

- [10] D. A. BROWN, *Inorg. chim. Acta Rev.* 7, 35 (1967); R. J. ANGELICI, *Organometal. chem. Rev.* 3, 173 (1968); H. WERNER, *Angew. Chem.* 80, 1017 (1968), *Angew. Chem. internat. Edit.* 7, 930 (1968).
- [11] W. STROHMEIER, *Angew. Chem.* 76, 873 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* 3, 730 (1964).
- [12] F. ZINGALES, A. CHIESA & F. BASOLO, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 2707 (1966); A. PIDCOCK, J. D. SMITH & B. W. TAYLOR, *J. chem. Soc. [A]* 1967, 872.
- [13] F. BASOLO & R. G. PEARSON «Mechanisms of Inorganic Reactions», II. Edit., Chapter 5, John Wiley and Sons, Inc., New York-London-Sidney 1967.
- [14] R. B. KING, *Inorg. Chemistry* 2, 936 (1963).
- [15] G. R. DOBSON & G. C. FABER, unveröffentlicht; zitiert in: R. B. KING & K. H. PANNEL, *Inorg. Chemistry* 7, 273 (1968).
- [16] A. A. FROST & R. G. PEARSON «Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen», Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1964.

## 102. Zur Synthese von Aminocaprolactam<sup>1)</sup>

von W. Kessler und M. Brenner

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

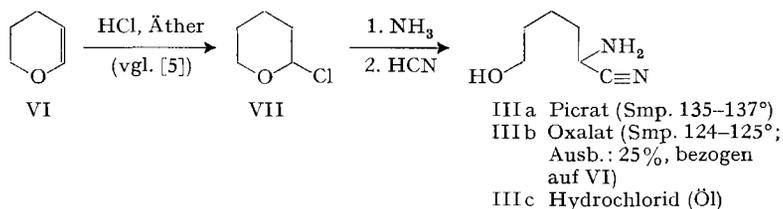
(14. I. 69)

*Summary.*  $\alpha$ -Amino- $\epsilon$ -caprolactam (I), an intermediate for the synthesis of L-lysine, has been synthesized by BECKMANN-rearrangement of  $\alpha$ -amino-cyclohexanoneoxime (XII) in concentrated sulfuric acid (13% yield) or oleum (34% yield). Cyclisation of  $\alpha$ -amino- $\epsilon$ -bromocaproamide hydrobromide (VIII) did not yield I but an isomer of I of unknown structure (compound X). Upon hydrolysis X gave a compound XI which was similar to lysine in its chromatographic and electrophoretic behavior.

$\alpha$ -Amino- $\epsilon$ -caprolactam (I), das  $\epsilon$ -Lactam des Lysins, kann aus  $\epsilon$ -Caprolactam synthetisiert [1] [2] [3] und leicht in die optisch reine L-Form übergeführt werden [1]. Deren saure Hydrolyse liefert optisch und chemisch reines L-Lysin, eine Aminosäure von erheblichem kommerziellem Interesse [3] [4].

Ziel der in den folgenden Abschnitten 1 und 2 beschriebenen Versuche war die Synthese vom I aus Verbindungen, welche keinen vorgebildeten siebengliedrigen Lactamring enthalten.

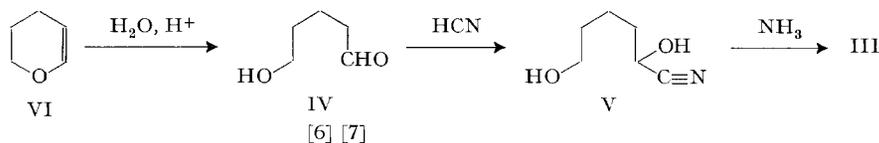
### 1. Versuche zur Cyclisierung von $\alpha$ -Aminocapronsäurederivaten (s. Schema):



