

Es wurde versucht, die auf der Bildung von festen Lösungen beruhenden Stufen in der Dissoziation der Hydride von verschiedenem Gehalt aus den chemischen Eigenschaften der Komponenten zu deuten.

Zur Darstellung von praktisch reinem CaH_2 wurde eine Hydrierapparatur mit eingebauter Rührung entwickelt, in welcher das Reaktionsprodukt im Verlauf der Wasserstoffaufnahme zerkleinert werden konnte.

Von dem doppelt destillierten Calcium, welches für die Bestimmung der Dissoziationsgleichgewichte verwendet worden war, wurde die Geschwindigkeit der Hydrierung bei 327° und $356,5^\circ$ bestimmt. Aus den beobachteten Temperaturkoeffizienten der Hydrierung ergab sich mit der Gleichung von *Arrhenius* eine Aktivierungswärme von 7,8 kcal.

Laboratorium für anorganische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

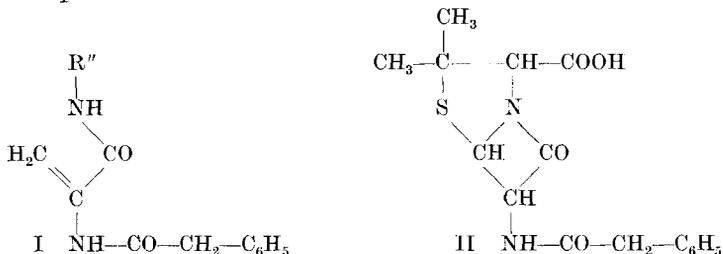
227. Versuche zur Herstellung von Amid-Derivaten der α -Phenylacetamido-acrylsäure.

I. Mitteilung

von M. Brenner und K. Rüfenacht.

(12. X. 53.)

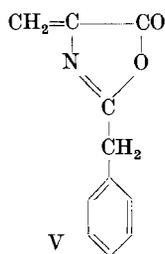
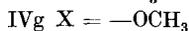
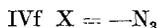
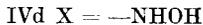
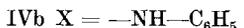
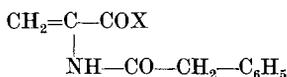
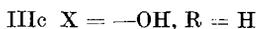
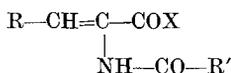
Gewisse Amid-Derivate I der α -Phenylacetamido-acrylsäure können formal als Vorstufe der Penicillinmolekel (II) aufgefasst werden. Ihre nähere Kenntnis beansprucht zweifellos einiges Interesse. Wir haben deshalb einige Möglichkeiten der Synthese solcher Substanzen überprüft.



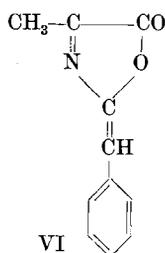
Amid-Derivate IIIa von α, β -ungesättigten α -Acylaminosäuren IIIb werden in der Regel durch Aufspaltung von Azlactonen mit Aminen hergestellt¹⁾. Unter den Azlactonen nimmt nun aber dasjenige der α -Phenylacetamido-acrylsäure (IVa) eine Sonderstellung

¹⁾ H. E. Carter, Org. Reactions III, 198 (1947).

ein, indem es nicht in der normalen Form V, sondern in der Pseudoform VI als 2-Benzyliden-4-methyl-pseudo-oxazolon-(5) vorliegt¹). Das recht unbeständige und polymerisationsfreudige Pseudo-oxazolon VI unterscheidet sich besonders im Verhalten gegenüber Basen von einem normalen Azlacton: die Umsetzung mit Anilin, Benzylamin oder Hydroxylamin führt nicht zu den erwarteten Amid-Derivaten (IVb, c, d), und die Verseifung mit Alkali oder wässrigem Aceton gibt neben der Säure IVa als Nebenprodukte beträchtliche Mengen Phenylacetamid und Brenztraubensäure²).



V



VI

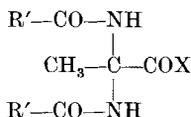
Die Azlacton-Methode ist also zu einer direkten Synthese von Verbindungen der Formel I ungeeignet. Nun ist bekannt, dass α, α -Bis-(acylamido)-propionsäuren (VIIa) durch Kochen in Eisessig unter Abspaltung von 1 Mol Acylamid in die entsprechenden α -Acylamidoacrylsäuren (IIIc) übergehen können³). Da die α, α -Bis-(acylamido)-propionsäuren (VIIa) andererseits normal reagierende Azlactone VIIa bilden, erschien es gegeben, α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure (VIIb) in ihr Azlacton VIII b überzuführen, dasselbe durch Umsetzung mit einem Amin zu öffnen, aus dem Amid VIIc Phenylacetamid abzuspalten und so zur gewünschten Verbindungsklasse I zu gelangen.

¹) J. A. King & F. H. McMillan, Am. Soc. **72**, 833 (1950); Chemistry of Penicillin, Princeton N.J. 1949 (im folgenden als Penicillin-Monographie bezeichnet), p. 738—742, 793—799.

²) J. A. King & F. H. McMillan, l. c.; Penicillin-Monographie, l. c.

