

HANS BEHRINGER, LUDWIG HAUSER und KARL KOHL

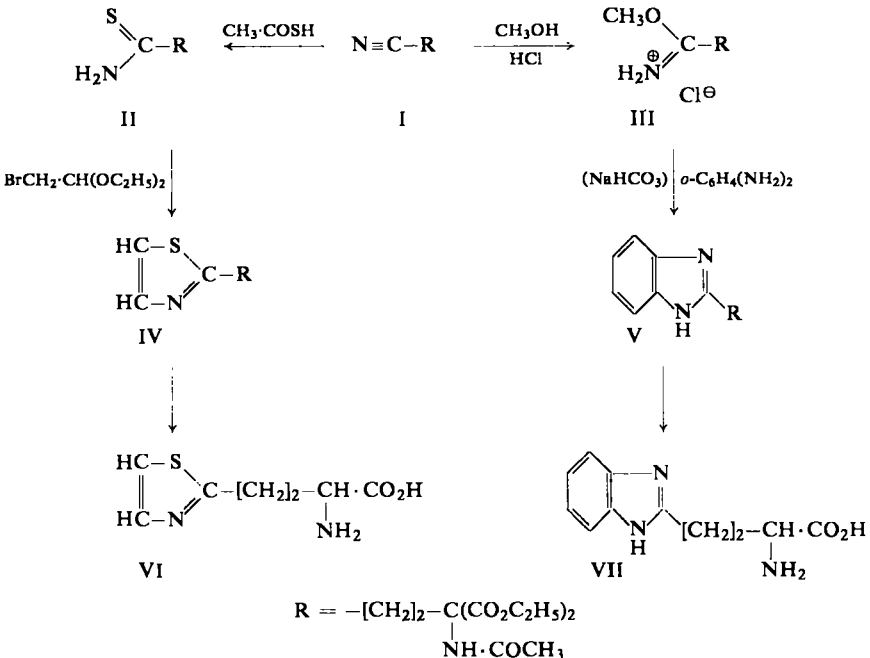
Synthesen der γ -[Thiazolyl-(2)]- und γ -[Benzimidazolyl-(2)]- α -aminobuttersäure

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität München

(Eingegangen am 17. Dezember 1958)

Die Darstellung der γ -[Thiazolyl-(2)]- und γ -[Benzimidazolyl-(2)]- α -aminobuttersäure (VI bzw. VII) wird beschrieben; dabei werden die Heteroringe nachträglich, am schon fertig vorliegenden CN-Gerüst der Aminosäureseitenkette, aufgebaut. VII entsteht auch aus dem Kondensationsprodukt von *o*-Phenyldiamin mit dem 2-Thiohydantoin-Derivat der Glutaminsäure (IXb) durch Raney-Entschwefelung und nachfolgende Hydrolyse.

In der Literatur sind nur einige wenige γ -heterocyclisch substituierte α -Aminobuttersäuren beschrieben. Ein von W. RIED und W. REITZ¹⁾ kürzlich angegebenes Verfahren zu ihrer Gewinnung — Kondensation heterocyclischer Aldehyde, R-CHO, mit Brenztraubensäure zu β , γ -ungesättigten α -Ketobuttersäuren und Reduktion der zugehörigen Oxime bzw. Alkoxyiminoverbindungen — scheint in seiner Anwendbarkeit stark beschränkt zu sein.



¹⁾ Chem. Ber. **89**, 2570 [1956], vgl. auch S. 2429.

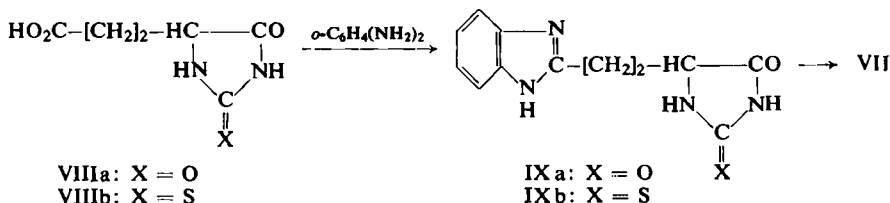
Zur Herstellung der beiden neuen α -Aminosäuren VI und VII sind wir von den verschiedenen konventionellen Methoden der Aminosäure-Synthese, die alle vom bereits fertigen heterocyclischen Ringsystem ausgehen und die Aminosäure-Seitenkette nachträglich anfügen, abgegangen und haben den umgekehrten Weg beschritten:

