

Im Gegensatz zu dem am Stickstoff substituierten Oxim ist das freie Önanthald-oxim nicht zur Salz-Bildung befähigt. In absol. äther. Lösung bildet sich mit Chlorwasserstoff erst bei Zutritt von Feuchtigkeit ein Niederschlag von Hydroxylamin-hydrochlorid, das durch Überführung in das Oxim des Benzophenons identifiziert wurde.

Darstellung des Önanthaldoxim-*O*-benzyläthers: 10 g α -Benzylhydroxylaminhydrochlorid (dargest. durch Spaltung von *O*-Benzyl-acetonoxim) werden mit 6 g Natriumacetat in konz. wäbr. Lösung und 9.5 g Önanthaldehyd in 10 cem Äthanol 4 Stdn. geschüttelt. Nach 24 Stdn. wird mit 2n NaOH alkalisch gemacht und abermals 4 Stdn. geschüttelt. Beim Eingießen in Eiswasser fällt ein Öl aus, das ausgeäthert und fraktioniert wird. Nach einem Vorlauf von Önanthaldehyd destilliert die Hauptmenge bei Sdp.₁₅ 140–145°; Ausb. 9.5 g = 68% d. Theorie.

$C_{14}H_{21}ON$ (219.3) Ber. C 76.91 H 9.66 N 6.40 Gef. C 76.90 H 9.68 N 6.41

Beim Kochen mit Salzsäure wird α -Benzylhydroxylamin-hydrochlorid zurückgebildet, das Fehlingsche Lösung nicht reduziert und bei der Umsetzung mit Kaliumcyanat ein charakteristisches Harnstoff-Derivat vom Schmp. 137° (vergl. S. 1007) liefert.

Molrefraktion: d_4^{23} : 0.9302, n_D^{23} : 1.4895. Ber. R = 67.70 Gef. R = 68.10.

Dipolmoment (in Benzol)

$\gamma 10^{-4}$	d_4^{23}	ϵ^{23}	P
6.367	0.8765	2.284	131.21
11.791	0.8783	2.291	138.06
16.898	0.8796	2.296	140.39
22.065	0.8801	2.300	142.35
26.998	0.8806	2.304	148.52
33.081	0.8811	2.307	152.83
48.383	0.8819	2.318	149.46

Benzol: d_4^{23} : 0.875, ϵ^{23} : 2.279. P_0 = 127.8; μ = 1.603D.

169. Werner Schulz: Über die Darstellung einer Oxazolin- Δ^2 -carbonsäure-(4) und ihre mögliche Verwendung für eine Penicillin-Synthese*)

[Aus dem Forschungslaboratorium der Schering AG., Berlin]

(Eingegangen am 31. Oktober 1952)

Bei der Behandlung von Methoxymethylen-hippursäure mit Essigsäureanhydrid wird unter Wasserabspaltung 2-Phenyl-4-methoxymethylen-oxazolone-(5) erhalten, dagegen erfolgt bei der gleichen Reaktion mit Methoxymethylen-phenacetursäure eine Isomerisierung zu 5-Methoxy-2-benzyl-oxazolin- Δ^2 -carbonsäure-(4), die möglicherweise für eine Penicillin-Synthese verwendbar ist.

Die alkalische oder saure Aufspaltung eines Oxazolons-(5) zur entsprechenden α -Acylamino-carbonsäure ist bekannt¹⁾ und in ihrer Kinetik eingehend untersucht²⁾. Im speziellen Fall der 4-Alkoxy-methylen-oxazolone-(5) (I, R' =

*) Umgearbeitete, am 2. Juli 1953 bei der Redaktion eingegangene Fassung des Manuskripts. Das obige Eingangsdatum ist das des ursprünglichen, inhaltlich mit der vorliegenden Fassung übereinstimmenden Manuskripts. *Die Redaktion.*