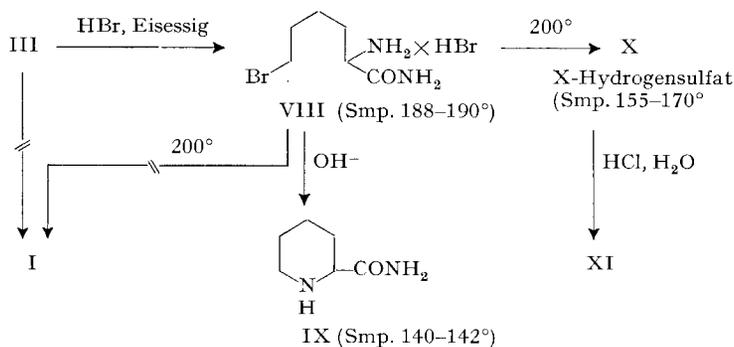
Charakteristisch ist der neue Zugang zur Schlüsselverbindung III, welcher, im Gegensatz zu dem erstmals von ROGERS *et al.* [6] sowie GAUDRY [7] beschrittenen Weg

<sup>1)</sup> Enthält Teile der Dissertation W. KESSLER, Basel 1964.

über eine STRECKER-Synthese, ein als Oxalat (IIIb) bzw. Pikrat (IIIa) fassbares reines Produkt ergibt. Auch wir konnten, ausgehend von  $\delta$ -Hydroxyvaleraldehyd (IV), weder das Cyanhydrin V noch das Aminonitril III durch Destillation bzw. Salz-  
bildung in reiner Form fassen.



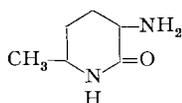
Die direkte Cyclisierung von IIIb zu I misslang. Beim Erhitzen in Substanz oder in Lösung, auch in Gegenwart von HCl, was die Bildung eines Lactonimids katalysieren sollte, trat tiefgreifende Zersetzung ein. Konzentrierte Schwefelsäure bewirkte anstelle einer trotz ungünstiger mechanistischer Voraussetzung erhofften RITTER-Reaktion [8] lediglich Zersetzung.



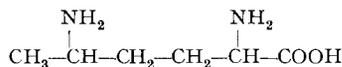
$\alpha$ -Amino- $\epsilon$ -bromcapronamid-hydrobromid (VIII) entsteht aus III durch Umsetzung mit überschüssigem HBr in wechselnden Ausbeuten, am besten aus dem Hydrochlorid IIIc (64%), welches man aus dem Oxalat IIIb mittels  $CaCl_2$  bereitet. Im alkalischen Bereich wird VIII ausschliesslich zum Pipicolinamid (IX) cyclisiert<sup>2)</sup>. Zur gewünschten Bildung des Lactams I kamen also nur saure Bedingungen in Frage: Wir erhitzen VIII in einem Stickstoff-Strom auf 200°, wobei die Substanz unter HBr-Abgabe schmolz und dann wieder erstarrte. Nach 30 Minuten war kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Pipicolinamid (IX) war nur in Spuren vorhanden. Als Hauptprodukt war eine neue Substanz X entstanden, welche wegen ihres chromatographischen Verhaltens in verschiedenen Systemen ( $R_f$ , Fleckenfarbe mit Ninhydrin) zunächst für I gehalten wurde, tatsächlich aber eine andere Verbindung darstellte: Nach saurer Hydrolyse entstand aus X eine Aminosäure XI, die sich auf Kieselgel G in verschiedenen Fließmitteln nicht, im System Propanol/35-proz. Ammoniak (7:3) dagegen eindeutig von Lysin unterschied. Die Ähnlichkeit im chromatographischen Verhalten von X und I bzw. XI und Lysin lässt auf eine grosse Ähnlichkeit in der Konstitution schliessen. Wir halten XI auf Grund des elektrophoretischen Verhaltens für eine Diamino-monocarbonsäure, möglicherweise  $\alpha, \delta$ -Diaminocaprionsäure. X wäre

<sup>2)</sup> Herrn Prof. Dr. S. FALLAB sei hier für die Überlassung einer authentischen Vergleichsprobe gedankt.

demnach 3-Amino-6-methylpiperidon-(2), eine Hypothese, welche durch die Elementaranalyse unseres Produkts X gestützt wird.

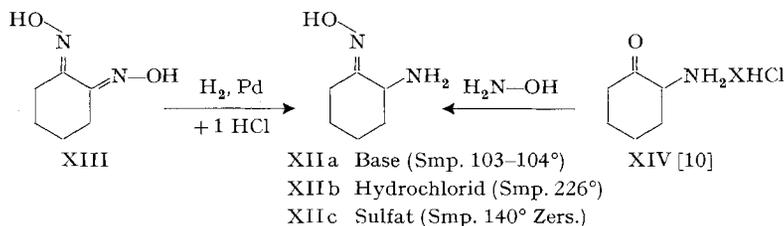


X (?)