Im γ -Acetamino- γ,γ -dicarbäthoxy-buttersäurenitril (I), das durch Michael-Addition von Acetaminomalonester an Acrylnitril²⁾ leicht erhalten werden kann, liegt das α -Aminobuttersäure-Skelett schon vor. Die Umwandlung der relativ reaktionsträgen endständigen Nitrilgruppe in eine Thioamid- (II) bzw. Imidsäureester-Gruppierung (III) gestattet dann die Angliederung eines Thiazolringes nach HANTZSCH zu IV bzw. des Benzimidazolrests durch Kondensation mit *o*-Phenylendiamin zu V.

Zur Überführung des Nitrils I in das Thioamid hat sich die Umsetzung mit Thioessigsäure bewährt, ein Verfahren, das in saurem Milieu zu arbeiten erlaubt und meist auch beträchtlich bessere Ausbeuten liefert als die übliche Anlagerung von Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Ammoniak³⁾. Bei Raumtemperatur entsteht II in fast quantitativer Ausbeute, während beim Erhitzen ein Reaktionsprodukt isoliert wurde, das sehr wahrscheinlich das *N*-Acetyl-thioamid darstellt. Als zweckmäßig erwies es sich auch, II, statt mit freiem Bromacetaldehyd, mit dessen Diäthylacetal umzusetzen. Bei etwas längerer Reaktionszeit ließ sich so auch das erwähnte *N*-acetylierte Thioamid der Hantzschschen Synthese unterwerfen.

Die Kondensation des Imidsäureester-hydrochlorids III mit *o*-Phenylendiamin wurde nicht direkt⁴⁾ sondern vorteilhafter in Anwesenheit der stöchiometrischen Menge Hydrogencarbonat vorgenommen.

P. MAMALIS, V. PETROW und B. STURGEON⁵⁾ hatten schon vor einiger Zeit ohne Erfolg versucht, die α -Amino- γ -[benzimidazolyl-(2)]-buttersäure durch Kondensation von *o*-Phenylendiamin, einmal mit Glutaminsäure, zum anderen mit deren Hydantoin (VIII a), darzustellen. Im letzteren Fall gelang es ihnen zwar erwartungsgemäß leicht, den Benzimidazolring zu IX a zu schließen, jedoch ließ sich das Hydantoin nicht mehr zur Aminosäure verseifen.



²⁾ a) N. F. ALBERTSON und S. ARCHER, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2044 [1945]; b) W. E. HANBY, S. G. WALEY und J. WATSON, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3243.

³⁾ Bei aliphatischen Benzoylamino- und Phthalimido-nitrilen erzielten A. A. GOLDBERG und W. KELLEY (J. chem. Soc. [London] **1947**, 1372) Ausbeuten von 55 bis 65% d. Th. — Durch Anwendung der Thioessigsäure-Methode ließ sich auch die Darstellung des β -[Thiazolyl-(2)]-äthylamins, die von uns in Anlehnung an das Verfahren von R. G. JONES, E. C. KORNFELD und K. C. McLAUGHLIN (J. Amer. chem. Soc. **72**, 4536 [1950]) aus β -Phthalimido-propionitril durchgeführt wurde, ergiebiger gestalten.

⁴⁾ F. E. KING und R. M. ACHESON, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1396; P. R. THOMAS und G. J. TYLER, ebenda **1957**, 2197.

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] **1950**, 1600.

Vor kurzem konnte gezeigt werden⁶⁾, daß man die durch die Resistenz des Hydantoinringes verursachten Nachteile der „Hydantoin-Methode“ zur Synthese von Aminosäuren in vielen Fällen durch Verwendung der 2-Thio-hydantoin vermeiden kann. 5-Alkyl- und 5-Aryl-2-thio-hydantoin lassen sich nämlich durch Entschwefelung mit Raney-Nickel in feuchtem Tetrahydrofuran „hydrierend-hydrolytisch“ zu α -N-Formyl-aminosäureamiden aufspalten, die dann bei gelinder Säure- oder Alkali-Hydrolyse die Aminosäuren geben. SCHMEIDL hat dieses Verfahren jetzt auch auf das Thiohydantoinderivat IXb übertragen und dabei die Bildung von α -Amino- γ -[benzimidazolyl-(2)]-buttersäure papierchromatographisch nachgewiesen.

