

Synthese des 2-Dichlormethyl-oxazolin-carbonsäureäthylesters-(4) aus Serinäthylester und Dichloracetimino-thioäthyläther.

(Über Oxazole und Oxazoline, 2. Mitteilung)¹.

Von

H. Bretschneider und G. Piekarski.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 1. Juli 1954.)

Versuche, das im Titel genannte Oxazolinderivat (V) analog der bei der Herstellung des 2-Dichlormethyl-oxazolins bewährten Reaktionsfolge aus N-Dichloracetamino-serinäthylester (II) durch aufeinanderfolgende Einwirkung von SOCl_2 und Alkali zu gewinnen, führten zu polymeren Produkten, die sich von einem α -[N-Dichloracetamino]-acrylsäureester ableiten dürften. — (V) wurde schließlich aus Serinäthylester und dem neuen Dichloracetimino-thiomethyläther in streng anhydriem Medium gewonnen. Die Wasserfreiheit des Reaktionssystems bei der Herstellung von (V) ist unerlässlich, weil (V) eine außerordentlich leichte Hydrolyse unter Bildung von (II) erfährt.

Für eine in einer vorangehenden Arbeit¹ genannte Fragestellung sollte obiger Oxazolincarbonester synthetisiert werden. Zuerst wurde durch Einwirkung von Dichloracetylchlorid auf Serinäthylester (I) der unbekannte N-Dichloracetyl-serinäthylester (II) gewonnen (Versuch 1). Die bei der Gewinnung des 2-Dichlormethyl-oxazolins¹ bewährte Reaktionsfolge der Überführung in das β -Chlororderivat, gefolgt von kurzer Alkaliwirkung, führte jedoch hier zweifellos zur Bildung des nicht näher untersuchten, alsbald polymerisierenden α -[N-Dichloracetamino]-acrylsäureesters (Versuch 2).

¹ H. Bretschneider, G. Piekarski und K. Biemann, Mh. Chem. 85, 882 (1954).

Fußend auf Arbeiten von *Barber*², wurde von *Elliot*³ eine unter sehr gelinden Bedingungen verlaufende Synthese von 2-Phenyloxazolin-carbonsäureestern-(4) entwickelt, wobei im zweiphasigen Äther-Wasser-System Serinesterhydrochlorid und Benziminoäther bei 20° unter Alkohol- und Ammonchloridabspaltung umgesetzt werden. Weil der für unsere Zwecke nötige Dichloracetiminoäther nicht in der Literatur beschrieben war und nach den Angaben *Steinkopfs*^{4,5} überhaupt nicht erhältlich ist, suchten wir den ebenfalls unbekanntenen Dichloracetimino-thioäthyläther (IV) zu gewinnen, von welchem auf Grund anderer Arbeiten⁶ dieses Autors eine größere Stabilität zu erwarten war. (Nach Abschluß dieser Arbeit erfuhren wir durch freundliche Privatmitteilung der Herren Prof. *Spiegelberg* und Dr. *Kirchensteiner*, Basel, daß diese den Dichloracetiminoäther, entgegen den Angaben *Steinkopfs*, darzustellen imstande waren.)

Wir erhielten das Hydrochlorid des Dichloracetimino-thioäthyläthers (IV) in nahezu quantitativer Ausbeute durch Reaktion von Dichloracetonitril (III) (Versuch 3)^{4,7} mit Äthylmercaptan und trockenem HCl-Gas (Versuch 4). Das prachtvoll kristallisierende Salz ist leider nicht gut lagerfähig und spaltet HCl und Äthylmercaptan ab. Frisch bereitete Hydrochloridpräparate können durch Umsatz mit ammoniakgesättigtem Chloroform aber in die bei 0,5 Torr und 32 bis 36° Badtemperatur siedende, ölige Base verwandelt werden, aus welcher wieder das Chlorhydrat regenerierbar ist (Versuch 4a). Trotzdem die Base selbst noch unbeständiger als das Hydrochlorid ist und sich in wenigen Stunden unter Mercaptanentwicklung zu braunen Harzen zu zersetzen begann, eignete sie sich doch überraschend gut zur Synthese von (V).

