

Zusammenfassung.

Die Methode von *Boissonnas/Vaughan/Wieland* ist zur präparativen Gewinnung von α -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 α -Acetamido-zimtsäure, α -Benzamido-zimtsäure und α -Benzamido- β,β -dimethylacrylsäure zeigten, dass die Oxazolonbildung unter den Bedingungen der *Boissonnas/Vaughan/Wieland*-Methode eine allgemeine Reaktion von α,β -ungesättigten α -Acylaminosäuren darstellt. Die Tendenz zur Wasserabspaltung äussert sich auch bei der Umsetzung der α -Acetamido-zimtsäure mit Phenylisocyanat (Peptidsynthese nach *Goldschmidt & Wick*), sowie beim Versuch zur Herstellung des Säurechlorids mit 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 α -Phenylacetamido-acrylsäure.

3. Mitteilung¹⁾

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 Erfahrungen¹⁾ kam für die Herstellung von α -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-oxazolon¹⁾ zu erwarten war. Dagegen schien die zweite Methode (Bereitung reaktions-

¹⁾ 2. Mitteilung, *Helv.* **37**, 203 (1954).

²⁾ 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).

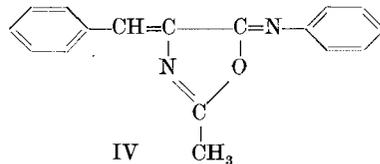
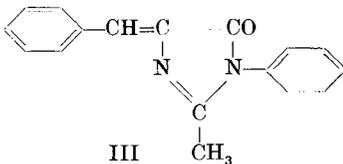
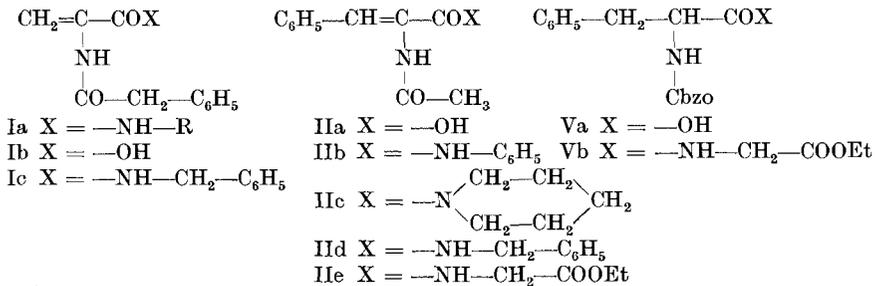
³⁾ Vorläufige Mitteilung: *J. R. Vaughan jr.*, *Am. Soc.* **73**, 1389 (1951).

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

fähiger Aminderivate $\text{RNH}-\text{P}(\text{OEt})_2$ oder $\text{RNH}-\text{As}(\text{OEt})_2$ und Umsetzung mit *N*-acylierten Aminosäuren) nicht aussichtslos.

Aus α -Acetamido-zimtsäure (IIa) und dem destillierbaren Diäthyl-anilinophosphit¹⁾ wurde in heissem Dioxan α -Acetamido-zimtsäure-anilid (IIb) bereitet (Ausbeute 27%). Die analoge Umsetzung mit α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) dagegen lieferte keinen kristallisierbaren Stoff.

Über die als zuverlässiger bezeichnete Diäthylchloroarsenit-Methode²⁾ sind u. W. keine experimentellen Einzelheiten beschrieben worden. Für die Reaktion zwischen Cbzo-glycin und Anilin wurden deshalb Standard-Bedingungen ausgearbeitet (Ausbeute an Cbzo-glycin-anilid 72%). Bei der Anwendung auf α -Acetamido-zimtsäure (IIa) und Anilin erhielten wir aber nicht das Anilid IIb, sondern eine goldgelb gefärbte Substanz, der wahrscheinlich Formel III oder IV zukommt: 1. Die Analysenwerte entsprechen einer Summenformel, die sich von derjenigen des erwarteten Anilids durch den Mindergehalt von 1 Mol Wasser unterscheidet. 2. Derivate des Imidazolonsystems III³⁾ und eventuell auch Abkömmlinge des Oxazolonsystems IV⁴⁾ sind bereits bekannt; wie unsere Verbindung sind sie gelb.