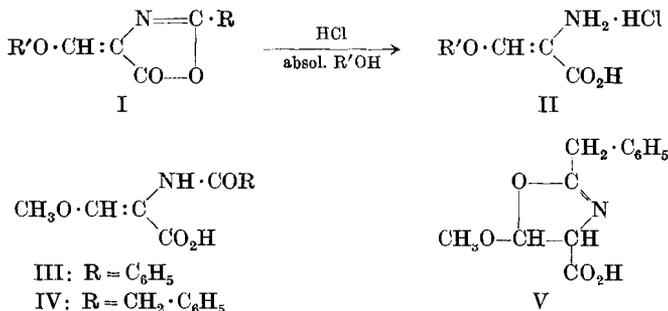
Die Arbeit wurde 1948/49 innerhalb der Untersuchungen zur Synthese des Penicillins ausgeführt.

¹⁾ E. Erlenmeyer jun., Liebigs Ann. Chem. **275**, I [1893]; Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2036 [1900]; Liebigs Ann. Chem. **337**, 265 [1904].

²⁾ W. Schulz, Dissertat. Techn. Universität Berlin-Charlottenburg, 1948.

Alkyl) wird allerdings bei der Behandlung mit Alkali lediglich der Alkyl-Rest abgespalten zum 4-Oxymethylen-oxazol-(5) (I, R' = H)³⁾. Wie J. Kathol und W. Schulz^{4, 5)} bei 4-Alkoxy-methylen-oxazolonen-(5) (I, R' = Alkyl)⁶⁾ gefunden haben, läßt sich aber die Aufspaltung in absolut alkoholisch salzsaurem Medium durchführen, jedoch verläuft sie so, daß gleichzeitig der Säure-Rest abgespalten wird und man zur entacylierten β -Alkoxy- α -amino-acrylsäure (II, R' = Alkyl) gelangt.

Die bekannte leichte Spaltbarkeit von Vinyläthern tritt hierbei in einer Wechselwirkung zwischen dem als Lösungsmittel verwendeten Alkohol und dem Alkyl-Rest der Äthergruppe in Erscheinung: Wurde 2-Phenyl-4-äthoxymethylen-oxazol-(5) (I, R = C₆H₅, R' = C₂H₅) in gleicher Weise mit methylalkoholischer Salzsäure behandelt, so war das Reaktionsprodukt, das β -Methoxy- α -amino-acrylsäure-hydrochlorid (II, R' = CH₃).



Es war nun von Interesse festzustellen, ob die β -substituierten α -Amino-acrylsäuren nach Acylierung wieder zum Ringschluß veranlaßt werden können, da auf diese Weise ein Oxazol-(5) durch Aufspaltung, Entacylierung der entstandenen Aminosäure, Neuacylierung mit einem anderen Säurechlorid und erneuten Ringschluß in das entsprechende substituierte Oxazol-(5) umzuwandeln sein müßte. Von besonderer Bedeutung wäre diese Reaktion zur Darstellung des schwer zugänglichen 2-Benzyl-4-methoxymethylen-oxazolons-(5) (I, R = CH₂·C₆H₅, R' = CH₃), das sich, wie bekannt⁷⁾, mit Penicillamin⁸⁾ zum Penicillin kondensieren läßt und bisher u. a. von A. Butenandt und Mitarbeitern⁹⁾ und dem angloamerikanischen Arbeitskreis¹⁰⁾ aus dem Penaldin-säureacetal hergestellt wurde.

Zur Prüfung dieser Möglichkeit wurde in einem Modellversuch die β -Methoxy- α -amino-acrylsäure (entspr. II, R' = CH₃) zunächst nach Schotten-Bau-

³⁾ H. T. Clarke, J. R. Johnson u. R. Robinson, Monographie "The Chemistry of Penicillin" S. 202, 497, 819 und 915.

⁴⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 827945 (12 o)/21. ⁵⁾ W. Schulz, Chem. Ber. 85, 249 [1952].

⁶⁾ Monographie (s. Fußn. ³⁾) S. 497, 743 usw., 803 usw., 819, 823.

