

Dibenzothiophen, einmal 1 g (I), das andere Mal 0.5 g (II), wurden mit 29.8 ccm einer 0.366 *n* Benzopersäure oxydiert. I wurde nach $\frac{1}{4}$ Stde. aufgearbeitet. Ausb. 0.8 g Dibenzothiophensulfoxyd, Schmp. 187°; II nach einigen Stunden: Ausb. 0.375 g Dibenzothiophensulfon, Schmp. 232°.

Dihydrobenzothiophen. 1 g Dihydrobenzothiophen mit 30.6 ccm 0.348 *n* Benzopersäure (entspr. 1 Atom Sauerstoff) ergab ein Gemisch von unverändertem Dihydrobenzothiophen und Dibenzothiophensulfoxyd. Ersteres wird also langsamer durch die Persäure dehydriert, als Dibenzothiophen zum Sulfoxyd oxydiert wird, und das Sulfoxyd noch langsamer zum Sulfon. Die Oxydation mit einer 3 Atomen Sauerstoff entsprechenden Menge lieferte erwartungsgemäß nur Dibenzothiophensulfon.

301. Gustav Ehrhart und Ingeborg Hennig: Synthesen von α -Aminosäuren, VIII. Mittel.: Die Konfiguration der α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-anilide¹⁾

[Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt a. M.-Höchst]

(Eingegangen am 15. Juni 1956)

Es werden weitere Darstellungsmethoden für α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-anilide beschrieben sowie ihre Konfiguration als Allotheonin-Derivate ermittelt. Durch Umlagerung der aus ihnen herstellbaren Oxazolin-Derivate lassen sich Theonin-anilide herstellen.

Wie wir in der vorangehenden Mitteilung¹⁾ beschrieben haben, verlief die Hydrierung der α -Oximino-acetessigsäure-anilide bisher nur bei *N*-alkylierten Aniliden mit befriedigenden Ausbeuten. Um alle α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-anilide gut zugänglich zu machen, haben wir uns mit weiteren Herstellungsmethoden dieser Verbindungen befaßt.

So führt die zur Herstellung von Hydroxy-aminosäuren oft angewandte Reduktion von Oximino-keton-Derivaten mittels Zinks und Säuren in Gegenwart eines Acylierungsmittels²⁾ auch bei den Aniliden der Acetessigsäure zu guten Ergebnissen. Die erhaltenen Acylamino-keton-Derivate können wie üblich katalytisch zu α -Acylamino- β -hydroxy-buttersäure-aniliden hydriert werden, die nur noch verseift werden müssen, um zu den in der VII. Mitteilung beschriebenen α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-aniliden zu gelangen.

Eine direkte Hydrierung der α -Oximino-acetessigsäure-anilide gelingt in allen Fällen mit guten Ausbeuten, wenn zum Zweck einer schnellen und möglichst gleichzeitigen Hydrierung von Oximino- und Ketogruppe die im Laboratorium übliche Hydrierungsart ein wenig modifiziert wird. Hierzu sprüht man die zu hydrierende Lösung in einen unter Druck stehenden vorgeheizten Autoklaven, in dem der Katalysator bereits enthalten ist. Schließlich kann man die gleichen Aminosäure-anilide auch glatt auf einem anderen, mehrfach eingeschlagenen Weg^{2b)} herstellen, indem man in Acetessigsäure-anilide die Phenylazogruppe in α -Stellung einführt und die erhaltenen Azoverbindungen in der bereits beschriebenen Weise – einstufig mittels Raney-Nickels oder 2-stufig durch Zinkreduktion – hydrierend spaltet (Näheres siehe Versuchsteil).

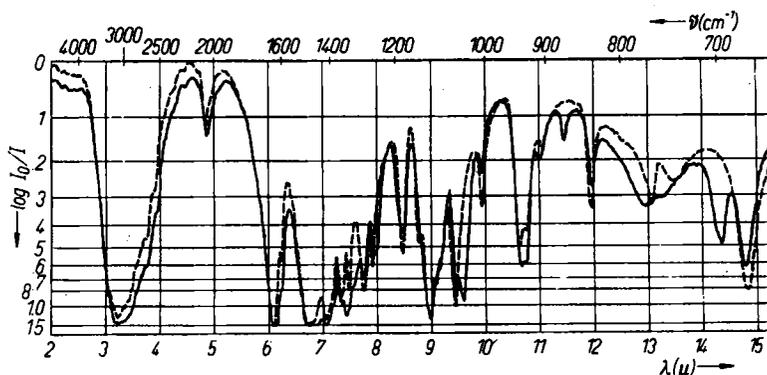
¹⁾ VII. Mittel.: G. Ehrhart u. I. Hennig, Chem. Ber. 89, 1568 [1956].

