

## 23. Versuche zur Herstellung von Amid-Derivaten der $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure.

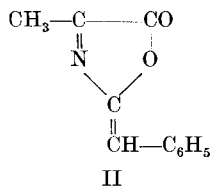
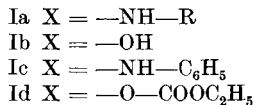
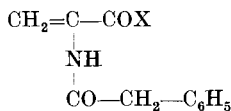
2. Mitteilung<sup>1)</sup>

von M. Brenner und K. Rufenacht.

(11. XII. 53.)

In Fortsetzung unserer Versuche zur Bereitung von  $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure-amiden (Ia) wurde nach der Methode von *Boissonnas/Vaughan/Wieland*<sup>2)</sup>  $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) als Trialkylammoniumsalz mit Chlorkohlensäure-äthylester und Anilin behandelt. Aus dem Reaktionsgemisch liess sich nur wenig vom erwarteten  $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure-anilid (Ic) isolieren. Als Hauptprodukt erhielten wir einen gelb gefärbten, in Alkohol unlöslichen, amorphen Neutralstoff mit unscharfem Smp. Ähnliche Stoffe (mehr oder weniger gelb gefärbt, Smp. zwischen 130 und 170<sup>0</sup>) traten auf, wenn Benzylamin statt Anilin verwendet wurde. Ihre Bildung erfolgte schliesslich auch ohne Zusatz einer primären Base. Anilin und Benzylamin wirken also nur reaktionsbeschleunigend: die charakteristische Gelbfärbung tritt in ihrer Gegenwart<sup>3)</sup> sofort schon bei –15<sup>0</sup>, in ihrer Abwesenheit dagegen selbst bei 0<sup>0</sup> erst allmählich auf.

Alle diese gelben Substanzen sind deutlich hautreizend. Es dürfte sich um Gemische des unbeständigen Pseudo-oxazolons II mit seinen Zersetzungsprodukten handeln<sup>4)</sup>. Das auf anderem Weg erhältliche kristallisierte, gelbe Pseudo-oxazolon<sup>5)</sup> ist nämlich ausgesprochen hautreizend und zersetzt sich am Tageslicht unter Verblassung, wobei auch der Smp. um ca. 100<sup>0</sup> ansteigt.



<sup>1)</sup> 1. Mitteilung: M. Brenner & K. Rufenacht, *Helv.* **36**, 1832 (1953).

<sup>2)</sup> R. A. Boissonnas, *Helv.* **34**, 874 (1951); J. R. Vaughan jr., *Am. Soc.* **73**, 3547 (1951); J. R. Vaughan jr. & R. L. Osato, *Am. Soc.* **74**, 676 (1952); Th. Wieland & H. Bernhard, *A.* **572**, 190 (1951).

<sup>3)</sup> Molare oder nur katalytische Mengen.

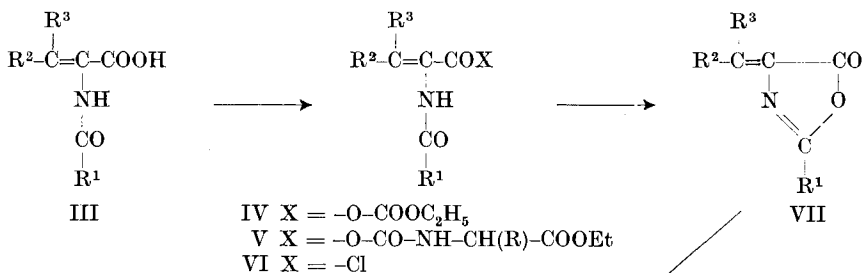
<sup>4)</sup> Über das Verhalten des Pseudo-oxazolons vgl. die Diskussion in der 1. Mitteilung, l. c.

<sup>5)</sup> J. A. King & F. H. McMillan, *Am. Soc.* **72**, 833 (1950); Penicillin-Monographie (Chemistry of Penicillin, Princeton N.J. 1949) p. 793/794.