Wie sich versteht, werden sich die hier eingeschlagenen Wege zur Angliederung von Heteroringen an Aminosäureseitenketten auch auf den nach H. HELLMANN und E. FOLZ⁷⁾ präparativ leicht zugänglichen β -Cyan- α -acetamino-propionsäure-äthylester bzw. das 2-Thiohydantoin-Derivat der Asparaginsäure ausdehnen lassen.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir ergebenst für die Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

1. α -Amino- γ -[thiazolyl-(2)]-buttersäure (Homo-[thiazolyl-(2)]-alanin) (VI)

γ -Acetamino- γ , γ -dicarbäthoxy-thiobuttersäureamid (II): 20 g α -Acetamino- α -carbäthoxy- γ -cyan-buttersäure-äthylester^{2b)} wurden in einem Kälbchen mit Bunsenventil mit 16 ccm Thioessigsäure und 2 ccm Eisessig in Lösung gebracht und bei Raumtemperatur unter öfterem Umschütteln stehengelassen. Nach 14 Tagen hatte sich ein farbloser steifer Kristallbrei gebildet. Das Produkt wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei aus den Mutterlaugen ein Teil unveränderten Ausgangsmaterials zurückgewonnen wurde, welches erneut mit Thioessigsäure umgesetzt wurde.

In einem anderen Ansatz war die Ausbeute nach 4 Wochen 53% d. Th. an schmelzpunktreiner Substanz. Nach 5 bis 6 wöchiger Dauer wurden Ausbeuten von 97% d. Th. erreicht.

Feine farblose Nadeln aus Isopropylalkohol vom Schmp. 144°.

$C_{12}H_{20}N_2O_5S$ (304.2) Ber. C 47.33 H 6.62 N 9.29 S 10.54

Gef. C 47.44 H 6.38 N 8.90 S 10.27

γ -Acetamino- γ , γ -dicarbäthoxy-N-acetyl-thiobuttersäureamid: 25 g des Nitrils I wurden mit 20 ccm Thioessigsäure und 2 ccm Eisessig mehrere Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sich das Reaktionsgemisch orange bis rot färbte. Nun wurde alles Flüchtige i. Vak. abdestilliert und der teilweise kristallin erstarrte Rückstand mit wenig Isopropylalkohol (unter Zusatz von Tierkohle) ausgekocht und filtriert. Aus dem Filtrat schied sich nach eintägigem Aufbewahren im Eisschrank ein braunes Pulver aus, das sich nach dem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol als Ausgangsmaterial erwies. Nach weiteren 24 Stdn. kristallisierte eine zweite Fraktion, die nach Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel den Schmp. 159° zeigte. Zur Analyse wurde noch dreimal aus Isopropylalkohol kristallisiert, Schmp. 160°.

$C_{14}H_{22}N_2O_6S$ (346.3) Ber. C 48.52 H 6.43 N 8.09 S 9.26 C_2H_5O 26.03

Gef. C 48.51 H 6.03 N 7.81 S 9.01 C_2H_5O 26.20

⁶⁾ H. BEHRINGER und K. SCHMEIDL, Chem. Ber. 90, 2510 [1957].

⁷⁾ Chem. Ber. 88, 1944 [1955].

*) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

α -Acetamino- α -carbäthoxy- γ -[thiazolyl-(2)]-buttersäure-äthylester (IV): 20 g des *Thioamids II* wurden ohne Lösungsmittel mit der berechneten Menge *Bromacetal* (13 g) versetzt und vorsichtig auf dem Wasserbad ohne Feuchtigkeitsausschluß angewärmt. Die Masse reagierte langsam durch und verwandelte sich in ein dunkelbraunes Öl, aus dem Gasblasen entwichen. Nach 30 Min. war der Ansatz klar geworden und wurde nach dem Abkühlen mit wenig Wasser verrieben, wobei der größte Teil in Lösung ging. Die auf der Flüssigkeit schwimmenden Ölrreste ließen sich mit einem Glasstab sammeln. Nun wurde unter Umrühren und Reiben ganz langsam eine konz. Natriumacetatlösung zugesetzt, wobei Ausflockung eintrat. Der Niederschlag wurde nochmals in wenig 2 *n* HCl gelöst und die Ausfällung mit Natriumacetat wiederholt. Farblose Schuppen vom Schmp. 105°. Ausb. 70 – 80% d. Th.