³) Acyl = Acetyl: M. Bergmann & K. Grafe, Z. physiol. Ch. **187**, 187 (1930). — Acyl = Benzoyl: B. H. Nicolet, Am. Soc. **57**, 1073 (1935). — Acyl = Phenylacetyl: J. A. King & F. H. McMillan, l. c.; Penicillin-Monographie, p. 739, 794. — Acyl = Carboäthoxy: M. Frankel & M. E. Reichmann, Soc. **1952**, 289. — Acyl = Carbobenzyoxy: A. E. Martell & R. M. Herbst, J. Org. Chem. **6**, 878 (1941); in diesem Fall ist die Spaltungsreaktion nicht beschrieben.

Der Versuch zeigte aber, dass es nicht möglich ist, aus α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionyl-glycin (VII d) durch Kochen in Eisessig α -Phenylacetamido-acryl-glycin (IV e) zu erhalten. Damit wird eine – experimentell nicht belegte – Angabe bestätigt, die bereits *Rothstein* über die α, α -Bis-(acetamido)-propionsäure (VII e) und ihre Derivate gemacht hat, und wonach nur die Säure selbst, nicht aber ihre Derivate zur Abspaltung von Acetamid befähigt sind¹⁾.



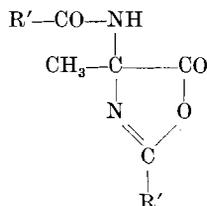
VIIa X = —OH

VIIb X = —OH; R' = —CH₂—C₆H₅

VIIc X = —NH—R''; R' = —CH₂—C₆H₅

VII d X = —NH—CH₂—COOH; R' = —CH₂—C₆H₅

VII e X = —OH; R' = —CH₃



VIIIa

VIIIb R' = —CH₂—C₆H₅

Wie mit Glycin (Ausbeute 87 %), so reagiert das Azlacton VIII b auch mit Benzylamin (Ausbeute 95 %) und Anilin (Ausbeute 26 %) normal unter Bildung der entsprechenden Amid-Derivate; dieselben Verbindungen sind im übrigen auch über Methylester, Hydrazid und Azid der α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure (VII b) erhalten worden.

Als nächstes haben wir versucht, das Azid der α -Phenylacetamido-acrylsäure (IV f) herzustellen. Hierbei war allerdings im Hinblick auf die Empfindlichkeit der α -Phenylacetamido-acrylsäure von vorneherein mit Schwierigkeiten zu rechnen²⁾. Zur Bereitung der Säure benützten wir die bekannte, bereits erwähnte Abspaltung von Phenylacetamid aus α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure^{3) 4)}. Durch Verfeinerung der bestehenden Vorschriften gelangten wir zu einem Produkt, welches bei gut stimmenden Analysenwerten beträchtlich höher (Smp. 191–194°) als die in der Literatur beschriebenen Präparate schmolz. Veresterungsversuche mit methanolischer Salzsäure oder Methanol/Acetylchlorid⁵⁾ verliefen, wie nach den Angaben von *Rothstein*⁶⁾ vorauszusehen war, erfolglos. Im ersten Fall konnte Phenylacetamid isoliert werden; offenbar tritt hier eine Molekelspaltung ein. Dagegen gelang es, im Gegensatz zu den von *Bergmann & Grafe* gemachten Erfahrungen⁷⁾, bei vorsichtiger Behandlung mit Diazomethan

¹⁾ *E. Rothstein, Soc. 1949, 1968.*

²⁾ Vgl. z. B. *E. Rothstein, Soc. 1949, 1968*

³⁾ *J. A. King & F. H. McMillan, l. c.; Penicillin-Monographie p. 794.*

⁴⁾ Die direkte Synthese aus Brenztraubensäure und Phenylacetamid in Kampfer als Lösungsmittel nach *O. Süss, A. 569, 153 (1950)*, erwies sich als unzuverlässig.

⁵⁾ *K. Freudenberg & W. Jakob, B. 74, 1001 (1930).*

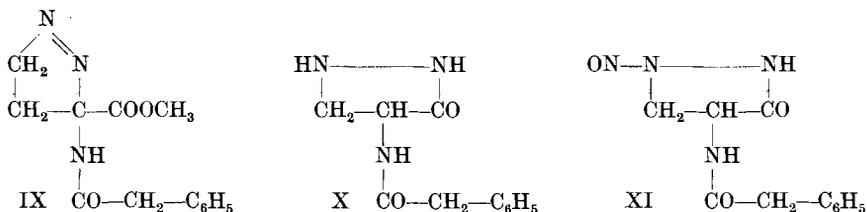
⁶⁾ α -Acetamido-acrylsäure wird von *Rothstein, l. c.*, mit Dimethylsulfat in Alkali oder als Silbersalz mit Methyljodid verestert.

⁷⁾ *M. Bergmann & K. Grafe, Z. physiol. Ch. 187, 187 (1930).*

glatt den Methylester IVg zu erhalten; zusätzliche Anlagerung einer Molekel Diazomethan an die Doppelbindung hätte zu einer Verbindung der Formel IX führen müssen. Das einmal umkristallisierte Produkt war nach Smp. (57–59°) und Analyse reiner als der in der Literatur beschriebene, auf anderem Wege hergestellte Ester¹⁾.

Bei der Überführung des Esters IVg ins Hydrazid IVh konnte durch Wahl milder Reaktionsbedingungen ein anschliessender Ringschluss zu einem Pyrazolidon-Derivat X vermieden werden²⁾. Die Ausbeute liess sich aber nicht über 50% steigern. Das Hydrazid lieferte glatt ein Benzalderivat.