²⁾ z. B. a) G. Ehrhart, Chem. Ber. 82, 60 [1949]; b) K. Pfister, C. A. Robinson, A. C. Shabica u. M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. 71, 1101 [1949].

Bei sämtlichen Darstellungsverfahren der α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-anilide werden, wie vermutet, vorwiegend *erythro*-Verbindungen, also Allothreonin-Derivate, erhalten.

Bei der direkten Hydrierung der Oximino- sowie der Phenylazo-acetessigsäure-anilide isolierten wir nur Allothreonin-anilide; wir haben darauf verzichtet, die Mutterlaugen auf die meist leichter löslichen Threonin-anilide hin zu untersuchen, nachdem wir 75–90 % der erwarteten Menge an Aniliden gefunden hatten. Wir halten es jedoch für durchaus möglich, daß in den Mutterlaugen und Filtraten des Umkristallisierens noch ein gewisser Anteil an Threonin-Derivaten enthalten ist. Wählt man dagegen den 2-stufigen Weg über die durch Zinkreduktion erhaltenen Acetylamino-acetessigsäure-anilide, so findet man etwa 60 % der Allothreonin- und 40 % der Threonin-anilide. Eine genaue Untersuchung der sterischen Verhältnisse bei der katalytischen Hydrierung in Zusammenhang mit Substituenten der Aminogruppe wäre im Hinblick auf die kürzlich erschienene Arbeit von H. K. Müller³⁾, die sich mit dem gleichen Thema bei Ephedrinen befaßt, nicht uninteressant.

Die *erythro*-Konfiguration der Anilide wird durch Rückführung auf die entsprechende Aminosäure bewiesen. Durch Verseifung sowohl der Anilide wie der Phenetide mit Bromwasserstoffsäure wird Allothreonin erhalten, welches in Schmelzpunkt und IR-Spektrum mit dem nach unserer früheren Methode^{2a)} hergestellten Allothreonin identisch ist und sich von Threonin unterscheidet (Abbild. 1). Die Trennung des l. c.^{2a)} beschriebenen Gemisches von Allothreonin und Threonin, welches übrigens zu 75–80 % aus Allothreonin besteht, erfolgt nach H. Adkins und E. W. Reeve⁴⁾ *).



Abbild. 1. IR-Spektren des Threonins (—) und des Allothreonins (---)

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 598, 70 [1956].

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 60, 1328 [1938].

* Die fraktionierte Kristallisation wurde, ausgehend von einem Roh-Gemisch, so oft (etwa 5–6 mal) wiederholt, bis sich die Schmelzpunkte und vor allem die IR-Spektren der Allothreonin- bzw. Threonin-Fraktion nach den letzten 3 Reinigungen nicht mehr veränderten. Wenn auch die hier wiedergegebenen IR-Spektren von Allothreonin und Threonin mit denen W. A. Bolhofers⁵⁾ („commercial sample“) nicht völlig identisch sind, so glauben wir doch auf Grund der geschilderten Reinigungsmethode, ein einheitliches Vergleichsmaterial verwendet zu haben. Für die Identität spricht außerdem, daß wir aus Allothreonin-anilid und Allothreonin-*p*-phenetidid völlig gleiche IR-Spektren des Allothreonins erhielten. ⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 76, 1322 [1954].

Wenn man bei der katalytischen Hydrierung von α -Acetylamino-acetessigsäure-aniliden auch einen gewissen Anteil an *N*-Acetyl-threonin-aniliden erhält, so ist dieser noch nicht frei von Isomeren; die Darstellung der reinen *threo*-Isomeren gelingt oft erst nach mehrmaligem Umkristallisieren.

Um zu einheitlichen Threonin-aniliden zu gelangen und außerdem unseren Konfigurationsbeweis zu stützen, haben wir uns mit Umlagerungen von Allo-threonin- in Threonin-Derivate beschäftigt, die wir ausführlich bei den Phenetididen studierten.