Äquimolare Mengen der frischen Dichloracetimino-thioätherbase und des freien Serinäthylesters (Versuch 5) in trockenem Chloroform auf 45° (Bad) erhitzt, reagierten unter Äthylmercaptan- und Ammoniakabspaltung in 90%iger Rohausbeute zum öligen Oxazolin (V), welches, durch Destillation gereinigt, völlig korrekte Analysenwerte ergab. Daß nicht der oben kurz erwähnte, strukturisomere, ebenfalls ölige α -[N-Dichloracetamino]-acrylester gebildet worden war, wurde durch die Stabilität der Verbindung gegen bikarbonat-alkalisches Permanganat erwiesen (gleiches Verhalten wie 2-Phenyloxazolin). Ein mit ätherischer Pikrinsäure erhaltenes Pikrat zeigte solche Instabilität, daß von einer

² *Barber* et alii, CPS 66 (24. Mai 1944), „The Chemistry of Penicillin“, S. 703. Princeton University Press. 1949.

³ *D. F. Elliot*, J. Chem. Soc. London 1949, 589.

⁴ *W. Steinkopf*, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 1643 (1907).

⁵ *W. Steinkopf* und *W. Mallinowski*, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 2898 (1911).

⁶ *W. Steinkopf* und *S. Müller*, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1930 (1923).

⁷ *W. Steinkopf*, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 2541 (1908).

Analyse Abstand genommen wurde. Dieser Befund dürfte mit der sehr großen Empfindlichkeit des Oxazolins an sich gegen Hydrolyse zusammenhängen, welche die des von uns beschriebenen Dichlormethyl-oxazolins¹ noch übertrifft. So verwandelt sich (V) schon bei 12stünd. Lagern an Luft in ein kristalldurchsetztes Öl; die Kristalle erwiesen sich als der oben beschriebene N-Dichloracetyl-serinester (II) (Versuch 6).

Es sei darauf hingewiesen, daß diese Öffnung des Oxazolinringes durch reine Hydrolyse (A) (= N-Acylderivatbildung) bzw. durch Hydrolyse unter gleichzeitiger Salzbildung (B) (= O-Acylderivatbildung) bei dem von uns beschriebenen 2-Dichlormethyl-oxazolin¹ und dem 2-Dichlormethyl-oxazolin-carbonester unter wesentlich milderem Bedingungen verläuft als bei bisher beschriebenen, vergleichbaren Oxazolintypen (vgl. Formelübersicht VI bis VIII). So braucht 5-Methyl-2-phenyl-oxazolin-carbonsäure-4 (VI) ($X = CH_3$, $Y = COOH$, $Z = C_6H_5$) 5 n NaOH zum Übergang in (VII)³, 5-Methyl-2-methyl-oxazolin-carbonester-4-hydrochlorid (VI) ($X = Z = CH_3$, $Y = CO_2C_2H_5$) natriumbicarbonat-alkalische Reaktion, um in (VII)⁸ übergeführt zu werden. 2-Dichlormethyl-oxazolin ($X = Y = H$, $Z = CHCl_2$) sowie 2-Dichlormethyl-oxazolin-carbonsäureester ($X = H$, $Y = CO_2C_2H_5$, $Z = CHCl_2$) erleiden jedoch durch die Luftfeuchtigkeit bereits die analoge Spaltung. Bezüglich der zweiten Spaltrichtung unter Salzbildung ist zu sagen, daß sie bei der *Pikrat*darstellung von 2-Phenyl-oxazolin-carbonsäureestern-(4)³ (VI) ($X = H$, $Y = CO_2C_2H_5$, $Z = C_6H_5$) noch nicht erfolgt (N-Werte stimmen für Oxazolin) und erst beim Hydrochlorid des 2,5-Dimethyl-oxazolin-carbonsäureesters⁸ beim Lagern an Luft beobachtet wird (Übergang in VIII). Bei der versuchten Darstellung des Dichlormethyl-oxazolin-pikrats erfolgt jedoch schon Hydrolyse zu (VIII)¹ ($X = Y = H$, $Z = CHCl_2$). Das Pikrat des Oxazolinesters (V) erwies sich für eine nähere Untersuchung zu labil, als daß sein wahrscheinlich erfolgender Übergang in (VIII) (hier $X = H$, $Y = CO_2C_2H_5$, $Z = CHCl_2$) sicher bewiesen hätte werden können.