⁷⁾ V. Du Vigneaud, J. L. Wood u. M. E. Wright, Monographie³⁾, S. 892 usw.; W. E. Bachmann u. M. W. Cronyn, Monographie, S. 849 usw., 874; St. A. Harries u. K. Folkers, US-Pat. 2480466; C. A. 44, 5918 [1950].

⁸⁾ H. Schotte †, J. Kathol u. W. Schulz, unveröffentlicht; US-Pat. 2477148 C. A. 44, 171 [1950]; H. M. Crooks, Monographie³⁾, S. 455 usw.

⁹⁾ A. Butenandt, H. Jatzkewitz u. U. Schiedt, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 288, 209 [1949].

¹⁰⁾ Monographie³⁾, S. 506, 512, 806; US-Pat. 2516900 (C. 1951 I, 3392), US-Pat. 2517588 (C. 1951 II, 273), US-Pat. 2489881 C. A. 44, 2036 [1950].

mann mit Benzoylchlorid in guter Ausbeute in die noch nicht bekannte β -Methoxy- α -benzoylamino-acrylsäure (Methoxymethylen-hippursäure) (III) umgewandelt. Der Ringschluß der Methoxymethylen-hippursäure ließ sich durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid glatt erzielen, wobei unter Wasserabspaltung das bekannte 2-Phenyl-4-methoxymethylen-oxazolon-(5) (I, R = C_6H_5 , R' = CH_3) entstand.

Die ebenfalls noch unbekanntete β -Methoxy- α -phenacetyl-amino-acrylsäure (Methoxymethylen-phenacetursäure) (IV) wurde entsprechend dem Modellver-

such durch Umsetzung von β -Methoxy- α -amino-acrylsäure-hydrochlorid (II, R' = CH_3) mit Phenacetylchlorid ohne Schwierigkeiten und in guter Ausbeute zugänglich. Überraschenderweise erfolgte jedoch bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid nicht die erwartete Wasserabspaltung zu dem bekannten 2-Benzyl-4-methoxymethylen-oxazolon-(5) (I, R = $CH_2 \cdot C_6H_5$, R' = CH_3). Es wurde vielmehr eine weiße, kristalline Verbindung (V) vom Schmp. 122 bis 123° erhalten, die sich nach dem Analysenergebnis als Isomeres der Methoxymethylen-phenacetursäure (IV) erwies. Das Isomerisierungsprodukt (V) besaß eine freie Carboxygruppe, nachgewiesen durch die Darstellung des Methylesters von V, und es ließ sich durch Schütteln mit Natronlauge leicht und quantitativ wieder in IV zurückverwandeln. Durch die Anwesenheit der Methylengruppe erfolgt ein Ringschluß nicht unter Wasserabspaltung zum Oxazolon-(5), sondern durch Reaktion des enolischen Hydroxyls mit der C=C-Doppelbindung zur 5-Methoxy-2-benzyl- Δ^2 -oxazolin-carbonsäure-(4) (V)¹¹⁾.