Unsere Vermutung wird weiter durch die Feststellung gestützt, dass  $\alpha$ -Acetamido-zimtsäure (IIIa),  $\alpha$ -Benzamido-zimtsäure (IIIb) und  $\alpha$ -Benzamido- $\beta,\beta$ -dimethylacrylsäure (IIIc) bei der Behandlung mit Chlorkohlensäure-äthylester nach *Boissonnas/Vaughan/Wieland* glatt in die Oxazolone VII übergehen. Bei analogem Reaktionsverlauf ist im Fall der  $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) in der Tat die Bildung des Pseudo-oxazolons II zu erwarten.

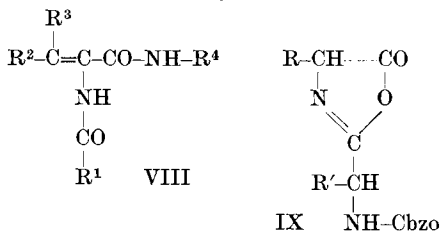
Der Ringschluss zum Oxazolone bzw. Pseudo-oxazolone scheint über die gemischten Anhydride IV bzw. Id zu verlaufen. Für das intermediäre Auftreten solcher Anhydride spricht die eingangs erwähnte Isolierung des  $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure-anilids (Ic): es kann nicht aus dem unreaktiven Pseudo-oxazolone entstehen, muss also aus dem gemischten Anhydrid Id gebildet worden sein.

Die normalen Oxazolone VII sind Aminem gegenüber ähnlich reaktionsfähig wie die als Vorstufe für die Oxazolonebildung postulierten gemischten Anhydride. Ein mit der Anhydrid-Methode hergestelltes Amid kann deshalb direkt aus dem Anhydrid oder über das Oxazolone entstanden sein. Die Beschaffenheit der Endprodukte sagt also in diesem Fall nichts über den Verlauf der Reaktion. Bei Peptidsynthesen nach *Boissonnas/Vaughan/Wieland* ist somit unter geeigneten konstitutiven Voraussetzungen das unbemerkte Durchlaufen einer Oxazolonestufe möglich. Wir erhielten beispielsweise aus  $\alpha$ -Acetamido-zimtsäure (IIIa), Triäthylamin, Chlorkohlensäure-äthylester und Benzylamin in Tetrahydro-furan das Benzylamid VIIIa, konnten aber ebensogut die Reaktion vor Zugabe des Benzylamins unterbrechen, das aus dem gemischten Anhydrid IVa gebildete Azlacton VIIa isolieren und dieses bei 0° in Tetrahydro-furan mit Benzylamin zum Benzylamid VIIIa aufspalten.



Formeln III—VIII:

- a)  $\text{R}^1 = -\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2 = -\text{C}_6\text{H}_5$ ;  
 $\text{R}^3 = -\text{H}$ ;  $\text{R}^4 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$   
 b)  $\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}^2 = -\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = -\text{H}$   
 c)  $\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}^2 = -\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^3 = -\text{CH}_3$



Beim Aufbau von gesättigten Tripeptid-Derivaten unter Verwendung der Chlorkohlensäureester-Methode sind schon Racemisierungen beobachtet worden<sup>1)</sup>. Unsere hier mitgeteilten Erfahrungen stützen die Auffassung, wonach in solchen und ähnlichen Fällen<sup>2)</sup> intermediäre Azlactonbildung (z. B. Formel IX) für die Racemisierung verantwortlich ist.

Die Synthese von Peptiden nach *Goldschmidt & Wick*<sup>3)</sup> (Umsetzung N-acylierter Aminosäuren mit N-Carbonyl-aminosäureestern) verläuft ebenfalls über gemischte Anhydride V. Bei  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\alpha$ -Acylaminosäuren musste also auch hier ein Azlactonringschluss erwartet werden. Die Umsetzung von molaren Mengen  $\alpha$ -Acetamidozimtsäure (IIIa) und Phenylisocyanat („Carbonyl-anilin“) lieferte tatsächlich sowohl in Dioxan bei 100° als auch in Pyridin bei Zimmertemperatur neben unveränderter Säure deren Azlacton VIIa und Diphenylharnstoff.