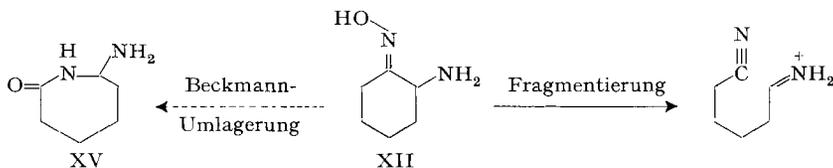
XI (?)

**2. BECKMANN-Umlagerung von  $\alpha$ -Aminocyclohexanonoxim.** -  $\alpha$ -Aminocyclohexanonoxim (XII) entsteht durch katalytische Hydrierung von 1,2-Cyclohexandiondioxim (XIII) in Gegenwart von 1 Äquivalent HCl und Palladiumkohle als Katalysator. Allerdings verläuft die Reaktion sehr träge und uneinheitlich. Als vorteilhafter erweist sich die Oximierung von  $\alpha$ -Aminocyclohexanon-hydrochlorid (XIV) (vgl. [9]), das nach BAUMGARTEN & PETERSEN [10] aus Cyclohexylamin zugänglich ist. XII wird in Form seines Sulfates XIIc umgelagert.



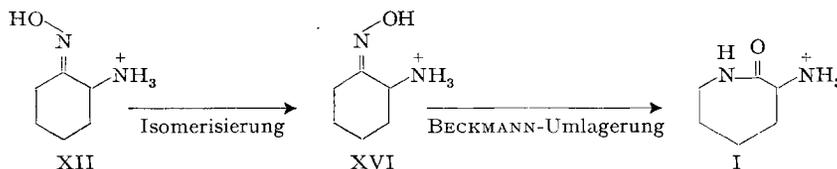
Die Umlagerungsversuche ergaben in konz. Schwefelsäure eine Ausbeute an schmelzpunktreinem I von 13%, in Oleum eine solche von 35%<sup>3)</sup>. Zur Aufarbeitung wurde mit Ionenaustauscher entsäuert und anschliessend destilliert.

Unsere Verbindung XII ist gemäss IR.-Spektrum, Smp. und Komplexbildungsvermögen mit Schwermetall-Ionen identisch mit dem von GNICHTEL [11] auf anderem Wege hergestellten  $\alpha$ -Aminocyclohexanonoxim, für welches die *anti*-Konfiguration des Oxim-Hydroxyls in bezug auf das aminierte Kohlenstoff-Atom nachgewiesen worden ist. Es ist nun bekannt, dass sich  $\alpha$ -Amino-Oxime unter den Bedingungen der BECKMANN-Umlagerung fragmentieren (BECKMANN-Umlagerung 2. Art) [12] [13]. So entstehen bei der Solvolyse von  $\alpha$ -Dimethylamino-cyclohexanonoxim-äthern 6-(*N*-Dimethylimmonium)-capronitril-Ionen bzw. deren Umwandlungsprodukte [12] [13] [14]. Bei unserer Verbindung XII war an sich ein analoges Verhalten zu erwarten oder allenfalls eine BECKMANN-Umlagerung (XII  $\rightarrow$  XV) zum unerwünschten  $\epsilon$ -Amino- $\epsilon$ -caprolactam, da die Umlagerung unter Verschiebung der bezüglich des Oxim-Hydroxyls *trans*-ständigen Alkylgruppe verläuft [15].



<sup>3)</sup> REID & SHARP [9] konnten nach versuchter BECKMANN-Umlagerung des Hydrochlorids XIIb in konz. Schwefelsäure und nachfolgender saurer Hydrolyse kein Lysin nachweisen.

Nun ist aber eine wirksame Protonierung des Amin-Stickstoffs geeignet, sowohl die Fragmentierung als auch die BECKMANN-Umlagerung XII  $\rightarrow$  XV zu hemmen: Erstere benötigt das freie Elektronenpaar am Amin-Stickstoff, und von letzterer ist bekannt, dass stark positivierende Substituenten in  $\alpha$ -Stellung zur Oximgruppe die Verschiebung des positivierten Kohlenstoffatoms erheblich verlangsamen [15]. Eine Ausweichmöglichkeit bietet die *syn-anti*-Isomerisierung XII  $\rightarrow$  XVI [15] [16], gefolgt von einer normalen BECKMANN-Umlagerung unter Bildung von I.