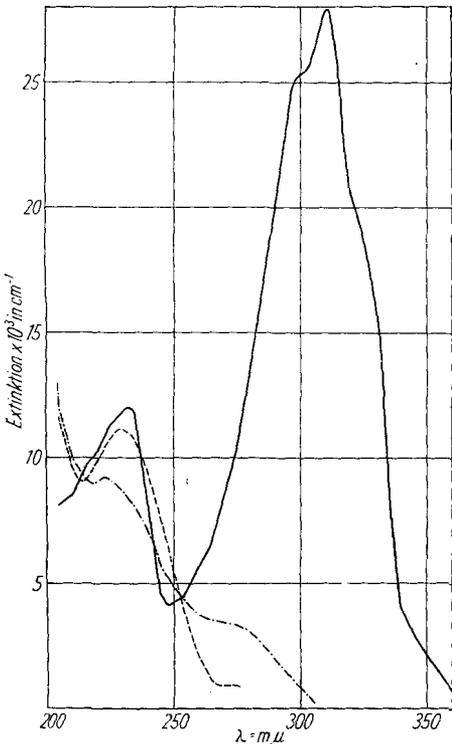


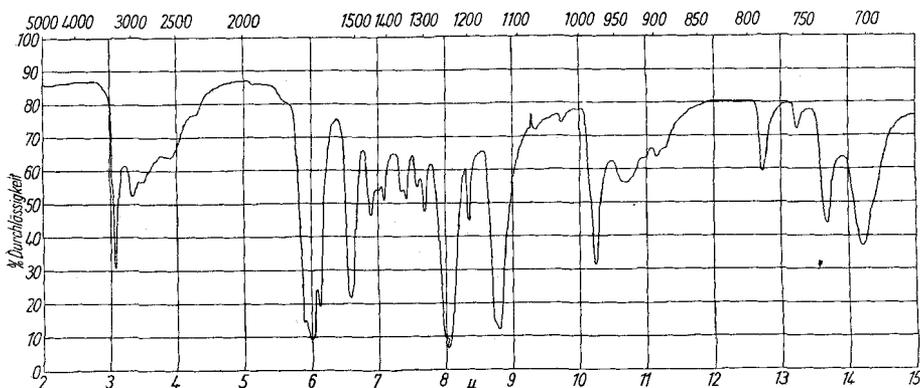
Abbildung 1. UV-Absorptionsspektren¹²⁾ von 2-Phenyl-4-methoxymethylen-oxazolon-(5) (I, R' = CH_3 , R = C_6H_5) ———, Methoxymethylen-phenacetursäure (IV) - - -, 5-Methoxy-2-benzyl- Δ^2 -oxazolin-carbonsäure-(4) (V) - · - · -

¹¹⁾ Vergl. den Übersichtsbericht von H. Ohle „Der Stand der chemischen Penicillin-Synthese“, Chem. Techn. (Berlin) 4, 55 [1952], in dem das Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen kurz referiert ist.

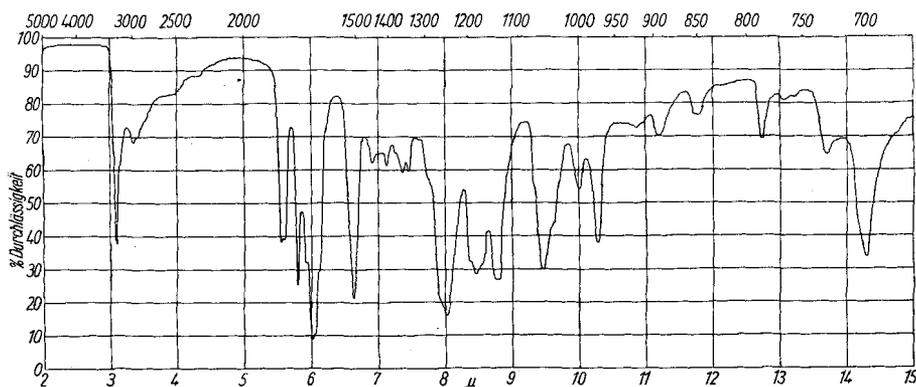
¹²⁾ Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem Beckmann-Spektrophotometer DU dankenswerterweise von Hrn. Dipl.-Chemiker W. Steidle und die UR-Spektren mit dem Perkin-Elmer-Gerät von Hrn. Dr. U. Schiedt, Max-Planck-Institut für Biochemie in Tübingen, aufgenommen. Hrn. Dr. Schiedt habe ich besonders für die Diskussion der UR-Spektren zu danken.

Ein Vergleich des UV-Absorptionsspektrums von IV mit V zeigte bei V eine deutliche Verschiebung des Maximums in das langwellige Gebiet. Dieses Spektrum steht mit der angenommenen Formulierung für V als Oxazolin-carbonsäure-(4) nicht im Widerspruch, wobei aber die Doppelbindung auch in α -Stellung zur Carboxygruppe (3.4-Stellung) liegen kann.