3. Die Reaktion scheint im Einklang mit den Formeln III oder IV auf primäre Amine beschränkt zu sein; jedenfalls wurde bei Verwendung von Piperidin als Reaktionspartner in mässiger Ausbeute (37%), jedoch ohne Schwierigkeit das erwartete α -Acetamido-zimtsäure-piperidid (IIc) erhalten. Die Anwendung der Standard-Bedingungen auf α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) und Piperidin führte zu keinem

¹⁾ Aus Diäthylchlorophosphit und Anilin bereitet nach *H. G. Cook* und Mitarb., Soc. **1949**, 2921.

²⁾ *J. R. Vaughan jr.*, l. c.

³⁾ *E. Erlenmeyer*, B. **33**, 2036 (1900); *Ch. Gränacher & M. Mahler*, Helv. **10**, 246 (1927).

⁴⁾ *J. E. Tietzmann, D. G. Doherty & M. Bergmann*, J. Biol. Chem. **151**, 387 (1943).

brauchbaren Resultat, weil sich die α -Phenylacetamido-acrylsäure im siedenden Toluol zersetzte (schon bei 100° heftige Gasentwicklung).

Wir griffen deshalb auf die unter milderen Bedingungen reagierenden Phosphorverbindungen zurück. Zu ihrer Bereitung wurde an Stelle des Diäthylchlorophosphits das inzwischen von *Anderson* und Mitarb.¹⁾ eingeführte vorteilhaftere Tetraäthylpyrophosphit verwendet. Die Methode bewies ihre Zuverlässigkeit bei der Bereitung von Cbzo-glycin-anilid (Ausbeute praktisch quantitativ). Dabei liess sich das von den Autoren als Lösungsmittel empfohlene Diäthylphosphit ohne Nachteil durch Tetrahydro-furan²⁾ ersetzen. Die analoge Umsetzung der α -Acetamido-zimtsäure (IIa) mit Anilin verlief nicht einheitlich; es bildete sich ein Gemisch von Anilid IIb und der oben erwähnten goldgelben Substanz III bzw. IV. Das Piperidid IIc und auch das Benzylamid IId entstanden auf gleiche Weise in befriedigender Ausbeute. Die α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) erlitt unter den angewandten Bedingungen wiederum weitgehende Zersetzung oder Polymerisation. Immerhin liess sich das Benzylamid Ic aus dem reichlich anfallenden Rohprodukt in geringer Menge (4%) rein erhalten. Etwas besser war die Ausbeute (12%), wenn bei der Reaktion Hydrochinon als polymerisationsverhütender Zusatz verwendet und das rohe Reaktionsprodukt chromatographisch aufgearbeitet wurde.

Das Tetraäthylpyrophosphit-Verfahren versagte leider ganz, als Glycin-äthylester mit α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) umgesetzt wurde. Im Gegensatz dazu verlief die Reaktion mit Glycin-äthylester und Cbzo-DL-phenylalanin (Va) zu Cbzo-DL-phenylalanyl-glycin-äthylester (Vb) überraschend gut, jene mit Glycin-äthylester und α -Acetamido-zimtsäure (IIa) zu α -Acetamido-cinnamoyl-glycin-äthylester (IIe) mit immerhin mässiger Ausbeute (vgl. Tabelle).

Tabelle.

Tetraäthylpyrophosphit-Verfahren. Ausbeute an Säure-amiden in % der Theorie.