$C_{14}H_{20}N_2O_5S$ (328.2) Ber. C 51.18 H 6.14 Gef. C 51.04 H 5.93

Bei Verwendung von α,β -Dichlor-diäthyläther (in Gegenwart von etwas Wasser) statt *Bromacetal* ging die Ausbeute sehr stark zurück.

Die Kondensation (mit *Bromacetal*) ist auch mit dem oben erwähnten acetylierten Thioamid durchführbar, liefert aber hier, infolge teilweiser Verharzung, schlechtere Ausbeuten.

2.2 g *N-Acetyl-thioamid* wurden mit der äquimolekularen Menge *Bromacetal* versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Aufnehmen mit Wasser schied sich eine braune Schmiere ab, die durch mehrmaliges Filtrieren entfernt wurde. Ausfällen mit Natriumacetat und Reinigung wie oben angegeben: Schmp. und Misch-Schmp. 105°.

α -Amino- γ -[thiazolyl-(2)]-buttersäure (VI): 13 g des *Esters IV* wurden mit 65 ccm konz. Salzsäure 10 Stdn. auf dem Drahtnetz unter Rückfluß erhitzt; dann wurde die Flüssigkeit i. Vak. abgedampft und der braun gefärbte Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und das farblose Filtrat über Schwefelsäure im Exsikkator eingedunstet. Das hinterbleibende gelbliche Öl erstarrte beim Anreiben mit Petroläther oder wenig absol. Alkohol zu einer fast farblosen krist. Masse, die noch mit Alkohol digeriert wurde. Es liegt ein Dihydrochlorid vor, das aus viel Methanol umkristallisiert wurde. Ausb. 8.5 g (95% d. Th.), Polyeder vom Zers.-P. 196–198°.

$C_7H_9N_2O_2S \cdot 2HCl$ (258.2) Ber. C 32.56 H 3.89 Cl 27.47 N 10.85 S 12.42
Gef. *) C 32.63 H 4.11 Cl 27.32 N 10.73 S 12.41

*) Bei 80° i. Hochvak. getrocknet.

Die sehr konzentrierte wäbr. Lösung des Dihydrochlorids wurde durch vorsichtigen Zusatz von konz. Ammoniak auf ein p_H von ca. 7.5 gebracht und unter Eiskühlung einige Stdn. stehen gelassen, abfiltriert und mit möglichst wenig Eiswasser gewaschen. In Methanol ist die Aminosäure sehr schwer löslich; sie wurde daher aus wenig Wasser unter Zusatz von Methanol umkristallisiert: Stark glänzende Blättchen vom Zers.-P. 218–220° (einige Grade vorher Verfärbung).

$C_7H_9N_2O_2S$ (185.3) Ber. C 45.36 H 4.90 N 15.11 S 17.30
Gef. *) C 45.28 H 5.20 N 14.89 S 17.18

*) Bei Raumtemperatur i. Hochvak. getrocknet.

Bei der Papierchromatographie in Phenol/Wasser zeigte sie beim Entwickeln mit Ninhydrin einen R_F -Wert von 0.81.

β -[Thiazolyl-(2)]-äthylamin-dihydrochlorid

β -Phthalimido-propionsäure-thioamid: 50 g *β -Phthalimido-propionitril* wurden mit 140 ccm *Thioessigsäure* und 5 ccm Eisessig unter öfterem Umschütteln einige Monate bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei sich langsam feste Krusten absetzten. Zur völligen Durchreaktion ist daher öfteres gründliches Durchmischen des Festkörpers mit der Thioessigsäure nötig.

Das ausgeschiedene, schwach gefärbte Thioamid wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert: Gelbliche Kristalle vom Schmp. 188°. Ausb. 49.3 g (84% d. Th.).

$C_{11}H_{10}N_2O_2S$ (234.3) Ber. N 11.96 S 13.69 Gef. N 11.97, 12.00 S 13.63, 13.84

Kocht man das Phthalimidopropionitril mit Thioessigsäure auf dem Wasserbad, so entsteht ein Produkt, bei dem es sich wieder um das entsprechende *N*-acetylierte Thioamid handelt.