Der durch Einwirkung von salpetriger Säure auf α -Phenyl-acetamido-acrylsäure-hydrazid (IVh) erhaltene Körper war nicht das Azid IVf; er zeigte vielmehr alle Eigenschaften der von *Muckermann*³⁾ beschriebenen Nitroso-pyrazolidone⁴⁾: Löslichkeit in Hydrogencarbonat, Zersetzung beim Umkristallisieren, Blaufärbung von Kaliumjodstärkepapiert und positive *Liebermann'sche* Probe mit Phenol. Die Analysenwerte einer aus Hydrogencarbonat/Salzsäure umgefällten Probe standen mit der Formulierung als 1-Nitroso-4-phenylacetamido-pyrazolidon-(3) (XI) in Einklang. Ferner gewannen wir ein gut kristallisierendes Benzylammoniumsalz, dessen Analyse ebenfalls auf das Vorliegen dieser Verbindung hinwies, und ein schwerlösliches Kupfersalz.



Die Bildung des Nitroso-pyrazolidons verunmöglicht also im vorliegenden Fall den Weg über das Azid. Über unsere Erfahrungen mit einigen weiteren Methoden, die zum Aufbau von Amidbindungen in gesättigten Verbindungen gebräuchlich sind, werden wir später berichten.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze ca. $\pm 2^\circ$. Substanzproben für Analysen pulverte man vor dem Trocknen in einem Achatmörser. Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Org. Chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

¹⁾ Penicillin-Monographie p. 142.

²⁾ Zum Pyrazolidon-Ringschluss ungesättigter Hydrazide vgl. *Penicillin-Monographie* p. 735, 788.

³⁾ *E. Muckermann*, B. **42**, 3449 (1909).

⁴⁾ Es ist interessant, dass α -Benzamido- β , β -dimethyl-acrylsäure-hydrazid und α -Benzamido-zimtsäure-hydrazid in normaler Reaktion die Azide liefern (*Penicillin-Monographie* p. 731, 780); offenbar begünstigt das Fehlen eines Substituenten in β -Stellung den Ringschluss.

I. α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure und Derivate.

α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure wurde nach den Angaben von *King & McMillan*¹⁾ hergestellt, jedoch immer unter Verwendung frisch destillierter Ausgangsmaterialien. Bei leicht abgeänderter Aufarbeitung und gleichbleibender Ausbeute gelangt man so zu einem reineren Produkt: das aus 40 g (0,448 Mol) Brenztraubensäure und 104 g (0,888 Mol) Benzylcyanid beim Aufgiessen auf Eis direkt kristallin gewonnene Rohprodukt wurde abfiltriert, mit 2 l kaltem Wasser gewaschen, gut abgepresst und sofort in 700 ml warmem Aceton gelöst. Nach Filtration setzte man 1400 ml Wasser von 60° zu, liess abkühlen, bis eine schwache ölige Abscheidung erschien, impfte mit reiner Substanz an, erwärmte nochmals bis zur Lösung der öligen Abscheidung und liess dann über Nacht abkühlen. Nach weiterem vierstündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 129 g (85% d. Th.), Smp. 163—164^{0.1}). Der Substanz haftet eine ganz blasse grünlliche Färbung an, welche jedoch bei der Weiterverarbeitung nicht stört.

Zur N-Bestimmung wurde eine Probe aus Aceton/Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum 3 Std. bei 90° getrocknet. Rosetten von hexagonalen, länglichen Platten, Smp. 165—166^{0.1}).

$C_{19}H_{20}O_4N_2$ (340,37) Ber. N 8,23% Gef. N 7,98%

2-Benzyl-4-methyl-4-phenylacetamido-oxazolone-(5). 5,0 g (14,7 mMol) fein gepulverte α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure wurden mit 20 ml Essigsäure-anhydrid übergossen und unter stetem Umschwenken in einem Wasserbad von 85—90° erwärmt. Nach 10—15 Min. entstand eine klare Lösung. Am Vakuum verdampfte man bei 80° gut zur Trockne, nahm in 50 ml siedendem Essigester auf und versetzte mit 25 ml siedendem Petroläther. Es erfolgte rasche Kristallisation in Nadeln. Nach zweistündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert, mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch und dann mit Petroläther gewaschen. Ausbeute 3,25 g (69%), Smp. 171—172°.

Eine Probe wurde zur Analyse in gleicher Weise umkristallisiert und im Hochvakuum bei 70° 5 Std. getrocknet. Smp. unverändert.

$C_{19}H_{18}O_3N_2$ Ber. C 70,79 H 5,63 N 8,69%
(322,35) Gef. „ 70,99 „ 5,36 „ 8,50%

 α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-methylester. I. Aus der Säure.

a) Mit methanolischer Salzsäure: Die Lösung von 1,0 g (2,94 mMol) α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure in 20 ml abs. Methanol wurde bei 0° mit trockenem HCl-Gas gesättigt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann engte man im Vakuum bei 30° zum Sirup ein, nahm in Essigester auf, schüttelte mit 10-proz. $KHCO_3$ -Lösung und mit Wasser, trocknete mit $MgSO_4$ und destillierte das Lösungsmittel ab. Der kristalline Rückstand (600 mg; 62%) schmolz bei 160—162°.