Von den zahlreichen Methoden zur sterischen Umlagerung von *erythro*- (= *allo*-) in *threo*-Verbindungen wandten wir mit Erfolg die in der Threoninreihe von D. F. Elliott⁶⁾ beschriebene Umlagerung der Oxazolin-Derivate mittels Natriumäthylats an. Da nach Elliot aus der *cis*-Verbindung, dem Allothreonin-ester, mit Benziminoäther das *cis*-Oxazolin entsteht, wie auch Pfister^{2b)} bestätigt, dagegen bei der Thionylchlorid-Methode^{2b)} gleichzeitig mit dem Ringschluß eine Veränderung des asymmetrischen Zentrums zur *trans*-Konfiguration erfolgt, wählten wir die Herstellung der Oxazolin-Derivate über den Benziminoäther, die M. Viscontini und E. Fuchs⁷⁾ bei Phenylserinen durchführte. Die Oxazolin-carbonsäure-anilide lassen sich nach Viscontinis Arbeitsweise aus den α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-aniliden und Benziminoäther-hydrochlorid leicht gewinnen^{*)}. Während nach Viscontini⁷⁾ bei Phenylserinen mit wäßriger Natronlauge keine Änderung der Konfiguration stattfindet, erreichten wir – in Übereinstimmung mit D. F. Elliott⁸⁾ – eine Umlagerung in die *threo*-Form auch mit wäßriger 2*n* NaOH (Näheres siehe Versuchsteil).

Die Oxazolin-Derivate von Allothreonin- und Threonin-*p*-phenetidid eignen sich besonders gut zur Charakterisierung dieser Phenetide, denn während die stereoisomeren Phenetide annähernd den gleichen Schmelzpunkt haben (sie geben natürlich untereinander eine Schmelzpunktsdepression), weisen die zugehörigen Oxazolin-Derivate eine Schmelzpunktsdifferenz von etwa 40° auf. Dadurch ist die Ermittlung ihrer Konfiguration auch ohne Vergleichsmaterial einfach.

Nach Pfister^{2b)} ist die Umlagerung mittels Thionylchlorids eine reversible Reaktion. Bei der alkalischen Umlagerung der Oxazolin-carbonsäure-anilide ist das Gleichgewicht zwischen beiden Konfigurationen jedoch zugunsten der *threo*-(*trans*-)Form verschoben (vergl. l. c.⁸⁾). Eine Rückumlagerung des isolierten *threo*-Oxazolin-*p*-phenetidids in die *erythro*-Form fand unter gleichen Reaktionsbedingungen nicht statt.

Nach kurzem Kochen mit verdünnter Salzsäure tritt Aufspaltung des Oxazolinringes und Benzoylwanderung vom *N*- zum entsprechenden *O*-Benzoyl-Derivat ein. Die Hydrochloride dieser *O*-Benzoyl-Verbindungen sind schwer löslich; sie liefern nach mehrstündigem Kochen mit Salzsäure die entsprechenden freien Threonin- bzw. Allothreonin-anilide. Die Amidbindung wird erst mit starker Bromwasserstoffsäure gespalten.

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1950, 62. ⁷⁾ Helv. chim. Acta 36, 1, 660 [1953].

^{*)} Infolge der Schwerlöslichkeit der Oxazolin-anilide konnten wir auf die Neutralisation mit Salzsäure im Anschluß an die Äthylat-Umlagerung verzichten, die eine Aufspaltung des Oxazolinringes und Benzoylwanderung bewirken kann, wenn nicht mit größter Vorsicht gearbeitet wird. ⁸⁾ Nature [London] 162, 657 [1948].

Die Ableitung der Konfiguration durch die hier geschilderten Verseifungsreaktionen der Oxazolin-carbonsäure-anilide gilt nur, wenn mit den Acylwanderungen, die bei der sauren Verseifung erfolgen, kein Konfigurationswechsel verbunden ist, wie er z. B. in der Ephedrinreihe in manchen Fällen beobachtet wird^{9,10}). Diese Voraussetzung wurde offensichtlich auch von Elliott⁹) und Pfister^{2b}) als gegeben betrachtet. Da wir ohne *N*- oder *O*-Acylierung aus Allothreonin-*p*-phenetidid durch saure Verseifung ebenfalls Allothreonin erhalten, stimmen unsere beiden Konfigurationsableitungen überein; die Acylwanderung bewirkt demnach bei den untersuchten Allothreonin- und Threonin-Derivaten keinen Konfigurationswechsel.

Herrn H. Ott sind wir für seine experimentelle Mitarbeit zu großem Dank verpflichtet; Herrn Dr. P. Hartmann danken wir für die Aufnahme der IR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

(sämtliche Schmelzpunkte unkorrigiert)

α-Acylamino-acetessigsäure-anilide

α-Acetylamino-acetessigsäure-anilid: Zu 100 g *α*-Oximino-acetessigsäure-anilid, 300 ccm Eisessig und 100 ccm Acetanhydrid werden unter Rühren 100 g Zinkstaub bei etwa 20–30° eingetragen. Nach 1stdg. Nachrühren bei 30–40° werden 3 l Wasser unter weiterem Rühren langsam dazugegeben. Nach mehrstündigem Rühren wird abgesaugt, der Niederschlag mit Methanol ausgekocht und vom Zinkschlamm filtriert. Nach Einengen des Filtrates hinterbleiben 75 g *α*-Acetylamino-acetessigsäure-anilid vom Schmp. 153° (aus Methanol).