α-Phthalimido-*β*-[thiazolyl-(2)]-äthan: 14 g *β*-Phthalimido-propionsäure-thioamid wurden mit 19.7 g Bromacetal auf dem Dampfbad unter öfterem Umschütteln gekocht. Die nach etwa 1 Stde. entstandene feste, von Flüssigkeit durchtränkte Masse wurde nach dem Abkühlen mit 60 ccm Wasser durchgerührt, wobei der Festkörper langsam in Lösung ging. Es bildeten sich zwei Schichten. Die obere wäßrige, sauer reagierende wurde abdekantiert, die schwerere, braungefärbte zweimal mit je 50 ccm 2 *n* HCl verrührt und die salzsaure Lösung mit der zuerst abgetrennten wäßrigen Phase vereinigt. Durch Fällen mit konz. Natriumacetatlösung wurde das Phthalimido-thiazolyl-äthan gewonnen. Umkristallisieren aus Methanol mit wenig Wasser: Farblose Nadelchen vom Schmp. 103–104°. Ausb. 9.3 bis 10.9 g (60 bis 71% d. Th.).

Die gleiche Verbindung wurde auch aus dem vorher erwähnten *N*-acetylierten Thioamid (4 g) bei 1 stdg. Erhitzen mit Bromacetal (2.5 g) ohne Lösungsmittel auf dem Wasserbad erhalten. Aufarbeitung wie soeben beschrieben. Ausb. 1.1 g (30% d. Th.). Aus Methanol unter Zusatz von Wasser Schmp. 102–103°.

$C_{13}H_{10}N_2O_2S$ (258.3) Ber. C 60.45 H 3.90 N 10.85 S 12.41
Gef. C 60.49 H 3.83 N 10.77 S 12.35

β-[Thiazolyl-(2)]-äthylamin-dihydrochlorid: 25 g Phthalimido-thiazolyl-äthan wurden mit 7 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat und 200 ccm absol. Alkohol 2 Stdn. auf dem Dampfbad unter Rückfluß gekocht. Nach dem Inlösunggehen der Substanz schied sich sehr bald eine gallertige Masse ab. Der Alkohol wurde möglichst vollständig abdestilliert, sodann mit 100 ccm verd. Salzsäure nochmals 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und nach mehrstündigem Stehenlassen vom ausgefallenen Phthalazin abgesaugt, das gelbe Filtrat i. Vak. auf dem Wasserbad zur Trockne gebracht und schließlich aus absol. Alkohol umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 153–157° (nach JONES und Mitarbb.³⁾ 154–158°). Ausb. 13 g (67% d. Th.).

$C_5H_8N_2S \cdot 2HCl$ (201.1) Ber. N 13.93 Gef. N 13.75

2. *α*-Amino-*γ*-[benzimidazolyl-(2)]-buttersäure (Homo-[benzimidazolyl-(2)]-alanin) (VII)

Hydrochlorid des *γ*-Acetamino-*γ*-*γ*-dicarbäthoxy-*γ*-butyrimidsäure-methylesters (III): 27 g des Nitrils I^{2b)} wurden in 120 ccm absol. Äther suspendiert und dazu 7 ccm absol. Alkohol gegeben. Unter Rühren und Kühlung mit Eis/Kochsalzmischung wurde bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei bis auf eine geringfügige Trübung völlige Lösung eintrat. Nach 3 bis 4 Stdn. war die Reaktion beendet und der größte Teil von III hatte sich abgeschieden. Zur Vollständigkeit und um besser filtrieren zu können wurde noch über Nacht im Eisschrank aufbewahrt, sodann das hygroskopische Produkt so schnell als möglich abgesaugt und im Vak.-Exsikkator über NaOH und P₂O₅ noch anhaftender Äther und Chlorwasserstoff entfernt. Nach mehrtägigem Aufbewahren wurde das trockene watteartige, völlig farblose Salz schnell zweimal mit trockenem Petroläther gewaschen und wieder im Exsikkator über Paraffin und NaOH getrocknet. Ausbeute nahezu quantitativ.