Zur Analyse wurde aus Methanol/Wasser 1:1 umkristallisiert und 6 Std. im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Smp. der Nadeln 161—162°. Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial 145—156°.

$C_{20}H_{22}O_4N_2$ Ber. C 67,78 H 6,26 N 7,91%
(354,40) Gef. „ 67,88 „ 6,07 „ 7,63%

b) mit Diazomethan: 5,0 g (14,7 mMol) feingepulverte α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure wurde mit 100 ml Äther übergossen. Die Suspension versetzte man unter Rühren mit ätherischer Diazomethan-Lösung (aus 2,5 g = 24 mMol Nitroso-methylharnstoff). Unter Gasentwicklung bildete sich rasch eine voluminöse Fällung. Die gelbe Reaktionsmasse wurde noch 4 Std. gerührt. Hierauf entfernte man im Vakuum bei 30° überschüssiges Reagens und Lösungsmittel und kristallisierte den weissen, pulverigen Rückstand aus 50 ml Methanol/50 ml Wasser um. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° wurden die Nadeln abgesaugt. Ausbeute 5,07 g (97,5%), Smp. 161—162°. Misch-Smp. mit obigem Analysenpräparat ohne Depression.

¹⁾ *J. A. King & F. H. McMillan*, l. c., erhielten in einer Ausbeute von 87% ein Produkt vom Smp. 152—152,5°. Ähnliche Angaben werden in der Penicillin-Monographie p. 794 gemacht; die Ausbeute beträgt dort 85%; Smp. 154—155°, bei nochmaligem Umkrist. 157°.

2. *Aus dem Azlacton*¹): 250 mg (0,77 mMol) Azlacton wurden im Gemisch von 10 mg Pottasche, 0,2 ml Wasser und 5 ml Methanol suspendiert. Beim kurzen Erwärmen zum Kochen entstand eine klare Lösung. Nach Zugabe von 5 ml heissem Wasser erfolgte beim Abkühlen Kristallisation in Nadeln. 245 mg (90%), Smp. 161—162°, Misch-Smp. mit dem Methylester aus der Säure ebenso.

α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-hydrazid. 5,0 g (14,1 mMol) α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-methylester, 3,0 g (60 mMol) Hydrazinhydrat und 7 ml Methanol wurden 3 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt, wobei nach ca. 20 Min. eine klare Lösung entstand. Dann kühlte man ab und versetzte mit 50 ml kaltem Wasser; die ölige Abscheidung kristallisierte nach kurzem Kratzen. Nach zweistündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert, mit 20 ml kaltem Wasser gewaschen und im Exsikkator über H₂SO₄ getrocknet. 4,04 g (81%) Rohprodukt ergaben beim Umkristallisieren aus 80 ml Essigester/40 ml Petroläther nach zweistündigem Stehen bei 0° 3,52 g (70,4%) sechseckige Blättchen vom Smp. 173—175° (etwas variabel je nach Aufheizgeschwindigkeit). Ein in gleicher Weise umkristallisiertes Analysenpräparat vom gleichen Smp. wurde 4 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

C₁₉H₂₂O₃N₄ Ber. C 64,39 H 6,26 N 15,81%
(354,40) Gef. ,, 64,67 ,, 6,08 ,, 15,80%

α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-azid. 4,0 g (11,3 mMol) α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-hydrazid wurden in 40 ml Wasser suspendiert und durch Zusatz von 6 ml 2-n. HCl (12 mMol) in Lösung gebracht. Nach Kühlung auf 0° versetzte man unter kräftigem Rühren mit einer eiskalten Lösung von 1,0 g (14,5 mMol) Natriumnitrit in 40 ml Wasser. Die sofort auftretende Fällung wurde nach 5 Min. Rühren abfiltriert, mit 80 ml eiskaltem Wasser gewaschen, gut abgepresst und über Nacht im Exsikkator getrocknet. Ausbeute an weissem, lockerem Pulver 4,11 g (99%), Smp. 137—138° unter Zers. ab 135°. Das Produkt kann direkt weiter verwendet werden.

200 mg Rohprodukt wurden zur Analyse durch Lösen in 15 ml Methanol von 45° und Zusatz von 15 ml Wasser von 45° umkristallisiert. Die feinen Nadeln wurden nach mehrstündigem Stehen bei 0° abfiltriert und bei Zimmertemp. 15 Std. über P₂O₅ im Hochvakuum getrocknet; Smp. 137—139° unter stürmischer Zers., beginnende Zers. ab 133°.

C₁₉H₁₉O₃N₅ Ber. C 62,45 H 5,24 N 19,17%
(365,38) Gef. ,, 62,37 ,, 5,19 ,, 19,38%

α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-benzylamid. 1. *Aus dem Azid*. 200 mg (0,55 mMol) rohes α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-azid wurden in 2 ml Alkohol suspendiert. Nach Zusatz von 200 mg (1,87 mMol) Benzylamin erfolgte beim Schütteln innert zwei Min. völlige Lösung. Man liess zehn Min. stehen, erwärmte hierauf zum Sieden und setzte 3 ml heisses Wasser zu. Beim Abkühlen erfolgte Kristallisation in Nadeln. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert. Ausbeute 210 mg (89%), Balken vom Smp. 177—178°.