$C_{12}H_{14}O_3N_2$ (234.3) Ber. N 11.99 Gef. N 12.12

α-Acetylamino-acetessigsäure-*p*-phenetidid: a) In gleicher Weise wie für das Anilid beschrieben, werden aus 500 g *α*-Oximino-acetessigsäure-*p*-phenetidid¹⁾ 465 g *α*-Acetylamino-acetessigsäure-*p*-phenetidid erhalten. Schmp. 164–165° (aus Methanol).

$C_{14}H_{18}O_4N_2$ (278.3) Ber. C 60.42 H 6.52 N 10.07 Gef. C 60.70 H 6.82 N 10.01

b) aus *α*-Phenylazo-acetessigsäure-*p*-phenetidid: Dessen Darstellung erfolgt nach C. Bülow und P. Neber¹¹⁾, indem an Stelle des dort verwendeten Acetessigesters die entsprechende Menge Acetessigsäure-*p*-phenetidid eingesetzt wird. Nach kurzer Zeit kristallisiert das leuchtend gelbe *α*-Phenylazo-acetessigsäure-*p*-phenetidid in theoretischer Ausbeute aus; Schmp. 126° (aus Alkohol).

$C_{18}H_{19}O_3N_3$ (325.4) Ber. N 12.92 Gef. N 12.69

In entsprechender Weise wird das *α*-Phenylazo-acetessigsäure-*N*-methyl-*p*-phenetidid vom Schmp. 133–135° (aus 50-proz. Alkohol) erhalten.

$C_{19}H_{21}O_3N_3$ (339.4) Ber. N 12.38 Gef. N 12.68

50 g des *α*-Phenylazo-acetessigsäure-*p*-phenetidids werden mit 600 ccm Eisessig, 118 ccm Acetanhydrid und 33 g Zinkstaub in gleicher Weise, wie oben beschrieben, reduziert. Nach Filtration des Zinkschlammes kristallisieren beim Abkühlen des Filtrates 34 g *α*-Acetylamino-acetessigsäure-*p*-phenetidid vom Schmp. 164–165° aus. Misch-Schmp. mit der nach a) hergestellten Verbindung 165°.

α-Phenacetylamino-acetessigsäure-anilid: 68 g Acetessigsäure-anilid in 136 ccm Eisessig werden mit 30 g Natriumnitrit in üblicher Weise nitrosiert. Nach 15 Min. Rühren werden 1 kg Eis und 180 g konz. Schwefelsäure zugegeben, wobei die Oximino-Verbindung auskristallisiert. Ungeachtet dessen wird mit 80 g Zinkstaub versetzt

⁹⁾ H. Bretschneider u. K. Biemann, Mh. Chem. 81, 31 [1950].

¹⁰⁾ G. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss u. G. Óhegyi, J. org. Chemistry 14, 337 [1949]; s. auch Mh. Chem. 88, 1146 [1952]. ¹¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 3736 [1912].

und 1 Stde. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird schnell filtriert und das klare Filtrat mit 60 g Phenylessigsäurechlorid und 360 g krist. Natriumacetat 30 Min. kräftig gerührt. Das rasch erstarrende gelbe Öl wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Es werden 45 g α -Phenacetyl-amino-acetessigsäure-anilid vom Schmp. 158–160° erhalten.

α -Phenacetyl-amino-acetessigsäure-*p*-phenetidid: In gleicher Weise wie für das Anilid beschrieben, werden aus 127.5 g Acetessigsäure-*p*-phenetidid 102 g α -Phenacetyl-amino-acetessigsäure-*p*-phenetidid vom Schmp. 174° (aus Alkohol) erhalten.