	Anilid		Benzylamid		Piperidid		Carbäthoxy-methylamid	
	roh ^{a)}	rein	roh ^{a)}	rein	roh ^{a)}	rein	roh ^{a)}	rein
Cbzo-glycin	—	97	—	—	—	—	—	—
Cbzo-DL-phenylalanin . . .	—	—	—	—	—	—	94 ^{b)}	78
α -Acetamido-zimtsäure . .	45 ^{c)}	14	68	56	84	70	41 ^{b)}	25
α -Phenylacetamido-acrylsäure	—	—	95 ^{b)}	4 ^{d)} /12 ^{e)}	—	—	20 ^{b)}	0

a) Nach der Aufarbeitung auf Neutralstoff erhaltenes Produkt.

b) Ölig.

c) Inkl. Nebenprodukt (goldgelbe Substanz).

d) Nach mehrfachem Umfällen und Umkristallisieren.

e) Hydrochinonzusatz; chromatographische Aufarbeitung.

1) *G. W. Anderson, J. Blodinger & A. D. Welcher, l. c.*

2) 2 Teile Tetrahydro-furan an Stelle von 1 Teil Diäthylphosphit.

Aus unseren Versuchen (Mitteilungen 1–3) geht allgemein hervor, dass die modernen Methoden zur Synthese von Peptiden, welche meistens an Cbzo- oder Phtalyl-aminosäuren ausgearbeitet wurden, sich nicht ohne weiteres zur Amidierung von α, β -ungesättigten α -Acyl-aminosäuren verwenden lassen. Die α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) ist wegen ihrer geringen Beständigkeit und der Bildung eines abnormen Oxazolons innerhalb der Reihe der ungesättigten Acyl-aminosäuren nochmals ein Spezialfall. Es ist uns bisher nicht gelungen, α -Phenylacetamido-acrylsäure-amide (Ia) in präparativem Maßstab herzustellen.¹⁾

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. 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. Die α -Acetamido-zimtsäure wurde nach *Herbst & Shemin*²⁾ hergestellt, bei 100° im Vakuum 30 Min. zusätzlich getrocknet und aus Aceton/Petroläther (15:30) umkristallisiert; Smp. 193–194°. Zur Herstellung der α -Phenylacetamido-acrylsäure vgl. 1. Mitteilung³⁾.

A. Versuch mit Diäthyl-anilinophosphit.

α -Acetamido-zimtsäure-anilid. 410 mg (2 mMol) α -Acetamido-zimtsäure und 500 mg (2,32 mMol) Diäthyl-anilinophosphit⁴⁾ wurden in 5 ml trockenem Dioxan 2 Std. unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss auf 95° erwärmt. Hierbei verfärbte sich die klare Lösung orangerot. Dann engte man im Vakuum zum Sirup ein und nahm in 10 ml Chloroform auf. Nach dem Ausschütteln (zweimal mit je 5 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung, mit 5 ml Wasser, 5 ml 2-n. HCl und 5 ml Wasser; wässrige Phasen zweimal mit je 5 ml Chloroform nachextrahiert) hinterliess der mit CaCl_2 getrocknete Chloroformauszug beim Eindampfen im Vakuum 560 mg gelbbraunes Öl. Auf Verreiben mit 3 ml Benzol erfolgte Kristallisation. Die Kristalle wurden abfiltriert und viermal mit je 1 ml Benzol weiss gewaschen (200 mg). Aus 5 ml Alkohol/5 ml Wasser nach mehrstündigem Stehen bei 0° 150 mg (27%) Anilid; Nadeln vom Smp. 197–199°, Sublimation in Tropfen ab 191° . Zur Analyse wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ (280,32) Ber. N 9,99% Gef. N 9,99%

Vergleichspräparat aus dem Azlacton der α -Acetamido-zimtsäure: 380 mg (2 mMol) Azlacton⁵⁾ wurden 16 Std. bei Zimmertemperatur in 4 ml Tetrahydrofuran mit 280 mg (3 mMol) Anilin stehengelassen. Das Gemisch erstarrte kristallin. Es wurde dann kaltes Wasser (8 ml) zugerührt, abfiltriert und das gelbe Kristallisat dreimal unter Tierkohlebehandlung aus Alkohol/Wasser 1:1 (24, 20 und 18 ml) umkristallisiert. 400 mg (71%) fast weisse Nadeln. Smp. und Misch-Smp. mit obigem Anilid 196–199°, Sintern ab 190° .