Zur Analyse wurde nochmals aus Alkohol/Wasser (3:5 ml) umkristallisiert und im Hochvakuum bei 100° 5 Std. getrocknet. Smp. unverändert.

C₂₆H₂₇O₃N₃ Ber. C 72,71 H 6,34 N 9,78%
(429,50) Gef. ,, 72,54 ,, 6,25 ,, 9,74%

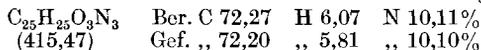
2. *Aus dem Azlacton*. 250 mg (0,77 mMol) Azlacton wurden in 3 ml Alkohol suspendiert und mit 300 mg (2,8 mMol) Benzylamin versetzt. Beim Schütteln bei Zimmertemp. erfolgte innert 5 Min. Lösung. Nach 10 Min. wurde erwärmt und mit 5 ml heissem Wasser versetzt. Beim Abkühlen erfolgte Kristallisation in Nadeln. 320 mg (95% d. Th.), Smp. 177—178°, Misch-Smp. mit dem über das Azid gewonnenen Benzylamid ebenso.

α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-anilid. 1. *Aus dem Azid*. Da sich das Azid weder in alkoholischer Suspension bei Zimmertemp. noch in Chloroformlösung bei 55° mit Anilin umsetzte, nahmen wir die Reaktion in siedendem Benzol vor: 500 mg

¹) Es ist bemerkenswert, dass *M. Bergmann & K. Grafe*, Z. physiol. Ch. **187**, 183, 187 (1930), aus dem Azlacton der α, α -Bis-(acetamido)-propionsäure bei der Behandlung mit Alkoholen ohne Pottasche zu α -Amino- α -acetamido-propionsäure gelangten.

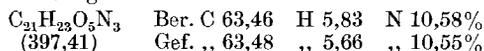
(1,37 mMol) rohes α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-azid und 1,0 g (10,5 mMol) Anilin wurden in 5 ml Benzol auf dem Wasserbad unter Rückfluss $2\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden erhitzt. Man kühlte ab, verdünnte die gelbe Lösung mit 25 ml Äther¹⁾ und schüttelte dreimal mit je 5 ml 2-n. HCl, dann mit 5 ml Wasser, 5 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung und 5 ml gesättigter Kochsalzlösung aus, wobei die wässrigen Phasen ihrerseits zweimal mit je 10 ml Äther¹⁾ nachextrahiert wurden. Die Ätherlösung wurde mit MgSO_4 getrocknet und zur Trockne verdampft; den gelben, halbsten Rückstand (350 mg) nahm man in 5 ml Alkohol und 2 ml Wasser auf, kochte mit 50 mg gewaschener Tierkohle, filtrierte, wusch mit 4 ml heissem Alkohol nach und versetzte mit 7 ml heissem Wasser. Aus der blassgelben Lösung schieden sich bei zweistündigem Stehen bei Zimmertemp. 100 mg (17,5%) glänzende Schüppchen vom Smp. 193—195° aus.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 3 ml Alkohol/3 ml Wasser war die Substanz analysenrein. Ausbeute 80 mg (14%), unregelmässige, glänzende Schuppen, Smp. 195—197°. Zur Analyse wurde das Anilid 4 Std. bei 110° im Hochvakuum getrocknet.



2. *Aus dem Azlacton.* 450 mg (1,4 mMol) Azlacton, 2,0 g (21 mMol) Anilin und 0,45 ml Triäthylamin wurden 2 Std. unter Rückfluss auf 100° erhitzt. Die braune Lösung nahm man in 20 ml Essigester auf und schüttelte nacheinander mit 2-n. HCl (dreimal je 10 ml), Wasser (5 ml), 2-n. NaOH²⁾ (dreimal je 10 ml), Wasser (5 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (10 ml). Die wässrigen Phasen wurden zweimal mit je 20 ml Essigester zurückgewaschen. Der nach dem Trocknen und Verdampfen des Essigesters verbleibende bräunliche, halbste Rückstand (310 mg; 53%) lieferte beim Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser (je 6 ml) nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemp. 170 mg cremefarbige Schüppchen vom Smp. 193—196°. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser (je 4 ml) erhielt man 150 mg (26%) weisse Schüppchen vom Smp. 195—197°, ohne Smp.-Erniedrigung im Gemisch mit dem über das Azid gewonnenen Anilid.

α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionyl-glycin. 1. *Aus dem Azid.* 500 mg (1,37 mMol) rohes, fein gepulvertes α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-azid wurden mit einer Lösung von 300 mg (4 mMol) Glycin und 160 mg (4 mMol) NaOH in 8 ml Wasser übergossen. Unter starkem Rühren erwärmte man eine Std. auf 50°; es erfolgte allmähliche Auflösung. Nach Abtrennung weniger ungelöster Flocken wurde abgekühlt und mit 1 ml konz. HCl angesäuert. Die ölige Abscheidung kristallisierte nach kurzem Kratzen. Nach zweistündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert und aus 5 ml Alkohol/10 ml Wasser umkristallisiert. 500 mg (92%) unregelmässige, teilweise zu Rosetten vereinigte Platten vom Smp. 193—195° (Braunfärbung). Zur Analyse wurde nochmals aus Alkohol/Wasser umkristallisiert und 5 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 195—196° unter Braunfärbung und Bläschenbildung ab 194°.