Schliesslich zeigte ein Versuch mit  $\alpha$ -Acetamidozimtsäure (IIIa) und  $\text{PCl}_5$ , dass auch das Säurechlorid VIa nicht hergestellt werden kann, da bereits unter milden Bedingungen wiederum Ringschluss zum Azlacton VIIa eintritt.

### 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.

$\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure-anilid. 410 mg (2 mMol)  $\alpha$ -Phenylacetamidoacrylsäure<sup>4)</sup> wurden in 2,5 ml Chloroform suspendiert. Auf Zusatz von 0,5 ml (390 mg; 2,1 mMol) Tri-n-butylamin entstand eine klare Lösung. Man kühlte auf  $-18^\circ$ , versetzte mit 0,2 ml (230 mg; 2,1 mMol) Chlorkohlensäure-äthylester und liess die nunmehr blassgelbe Lösung 15 Min. stehen. Dann wurden 0,2 ml (2,15 mMol) Anilin zugesetzt. Beim allmählichen Erwärmen auf Zimmertemperatur entwickelte sich etwas  $\text{CO}_2$ .

Man engte im Vakuum zum Sirup ein, nahm in 12 ml Essigester auf und schüttelte zweimal mit je 5 ml 2-n. HCl, mit 2 ml Wasser, zweimal mit je 5 ml 10-proz.  $\text{KHCO}_3$ -Lösung und nochmals mit 2 ml Wasser aus, wobei die wässrigen Phasen zweimal mit je 5 ml Essigester nachextrahiert wurden. Nach dem Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ) und Verdampfen des Essigesters hinterblieben 500 mg gelber Sirup. Durch Verreiben mit Petroläther liessen sich 280 mg gelbes Pulver gewinnen. Smp. 70–110°.

Umfällung desselben aus 8 ml Tetrachlorkohlenstoff lieferte nur 45 mg cremefarbiges amorphes Pulver. Smp. 127–131°. Die  $\text{CCl}_4$ -Mutterlauge wurde wieder zum Sirup eingedampft (220 mg). Man löste in 3 ml Benzol und chromatographierte an 5 g Aluminiumoxyd. Benzol eluierte neben einem öligen Vor- und Nachlauf insgesamt 90 mg farblose Kristalle (Smp. 125–143°, Ausbeute 16%). Sie wurden aus wenig Alkohol/Wasser, dann aus viel Wasser umkristallisiert: 60 mg Schüppchen, Smp. 139–142°, Sintern ab 136°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 2 ml Alkohol/4 ml Wasser schmolz das Anilid

1) *J. R. Vaughan jr.*, Am. Soc. **72**, 6137 (1952).

2) Vgl. z. B. *A. Neuberger*, Adv. Protein Chem. **4**, 356 ff. (1948).

3) *St. Goldschmidt & M. Wick*, A. **575**, 217 (1952).

4) Vgl. I. Mitteilung, l.c.

konstant bei 139—142°, Sintern ab 136°. 50 mg (9%) unregelmässige, kantige Schuppen. Zur Analyse wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{17}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 72,83	H 5,75	N 10,00%
(280,32)	Gef. ,, 72,96	,, 5,69	,, 10,11%

Pseudo-oxazonbildung aus  $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure und Chlorkohlensäure-äthylester. 1. *Unter Zusatz von Benzylamin*: Zum Gemisch (Ausführung wie oben) von 2 mMol  $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure, 2,9 mMol trockenem Triäthylamin und 2,0 mMol Chlorkohlensäure-äthylester in 5 ml Chloroform gab man 4,1 mMol Benzylamin (sofortige intensive Gelbfärbung). Man liess 30 Min. bei 0° und 1 Std. bei Zimmertemperatur stehen, wobei sich eine Fällung bildete (Benzylammoniumcarbonat oder -chlorid?).