Analoge Reaktionen sind bekannt: Aus N-Trialkylammonium-acetonoxim- bzw. -acetophenonoxim-Salzen, für welche man nach den heutigen Erkenntnissen die *anti*-Konfiguration annehmen darf, entstehen stets Amide des N-Trialkylglycins [17]; bei der BECKMANN-Umlagerung von *anti*-2-Pyridyl-phenyl-ketoxim in konz. Schwefelsäure erhält man unter Verschiebung der Phenylgruppe Picolinsäure-anilid [16]; und aus dem bereits erwähnten  $\alpha$ -Dimethylamino-cyclohexanonoxim entsteht in konz. Schwefelsäure  $\alpha$ -Dimethylamino- $\epsilon$ -caprolactam in 35-proz. Ausbeute [12]. Der von uns beobachtete Reaktionsverlauf stellt also keinen aussergewöhnlichen Spezialfall dar.

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert.

Dünnschicht-Chromatographie (DC.) auf «Kieselgel G» (MERCK AG, Darmstadt) bzw. «Kieselgel D-5 mit Bindemittel CaSO<sub>4</sub>» (CAMAG, Muttenz, BL). Lösungsmittelsysteme: Bu/Ac/Aq = *n*-Butanol, Eisessig, Wasser (4:1:1) (Vol.); Pr/Amm = *n*-Propanol, 35-proz. wässr. Ammoniak (7:3) (Vol.), das jeweils unmittelbar vor Gebrauch frisch hergestellt wurde; Chlf/MeOH = Chloroform, Methanol (2:1) (Vol.). Die Substanzen wurden mit Ninhydrin-(N) oder Chlor-Tolidin-(Cl)-Reagens nachgewiesen [18].

### A. Versuche zur Cyclisierung offenkettiger Verbindungen

1. Salze des  $\alpha$ -Amino- $\epsilon$ -hydroxycapronitrils (III). – 1 a.<sup>4</sup>)  $\alpha$ -Amino- $\epsilon$ -hydroxycapronitril-picrat (IIIa): Man tropft zu 17 ml abs. Diäthyläther, welcher 0,10 Mol HCl enthält, während 15 Min. unter Rühren und Kühlen mit fließendem Wasser eine Lösung von 9,3 ml (8,4 g; 0,10 Mol) Dihydropyran in 30 ml abs. Äther, hält das Gemisch 30 Min. bei 15–20°, leitet dann während ca. 3 Std. trockenes Ammoniak ein, filtriert und versetzt das Filtrat bei 0° mit 5,0 g (0,19 Mol) wasserfreiem Cyanwasserstoff. Nach 4 Std. gibt man 23 g (0,10 Mol) Pikrinsäure zu, worauf sich ein gelbes Öl abscheidet, das nach Anreiben erstarrt. Man filtriert und kristallisiert aus abs. Äthanol: 11,8 g (26% d. Th.), Smp. 135–137°. DC.: Rf = 0,40 (Bu/Ac/Aq; N).

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> (357,29) Ber. C 40,34 H 4,23 N 19,60% Gef. C 40,22 H 4,36 N 19,59%

1 b.  $\alpha$ -Amino- $\epsilon$ -hydroxycapronitril-oxalat (IIIb): Zu einer wie vorstehend beschrieben hergestellten Lösung von  $\alpha$ -Amino- $\epsilon$ -hydroxycapronitril in Äther gibt man eine Lösung von 9,0 g (0,15 Mol) wasserfreier Oxalsäure in 50 ml abs. Äther. Der ölige Niederschlag erstarrt innerhalb einer Stunde. Man filtriert und digeriert mit Aceton: 8,5 g. Man kristallisiert aus 20 ml abs. Äthanol unter Zusatz von 4 g wasserfreier Oxalsäure um: 5,2 g (23%), Smp. 122°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol + Oxalsäure: Smp. 124–125°.

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (218,12) Ber. C 44,03 H 6,47 N 12,85% Gef. C 43,95 H 6,46 N 12,78%

<sup>4</sup>) Dieser Versuch wurde von Frau Dr. M. KNOB durchgeführt.