2. *Aus dem Azlacton.* 3,6 g (11,5 mMol) Azlacton wurden mit einer Lösung von 1,3 g (17,3 mMol) Glycin und 0,69 g (17,2 mMol) NaOH in 40 ml Wasser übergossen. Innert 15 Min. erwärmte man das Gemisch allmählich zum Sieden, wobei sich eine klare Lösung bildete. Nach dem Abkühlen säuerte man mit 2 ml konz. HCl an und brachte die ölige Abscheidung durch kurzes Kratzen zur Kristallisation. Nach Stehen bei 0° über Nacht wurde abfiltriert und aus 25 ml Alkohol/50 ml Wasser umkristallisiert. 4,0 g (87,5% d. Th.) unregelmässige Platten, Smp. 193—195° unter Braunfärbung. Eine nochmals aus Alkohol/Wasser umkristallisierte Probe zeigte, gemischt mit dem aus dem Azid bereiteten Präparat, keine Smp.-Depression.

Versuch zur Abspaltung von Phenylacetamid aus α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionyl-glycin. Nach Kochen mit 3 Teilen Eisessig (10 Min. bzw. 2 Std.) liess sich nur leicht verunreinigtes Ausgangsmaterial isolieren. Ein Hinweis auf die Gegenwart von Phenylacetamid konnte nicht gefunden werden.

¹⁾ An Stelle von Äther wurde in einem andern Ansatz Essigester verwendet.

²⁾ Zur Verseifung von noch vorhandenem Azlacton.

II. α -Phenylacetamido-acrylsäure und Derivate.

α -Phenylacetamido-acrylsäure. Anstelle der von *King & McMillan*¹⁾ angegebenen Methode verwendeten wir das folgende Verfahren: 10 g (29,4 mMol) α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure wurden in 30 ml Eisessig suspendiert und durch Eintauchen in ein auf 150° vorgeheiztes Ölbad unter Umschwenken möglichst rasch gelöst. Man kochte hierauf 45 Min. bei 145–150° am Rückfluss, dampfte am Vakuum bei 90° das Lösungsmittel möglichst vollständig ab und übergoss den Rückstand mit 40 ml 10-proz. KHCO₃-Lösung. Nach gründlichem Zerdrücken der gelben Kristallkruste wurde das Gemisch ½ Std. sehr kräftig gerührt, die Suspension filtriert und das Unlösliche mit 15 ml Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde hierauf erneut im Mörser unter Zugabe von 40 ml Hydrogencarbonat-Lösung verrieben, abfiltriert, nochmals mit 40 ml Hydrogencarbonat-Lösung verrieben, ¼ Std. gerührt, abfiltriert und schliesslich mit 15 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten, blass grünlichgelben Filtrate rührte man ½ Std. bei Zimmertemp. mit 500 mg gewaschener Tierkohle, filtrierte und spülte mit 20 ml Wasser nach. Die praktisch farblose Lösung wurde nun auf 0° gekühlt und langsam mit 15 ml konz. HCl angesäuert. Der sofort kristalline Niederschlag wurde nach Stehen über Nacht bei 0° abfiltriert, mit 20 ml eiskaltem Wasser gewaschen und gut abgepresst. Nach Lösen in 30 ml heissem Alkohol und Zusatz von 40 ml heissem Wasser erfolgte beim Abkühlen Kristallisation in Balken. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde abfiltriert, mit Alkohol/Wasser 1:2 gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,3 g (55% d. Th.). Schmelzpunkt: ab 160° starke Sublimation in Blättern, ab 180° intensive Sublimation in Tröpfchen, eigentliches Schmelzen 189–193°.

Nochmaliges Umkristallisieren aus 16 ml Alkohol/40 ml Wasser lieferte nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemp. und einstündigem Stehen bei 0° 3,0 g (50% d. Th.), grosse Schuppen; Smp. nach Sublimation in Blättern ab 160° und in Tropfen ab 180°: 191–194°²⁾. Gelegentlich erfolgte die Kristallisation beim zweiten Umkristallisieren in Form langer Nadeln. Ein solches Nadelkristallinat, sowie ein mehrfach umkristallisiertes, gleich schmelzendes Schuppenkristallinat wurden zur Analyse 4 Std. im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N (205,21)	Ber. C 64,38	H 5,40	N 6,83%
Nadeln	Gef. „ 64,61	„ 5,43	„ 6,99%
Schuppen	Gef. „ 64,37	„ 5,52	„ 6,99%

α -Phenylacetamido-acrylsäure-methylester. 1. *Versuch zur Herstellung mit methanolischer Salzsäure*: 500 mg (2,44 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure wurden über Nacht bei Zimmertemp. in 10 ml trockenem, mit HCl-Gas gesättigtem Methanol stehen gelassen. Die Aufarbeitung lieferte nur 320 mg (97% d. Th.) Phenylacetamid, Smp. und Misch-Smp. 157–158°.