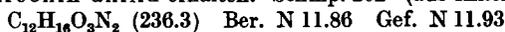


Allothreonin-Derivate

Allothreonin: 15 g Allothreonin-anilid (α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-anilid)¹⁾ werden mit 90 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten scheidet sich Anilin-hydrobromid aus, das nach Stehenlassen in Eis abgesaugt wird. Das Filtrat wird i. Vak. zum Sirup eingeengt, welcher mehrmals mit etwa 50 ccm Wasser versetzt und erneut eingeengt wird, um überschüssige Bromwasserstoffsäure zu entfernen. Der Rückstand wird nunmehr in wenig Wasser gelöst, mit 2*n* NaOH auf p_{H} 8 gebracht und 3 mal zur Entfernung des restlichen Anilins ausgeäthert. Die wäbr. Schicht wird nach Reinigung über Tierkohle mit etwa 150 ccm Alkohol versetzt und 1 bis 2 Tage im Eisschrank aufbewahrt. Nach Absaugen der ausgeschiedenen Kristalle wird erneut eingeengt und mit sehr wenig Wasser und überschüss. Alkohol versetzt, wodurch nach Stehenlassen im Eisschrank eine weitere Menge der Aminosäure gewonnen wird. Nach 3maliger Behandlung in dieser Weise werden insgesamt 5.4 g Allothreonin vom Roh-Schmp. 230–235° erhalten (67% d.Th.). Nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser steigt der Schmp. auf 245° (Zers.). IR-Spektrum s. S. 2125; keine Schmp.-Depression mit einer auf anderem Weg (s. theoret. Teil) hergestellten Substanzprobe.

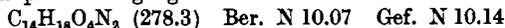
In gleicher Weise kann Allothreonin aus Allothreonin-*p*-phenetidid erhalten werden, wobei durch die ungünstigere Trennung von *p*-Phenetidin eine etwas schlechtere Ausbeute erhalten wird. IR-Spektrum identisch mit dem des aus dem Anilid erhaltenen Allothreonins.

N-Acetyl-allothreonin-anilid: 75 g α -Acetyl-amino-acetessigsäure-anilid werden in 500 ccm Methanol in Gegenwart von Raney-Nickel bei 100° und 100 at hydriert. Nach Filtration werden aus der zur Hälfte eingeengten Lösung 32 g (42% d.Th.) *N*-Acetyl-allothreonin-anilid erhalten. Schmp. 202° (aus Alkohol).



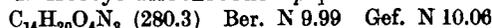
Im Filtrat befindet sich ein Gemisch der *allo*- und *threo*-Verbindung.

O,N-Diacetyl-allothreonin-anilid: 3 g *N*-Acetyl-allothreonin-anilid werden mit 10 ccm Pyridin und 10 ccm Acetanhydrid $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Eingießen in Wasser tritt sofort Kristallisation ein. Schmp. 201° (aus Alkohol). Misch.-Schmp. mit Ausgangsmaterial 170°.



N-Phenacetyl-allothreonin-anilid: Durch Hydrieren von 45 g Phenacetyl-amino-acetessigsäure-anilid mit Raney-Nickel in 80-proz. Methanol bei 50°. Ausb. 38 g vom Schmp. 218°.

N-Acetyl-allothreonin-*p*-phenetidid: 465 g α -Acetyl-amino-acetessigsäure-*p*-phenetidid werden in 3 l 85-proz. Methanol mit Raney-Nickel bei etwa 60° und 100 at hydriert. Nach Filtration der heißen Lösung kristallisieren nach Abkühlen 272 g (58% d.Th.) *N*-Acetyl-allothreonin-*p*-phenetidid vom Schmp. 205° aus.



Nach Einengen des Filtrates werden 200 g (42% d.Th.) *N*-Acetyl-threonin-*p*-phenetidid vom Schmp. 174° erhalten.



Weitere Umsetzungen der *threo*-Verbindung siehe unter „Threonin-Derivate“.

O,N-Diacetyl-allothreonin-*p*-phenetidid: 2 g Allothreonin-*p*-phenetidid (α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-*p*-phenetidid)¹⁾ oder *N*-Acetyl-allothreonin-*p*-phenetidid werden mit 10 ccm Pyridin und 10 ccm Acetanhydrid 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Eingießen in 500 ccm Eiswasser tritt Kristallisation ein. Schmp. 212° (aus Alkohol). Misch-Schmp. mit *N*-Acetyl-allothreonin-*p*-phenetidid 180°.

$C_{16}H_{22}O_5N_2$ (322.4) Ber. N 8.69 Acetyl 26.60 Gef. N 8.73 Acetyl 26.71

N-Phenacetyl-allothreonin-*p*-phenetidid: 102 g α -Phenacetylamino-acetessigsäure-*p*-phenetidid werden, wie oben beschrieben, hydriert. Die sehr schwer lösliche Verbindung wird durch wiederholtes Auskochen mit Methanol vom Katalysator getrennt. Es werden 90 g *N*-Phenacetyl-allothreonin-*p*-phenetidid vom Schmp. 222–223° erhalten.