Nach Verdünnen mit 5 ml Chloroform wurde ausgeschüttelt: zweimal mit je 5 ml 2-n. HCl, einmal mit je 5 ml Wasser, 10-proz.  $KHCO_3$ -Lösung und Wasser. Die wässrigen Phasen wurden zweimal mit je 5 ml Chloroform nachextrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge hinterliessen nach dem Trocknen mit etwas  $CaCl_2$  und Abdampfen im Vakuum 420 mg gelben Schaum. Zweimaliges Verreiben mit je 6 ml kaltem Alkohol ergab 275 mg (73% d.Th. an Pseudo-oxazon) hellgelben, amorphen Rückstand, Smp. 155—170°; löslich in Benzol, Chloroform, Methylenchlorid, Essigester und Aceton, unlöslich in Petroläther, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Alkohol, Methanol und Wasser. Schwache Hautreizwirkung. Ausfällung aus Chloroform mit Petroläther ergab nur amorphes Material.

2. *Unter Zusatz katalytischer Mengen Benzylamin oder Anilin*: Das Reaktionsgemisch aus  $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure und Chlorkohlensäure-äthylester (vgl. 1.) färbte sich beim Zusatz von ca. 0,25 Äquivalenten Benzylamin oder Anilin sofort gelb und lieferte nach üblicher Aufarbeitung 290 mg bzw. 270 mg gelbes Produkt (77 bzw. 72% d.Th. Ausbeute an Pseudo-oxazon). Smp. 140—150° bzw. 130—140°. Deutliche Hautreizwirkung.

3. *Ohne Zusatz einer primären Base*: Das Reaktionsgemisch aus  $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure und Chlorkohlensäure-äthylester (vgl. 1.) färbte sich beim Stehenlassen (30 Min. 0°, 1 Std. Zimmertemperatur) unter  $CO_2$ -Entwicklung intensiv gelb. Die Aufarbeitung ergab 280 mg goldgelbes, amorphes Material (75% d.Th. Ausbeute an Pseudo-oxazon), Smp. 135—145°. Ausgeprägte Hautreizwirkung.

Kristallisiertes 2-Benzyliden-4-methyl-pseudo-oxazon-(5). Herstellung nach Penicillin-Monographie<sup>1)</sup> aus N-Phenylbromacetylalanin. Das gelbe Rohprodukt (Smp. 110—112°, Sintern schwach ab 100°, stark ab 108°) gab beim Umlösen aus Ligroin neben beträchtlichen Mengen von Polymerisationsprodukten einen kristallinen Anteil, Smp. 120—124°, Sintern ab 108°. Eine Probe wurde im Vakuum bei 100° sublimiert: Smp. 121—126°, Sintern ab 108°.

Die Verbindung war auch in kristallisierter Form äusserst unbeständig. Im Präparatenglas verschlossen veränderte sie sich in kurzer Zeit, indem die äussern, dem Licht ausgesetzten Partien deutlich verblassten. Eine Probe, in dünner Schicht im Exsikkator ausgebreitet und zwei Monate dem Tageslicht ausgesetzt, verblasste vollständig, wobei der Smp. auf 200—210° stieg. Gleichzeitig verschwand die für das Pseudo-oxazon typische Hautreizwirkung<sup>1)</sup>.

Dieses Verhalten erklärt, warum in der Literatur so stark voneinander abweichende Smp. für das Pseudo-oxazon angegeben werden<sup>1)</sup>.

Oxazonbildung aus  $\alpha, \beta$ -ungesättigten  $\alpha$ -Acylaminosäure. 1. *Mit Chlorkohlensäure-äthylester*. a) 2-Methyl-4-benzal-oxazon-(5)<sup>2)</sup> (Azlacton der  $\alpha$ -Acetamido-zimtsäure): Zur mit Eis-Kochsalz gekühlten Lösung von 2,05 g (10 mMol) trockener  $\alpha$ -Acetamido-

<sup>1)</sup> Penicillin-Monographie p.793; vgl. auch p.794 und *J. A. King & F. H. McMillan*, l. c.; für das Pseudo-oxazon werden folgende Smp. angegeben: 104—107°, 105—108°, 105—115°, 106—109°, 111—113°, 122—123°, 125—126°, 130—132°.