2.  $\alpha$ -Amino- $\epsilon$ -bromcapronamid-hydrobromid (VIII): Man löst 4,36 g (20 mMol) III b in 160 ml abs. Äthanol, gibt 21,3 g einer 9,3-proz. Lösung von  $\text{CaCl}_2$  *sicc.* in abs. Äthanol zu, filtriert und dampft ein. Der ölige Rückstand wird über  $\text{P}_2\text{O}_5$  i. Vak. getrocknet. Man löst in 30 ml Eisessig, leitet unter Eiskühlung 5 g trockenen Bromwasserstoff ein und lässt vier Tage bei Raumtemperatur stehen. Die Kontrolle des Reaktionsverlaufs mittels DC. ergibt, dass die Umsetzung nach dieser Zeit vollständig ist. Man filtriert die inzwischen ausgeschiedenen langen Nadeln ab und trocknet i. Vak. über KOH: 1,9 g, Smp. 180–186°. Aus der Mutterlauge kann man durch wiederholtes Einengen und Kristallisieren weitere Kristallfraktionen isolieren, total 3,7 g (64%) rohes VIII. Zur Analyse kristallisiert man aus Methanol/Äther: Smp. 188–190°. DC.: Rf = 0,45 (Bu/Ac/Aq; N, Cl).

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$	Ber. C 24,84	H 4,87	Br 55,11	N 9,66%
(290,03)	Gef. „ 25,40	„ 5,07	„ 54,86	„ 9,67%

3. DL-Pipecolinsäureamid (IX): Man löst 0,5 g (1,7 mMol) VIII in 5 ml Methanol/Wasser-Gemisch 1:1 (V/V), lässt über eine Säule von 2 ml (ca. 3 mMol  $\text{OH}^-$ ) Amberlite IRA 400 (20/50 mesh, OH-Form) fließen und wäscht mit Methanol/Wasser neutral. Die DC. von Proben des basischen Eluats, welche sofort angesäuert wurden, ergab einen Umsatz von ca. 60% nach 5 Min., ca. 90% nach 30 Min., ca. 100% nach 120 Min. Nach Stehen des Eluats über Nacht filtriert man erneut über Amberlite IRA 400 und dampft ein: 184 mg (85%), Smp. 138–142°, nach Umkristallisieren aus Benzol, Smp. 140–142° (Lit. [19]: 148–149°). Eine aus Benzol kristallisierte und Vakuum-sublimierte authentische Probe von IX hat denselben Smp., Misch-Smp. ohne Depression. Die IR.-Spektren waren identisch. DC.: Rf = 0,16 (Bu/Ac/Aq; N, Cl).

4. Cyclisierung von  $\alpha$ -Amino- $\epsilon$ -bromcapronamid-hydrobromid (VIII) durch Erhitzen: Man erhitzt 4,99 g (17 mMol) VIII 90 Min. auf 194–197°, wobei das gebildete HBr durch einen über die Oberfläche der Schmelze geleiteten Strom von trockenem Stickstoff entfernt wird. Nach 30 Min. ist die Umsetzung beendet (DC.-Prüfung). Das Gemisch ist dann um 0,83 g (60% des berechneten Wertes von 17 mMol = 1,38 g HBr) leichter geworden. Man verreibt 1,77 g der Masse mit 10 ml ges. Pottaschelösung, extrahiert viermal mit je 30 ml Essigester, trocknet mit fester Pottasche und dampft ein: 0,67 g braunes Öl. Destillation im Kugelrohr bei 120–140°/0,03 Torr liefert 0,186 g hellgelbes Öl. Man löst 0,148 g des Destillats in 2 ml Isopropanol und gibt 0,5 ml 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in Isopropanol zu. Der ölige Niederschlag ergibt aus Isopropanol/Äthanol (25:10) (V/V): 0,093 g Kristalle des Hydrogensulfats von X, Smp. 155–170°; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Essigester Smp. 173–175°. DC.: Rf = 0,18 (Hauptfleck), 0,08 (Chf/MeOH; N, Cl); Fleckenfarbe mit N: gelbrot. Zum Vergleich: I: Rf = 0,09; Fleckenfarbe mit N: gelbrot. IX: Rf = 0,08; Fleckenfarbe mit N: blau.