Im Ultrarot-Spektrum tritt bei der 5-Methoxy-2-benzyl- Δ^2 -oxazolin-carbonsäure-(4)(V) ein charakteristisches Maximum bei 5.60μ auf, dem entweder die Schwingung der CO-Gruppe in einem hochgespannten Ring zugeschrieben werden muß, oder das charakteristisch ist für Anhydride. Eine Anhydrid-Bildung liegt aber auf Grund des Analyseergebnisses und der leichten Bildung des Methylesters der Oxazolin-carbonsäure (V) nicht



Abbild. 2. UR-Spektrum¹²⁾ von Methoxymethylen-phenacetursäure (IV)



Abbild. 3. UR-Spektrum¹²⁾ von 5-Methoxy-2-benzyl- Δ^2 -oxazolin-carbonsäure-(4) (V)

vor. Beiden Verbindungen gemeinsam sind die Schwingungen bei 3.08μ für NH oder OH, 3.33μ für C—H in C_6H_5 oder HC=C, 5.90μ für C=C—COOH, 6.10μ für C=C (konj.), 6.60μ für Carboxylsalz, 6.90μ für CH_2 oder CH_3 , 8.0μ für C=O in COOH und 8.80μ für C=O in C—O—C.

Mit der 5-Methoxy-2-benzyl- Δ^2 -oxazolin-carbonsäure-4 (V) liegt also der erste Vertreter eines Verbindungstyps vor, dessen Darstellung J. W. Cornforth und H. T.

Huang¹³⁾ seinerzeit nicht geglückt war¹⁴⁾. In Anlehnung an den Vorschlag von Cornforth und Huang, der auf die β -Lactam-Form des Amyl-penicillins hinzielt, ist es vielleicht möglich, von der Säure V zu ihrem Azid zu gelangen und dieses dann mit Penicillinamin zum Penicillin zu kondensieren.

Der Schering AG. und besonders den Herren Prof. Dr. K. Junkmann, Dr. H. Schotte † und Dr. J. Kathol fühle ich mich für die stete wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der β -Methoxy- α -amino-acrylsäure (entspr. II, R' = CH₃)

a) 16.24 g (⁶/₁₀₀ Mol) 2-Phenyl-4-methoxymethylen-oxazol-5(1, R = C₆H₅, R' = CH₃)⁶⁾ wurden, in 200 ccm absol. wasserfreiem Methanol suspendiert, in einen 2-fach tubulierten Rundkolben gegeben, der in einem Eis-Kochsalz-Gemisch auf -10° abgekühlt wurde. In die Lösung wurde dann bei -10° trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, bis sich das Azlacton gelöst hatte. Der andere Tubus wurde mit einem Chlorcalcium-Rohr verschlossen. Nach etwa 3 Stdn. hatte sich das Azlacton unter schwacher Gelbfärbung und Aufnahme von 58.08 g Chlorwasserstoff klar gelöst. Die Lösung wurde dann auf dem Wasserbad bei 30° unter 10 Torr zur Trockne destilliert. Als Rückstand verblieb eine gelbe, krist. Masse, die darauf dreimal mit trockenem Benzol (über Kaliumhydroxyd destilliert) und anschließend dreimal mit wasserfreiem Äther ausgezogen wurde, um den mitgebildeten Benzoesäure-methylester zu entfernen.

Ungelöst blieb als staubtrockene, gelbe, krist. Substanz β -Methoxy- α -amino-acrylsäure-hydrochlorid zurück, das, aus Methanol umgelöst, in feinen, weißen Nadeln vom Schmp. 97–98° erhalten wurde; Ausb. 9.65 g (70.65% d.Th.).

C₄H₉O₄N·HCl (171.6) Ber. C 28.00 H 5.88 N 8.16 Cl 20.70

Gef. C 28.20 H 5.71 N 7.95 Cl 20.28

Mit 3.43 g der krist. Substanz wurde eine stufenweise Äquiv.-Titration durchgeführt.