<sup>2)</sup> Über die Identifizierung des hier erhaltenen farblosen Produkts als 2-Methyl-4-benzal-oxazon-(5) wird demnächst in einer separaten Arbeit berichtet.

zimsäure<sup>1</sup>) und 2 ml (1,45 g; 14,3 mMol) trockenem Triäthylamin in 25 ml Chloroform gab man 0,95 ml (1,08 g; 10 mMol) Chlorkohlensäure-äthylester, stellte 30 Min. auf 0° und 1 Std. auf Zimmertemperatur. Unter CO<sub>2</sub>-Entwicklung bildete sich eine blass grünlichgelbe Färbung. Nach Verdünnen mit 10 ml Chloroform wurde mit 20 ml 2-n. HCl, 10 ml Wasser, 20 ml 10-proz. KHCO<sub>3</sub>-Lösung und 10 ml Wasser geschüttelt und die wässrigen Phasen zweimal mit je 10 ml Chloroform nachextrahiert. Nach Trocknen mit CaCl<sub>2</sub> und Eindampfen im Vakuum (Sublimationsgefahr!) wurde der grünlichgelbe Rückstand (1,54 g; 82%) aus 11,5 ml Benzol/23 ml Petroläther umkristallisiert; Filtration nach dreistündigem Stehen bei 0°. Farblose, in dicker Schicht sehr blass grünlichgelbe Nadeln. Smp. 152–153° (Sublimation in Balken und ab 150° in Tropfen). Ausbeute 1,39 g (74%).

410 mg (2 mMol)  $\alpha$ -Acetamido-zimsäure, 0,4 ml (2,9 mMol) Triäthylamin und 0,19 ml (2 mMol) Chlorkohlensäure-äthylester in 10 ml Tetrahydro-furan lieferten nach gleicher Behandlung 250 mg (67%) Nadeln; Smp. 152–153°, Subl. in Tropfen ab 150°.

b) 2-Phenyl-4-benzal-oxazol-(5) (Azlacton der  $\alpha$ -Benzamido-zimsäure): 535 mg (2 mMol)  $\alpha$ -Benzamido-zimsäure<sup>2</sup>) und 0,4 ml (2,9 mMol) Triäthylamin in 5 ml Chloroform wurden in der für die  $\alpha$ -Acetamido-zimsäure beschriebenen Weise mit 0,19 ml (2 mMol) Chlorkohlensäure-äthylester behandelt. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisierten aus 4 ml Benzol/4 ml Petroläther 375 mg (78%) hellgelbe, glänzende Nadeln, Smp. und Misch-Smp. mit authentischem Azlacton<sup>2</sup>) 164–165°.

c) 2-Phenyl-4-isopropyliden-oxazol-(5) (Azlacton der  $\alpha$ -Benzamido- $\beta,\beta$ -dimethylacrylsäure): Ein gleicher Ansatz mit 440 mg (2 mMol)  $\alpha$ -Benzamido- $\beta,\beta$ -dimethylacrylsäure<sup>3</sup>) lieferte nach Umkristallisieren aus 3 ml Methanol 340 mg (85%) Nadeln. Smp. 97–98° (starke Sublimation in Tropfen ab 90°), Misch-Smp. mit authentischem Azlacton<sup>3</sup>)<sup>4</sup>) vom gleichen Smp.<sup>5</sup>) ohne Depression.

2. Mit Phenylisocyanat. 2-Methyl-4-benzal-oxazol-(5)<sup>6</sup>): a) In Dioxan bei 100°: 410 mg (2 mMol) trockene  $\alpha$ -Acetamido-zimsäure<sup>1</sup>) und 240 mg (2 mMol) Phenylisocyanat wurden in 3 ml Dioxan unter Zusatz eines Tropfens Pyridin 2 Std. am Rückfluss gekocht (Badtemperatur 120°). Hierauf versetzte man die noch warme Lösung langsam mit 9 ml warmem Petroläther; es bildete sich ein kristalliner Niederschlag. Man liess  $\frac{1}{2}$  Std. in Eis-Kochsalz stehen und filtrierte dann ab. 560 mg Gemisch von unveränderter Säure, Azlacton und Diphenylharnstoff<sup>7</sup>).