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (226,26)	Ber. C 31,86	H 6,24	N 12,39%	Gef. C 32,01	H 6,38	N 12,24%
----------------------------------------------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Eine Probe des Reaktionsgemisches wird hydrolysiert (6N HCl, 2 $\frac{1}{2}$  Std., 100°) und mittels DC. geprüft: XI: Rf = 0,16 (Hauptfleck), 0,10 (Nebenfleck). Zum Vergleich: Lysin: Rf = 0,10; Norleucin: Rf = 0,50; Pipecolinsäure: Rf = 0,28;  $\alpha$ -Amino- $\epsilon$ -hydroxy-capronsäure<sup>5</sup>): Rf = 0,29 (Pr/Amm.; N).

## B. BECKMANN-Umlagerung von $\alpha$ -Aminocyclohexanonoxim

5.  $\alpha$ -Aminocyclohexanonoxim-hydrochlorid (XII b) durch katalytische Hydrierung von Cyclohexan-1,2-dion-dioxim (XIII): Man hydriert 2,84 g (20 mMol) XIII in 20 ml 1N HCl in Gegenwart von 0,37 g 10-proz. Pd-Kohle bei Normaldruck und Raum-Temp. Nach 54 Std. sind 922 ml (96%) Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert, dampft ein und kristallisiert aus Methanol/Äther. Die erste Fraktion besteht hauptsächlich aus Ammoniumchlorid; die folgenden Fraktionen ergeben insgesamt 1,52 g (46%) rohes XII b, Smp. 221–225°. Nach Umkristallisieren aus Methanol: 1,42 g (42%), Smp. 226°. (Lit. [10]: Smp. 225°; [11]: Smp. 219°).

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$	Ber. C 43,77	H 7,96	Cl 21,53	N 17,02%
(164,64)	Gef. „ 43,86	„ 8,08	„ 21,67	„ 17,18%

5a.  $\alpha$ -Aminocyclohexanonoxim (XII a) aus XII b: Man löst 0,95 g (5,8 mMol) XII b in 5 ml Wasser, gibt 2,9 ml (5,8 mMol) 1,95N NaOH zu und dampft ein. Man extrahiert den trockenen Rückstand mit warmem Benzol, trocknet die Lösung mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft ein: 0,59 g (76%),

<sup>5</sup> Hydrolysat (6N HCl, 2 Std., 100°) von 5-(4-Hydroxybutyl)-hydantoin [6] [7].

Smp. 100–102°, nach Umkristallisieren aus Benzol Smp. 102–104°. (Lit. [11]: Smp. 103–104°). XIIa gibt mit wässriger Cu<sup>II</sup>-Acetat-Lösung einen violetten Komplex (vgl. [11]).

6.  $\alpha$ -Aminocyclohexanon-hydrochlorid (XIV) wurde nach BAUMGARTNER & PETERSEN [10] aus Cyclohexylamin hergestellt: Ausbeute 72%, Smp. 156–158°, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol Smp. 164–166° (Lit. [10]: Smp. 157–158°, Zers.).

7.  $\alpha$ -Aminocyclohexanonoxim (XIIa) aus XIV (vgl. [19]): Man löst 15,0 g (0,10 Mol) XIV und 8,4 g (0,12 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 16 ml Wasser, unterschichtet mit 60 ml Chloroform und lässt unter intensivem Rühren 19 g 50-proz. Natronlauge (0,24 Mol NaOH) langsam zutropfen. Hierbei hält man die Temperatur des Gemisches durch äussere Kühlung mit fliessendem Wasser auf 30–40°. Die zunächst entstehende Suspension von  $\alpha$ -Aminocyclohexanonoxim-hydrochlorid löst sich im Verlauf der Zugabe von NaOH wieder auf. Nach 1 Std. Rühren bei 40–50° kühlt man auf Raumtemperatur, trennt die Chloroform-Schicht ab, extrahiert die wässrige Schicht dreimal mit je 20 ml Chloroform, trocknet die vereinigten Chloroform-Extrakte mit Kaliumcarbonat und dampft ein: 11,1 g (87%), Smp. 96–98°, nach Umkristallisieren aus Benzol Smp. 102–104°. Eine Probe wurde mehrfach aus Benzol umkristallisiert und i. Vak. sublimiert (80–100°/0,03 Torr), Smp. 103,5–104,5°; gemäss Smp., Misch-Smp. und DC. identisch mit nach 5b hergestelltem XII.

