-Verbindung werden 20 g der Verbindung IVc mit 60 ccm Pyridin und 60 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. bei Zimmertemp. stehengelassen. Nach Versetzen mit Eiswasser und einigem Stehen wird der zunächst als Öl abgeschiedene *O*-Acetyl-benzoyl-*N*-phenacetyl-serinbenzylester fest; nach Umkristallisieren aus Methanol + Wasser 19.5 g vom Schmp. 107–108°.

p-Methoxy-benzoyl-*N*-phenacetyl-serinester (IVd): In gleicher Weise erhält man aus 15 g IIIId mit 75 ccm Methanol, 45 ccm 30-proz. Formaldehyd-Lösung und 1.5 g krist. Natriumacetat 6 g IVd vom Schmp. 112–113°.

Zur Darstellung der *O*-Acetyl-Verbindung werden 4.47 g IVd in gleicher Weise wie für IVc beschrieben mit 15 ccm Pyridin und 15 ccm Essigsäureanhydrid acetyliert. Man erhält 4.5 g *O*-Acetyl-*p*-methoxy-benzoyl-phenacetyl-serinbenzylester vom Schmp. 116–117°.

$C_{26}H_{27}O_7N$ (489.5) Ber. C 68.70 H 5.56 N 2.86 Gef. C 68.83 H 5.59 N 2.85

p-Phenyl-benzoyl-*N*-phenacetyl-serinbenzylester (IVe): 2 g IIIIe werden in 12 ccm Pyridin gelöst, mit 6 ccm 30-proz. Formalin-Lösung und 0.2 g Natriumacetat 3 Tage stehengelassen. Die auskristallisierte Verbindung IVe (0.7 g) zeigte den Schmp. 116–117°.

$C_{31}H_{27}O_6N\cdot\frac{1}{2}H_2O$ (504.5) Ber. C 73.79 H 5.59 N 2.77 Gef. C 74.25 H 5.96 N 2.97

p-Nitro-benzoyl-dichloracetyl-serinäthylester (IVf): 9 g IIIIf werden mit 150 ccm Methanol, 9 ccm 30-proz. Formalin-Lösung und 0.4 g *sek.* Natriumphosphat 1 Stde. gerührt. Nach Versetzen mit Wasser bis zur Trübung erhält man nach einigem Stehenlassen 7 g IVf, die nach Umkristallisieren aus Essigester + Petroläther den Schmp. 150–151° zeigen.

$C_{14}H_{14}O_7N_2Cl_2$ (393.3) Ber. Cl 18.03 N 7.12 Gef. Cl 18.34 N 7.15

Phenacetyl-amino-acetophenon (V)

11.6 g Benzoyl-phenacetyl-amino-essigsäurebenzylester (IIIc) werden in 116 ccm Methanol nach Zusatz von 2 g Natriumacetat mit Palladium-Mohr bei Zimmertemperatur unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 600 ccm Wasserstoff innerhalb weniger Minuten verlangsamt sich die Wasserstoff-Aufnahme beträchtlich. Es wird vom Katalysator abfiltriert. Nach Einengen des Filtrates wird der feste Rückstand in 30 ccm Methanol gelöst und nach Filtrieren mit 15 ccm Wasser versetzt. Man erhält 4.5 g V vom Schmp. 102–103°.

C₁₆H₁₆O₂N (253.3) Ber. C 76.01 H 5.97 N 5.53 Gef. C 75.94 H 6.17 N 5.53

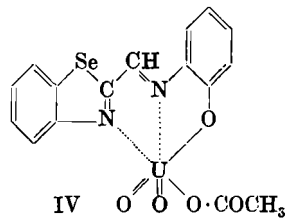
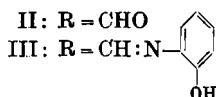
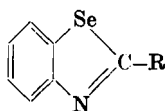
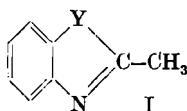
149. Muvaffak Seyhan: Notiz über die Oxydation von Methyl-benz-selenazol mit Selenodioxyd

[Aus der Organisch-Chemischen Abteilung der Universität Istanbul]

(Eingegangen am 21. Mai 1953)

Methyl-benz-selenazol liefert bei der Oxydation mit Selenodioxyd, neben einer noch nicht identifizierten Verbindung, hauptsächlich Benz-selenazol-aldehyd. Das Azomethin aus ihm mit *o*-Amino-phenol ist ein ausgesprochener Komplexbildner.

Methyl-benzazole der allgemeinen Formel I verhalten sich gegenüber Selenodioxyd nicht gleich.



Im Falle von Y = S, d.h. beim Methyl-benzthiazol verläuft die Oxydation in Dioxan-Lösung glatt, wobei in 42-proz. Ausbeute Benzthiazol-aldehyd erhalten wird¹⁾.

Etwas anders ist das Verhalten von Methyl-benzimidazol (I; Y = NH) gegenüber Selenodioxyd. Bei niedriger Temperatur, nämlich in Dioxan-Lösung bei Siedetemperatur, bleibt es unverändert²⁾. Dagegen erhält man in *m*-Xylol-Lösung nach 7stdg. Kochen geringe Mengen farbloser Kristalle, die sich aus Alkohol umkristallisieren lassen und bei 304–306° unzersetzt schmelzen. Es ist anzunehmen, daß bei der Oxydation von Methyl-benzimidazol sich zunächst Benzimidazol-aldehyd bildet und dieser sich mit dem noch unveränderten Methyl-benzimidazol zu 1,2-Dibenzimidazolyl-äthylen kondensiert. Für diese Vermutung steht allerdings der Beweis noch aus.

Es sei schließlich noch erwähnt, daß Methyl-benzoxazol (I; Y = O) bei der Behandlung mit Selenodioxyd in siedender Dioxan-Lösung eine Ringaufspaltung erfährt, wobei sich *o*-Oxy-acetanilid bildet²⁾.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun die Oxydation von Methyl-benz-selenazol (I; Y = Se) mit Selenodioxyd untersucht. Unter ähnlichen Versuchsbedingungen wie bei Methyl-benzthiazol, aber bei höherer Temperatur erhält man aus Methyl-benz-selenazol, neben einer noch nicht identifizierten Verbindung, hauptsächlich Benz-selenazol-aldehyd (II).

¹⁾ W. Borsche, Liebigs Ann. Chem. 587, 61 [1939]; M. Seyhan, Dissertat. Basel, 1949. ²⁾ M. Seyhan u. S. Avan, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul [A] 16, 32 [1951].