Weil durch die vorhergehende Arbeit¹ sichergestellt wurde, daß 4-Nitrobenzaldehyd mit größter Leichtigkeit ohne jedwedes Kondensationsmittel in die *Methin*gruppe des 2-Dichlormethyl-oxazolins kondensiert, erschien die Aussicht für eine ursprünglich geplante¹ Lenkung der Kondensation in Stelle 4 des Oxazolin-carbonsäureesters (V) so gering, daß von diesen Versuchen Abstand genommen wurde.

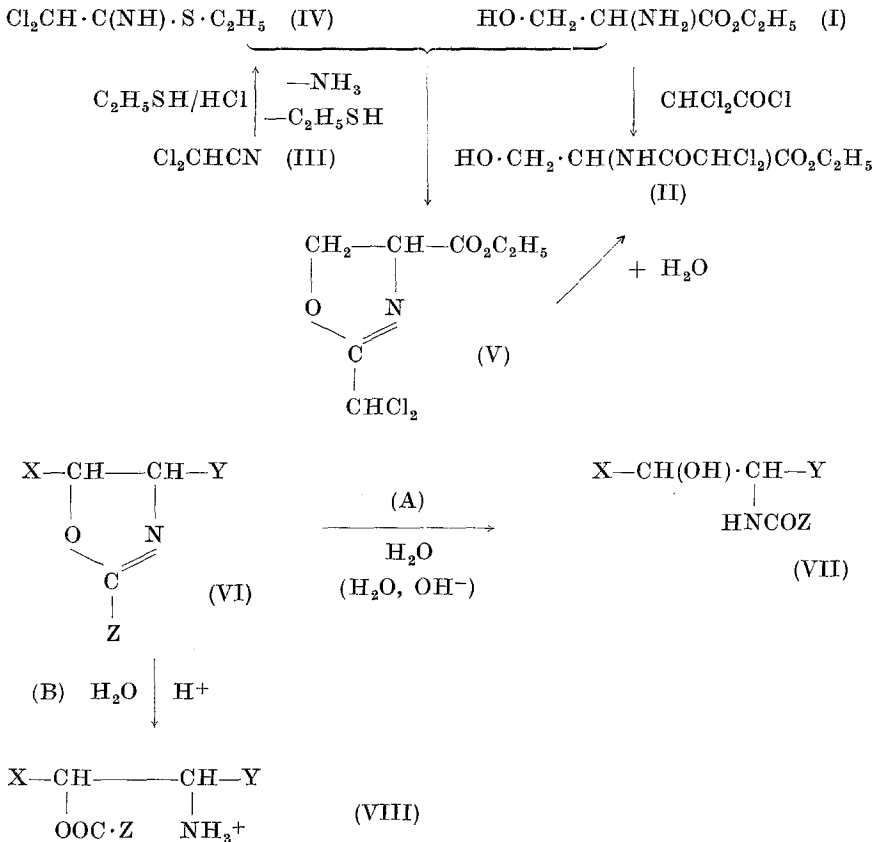
Experimenteller Teil.

(Versuche: G. Piekarski.)

Versuch 1: N-Dichloracetyl-serinäthylester (II). Zu einer Lösung von 1,24 g Serinäthylester-HCl (I Äquiv.) in 4,5 ccm dest. Dichloressigsäure

⁸ K. Pfister und C. A. Robinson, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1101 (1949).