8.  $\alpha$ -Aminocyclohexanonoxim-sulfat (XIIc): Man löst 2,86 g (22 mMol) XIIa in 50 ml Äthanol, gibt 50 ml einer 0,94 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 65-proz. Äthanol zu, dampft auf das halbe Volumen ein und verdünnt mit Äther, bis Kristallisation eintritt. Man kühlt auf 0°, filtriert und trocknet: 1,63 g. Durch Einengen der Mutterlauge und Zugabe von Äther erhält man weitere Kristallfraktionen, insgesamt 3,66 g (93%), Smp. 140°, Zers.

9. DL- $\alpha$ -Amino- $\epsilon$ -caprolactam (I) durch BECKMANN-Umlagerung von XIIc. – a) In 96-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: Man trägt 2,0 g (11,2 mMol) XIIc vorsichtig in kleinen Portionen in 4 ml 96-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ein und verrührt jeweils sorgfältig bis zur vollständigen Lösung. Durch gelegentliches Eintauchen des Gefässes in Eiswasser hält man die Innentemperatur auf 20–30°. Danach erwärmt man langsam unter intensivem Rühren auf 110°. Zur Kontrolle der Reaktion werden Proben des Gemisches jeweils mit NaOH neutralisiert, mit Natriumacetatlösung gepuffert und mittels Cu<sup>II</sup>-Acetat-Lösung auf XII geprüft. Nach ca. 10 Min. ist kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen. Man giesst auf 100 g Eis und lässt nach Abschmelzen über eine Säule von 110 ml (entspr. 0,2 Val) Amberlite IR 45 (freie Base, 20/50 mesh) fliessen, wäscht mit Wasser neutral und säuert das Eluat mit wenig konz. Salzsäure an. Nach Eindampfen und Trocknen über KOH i. Vak. erhält man 1,05 g rohes I-Hydrochlorid. Man löst in 10 ml Wasser, lässt über eine Säule von 20 ml (ca. 29 mVal) Amberlite IRA 400 (OH<sup>-</sup>-Form) fliessen, wäscht mit Wasser neutral und dampft ein: 0,25 g (18%) Öl. Man destilliert bei 80–100°/0,01 Torr: 0,19 g (13%), Smp. 52–54° (Lit. [1]: Smp. 71–72°). Nach erneuter Destillation Smp. 70–72°. Identisch mit authentischem I gemäss Smp., Misch-Smp. und DC.

b) In Oleum: Man löst 2,0 g (11,2 mMol) XIIc in 6,33 ml 100-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wie unter 9a beschrieben, gibt unter gutem Rühren und Kühlen 6 ml 66-proz. Oleum zu und erwärmt auf 110°. Nach 15 Min. ist kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar (Prüfung mit Cu<sup>II</sup>-Acetat). Man giesst auf 100 g Eis und entfernt die Schwefelsäure wie unter 9a beschrieben mittels 200 ml Amberlite IR 45 und 20 ml Amberlite IRA 400: 0,59 g (40%) rohes I; nach Destillation 0,50 g (34%), Smp. 60–65°. Nach nochmaliger Destillation identisch mit authentischem I gemäss Smp., Misch-Smp. und DC.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. BRENNER & H. R. RICKENBACHER, *Helv.* 41, 181 (1958).
- [2] R. J. WINEMAN, E.-P. T. HSU & C. E. ANAGNOSTOPOULOS, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 6233 (1958); W. C. FRANCIS, J. R. THORNTON, J. C. WERNER & T. R. HOPKINS, *ibid.* 80, 6238 (1958); C. M. BRENNER & M. A. STEVENS, U.S.-Patent 3107 239 vom 15. 10. 1963.
- [3] J. H. OTTENHEYM & J. W. GIELKENS, *Chemisch Weekblad* 63, 425 (1967).
- [4] *Chemische Industrie* 19, 846 (1967).
- [5] R. PAUL, *Bull. Soc. chim. France* [5] 1, 1397 (1934).
- [6] A. C. ROGERS, R. D. EMMICK, L. W. TYRAN, L. B. PHILLIPS, A. A. LEVINE & N. D. SCOTT, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 1837 (1949).
- [7] R. GAUDRY, *Canadian J. Research* 26 B, 387 (1948).