2. *Versuch der Herstellung mit Methanol/Acetylchlorid*³⁾: 1,0 g (4,88 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure wurde in 20 ml Methanol gelöst. Man versetzte mit 0,5 ml Acetylchlorid und liess zwei Tage bei Zimmertemp. stehen. Dann engte man im Vakuum bei einer Badtemp. von 30° zum Sirup ein, nahm in 15 ml Essigester auf, schüttelte zweimal mit 10-proz. KHCO₃-Lösung (10 ml/5) und mit 5 ml Wasser, wobei die wässerigen Auszüge zweimal mit je 10 ml Essigester nachextrahiert wurden, trocknete mit MgSO₄ und dampfte im Vakuum ein. Der ölige Rückstand (980 mg) kristallisierte allmählich; Smp.: leichtes Sintern der offensichtlich nicht einheitlichen Substanz von 53–58°, Schmelzen zwischen 60 und 80°; der gewünschte Ester (vgl. unten) schmilzt bei 57–59°.

3. *Veresterung mit Diazomethan*: 5,0 g (24,4 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure wurden in 50 ml Äther suspendiert und bei 0° unter kräftigem Rühren innert etwa 10 Min. mit ätherischer Diazomethan-Lsg. versetzt, bis die Gasentwicklung aufhörte und in der nun klaren Lösung eine schwache Gelbfärbung eben bestehen blieb. Nun wurde sofort im

¹⁾ *J. A. King & F. H. McMillan*, Am. Soc. **72**, 833 (1950).

²⁾ Penicillin-Monographie p. 794, Smp. 167–169°; *J. A. King & F. H. McMillan*, l. c., Smp. 168–170°; *O. Süs*, A. **569**, 153 (1950), Smp. 180–183°.

³⁾ *K. Freudenberg & W. Jakob*, B. **74**, 1001 (1930).

Vakuum, zunächst in einem Bad von 25°, gegen Schluss ohne Bad eingedampft. Der Ester schied sich so wegen der starken Abkühlung direkt kristallin ab. Im Exsikkator getrocknet wog der Rückstand 5,44 g (ca. 100%), Smp. 52–56°, Sintern ab 48°. Der Ester wurde so weiterverarbeitet.

Im Falle der zusätzlichen Anlagerung einer Molekel Diazomethan an die Doppelbindung hätten 6,36 g Produkt resultieren müssen.

300 mg Rohprodukt wurden in 30 ml Petroläther bei 45° gelöst und faserfrei filtriert. Beim Einengen der Lösung im schwachen Luftstrom schieden sich grosse Schuppen aus. Smp. 57–59°, Sintern ab 55°¹⁾. Zur Analyse wurde 9 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemp. getrocknet.

$C_{12}H_{13}O_3N$	Ber. C 65,74	H 5,98	N 6,39%
(219,23)	Gef. ,, 65,66	,, 5,91	,, 6,42%

α -Phenylacetamido-acrylsäure-hydrazid, 2,19 g (10 mMol) roher α -Phenylacetamido-acrylsäure-methylester wurden unter starkem Rühren mit einer in Eis/Kochsalz gekühlten Mischung von 650 mg (13 mMol) Hydrazinhydrat und 11 ml Methanol übergeben. Man rührte hierauf bei Zimmertemp. eine Std. Aus der zuerst klaren Lösung fiel das Hydrazid auf Animpfen nach etwa 10–15 Min. allmählich in sehr feiner Form aus. Nach Abkühlen in Eis/Kochsalz für 15 Min. wurde filtriert und mit 5 ml kaltem Methanol gewaschen. Ausbeute 990 mg (45%). Konglomerate winziger Kristallsplitter vom Smp. 171–172°.

Aus der Mutterlauge konnte keine weitere Fraktion gewonnen werden. Gelegentlich wurden Ausbeuten von 48% erzielt. Bei stundenlangem Stehenlassen des Reaktionsgemisches erhöhte sich die Ausbeute zwar auf 54%, doch war das Produkt weniger rein (Smp. 169–171°).

Beim Umkristallisieren aus der zehnfachen Menge Alkohol blieb Kristallform und Smp. unverändert. Zur Analyse wurde 5 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{11}H_{13}O_2N_3$	Ber. C 60,26	H 5,98	N 19,16%
(219,23)	Gef. ,, 60,25	,, 5,92	,, 18,96%

Benzalverbindung: 220 mg (1 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure-hydrazid, 130 mg (1,23 mMol) Benzaldehyd und 1 Tropfen Eisessig wurden in 6 ml Alkohol $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht. Beim Abkühlen schieden sich grosse Platten aus. Nach einstündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert, mit 4 ml Alkohol gewaschen und getrocknet. 215 mg (70%), Smp. 230–233°, leichte Braunfärbung ab 215°. Kristallisation aus 20 ml Alkohol lieferte 180 mg grosse rhombische Platten, Smp. 231–234°. Das Analysenpräparat wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet; Smp. 232–234°.

$C_{18}H_{17}O_2N_3$	Ber. C 70,34	H 5,58	N 13,67%
(307,34)	Gef. ,, 70,38	,, 5,57	,, 13,89%

1-Nitroso-4-phenylacetamido-pyrazolidon-(3). 1,1 g (5,0 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure-hydrazid wurden bei 0° in 10 ml Wasser durch Zusatz von 2,5 ml 2-n. HCl gelöst. Unter starkem Rühren liess man innert 10 Min. 420 mg (6,0 mMol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser zutropfen. Es bildete sich ein dicker Niederschlag. Man rührte noch 10 Min., filtrierte dann ab und wusch mit 15 ml eiskaltem Wasser. Nach Trocknen im Exsikkator 1,06 g (85%) weisses Pulver. Starkes Sintern ab 122°, Smp. unter Aufschäumen 125–126°.