B. Versuche mit Diäthylchloroarsenit.

Carbobenzoxy-glycin-anilid (Standard-Bedingungen). Die Lösung von 500 mg (2,5 mMol) Diäthylchloroarsenit⁶⁾ in 5 ml trockenem Toluol wurde auf einmal mit einer Mischung von 250 mg (2,7 mMol) Anilin und 500 mg (5 mMol) Triäthylamin in 5 ml trockenem Toluol versetzt, wobei sich unter leichter Erwärmung sofort eine voluminöse Fällung von Triäthylamin-hydrochlorid bildete. Man liess $\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur

¹⁾ Weitere Möglichkeiten werden in der Diss. *K. Rüfenacht*, Basel 1953, erwogen.

²⁾ *R. M. Herbst & D. Shemin*, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 1 (1943).

³⁾ *Helv.* **36**, 1832 (1953).

⁴⁾ *H. G. Cook* und Mitarb., *Soc.* **1949**, 2921; Sdp. 140–142°/13 mm.

⁵⁾ *A. McKenzie & J. K. Wood*, *Soc.* **117**, 406 (1920); Sdp. 82–84°/59 mm.

stehen, filtrierte durch wenig Hyflo-Super-Cel und engte das Filtrat unter Vakuum in einem Bad von 50° auf ca. 10 ml ein. Die klare farblose Lösung kochte man am Rückfluss (Badtemperatur 130–140°) 1 ½ Std. mit 210 mg (1 mMol) Cbz-glycin. Die blassgelbe Lösung wurde nach dem Abkühlen mit 10 ml Essigester versetzt und mit 10 ml 10-proz. KHCO₃-Lösung, 5 ml Wasser, 10 ml 2-n. HCl und 10 ml ges. Kochsalzlösung ausgeschüttelt, wobei man die wässrigen Phasen zweimal mit je 10 ml Essigester nachextrahierte. Auf eine Abtrennung des ausfallenden As₂O₃ wurde verzichtet; in der Essigesterlösung suspendierte Anteile liessen sich mit dem als Trocknungsmittel verwendeten CaCl₂ entfernen. Der Essigesterauszug hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 220 mg fast weissen, kristallinen Rückstand. Umkristallisieren aus 5 ml Alkohol/5 ml Wasser unter Filtration durch wenig gewaschene Tierkohle lieferte nach vierstündigem Stehen bei 0° 205 mg (72%)¹⁾ Carbobenzoxy-glycin-anilid, Smp. 144–145°²⁾.

Umsetzung von α -Acetamido-zimtsäure und Anilin: gelbe Substanz C₁₇H₁₄ON₂. Die in der oben beschriebenen Weise hergestellte Toluollösung von Diäthyl-anilino-arsenit wurde mit 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure wie oben 1 ½ Std. gekocht. Die Aufarbeitung der goldgelben Lösung lieferte 210 mg gelbes, teilweise kristallisiertes Rohprodukt. Kristallisation aus 8 ml Alkohol/8 ml Wasser (Filtration durch wenig gewaschene Tierkohle) ergab nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur 170 mg gelbe Schuppen, die bei 130–135° schmolzen, dann teilweise rekristallisierten und bei 142–143° endgültig flüssig wurden. Nochmaliges Umkristallisieren veränderte den Smp. unwesentlich. Das Produkt (150 mg) enthielt vielleicht Kristallwasser oder -alkohol.