- [8] J. J. RITTER & P. P. MINIERI, J. Amer. chem. Soc. 70, 4045 (1948); L. W. HARTZEL & J. J. RITTER, *ibid.* 71, 4130 (1949); R. M. LUSSKIN & J. J. RITTER, *ibid.* 72, 5577 (1950).  
 [9] S. L. REID & D. B. SHARP, J. org. Chemistry 26, 2567 (1961).  
 [10] H. E. BAUMGARTEN & J. M. PETERSEN, J. Amer. chem. Soc. 82, 459 (1961).  
 [11] H. GNICHTEL, Chem. Ber. 99, 1179 (1966).  
 [12] H. P. FISCHER, Dissertation Basel 1960.  
 [13] H. P. FISCHER, C. A. GROB & E. RENK, Helv. 45, 2539 (1962).  
 [14] C. A. GROB, H. P. FISCHER, H. LINK & E. RENK, Helv. 46, 1190 (1963).  
 [15] L. G. DONARUMA & W. Z. HELDT, Organic Reactions 11, 1 (1960) und die darin zitierte Literatur.  
 [16] E. H. HUNTRESS & H. C. WALTER, J. Amer. chem. Soc. 70, 3702 (1948).  
 [17] E. SCHMIDT, Arch. Pharmaz. 236, 334 (1898); A. L. C. FURNÉ, *ibid.* 236, 243 (1898); H. RUMPEL, *ibid.* 237, 222 (1899).  
 [18] E. STAHL, «Dünnschicht-Chromatographic», Springer-Verlag, Heidelberg 1962.  
 [19] A. WEISS, S. FALLAB & H. ERLIENMEYER, Helv. 38, 263 (1955).

### 103. Synthese von *rac-threo*- $\alpha$ -(2,2-Dichloracetamido)- $\beta$ -hydroxy-*p*-nitrohydrozimtaldehyd<sup>1)</sup>

von G. Zanetti und K. Vogler

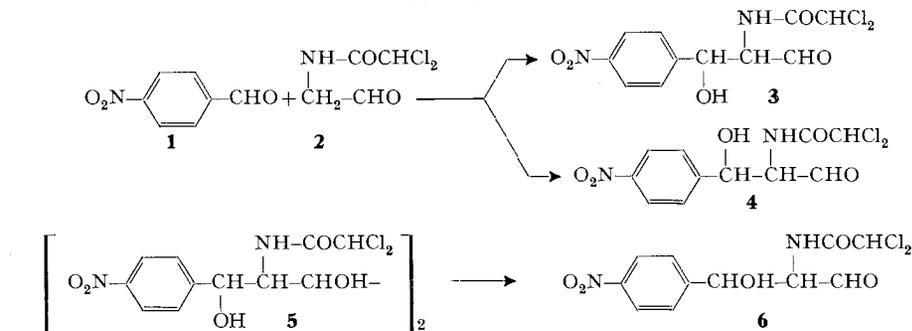
Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., A.G., Basel

(14. III. 69)

*Summary.* *rac-threo*- $\alpha$ -(2,2-Dichloracetamido)- $\beta$ -hydroxy-*p*-nitrohydrocinnamaldehyde (**3**) and *rac-erythro*- $\alpha$ -(2,2-dichloroacetamido)- $\beta$ -hydroxy-*p*-nitrohydrocinnamaldehyde (**4**) were synthesized starting from  $\alpha$ -acetamido-*p*-nitroacetophenone (**7**), and their structures were proved by reduction to *rac*-chloramphenicol (**19**) and *rac-erythro*-2-(2,2-dichloroacetamido)-1-(*p*-nitrophenyl)<sup>v</sup> 1,3-propanediol (**14**) respectively. **3** exhibited only low antibacterial activity compared to *rac*-chloramphenicol (**19**).

**Einleitung.** – Der *rac-threo*- $\alpha$ -(2,2-Dichloracetamido)- $\beta$ -hydroxy-*p*-nitrohydrozimtaldehyd (**3**) (vgl. Formelschema 1) ist in der Patentliteratur zweimal erwähnt, jedoch noch nie in sterisch einheitlicher Form erhalten worden.

Formelschema 1



<sup>1)</sup> Durch G. Z. vorgetragen an der Sommersammlung der Schweiz. Chem. Ges., Einsiedeln 28. 9. 68. Das Autorferat ist bereits veröffentlicht worden [1].