Das Gemisch wurde mit 2 ml 10-proz. KHCO<sub>3</sub>-Lösung in der Reibschale gut verrieben. Man filtrierte, säuerte das Filtrat mit 0,5 ml konz. HCl an und liess 1 Std. bei 0° stehen. Filtration, Trocknen (20 Min. 100°, Vakuum) und Umkristallisieren aus 3 ml Aceton/6 ml Petroläther ergab 165 mg (80%)<sup>7</sup>) unveränderte  $\alpha$ -Acetamido-zimsäure. Smp. und Misch-Smp. 193–194°, Sublimation in Tropfen ab 185°.

Die in Hydrogencarbonat-Lösung unlöslichen Anteile wurden getrocknet und im Hochvakuum bei 70° während 6 Std. der Sublimation unterworfen. Das Sublimat (Azlacton) kristallisierte aus 1 ml Benzol/2 ml Petroläther in sehr blass grünlichgelben Nadeln. 100 mg (53,5%)<sup>7</sup>), Smp. 152–153°.

<sup>1</sup>) R. M. Herbst & D. Shemin, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 1 (1943); zusätzliche Trocknung 30 Min. im Vakuum bei 100°, umkristallisiert aus Aceton/Petroläther (15:30), Smp. 193–194°.

<sup>2</sup>) H. B. Gillespie & H. R. Snyder, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 489 (1943).

<sup>3</sup>) G. R. Ramage & J. L. Simonsen, Soc. 1935, 532.

<sup>4</sup>) R. Neher, M. Spillmann, L. H. Werner, A. Wettstein & K. Miescher, Helv. 29, 1874 (1946).

<sup>5</sup>) Der in der Literatur, l. c. <sup>3</sup>) und <sup>4</sup>), angegebene Smp. 99–100° konnte nicht erreicht werden.

<sup>6</sup>) Vgl. Anmerkung 2, Seite 206.

<sup>7</sup>) Bei Verwendung von molaren Mengen (Bedingungen der Methode von Goldschmidt & Wick, l. c.) wird hier nur die Hälfte der eingesetzten Säure unter Wasserabspaltung in Azlacton übergeführt, während die Hälfte des Isocyanates unter Wasseraufnahme und CO<sub>2</sub>-Abspaltung Anilin bildet; dieses vereinigt sich sofort mit der andern Hälfte Isocyanat zu Diphenylharnstoff. Dementsprechend sind auch die angegebenen Ausbeuten berechnet.

Der Sublimationsrückstand kristallisierte aus 8 ml Alkohol/4 ml Wasser in Nadeln. Smp. 244—246°; Misch-Smp. mit Diphenylharnstoff ohne Depression. Ausbeute 185 mg (87%)<sup>1)</sup>.

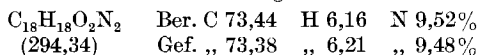
b) In Pyridin bei Zimmertemperatur: Zu 410 mg (2 mMol) trockener  $\alpha$ -Acetamido-zimtsäure<sup>2)</sup> gab man 240 mg (2 mMol) Phenylisocyanat und 0,5 ml trockenes Pyridin. Unter Gasentwicklung und leichter Erwärmung bildete sich innert 3 Min. eine klare, gelbe Lösung. Dann erfolgte rasche Kristallisation in Nadeln. Man liess 1 ½ Std. bei Zimmertemperatur stehen, versetzte hierauf mit 2 ml Alkohol, filtrierte und gewann aus dem Filtrat durch Zusatz von 5 ml Wasser eine zweite Kristallfraktion.

Die vereinigten, im Exsikkator getrockneten Kristallite (370 mg) wurden fein pulverisiert und im Hochvakuum bei 70° 6 Std. der Sublimation unterworfen. Das Sublimat lieferte aus 1,5 ml Benzol/3 ml Petroläther 145 mg (77,5%) farbloses 2-Methyl-4-benzal-oxazol-(5), Smp. 152—153°.