α-Acetamino-*α*-carbäthoxy-*γ*-[benzimidazolyl-(2)]-buttersäure-äthylester (V): 3.5 g des Hydrochlorids III (0.01 Mol) wurden mit 1.1 g (0.01 Mol) *o*-Phenylendiamin und 1 g (0.012 Mol) Natriumhydrogencarbonat in 50 ccm trockenem Chloroform 7 Stdn. unter Rückfluß (Feuchtig-

keitsausschluß) gekocht, vom gebildeten NaCl noch heiß abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das zurückgebliebene gelbe Öl lieferte, mit Äther verrieben, eine farblose Kristallmasse, die zur Weiterverarbeitung meist genügend rein ist. Umkristallisieren aus Wasser bzw. Wasser/Alkohol gibt farblose Kristalle vom Schmp. 147–149°. Ausb. 3.1 g (65% d. Th.).

Wurden 17.5 g (0.05 Mol) *III* unmittelbar ohne Lösungsmittel mit der berechneten Menge (5.4 g) *o*-Phenylendiamin auf dem Wasserbad erhitzt, so entstand unter Freisetzung von Alkohol eine blaugüne, gut wasserlösliche Schmiere, welche sauer reagierte und mit konz. Ammoniak einen braunen Niederschlag lieferte, der, aus Wasser umkristallisiert, schöne, schwach braun gefärbte Nadeln vom Schmp. 150° gab, identisch mit den vorher erhaltenen Kristallen. Die Ausbeute betrug aber nur 2.1 g (11.7% d. Th.).

Zur Analyse wurde die Substanz noch mehrmals aus Benzol umkristallisiert.

$C_{18}H_{23}N_3O_5$ (361.4) Ber. C 59.82 H 6.42 N 11.63 O 22.14
Gef. C 60.02 H 6.67 N 11.54 O 22.12

Auch aus dem Thioamid II und *o*-Phenylendiamin ließ sich bei langem Erhitzen unter Rückfluß in Butanol als Lösungsmittel und einer ähnlichen Aufarbeitung wie oben das Benzimidazolderivat V erhalten, jedoch in einer Ausbeute von nur 15% d. Th.

α -Amino- γ -[benzimidazolyl-(2)]-buttersäure (VII): 15 g des *Acetaminoesters V* wurden mit 70 ccm konz. Salzsäure zur Verseifung und Decarboxylierung 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht und hernach die gelbe Lösung mit Aktivkohle behandelt. Beim Eindunsten im Vak.-Exsikkator oder beim Eindampfen i. Vak. und Anreiben mit absol. Alkohol bildeten sich farblose Kristalle, die aus Alkohol umkristallisiert wurden. Ausb. 10.3 g (80% d. Th.). Das Dihydrochlorid der Aminosäure kristallisiert mit Wasser, das z. Tl. leicht abgegeben wird, so daß es schwierig ist, genaue Analysenwerte zu erzielen. Substanz über $CaCl_2$ (ohne Vak.) getrocknet: Schmp. so 233° (Zers.).

$C_{11}H_{13}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ (310.2) Ber. C 42.59 H 5.52 N 13.55 Cl 22.86
Gef. C 42.99 H 6.14 N 13.45 Cl 21.82

Die Lösung des Dihydrochlorids in wenig Wasser wurde mit konz. Ammoniak auf pH 7–8 eingestellt, worauf beim Anreiben oder Impfen die in kaltem Wasser schwerlösliche Säure in sehr feinen Nadeln auszukristallisieren begann. Nach Aufbewahren im Eisschrank wurde abfiltriert und zur Analyse noch zweimal aus Wasser umkristallisiert. *VII* verfärbt sich ab 240°, mit steigender Temp. tritt allmählich Zersetzung, jedoch kein Aufblähen und bis 300° keine Gasentwicklung ein. Wie die Analysen der bei Zimmertemp. getrockneten Substanz zeigen, kristallisiert die Aminosäure mit $1/2$ Mol. Wasser, das bei 50° i. Hochvak. entfernt werden kann⁸⁾.

$C_{11}H_{13}N_3O_2 \cdot 1/2 H_2O$ (228.2) Ber. C 57.88 H 6.18 N 18.41
Gef. C 57.77, 57.65 H 6.24, 6.34 N 18.48

$C_{11}H_{13}N_3O_2$ (219.2) Ber. C 60.26 H 5.98 Gef. C 60.70 H 6.26

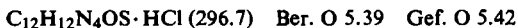
Bei der Papierchromatographie in Phenol/Wasser (Ninhydrin) wurde ein R_F -Wert von 0.38 ermittelt.