Eine Probe (110 mg) wurde 1 Std. bei 100° im Vakuum über P₂O₅ getrocknet und in 10 ml Äther gelöst. Dann setzte man 5 ml Benzin zu (Sdp. 65–70°) und dampfte in einem Bad von 60° auf ca. 5 ml ein. Aus der klaren, goldgelben Lösung kristallisierten bei zweistündigem Stehen bei 0° 95 mg goldgelbe Tafeln, Smp. 142–143°. Zur Analyse wurde 3 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

C ₁₇ H ₁₄ ON ₂	Ber. C 77,84	H 5,38	N 10,68%
(262,30)	Gef. „ 78,03	„ 5,21	„ 10,72%

α -Acetamido-zimtsäure-piperidid. Die Lösung von 500 mg (2,5 mMol) Diäthylchloroarsenit in 7,5 ml trockenem Toluol wurde auf einmal mit der Lösung von 500 mg (5,9 mMol) Piperidin in 7,5 ml Toluol versetzt. Nach halbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur filtrierte man durch wenig Hyflo-Super-Cel vom Piperidinhydrochlorid ab und engte im Vakuum bei 50° auf ca. 10 ml ein. Nach Zusatz von 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure kochte man 1 ½ Std. am Rückfluss und arbeitete die hellgelbe Lösung wie oben beschrieben auf: 210 mg blassgelbes Öl. Zweimaliges Kristallisieren aus jeweils 1 ml Alkohol/5 ml Wasser (Tierkohlefiltration) ergab 100 mg (37%) α -Acetamido-zimtsäure-piperidid; Nadeln vom Smp. 167–169°, Sublimation in Tropfen ab 160°. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

C ₁₆ H ₂₀ O ₂ N ₂ (272,34)	Ber. N 10,29%	Gef. N 10,28%
--	---------------	---------------

Vergleichspräparat aus dem Azlacton der α -Acetamido-zimtsäure: 100 mg (0,54 mMol) Azlacton³⁾ wurden in 0,8 ml Tetrahydro-furan mit 100 mg (1,2 mMol) Piperidin ½ Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man erwärmte und setzte 5 ml heisses Wasser zu. Beim Stehen über Nacht bei 0° kristallisierten 120 mg Nadeln, Smp. 166–169°. Umkristallisieren aus 0,8 ml Alkohol/5 ml Wasser ergab 110 mg (75%) reines Piperidid; Smp. und Misch-Smp. mit obigem Präparat 167–169°, Sublimation in Tropfen ab 162°.

C. Versuche mit Tetraäthylpyrophosphit.

Umsetzung von α -Acetamido-zimtsäure und Anilin: α -Acetamido-zimtsäure-anilid und gelbe Substanz C₁₇H₁₄ON₂. Nach den Angaben von *Anderson*

¹⁾ *J. R. Vaughan jr.*, l. c., gibt für diesen Fall eine Ausbeute von 79% an.

²⁾ *Th. Wieland & R. Sehring*, A. 569, 122 (1950), geben für Cbz-glycin-anilid den Smp. 144° an.

³⁾ Farbloses Azlacton; vgl. 2. Mitteilung, Helv. 37, 203 (1954).

und Mitarb.¹⁾ wurde das 2 Min. auf 90° erwärmte Gemisch von 120 mg (1,3 mMol) Anilin, 0,5 ml Diäthylphosphit²⁾ und 280 mg (1,1 mMol) Tetraäthylpyrophosphit¹⁾³⁾ mit 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure $\frac{1}{2}$ Std. auf 90° erwärmt, wobei sich eine klare, goldgelbe Lösung bildete. Auf Zusatz von 3 ml heissem Wasser schied sich ein gelbes Öl aus, das nach Kratzen kristallisierte. Nach halbstündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert und im Exsikkator getrocknet. 125 mg (45%) gelbes Rohprodukt.

Nun suspendierte man in 1 ml Benzol, erhitzte 3 Min. zum Sieden, liess abkühlen, filtrierte und wusch den ungelösten Anteil mit einigen Tropfen kaltem Benzol weiss. Durch Umkristallisieren aus 1 ml Alkohol/1 ml Wasser erhielt man 40 mg (14%) α -Acetamido-zimtsäure-anilid, Smp. und Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen authentischen Anilid 197—199°, Sublimation in Tropfen ab 191°.

Das goldgelbe Benzolfiltrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus 3 ml Alkohol/3 ml Wasser umkristallisiert: 60 mg goldgelbe Schuppen; Smp. und Misch-Smp. mit der aus der oben beschriebenen Umsetzung von α -Acetamido-zimtsäure, Anilin und Diäthylchlorarsenit erhaltenen gelben Substanz 131—134°/141—143°.