Der Sublimationsrückstand gab aus 8 ml Alkohol/4 ml Wasser 205 mg (96%) Diphenylharnstoff, der noch mit wenig Azlacton verunreinigt war. Smp. und Misch-Smp. 244—246°, Sintern ab 240° und geringe Sublimation in Tropfen bei 145—150° (Azlacton!). Die nicht umgesetzte  $\alpha$ -Acetamido-zimtsäure wurde nicht gefasst.

3. Mit  $PCl_5$ . 2-Methyl-4-benzal-oxazol-(5)<sup>3)</sup>: Zu einer auf 0° gekühlten Suspension von 410 mg (2 mMol) fein pulverisierter, trockener  $\alpha$ -Acetamido-zimtsäure<sup>2)</sup> in 10 ml abs. Äther gab man unter kräftigem Rühren 450 mg (2,15 mMol) fein pulverisiertes  $PCl_5$ . Nach zweistündigem Rühren bei 0° ( $PCl_5$  fast vollständig gelöst) wurden 20 ml Petroläther zugesetzt, der krist. Niederschlag abfiltriert und mit Petroläther gut gewaschen. Die blassgelben Kristalle nahm man sofort in 20 ml Chloroform auf und schüttelte zweimal mit je 10 ml 10-proz.  $KHCO_3$ -Lösung, dann mit 10 ml Wasser. Die mit  $CaCl_2$  getrocknete Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum einen fast weissen, krist. Rückstand. Umkristallisieren aus 3 ml Benzol/6 ml Petroläther ergab 290 mg (77,5%) 2-Methyl-4-benzal-oxazol-(5). Farblose Nadeln, Smp. 152—153°, Sublimation in Tropfen ab 149°.

$\alpha$ -Acetamido-zimtsäure-benzylamid (VIIIa). 1. Anhydrid-Methode; ohne Isolierung des Azlactons: Zur Lösung von 410 mg (2 mMol) trockener  $\alpha$ -Acetamido-zimtsäure<sup>2)</sup> und 0,4 ml (2,9 mMol) Triäthylamin in 5 ml Tetrahydro-furan gab man bei -18° 0,19 ml (2 mMol) Chlorkohlensäure-äthylester. Es trat sofort eine feine sandige Fällung von Triäthylamin-hydrochlorid auf. Man liess 20 Min. in Eis-Kochsalz stehen, wobei die Mischung kristallin erstarrte (Azlacton!). Dann erwärmte man auf 0° (teilweise Wiederauflösung) und fügte 0,45 ml (4,1 mMol) Benzylamin zu. Man liess nun ½ Std. bei 0° und 1 Std. bei Zimmertemperatur stehen, verrührte die Kristallmasse mit 10 ml Wasser, filtrierte ab und kristallisierte aus 10 ml Alkohol/20 ml Wasser um. 390 mg (65%) Benzylamid, Nadeln vom Smp. 181—183°. Sublimation in Nadeln und Tropfen ab 178°. Zur Analyse wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 90° getrocknet.



2. Anhydrid-Methode; Isolierung des Azlactons: 190 mg (1 mMol) 2-Methyl-4-benzal-oxazol-(5), aus  $\alpha$ -Acetamido-zimtsäure mit Chlorkohlensäure-äthylester bereitet<sup>4)</sup>, wurde in 2,5 ml Tetrahydro-furan bei 0° mit 0,15 ml (1,4 mMol) Benzylamin versetzt. Nach wenigen Min. begann die Abscheidung einer kristallinen Fällung. Man liess ½ Std. bei 0° und ½ Std. bei Zimmertemperatur stehen, verrührte dann die Masse mit 5 ml Wasser, filtrierte ab und kristallisierte aus 6 ml Alkohol/12 ml Wasser um. 265 mg (90%) Benzylamid VIIIa, Smp. und Misch-Smp. mit obigem Analysenpräparat 181—183°.

<sup>1)</sup> Vgl. Anmerkung 7, Seite 207.