1. Stufe: Bis zum Verschwinden der Kongobläunung wurden 10.95 ccm *n*NaOH verbraucht (p_H 3–5.2).

2. Stufe: Bis zum Verschwinden der Lackmusrötung wurden insgesamt 31.60 ccm *n*NaOH verbraucht (p_H 5–8). Eine Probe hiervon zeigte schwache Eisenchlorid-Reaktion (enolisches Hydroxyl in 4-Stellung vorhanden!) Neben β -Methoxy- α -amino-acrylsäure-hydrochlorid + aq lag β -Oxy- α -amino-acrylsäure-methylester-hydrochlorid + aq vor.

3. Stufe: Bis zur schwach phenolphthalein-alkalischen Reaktion wurden insgesamt 37.65 ccm *n*NaOH (p_H 8.3–10) verbraucht. 3.43 g (²/₁₀₀ Mol bei Mol.-Gew. 171.6) benötigen also für das HCl und die COOH- (oder OH-) Gruppe 40 ccm *n*NaOH.

b) 21.70 g (¹/₁₀ Mol) 2-Phenyl-4-äthoxymethylen-oxazol-5(1, R = C₆H₅, R' = C₂H₅)⁶⁾ wurden in 200 ccm absol. wasserfreiem Methanol suspendiert und der gleichen Behandlung wie bei a) unterzogen. Es wurden 11.08 g (64.85% d.Th.) β -Methoxy- α -amino-acrylsäure-hydrochlorid vom Schmp. 97–98° (aus Methanol) erhalten. Eine Misch-Schmelzprobe mit II aus a) zeigte keine Erniedrigung.

Darstellung der β -Methoxy- α -benzoylamino-acrylsäure
(Methoxymethylen-hippursäure) (III)

5.16 g (³/₁₀₀ Mol) β -Methoxy- α -amino-acrylsäure-hydrochlorid wurden in wenig Wasser klar gelöst und gegen Phenolphthalein mit 60 ccm *n*NaOH neutralisiert.

Nach der Methode von Schotten-Baumann wurde im stark alkalischen Medium benzoyleit, wozu 5.60 g Benzoylchlorid und 50 ccm *n*NaOH benötigt wurden.

Die benzoyleiterte alkal. Lösung wurde zur Reinigung sofort mit 1 l Äther ausgeschüttelt, der Äther abgetrennt und mit wenig Wasser neutral gewaschen. Die alkal. Lösung

¹³⁾ J. Soc. London 1948, 1964.

¹⁴⁾ Inzwischen konnten Δ^2 -Oxazolin-Derivate von der Fa. Parke Davis & Co. auch auf anderem Wege hergestellt werden (US-Patent 2562114 und Dtsch. Pat.-Anm. P 5459 (12 p) v. 26. 4. 51).

und das Waschwasser wurden dann vereinigt und mit konz. Salzsäure (d 1.19) unter Eiskühlung bis zur Bläuung von Kongopapier angesäuert. Hierbei fiel ein dicker, weißer Niederschlag aus, der abgesaugt und nochmals zur Reinigung mit Äther ausgeschüttelt wurde.

Der ätherunlösliche Teil, die Methoxymethylen-hippursäure, wurde aus heißem Wasser unter Zusatz von etwas Kohle umkristallisiert und so in weißen Kristallen vom Schmp. 203–204° (Zers.) erhalten; Ausb. 2.47 g (37.4% d.Th.).