Allothreonin-anilid: a) 20 g *N*-Acetyl-allothreonin-anilid vom Schmp. 202° werden mit 20 ccm konz. Salzsäure und 20 ccm Wasser 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtration und Versetzen mit Kaliumcarbonatlösung bis p_H 8 wird mehrfach mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der krist. Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 103–104°, keine Depression mit „ α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-anilid“¹⁾.

b) 24 g *N*-Phenacetyl-allothreonin-anilid werden mit 60 ccm konz. Salzsäure und 60 ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird die klare Lösung mit 200 ccm Wasser versetzt, wobei sich die Phenyllessigsäure abscheidet. Nach deren restloser Entfernung durch Ausäthern wird die Lösung mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und mehrfach ausgeäthert. Nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein fester Rückstand, der wie unter a) gereinigt wird. Schmp. 104–105°, keine Depression mit der nach a) hergestellten Verbindung.

Allothreonin-*p*-phenetidid: a) 20 g *N*-Phenacetyl-allothreonin-*p*-phenetidid werden mit 50 ccm Propylalkohol, 50 ccm konz. Salzsäure und 50 ccm Wasser 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Propylalkohols und Einengen der restlichen Lösung auf das halbe Volumen wird mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht. Es kristallisieren 11 g Allothreonin-*p*-phenetidid vom Schmp. 114–115° aus.

b) 25 g *N*-Acetyl-allothreonin-*p*-phenetidid ergeben nach Verseifung mit 25 ccm konz. Salzsäure und 25 ccm Wasser, Einengen der klaren Lösung und Versetzen mit Kaliumcarbonatlösung 17 g Allothreonin-*p*-phenetidid. Schmp. 114° (Essigester).

c) 70 g α -Phenylazo-acetessigsäure-*p*-phenetidid werden mit 1 l 85-proz. Methanol in der mehrfach beschriebenen Weise hydriert. Der nach Einengen der filtrierten Lösung erhaltene feste Rückstand wird mit 2*n* HCl behandelt, vom Ungelösten filtriert und das klare Filtrat mit 2*n* NaOH auf p_H 8 gebracht. Es kristallisieren 38 g Allothreonin-*p*-phenetidid (73% d.Th.) vom Schmp. 114–115° aus.

Sämtliche unter a), b), c) hergestellten Allothreonin-*p*-phenetidine geben untereinander keine Schmp.-Depression, ebenso nicht mit dem in der VII. Mitteil. beschriebenen α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-*p*-phenetidid. Die 4 IR-Spektren sind identisch.

In gleicher Weise, wie unter c) beschrieben, kann aus α -Phenylazo-acetessigsäure-*N*-methyl-*p*-phenetidid Allothreonin-*N*-methyl-*p*-phenetidid erhalten werden. Das Maleinat ist identisch mit dem in der VII. Mitteil.¹⁾ beschriebenen Maleinat des α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-*N*-methyl-*p*-phenetidids.

5-Methyl-2-phenyl-oxazolin-carbonsäure-(4)-anilid (*erythro*): 25 g Allothreonin-anilid werden mit 25 g Benziminoäther-hydrochlorid innig vermischt und auf dem Dampfbad erhitzt. Es tritt Verflüssigung und Gasentwicklung ein, die nach einigen Minuten beendet ist. Das flüssige Reaktionsprodukt wird mit Wasser verrieben und dabei zähflüssig. Nach Abgießen des Wassers wird mit wenig Alkohol verrührt, wodurch sofort Kristallisation einsetzt. Schmp. 118° (aus Alkohol).

$C_{17}H_{18}O_2N_2$ (280.3) Ber. C 72.84 H 5.75 N 9.99 Gef. C 72.70 H 5.65 N 9.86

5-Methyl-2-phenyl-oxazolin-carbonsäure-(4)-*p*-phenetidid (*erythro*): 63 g Allothreonin-*p*-phenetidid werden mit 50 g Benziminoäther-hydrochlorid

vermischt und auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Verflüssigung und Gasentwicklung erstarrt das Gemisch zu einem dicken Kristallbrei. Ausb. 56 g vom Schmp. 143° (aus Alkohol).

$C_{19}H_{20}O_3N_2$ (324.4) Ber. C 70.35 H 6.22 N 8.64 Gef. C 70.36 H 6.10 N 8.70

O-Benzoyl-allothreonin-*p*-phenetidid-hydrochlorid (*erythro*): 5 g 5-Methyl-2-phenyl-oxazolin-carbonsäure-(4)-*p*-phenetidid (*erythro*) werden mit 25 ccm 2*n* HCl 30 Min. gekocht. Das zunächst abgesetzte Öl kristallisiert nach einigen Minuten in der siedenden Lösung. Nach Abkühlen, Absaugen und Umkristallisieren aus Alkohol werden 3 g *O*-Benzoyl-allothreonin-*p*-phenetidid-hydrochlorid vom Schmp. 193° erhalten.