α -Acetamido-zimtsäure-piperidid. 100 mg (1,18 mMol) Piperidin, 0,5 ml Diäthylphosphit und 280 mg (1,1 mMol) Tetraäthylpyrophosphit wurden in der beschriebenen Weise mit 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure in Reaktion gebracht. Bei Zusatz von 3 ml heissem Wasser zur Reaktionsmischung entstand eine klare, farblose Lösung. Nach einstündigem Stehen bei 0° hatten sich 230 mg (84,5%) Nadeln abgeschieden. Sie wurden durch Filtration, Waschen mit 2 ml Wasser, zweimal je 1 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung und nochmals 2 ml Wasser isoliert bzw. gereinigt und aus 1,5 ml Alkohol/8 ml Wasser umkristallisiert (2 Std. 0°). 190 mg (70%) α -Acetamido-zimtsäure-piperidid, Smp. und Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen authentischen Material 167—169°, Sublimation in Tropfen ab 160°.

α -Acetamido-zimtsäure-benzylamid. Beim Zusatz von 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure zum 2 Min. auf 90° erwärmten Gemisch von 125 mg (1,17 mMol) Benzylamin, 1 ml Diäthylphosphit und 280 mg (1,1 mMol) Tetraäthylpyrophosphit bildete sich eine voluminöse Fällung. Unter gelegentlichem Umschütteln erhitzte man $\frac{1}{2}$ Std. auf 90°, wobei eine Trennung in eine gelbe Lösung und einen blassgelben Bodenkörper erfolgte. Beim Versetzen mit 4 ml heissem Wasser bildete sich eine klare Lösung. Man kühlte 1 Std. auf 0°, wobei das Produkt zuerst ölig, dann kristallin ausfiel. Es wurde abfiltriert, mit 3 ml Wasser, zweimal je 1 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung und nochmals mit 3 ml Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet: 200 mg (68%). Man löste die blassgelbe Substanz in 2 ml Alkohol/2 ml Wasser, kochte mit wenig gewaschener Tierkohle auf, filtrierte und wusch mit insgesamt 1 ml Alkohol und 4 ml Wasser heiss nach. Nach zweistündigem Stehen bei 0° schieden sich 190 mg Nadeln vom Smp. 174—177°, unter Sintern ab 140°(!⁴⁾), aus. Zur weiteren Reinigung kristallisierte man das Produkt aus 50 ml Benzol (Lösen durch halbstündiges Kochen unter Rückfluss) und dann aus 4 ml Alkohol/8 ml Wasser um: 165 mg (56%) reines α -Acetamido-zimtsäure-benzylamid. Smp. und Misch-Smp. mit authentischem Material⁵⁾ 181—183°, Sublimation in Tropfen ab 178°.

α -Phenylacetamido-acrylsäure-benzylamid. 250 mg (2,34 mMol) Benzylamin, 1 ml Diäthylphosphit und 560 mg (2,2 mMol) Tetraäthylpyrophosphit wurden wie beschrieben mit 410 mg (2 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure zur Reaktion gebracht. Nach Zusatz von 6 ml heissem Wasser zum Reaktionsgemisch schied sich ein Öl aus, das trotz Kühlen auf 0° und Kratzen nicht kristallisierte. Man löste es in Essigester und arbeitete auf Neutralstoff auf: 560 mg fast farbloses Öl. Zweimaliges Fällen mit Wasser aus

¹⁾ G. W. Anderson, J. Blodinger & A. D. Welcher, Am. Soc. **74**, 5309 (1952).

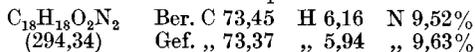
²⁾ H. McCombie, B. C. Saunders & G. J. Stacey, Soc. **1945**, 380; Sdp. 65—67°/10 mm.

³⁾ Sdp. 62—65°/0,015—0,017 mm; in Ampullen aufbewahrt.