α -[Benzimidazolyl-(2)]- β -[2-thio-hydantoinyl-(5)]-äthan (IXb): 14 g *o*-Phenylendiamin und 2.4 g 2-Thio-hydantoin- $[\beta$ -propionsäure]-(5)⁹⁾ wurden mit 100 ccm 4 *n* HCl unter Rückfluß erhitzt. Nach 2 Stdn. schieden sich aus der siedenden Lösung blau gefärbte Nadeln aus,

⁸⁾ Hydratbildung scheint für Aminosäure-Abkömmlinge des Benzimidazols charakteristisch zu sein; vgl. hierzu l. c. 5).

⁹⁾ T. B. JOHNSON und H. GUEST, Amer. chem. J. 47, 242 [1912]; B. H. NICOLET, J. Amer. chem. Soc. 52, 1194 [1930].

die abgesaugt wurden. Das Kochen wurde fortgesetzt, und es wurden jeweils im Abstand von ca. 2 Stdn. die inzwischen abgeschiedenen Kristalle isoliert. Nach einer Gesamterhitzungsdauer von 10 Stdn. ließen sich so 25 g (65% d. Th.) rohes Hydrochlorid der Base gewinnen. Aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 292° (Zers.).



Zur Freisetzung der Base wurde das Hydrochlorid mit der berechneten Menge Natriumhydrogencarbonat-Lösung übergossen und nach beendeter Kohlendioxydentwicklung abgesaugt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 238°.

α -Amino- γ -[benzimidazolyl-(2)]-buttersäure (VII): 5 g der Base lieferten nach der Entschwefelung mit frisch aus der Legierung hergestelltem, alkalifrei gewaschenem Raney-Nickel in feuchtem Tetrahydrofuran ein gelbes Öl, das in 10 ccm verd. Salzsäure gelöst, auf dem Dampfbad erhitzt und zur Trockne gebracht wurde. Der teils ölige, teils kristalline Rückstand zeigte beim papierchromatographischen Vergleich mit einem authent. Präparat von VII gleiche Retention.

EMIL BUCHTA und FRITZ GÜLLICH¹⁾

Polycyclische Verbindungen, VII²⁾

Über eine neue 6-Methyl-3.4-benzphenanthren-Synthese

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

(Eingegangen am 17. Dezember 1958)

Das auf zwei Wegen dargestellte 7-Methyl-2-[β -phenäthyl]-tetralon-(1) wird mit LiAlH_4 zum Gemisch der isomeren Alkohole III reduziert. Beide Isomere werden sowohl mit konz. Schwefelsäure als auch mit wasserfreier Flußsäure zum 6-Methyl-1.2.9.10.11.12-hexahydro-3.4-benzphenanthren cyclisiert, das mit Pd/Kohle zum Endprodukt dehydriert wird. — γ -[*p*-Tolyl]-buttersäure läßt sich in 88-proz. Ausbeute aus β -[*p*-Tolyl]-propionsäure nach dem Verfahren von Lock gewinnen.

Ausgangsmaterial für unsere Synthese ist das 7-Methyl-tetralon-(1) (Ia), das mit Oxalsäure-diäthylester zum entspr. Glyoxylsäure-äthylester kondensiert wird; dieser wird als Rohprodukt zum 7-Methyl-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester (Ib) decarbonyliert. Die besten Ausbeuten an IIa erhält man durch Umsetzung der Kaliumverbindung von Ib mit β -Phenäthylbromid in Xylol. Die Ketonspaltung zum 7-Methyl-2-[β -phenäthyl]-tetralon-(1) (IIb) erreichten wir durch Erhitzen mit 50-proz. Überchlorsäure. Einfacher und in besserer Gesamtausbeute kommt man zum Keton IIb durch Natriumamid-Kondensation von Ia mit β -Phenäthylbromid, dem eine geringe Menge β -Phenäthyljodid zugesetzt ist, in Xylol.

Die Versuche, das Keton IIb direkt zu cyclisieren, waren erfolglos. Mit konz. Schwefelsäure bei 0° erhielten wir, ebenso wie mit wasserfreier Flußsäure, das Ausgangsmaterial zurück. Beim Versuch, den Ringschluß mit konz. Schwefelsäure durch

¹⁾ Teil der Diplomarb. F. GÜLLICH, Univ. Erlangen 1957 (experimentell abgeschlossen Ende Oktober 1957).

²⁾ VI. Mittel.: E. BUCHTA und W. BAYER, Naturwissenschaften **45**, 440 [1958].