$C_{19}H_{22}O_4N_2 \cdot HCl$ (378.5) Ber. C 60.04 H 6.08 N 7.39 Gef. C 60.05 H 6.06 N 7.41

Nach 3stdg. Kochen des Oxazolins oder dieses Benzoylderivates mit Salzsäure 1:1 wird wieder Allothreonin-*p*-phenetidid vom Schmp. 114° erhalten.

Threonin-Derivate

O,N-Diacetyl-threonin-*p*-phenetidid: Die Herstellung erfolgt aus *N*-Acetyl-threonin-*p*-phenetidid, wie für *N*-Acetyl-allothreonin-*p*-phenetidid beschrieben. Schmp. 182–183° (aus Alkohol). Misch-Schmp. mit *N*-Acetyl-threonin-*p*-phenetidid 160°.

$C_{16}H_{22}O_5N_2$ (322.4) Ber. N 8.69 Acetyl 26.60 Gef. N 8.75 Acetyl 26.70

Das IR-Spektrum ist verschieden von dem der *allo*-Verbindung.

5-Methyl-2-phenyl-oxazolin-carbonsäure-(4)-anilid (*threo*): 3 g des entspr. *allo*-Oxazolins werden mit 60 ccm Alkohol und 4 ccm einer Natriumäthylat-Lösung (hergestellt aus 11.5 g Na in 300 ccm Alkohol) 5 Min. bei 10–15° gehalten. Die klare Lösung wird in etwa 600 ccm Wasser eingerührt. Nach Aufnehmen des abgeschiedenen Öls in Äther wird die Ätherlösung getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand kristallisiert nach Zugabe von wenig Essigester und Versetzen mit Petroläther bis zur Trübung. Schmp. 108° (Alkohol). Misch-Schmp. mit der entspr. *erythro*-Verbindung 75–80°. Das IR-Spektrum ist verschieden von dem der *erythro*-Verbindung.

$C_{17}H_{16}O_2N_2$ (280.3) Ber. C 72.84 H 5.75 N 9.99 Gef. C 72.54 H 5.77 N 9.93

5-Methyl-2-phenyl-oxazolin-carbonsäure-(4)-*p*-phenetidid (*threo*): 40 g des entspr. *allo*-Oxazolins werden mit 600 ccm Alkohol, 50 ccm Dimethylformamid und 70 ccm der oben beschriebenen Natriumäthylat-Lösung versetzt und unter öfterem Umschütteln 10 Min. bei 15–20° gehalten, bis alles in Lösung ist. Nach Absaugen vom geringfügigen Rückstand wird die gelbe Lösung in 3 l Wasser eingerührt. Der bald kristallisierende Niederschlag wird abgesaugt, es werden 38 g des *threo*-Oxazolin-Derivates erhalten. Schmp. 106° (aus Alkohol).

$C_{19}H_{20}O_3N_2$ (324.4) Ber. C 70.35 H 6.22 N 8.64 Gef. C 70.43 H 6.28 N 8.73

Das IR-Spektrum ist verschieden von dem der *allo*-Verbindung.

Die gleiche Verbindung wird auch erhalten, wenn 2 g der *allo*-Verbindung, 70 ccm Alkohol und 10 ccm 2*n* NaOH 10 Min. bei Zimmertemperatur gehalten werden und nach Verdünnen mit Wasser wie oben aufgearbeitet wird. Selbst bei 15 Min. langem Kochen mit gleichen Mengen 2*n* NaOH und Alkohol tritt keine Aufspaltung des Oxazolinringes ein, es wird wiederum das *threo*-Oxazolin-Derivat erhalten. Nach 12stdg. Stehenlassen einer Suspension des *erythro*-Oxazolins in 2*n* NaOH tritt dagegen keine Veränderung der Konfiguration ein, die *erythro*-Verbindung wird quantitativ zurückerhalten. Es erscheint für den Konfigurationswechsel allein notwendig, daß das *erythro*-Oxazolin im alkalischen Milieu in Lösung geht.

Threonin-*p*-phenetidid: a) *N*-Acetyl-threonin-*p*-phenetidid wird in der für die *allo*-Verbindung beschriebenen Weise mit Salzsäure verseift. Nach Versetzen mit Kaliumcarbonat-Lösung wird mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein hellbraunes Öl, das nach Verreiben mit Essigester kristallisiert. Schmp. 121° (aus Essigester).