⁴⁾ Die hier vorliegende Verunreinigung entspricht möglicherweise der gelben Substanz, die das α -Acetamido-zimtsäureanilid begleitet.

⁵⁾ 2. Mitteilung, Helv. **37**, 203 (1954).

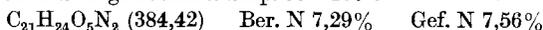
alkoholischer Lösung und dreimaliges Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser lieferte 25 mg (4%) kleine, unregelmässige, glänzende Kristallschüppchen; Smp. 136–140°, leichtes Sintern ab 133°. Das Analysenpräparat zeigte auch nach vierstündigem Trocknen im Hochvakuum bei 90° denselben unscharfen Smp.



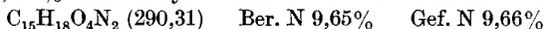
Ein gleicher Ansatz, bei welchem das Diäthylphosphit durch Tetrahydro-furan ersetzt worden war, lieferte nur wenig öligen Neutralstoff. Durch Versetzen der alkoholischen Lösung mit Wasser liess sich keine filtrierbare Abscheidung gewinnen.

Ein in der beschriebenen Weise mit halben Mengen, aber unter Zusatz von 20 mg Hydrochinon durchgeführter Ansatz ergab 260 mg öligen Neutralstoff. Man nahm in 10 ml Benzol auf (Rückstand 60 mg) und chromatographierte die Lösung an 8 g Aluminiumoxyd. Nach einem geringen öligen Vorlauf wurden 50 mg kristallisierende Substanz (Smp. 134–140°) eluiert. Aus 4 ml Alkohol/8 ml Wasser 35 mg (12%) Schüppchen, Smp. und Misch-Smp. mit obigem Analysenpräparat 136–140°, leichtes Sintern ab 133°.

Carbobenzoyl-DL-phenylalanyl-glycin-äthylester. Ansatz in der beschriebenen Weise mit 300 mg (1 mMol) Cbz-DL-phenylalanin. Bei Zusatz von 3 ml heissem Wasser zur Reaktionsmischung schied sich ein farbloses Öl ab. Man liess $\frac{1}{2}$ Std. bei 0° stehen, dekantierte ab und wusch mit 3 ml Wasser und 3 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung durch jeweiliges Dekantieren. Dann nahm man in 10 ml Essigester auf und schüttelte mit je 5 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung, Wasser, 2-n. HCl und Wasser, wobei die wässrigen Phasen ihrerseits zweimal mit je 10 ml Essigester nachextrahiert wurden. Die mit CaCl_2 getrockneten Essigesterauszüge hinterliessen nach dem Eindampfen im Vakuum 360 mg (94%) farbloses Öl. Beim Verreiben mit 5 ml Petroläther erfolgte Kristallisation. Umkristallisieren aus Essigester/Benzin lieferte 300 mg (78%) gut ausgebildete Balken, Smp. 98,5–100°. Eine Probe wurde zur Analyse umkristallisiert und im Hochvakuum bei 50–60° 5 Std. getrocknet. Smp. 99–100°.



α -Acetamido-cinnamoyl-glycin-äthylester. Ansatz in der beschriebenen Weise mit 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure. Bei Zusatz von 3 ml heissem Wasser zum Reaktionsgemisch bildete sich eine klare, gelbe Lösung. Beim Abkühlen auf 0° schied sich nur langsam ein feiner kristalliner Niederschlag aus. Nach 1 Std. wurde abfiltriert, mit 6 ml Wasser gewaschen und in 10 ml Chloroform aufgenommen. Man schüttelte mit je 5 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung, Wasser, 2-n. HCl und Wasser und extrahierte die wässrigen Phasen zweimal mit je 10 ml Chloroform nach. Der Chloroformextrakt hinterliess nach Trocknen mit wenig CaCl_2 und Eindampfen im Vakuum 120 mg (41%) farbloses Öl. Aus 5 ml Essigester/5 ml Petroläther kristallisierten über Nacht bei 0° in sehr feiner Form 90 mg (31%) Dipeptid-ester, Smp. 148–151°, Sintern ab 145°. Das vereinigte Material aus mehreren Ansätzen (200 mg) wurde aus 5 ml Essigester umkristallisiert, nach zweistündigem Stehen bei –15° abfiltriert und nochmals aus 7 ml Essigester/7 ml Petroläther umkristallisiert. 165 mg feine Nadelchen, Smp. 150–151°¹⁾. Ausbeute, berechnet auf den einzelnen Ansatz, 25%. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet.