$C_{13}H_{11}O_4N$ (221.2) Ber. C 59.97 H 5.01 N 6.34

Gef. C 60.25 H 4.98 N 6.12 Äquiv.-Gew. 225

Ringschluß zum 2-Phenyl-4-methoxymethylen-oxazol-5) (I, $R=C_6H_5$, $R'=CH_3$): 500 mg Methoxymethylen-hippursäure vom Schmp. 203–204° wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid kurz erwärmt. Es erfolgte sofort Lösung der Säure, und die klare Flüssigkeit wurde bei 10 Torr auf dem siedenden Wasserbad zur Trockne destilliert. Der weiße, krist. Rückstand (0.47 g) wurde in Äther gelöst, der Äther mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zur lackmus-alkal. Reaktion versetzt, die Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgetrennt, der Äther mit wenig Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, blank filtriert und zur Trockne gedampft. Als Neutralteil verblieben 0.44 g eines weißen Kristallisates vom Schmp. 106–109°. Aus Aceton umgelöst zeigte es den Schmp. 111–112°. Eine Misch-Schmelzprobe mit reinem 2-Phenyl-4-methoxymethylen-oxazol-5) (Lit. Monographie³), S. 804: Schmp. 110–111°) zeigte keine Erniedrigung (Schmp. 111–114°).

Darstellung der β -Methoxy- α -phenacetyl-amino-acrylsäure
(Methoxymethylen-phenacetursäure) (IV)

2.51 g β -Methoxy- α -amino-acrylsäure-hydrochlorid (II, $R'=CH_3$) wurden in wenig Wasser klar gelöst und gegen Phenolphthalein mit 30 ccm *n*-NaOH neutralisiert.

Nach Schotten-Baumann wurde in stark alkalischem Medium phenacetyliert, wozu 3.10 g Phenacetylchlorid und 25 ccm *n*-NaOH benötigt wurden.

Die phenacetylierte alkal. Lösung wurde zur Reinigung sofort mit 1 l Äther ausgeschüttelt, der Äther abgetrennt und mit wenig Wasser neutral gewaschen.

Die alkal. Lösung und das Waschwasser wurden vereinigt und mit konz. Salzsäure (d 1.19) unter Eiskühlung bis zur Bläuung von Kongopapier angesäuert. Hierbei fiel ein dicker, weißer Niederschlag aus, der abgesaugt und nochmals zur Reinigung mit Äther ausgeschüttelt wurde.

Der ätherunlösliche Teil, die Methoxymethylen-phenacetursäure (IV) wurde aus heißem Wasser unter Zusatz von etwas Kohle umkristallisiert und in weißen Kristallen vom Schmp. 193–194° (Zers.) erhalten; Ausb. 2.35 g (68.5% d.Th.).

$C_{12}H_{13}O_4N$ (235.2) Ber. C 61.25 H 5.58 N 5.95

Gef. C 61.45 H 5.50 N 5.82 Äquiv.-Gew. 238

Darstellung der 5-Methoxy-2-benzyl- Δ^2 -oxazolin-carbonsäure-(4) (V)

1.0 g der Säure IV vom Schmp. 193–194° (Zers.) wurden in 50 ccm Essigsäureanhydrid unter schwachem Erwärmen auf freier Flamme klar gelöst und die Lösung sofort auf dem Wasserbad bei 50°/10 Torr zur Trockne destilliert. Es hinterblieb ein schönes, weißes Kristallisat (feine Nadelchen). Die letzten Spuren Essigsäure und Essigsäureanhydrid wurden darauf bei 40°/0.1 Torr auf dem Wasserbad herausdestilliert; Roh-Ausb. 1.20 g vom Schmp. 118–120°.

Aus Essigester wurden feine, weiße Nadelchen (V) vom Schmp. 122–123° erhalten. Eine Misch-Schmelzprobe mit IV gab Erniedrigung auf 109°.

$C_{12}H_{13}O_4N$ (235.2) Ber. C 61.25 H 5.58 N 5.95 Gef. C 61.39 H 5.49 N 5.78

Eine Lösung von 1 g 5-Methoxy-2-benzyl- Δ^2 -oxazolin-carbonsäure-(4) (V) in 100 ccm Äther wurde mit 10 ccm *n*-NaOH geschüttelt; beim Ansäuern der Lauge mit konz. Salzsäure kristallisierten 0.9 g Methoxymethylen-phenacetursäure (IV) in weißen Nadelchen vom Schmp. 192–193° aus. Eine Misch-Schmelzprobe mit reiner Säure IV vom Schmp. 193–194° (Zers.) zeigte keine Erniedrigung.