<sup>2)</sup> R. M. Herbst & D. Shemin, l. c.; zusätzliche Trocknung 30 Min. 100° Vakuum, umkrist. aus Aceton/Petroläther (15:30), Smp. 193—194°.

<sup>3)</sup> Über die Identifizierung des hier erhaltenen farblosen Produkts als 2-Methyl-4-benzal-oxazol-(5) wird demnächst in einer separaten Arbeit berichtet.

<sup>4)</sup> Vgl. Seite 206, unten.

## Zusammenfassung.

Die Methode von *Boissonnas/Vaughan/Wieland* ist zur präparativen Gewinnung von  $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure-amiden nicht ohne weiteres brauchbar, weil das mit Chlorkohlensäure-äthylester entstehende gemischte Anhydrid äusserst leicht in das unreaktive 2-Benzyliden-4-methyl-pseudo-oxazolon-(5) übergeht. Versuche mit  $\alpha$ -Acetamido-zimtsäure,  $\alpha$ -Benzamido-zimtsäure und  $\alpha$ -Benzamido- $\beta,\beta$ -dimethylacrylsäure zeigten, dass die Oxazolonbildung unter den Bedingungen der *Boissonnas/Vaughan/Wieland*-Methode eine allgemeine Reaktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\alpha$ -Acylaminosäuren darstellt. Die Tendenz zur Wasserabspaltung äussert sich auch bei der Umsetzung der  $\alpha$ -Acetamido-zimtsäure mit Phenylisocyanat (Peptidsynthese nach *Goldschmidt & Wick*), sowie beim Versuch zur Herstellung des Säurechlorids mit  $\text{PCl}_5$ ; in beiden Fällen wird glatt das entsprechende Oxazolon erhalten.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

## 24. Versuche zur Herstellung von Amid-Derivaten der $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäure.

3. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **M. Brenner** und **K. Rufenacht**.

(11. XII. 53.)

Diäthylchlorophosphit  $(\text{EtO})_2\text{P}-\text{Cl}^2$ , Diäthylchloroarsenit  $(\text{EtO})_2\text{-As}-\text{Cl}^3$  und Tetraäthylpyrophosphit  $(\text{EtO})_2\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{OEt})_2^4$  wurden in neuester Zeit als Hilfsmittel für Peptidsynthesen empfohlen. Sie können auf zwei Arten angewendet werden. Nach unseren bisherigen Erfahrungen<sup>1)</sup> kam für die Herstellung von  $\alpha$ -Phenylacetamido-acrylsäureamiden (Ia) die erste Methode (Bereitung reaktionsfähiger gemischter Anhydride  $\text{Acyl}\cdot\text{NHCH}(\text{R})\text{CO}-\text{O}-\text{P}(\text{OEt})_2$  oder  $\text{Acyl}\cdot\text{NHCH}(\text{R})\text{CO}-\text{O}-\text{As}(\text{OEt})_2$  und Umsetzung mit Aminen) nicht in Frage, da ein Übergang der Anhydride ins Pseudo-oxazolon<sup>1)</sup> zu erwarten war. Dagegen schien die zweite Methode (Bereitung reaktions-

<sup>1)</sup> 2. Mitteilung, *Helv.* **37**, 203 (1954).

<sup>2)</sup> Vorläufige Mitteilung: *G. W. Anderson, A. D. Welcher & R. W. Young*, *Am. Soc.* **73**, 501 (1951); nach Abschluss unserer Versuche sind ausführliche Darstellungen über die Verwendung von Diäthylchlorophosphit erschienen: *G. W. Anderson, J. Blodinger & R. W. Young*, *Am. Soc.* **74**, 5304 (1952); *G. W. Anderson & R. W. Young*, *Am. Soc.* **74**, 5307 (1952).

<sup>3)</sup> Vorläufige Mitteilung: *J. R. Vaughan jr.*, *Am. Soc.* **73**, 1389 (1951).

<sup>4)</sup> *G. W. Anderson, J. Blodinger & A. D. Welcher*, *Am. Soc.* **74**, 5309 (1952).