Vergleichspräparat aus dem Azlacton der α -Acetamido-zimtsäure: 190 mg (1 mMol) Azlacton²⁾, 300 mg (2,15 mMol) feingepulvertes Glycin-äthylester-hydrochlorid und 250 mg (2,5 mMol) Triäthylamin wurden in 2 ml Tetrahydro-furan unter gelegentlichem Umschütteln 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Auf Zusatz von 5 ml kaltem Wasser bildete sich eine klare Lösung. In einem schwachen Luftstrom entfernte man das Tetrahydro-furan. Hierbei bildete sich eine kristalline Fällung. Man kühlte 2 Std. auf 0°, filtrierte ab, trocknete im Exsikkator und kristallisierte das Rohprodukt (200 mg, 69%) aus 7 ml Essigester/7 ml Petroläther um. 165 mg (57%) feine Nadelchen, Smp. und Misch-Smp. mit obigem Präparat 150–151°¹⁾.

¹⁾ Ch. Gränacher & M. Mahler, Helv. **10**, 246, (1927), geben den Smp. 155° an.

²⁾ Farbloses Azlacton; vgl. 2. Mitteilung, Helv. **37**, 203 (1954).

Zusammenfassung.

Die Methoden zur Synthese von Peptiden, welche Diäthylphosphorig- und Diäthylarsenig-säure-amide als Aminüberträger benützen, wurden auf ihre Brauchbarkeit zur Herstellung von α -Acylaminosäure-amiden, α -Acetamido-zimtsäureamiden und α -Phenylacetamido-acrylsäureamiden geprüft. Im ersten Fall ist das Ergebnis überraschend gut, im zweiten Fall wegen gelegentlicher Nebenreaktionen nur teilweise befriedigend und im dritten Fall praktisch negativ. α -Phenylacetamido-acrylsäure-benzylamid konnte nur in geringer Menge hergestellt werden.

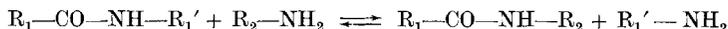
Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

25. Sur l'aminolyse des amides. II. Action catalytique des acides

par R. Jaunin, M. Beretta Piccoli et T. Charalambous.

(12 XII 53)

Dans une précédente communication¹⁾ nous avons montré que l'aminolyse des amides est une réaction générale réversible, catalysée par les acides, et pouvant être représentée par l'équation :



Le but du présent travail est de préciser l'influence de la nature et de la concentration du catalyseur acide sur la vitesse de l'aminolyse. Nous avons choisi pour cette étude la réaction :



La raison de ce choix est d'ordre analytique. En effet, en raison de différences sensibles dans les spectres d'absorption UV. de l'acétanilide et de l'acétyl-o-anisidine, il est facile de doser par spectrophotométrie un mélange de ces deux composés. Pour déterminer le progrès de l'aminolyse, il suffit alors d'analyser au spectrophotomètre le résidu de corps neutres obtenu après extraction quantitative des bases et du catalyseur acide.

Les conditions de réaction ont été choisies de telle sorte que l'équilibre ne soit pas atteint; le rendement de l'aminolyse constitue alors une mesure de la vitesse de réaction.

Nous avons commencé par effectuer l'aminolyse en présence de quantités variables d'acide benzoïque et en solution toluénique (tableau 1). La vitesse de la réaction augmente d'une façon continue avec la concentration de l'acide benzoïque, cet accroissement étant

¹⁾ Helv. 35, 1414 (1952).