250 mg (1 mMol) Rohprodukt wurden mit einer Lösung von 100 mg (1 mMol) $KHCO_3$ in 8 ml Wasser übergossen. Unter Aufschäumen erfolgte fast vollständige Lösung. Nach Filtration und Nachwaschen mit 4 ml Wasser kühlte man auf 0° und setzte auf einmal 4 ml 0,25-n.HCl zu. In der kräftig gerührten Lösung begann nach kurzer Zeit die Abscheidung kleiner Körnchen. Nach 10 Min. wurde filtriert, mit 10 ml Wasser gründlich gewaschen und im Exsikkator getrocknet. 150 mg kugelige Konglomerate winziger Kristallsplitterchen. Starkes Sintern ab 125°, Smp. unter Aufschäumen 127–128°. Zur Analyse wurde 18 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemp. getrocknet.

$C_{11}H_{12}O_3N_4$	Ber. C 53,22	H 4,88	N 22,57%
(248,24)	Gef. ,, 53,44	,, 4,93	,, 22,38%

¹⁾ Penicillin-Monographie p. 142: Smp. 53–54°.

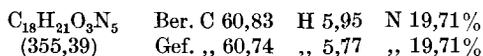
Kristallisation aus der dreissigfachen Menge Methanol (Lösungstemp. 50°) führte offenbar zu Zersetzung; sie lieferte zunächst in schlechter Ausbeute ein Produkt vom Smp. 134–137°, dann ein solches vom Smp. 140–145° (kleine quadratische Schüppchen). Wahrscheinlich handelt es sich um ein Isonitrosopyrazolon¹); die Mutterlauge war jeweils stark gelb gefärbt.

Kaliumjodstärke-Probe: Eine Spatelspitze Nitroso-pyrazolidon wurde auf einem Kaliumjodstärkepapier mit verdünnter Salzsäure befeuchtet; sofortige intensive Blaufärbung.

Liebermann'sche Probe: Ein Körnchen Phenol wurde in konz. Schwefelsäure gelöst. Bei Zugabe einer Spatelspitze Nitroso-pyrazolidon trat zunächst kurz eine rotbraune Färbung auf; nach wenigen Sekunden färbte sich die Lösung intensiv grün.

Benzylammoniumsalz: Die Suspension von 250 mg (1 mMol) rohem 1-Nitroso-4-phenyl-acetamido-pyrazolidon-(3) in 2,5 ml Alkohol versetzte man bei Zimmertemp. unter starkem Rühren mit 150 mg (1,38 mMol) Benzylamin. Zunächst erfolgte sofort Lösung. Nach wenigen Sek. begann die Abscheidung eines Niederschlages. Nach halbstündigem Rühren wurde 15 Min. in Eis/Kochsalz gekühlt, abfiltriert und mit 1 ml kaltem Alkohol gewaschen. 340 mg (96%) Rosetten aus länglichen hexagonalen Platten ohne scharfen Smp. Sintern ab 148°, allmähliches Schmelzen unter Zersetzung ab 152°.

Umkristallisieren aus einem Gemisch von 9 ml Alkohol/1 ml Wasser lieferte nach fünfständigem Stehen bei 0° 275 mg hexagonale längliche Platten, bzw. Balken, mit unverändertem Smp. Das aus Methanol umkristallisierte Analysenpräparat verhielt sich gleich. Trocknung im Hochvakuum 4 Std. bei 80°.



Kupfersalz: 100 mg (0,4 mMol) rohes 1-Nitroso-4-phenyl-acetamido-pyrazolidon-(3) wurden in einer Lösung von 40 mg (0,4 mMol) $KHCO_3$ in 5 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von zwei Tropfen Eisessig versetzte man sofort unter Rühren mit einer Lösung von 60 mg (0,24 mMol) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ in 3 ml Wasser. Der zunächst grünliche Niederschlag nahm innert weniger Sekunden eine schmutzige graurosa Färbung an. Nach Filtration, Auswaschen und Trocknen resultierten 115 mg (75%) Kupfersalz. Zersetzung gegen 200°.

Zusammenfassung.

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Herstellung von α -Phenylacetamido-acrylsäure-amiden werden als neue Derivate der α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure deren Azlacton, Methylester, Hydrazid, Azid, Benzylamid, Anilid und Carboxymethylamid [= α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionyl-glycin] beschrieben. Das Azlacton und das Azid reagieren normal mit Aminen. Es ist nicht möglich, von α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionyl-glycin durch Kochen mit Eisessig (zur Abspaltung von Phenylacetamid) in die Reihe der α -Phenylacetamido-acrylsäure-amide zu gelangen.

α -Phenylacetamido-acrylsäure kann mit Diazomethan direkt verestert werden. Der Ester gibt ein normales Hydrazid, das jedoch mit salpetriger Säure nicht in das entsprechende Azid übergeht, sondern 1-Nitroso-4-phenylacetamido-pyrazolidon-(3) bildet. α -Phenylacetamido-acrylsäure-amide sind somit auch auf dem Weg über das Azid nicht zugänglich.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

¹) Vgl. dazu *E. Muckermann*, B. **42**, 3449 (1909).