$C_{12}H_{18}O_3N_2$ (238.3) Ber. C 60.48 H 7.61 N 11.76 Gef. C 60.62 H 7.69 N 11.70

Das IR-Spektrum ist verschieden von dem des Allothreonin-*p*-phenetidids.

b) 42 g 5-Methyl-2-phenyl-oxazolin-carbonsäure-(4)-*p*-phenetidid (*threo*) werden mit 200 ccm konz. Salzsäure und 300 ccm Wasser 2½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit etwa 200 ccm Methylenchlorid versetzt und unter Rühren mit 5*n* NaOH alkalisch gemacht. Nach Trennen der beiden Schichten wird die wäßr. Lösung mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es hinterbleiben 22 g eines Öles, das bald erstarrt. Nach Umkristallisieren aus Essigester werden 13 g Threonin-*p*-phenetidid vom Schmp. 121° erhalten. Keine Depression mit der nach a) hergestellten Verbindung, Depression mit Allothreonin-*p*-phenetidid bei 70--75°. Das IR-Spektrum ist identisch mit dem der nach a) hergestellten Verbindung.

Durch Schmelzen von Threonin-*p*-phenetidid mit Benziminoäther-hydrochlorid in der für die *allo*-Verbindung beschriebenen Weise wird das *threo*-Oxazolin vom Schmp. 106° direkt erhalten. Keine Depression mit dem durch Umlagerung hergestellten Oxazolin-Derivat.

302. Helmut Zinner, Herbert Herbig und Heinz Wigert: Benzazole, IV. Mittel.¹⁾: Mannich-Basen des Benzoxazolons

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Rostock]

(Eingegangen am 15. Juni 1956)

Benzoxazolon bildet mit sekundären Aminen und Formaldehyd Mannich-Basen. Diese lassen sich durch Behandeln mit Essigsäure zum 3-Hydroxymethyl-benzoxazolon spalten. Daraus kann das 3-Acetoxy-methyl- und das 3-Chlormethyl-benzoxazolon gewonnen werden. Letzteres setzt sich mit Benzoxazolon zum Bis-[benzoxazolonyl-(3)]-methan um. Die Mannich-Basen bilden gut kristallisierte Jodmethyllate. Bis-benzoxazolonyl-alkane und Bis-benzoxazolonyl-Derivate von Dicarbonsäuren werden dargestellt.

Neben einer großen Anzahl von C-H-aciden Verbindungen²⁾ sind auch schon mehrere N-H-acide Verbindungen³⁻⁵⁾ durch Kondensation mit Formaldehyd und Aminen in Mannich-Basen übergeführt worden. Das Benzoxazolon, das N-H-Acidität⁶⁾ besitzt, ist ebenfalls zur Bildung von Mannich-Basen befähigt.

Eine Lösung von Benzoxazolon in 40-proz. Dimethylamin setzt sich in exothermer Reaktion spontan mit Formalin um; das dabei gebildete 3-Dimethylaminomethyl-benzoxazolon (I) kristallisiert sofort aus. Größere Ansätze müssen wegen der starken Wärmeentwicklung gekühlt werden, weil sonst eine teilweise Zersetzung der gebildeten Mannich-Base eintritt. In analoger Weise bilden sich bei Verwendung von Diäthyl- oder Di-*n*-butylamin das 3-Diäthylaminomethyl- (II) bzw. das 3-[Di-*n*-butylaminomethyl]-benzoxazolon (III). Allerdings fallen diese Substanzen wegen ihrer tiefen Schmelzpunkte zunächst als Öle aus, die aber beim Abkühlen auf 0° bald zu einer Kristallmasse er-

¹⁾ III. Mittel.: H. Zinner u. K. Niendorf, Chem. Ber. 89, 1012 [1956].

²⁾ F. F. Blicke, Org. Reactions, Vol. I, 303 [1942]; H. Hellmann u. I. Löschmann, Angew. Chem. 67, 110 [1955].

³⁾ F. Sachs, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 3233 [1898].

⁴⁾ H. Hellmann u. I. Löschmann, Chem. Ber. 87, 1684 [1954]; 89, 594 [1956].

⁵⁾ J. H. Burckhalter, V. C. Stephens u. L. A. R. Hall, J. Amer. chem. Soc. 74, 3868 [1952]. ⁶⁾ H. Zinner u. H. Herbig, Chem. Ber. 88, 693 [1955].