Formelübersicht.



wurden unter Umschütteln während 1 Std. tropfenweise 1,60 g (1,5 Äquiv.) Dichloracetylchlorid, in wenig Dichloressigsäure gelöst, und portionsweise 3,34 g (3 Äquiv.) dichloressigsäures Natrium zugegeben; die entstandene weiße Emulsion wurde nun während 3/4 Stdn. in einem Bad von 50 bis 55° unter öfterem Umschütteln erwärmt. Nach weiterem 3stünd. Stehen bei Zimmertemp. wurde das Gemisch in kleinen Anteilen zu einer gesättigten KHCO₃-Lösung gegeben (Endreaktion bicarbonat-alkalisch). Die Ätherextraktion ergab 1,424 g Rohprodukt vom Schmp. 69 bis 74° (79% bezogen auf N-Dichloracetyl-serinester). Umkristallisation aus Äther-Petroläther ergab 1,18 g = 65% d. Th. vom Schmp. 70 bis 75°. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Äther und Chloroform, schwer löslich in Wasser und unlöslich in Petroläther. (Aus den Mutterlaugen wurden 60 mg eines Öls gewonnen, welches bei 0,5 Torr im Vak. bei 100 bis 115° destillierbar war; vermutlich O,N-Dichloracetyl-serinester.) Zur Analyse wurde noch 2mal wie oben umkristallisiert und der konstante Schmp. 76° erreicht.

C₇H₁₁O₄NCl₂ (244,0). Ber. C 34,43, H 4,54, N 5,74, Cl 29,06.
 Gef. C 34,38, H 4,54, N 5,87, Cl 29,25.

Versuch 2: Einwirkung von SOCl_2 auf N-Dichloracetyl-serinester (II) in der Hitze, gefolgt von Alkalibehandlung. 410 mg (II) vom Schmp. 69 bis 75° wurden in 3 bis 4 Anteilen bei Zimmertemp. zu 3 ccm destilliertem SOCl_2 gegeben. Auflösung der Substanz und Gasentwicklung beobachtbar. Nach 2stünd. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad, wobei sich die Lösung etwas gelb färbte, wurde das SOCl_2 im Vak. abgesaugt. Nach 2maliger Aufnahme in absol. Äther (Lösung) und Wiederherstellung des Vakuumeindampfrestes resultierten 466 mg von noch heftig nach SOCl_2 riechendem, kristallinem Rückstand. Zur Befreiung von S-haltigen Verunreinigungen wurde wiederum in Äther aufgenommen und 25 Min. mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung geschüttelt. (Gelbfärbung beider Schichten.) Nach dem gründlichen Ausäthern der Na_2CO_3 -Lösung (3mal mit je 30 ccm Äther) und nach Trocknung des Äthers wurde der Eindampfrest im Vak. hergestellt, 390 mg = 88% d. Th., bezogen auf α -Dichloracetamino- β -chlor-propionsäureester. Das Produkt war noch sehr unrein (Schmp. 35 bis 80°). Zirka 380 mg wurden nun mit 0,5 ccm 5 n NaOH und 0,4 ccm Äthanol versetzt. Unter beträchtlicher Wärmetönung und leichter Rotfärbung trat Reaktion ein, so daß kurz gekühlt werden mußte. Die Substanz löste sich dabei fast völlig auf. Das Gemisch wurde nun unter Umschütteln kurz auf 40° zur völligen Lösung erwärmt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz noch zirka 15 Min. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Nach Zugabe von 20 ccm Wasser fiel ein Öl aus, welches nach Sättigung der Lösung mit K_2CO_3 ausgeäthert wurde (200 mg). Die Vakuumdestillation (0,25 Torr) ergab als Hauptfraktion ein bei 50 bis 60° (Badtemp.) übergehendes, farbloses und bewegliches Öl (100 mg), während ein beträchtlicher Rückstand verblieb. Die qualitative Analyse des Öles zeigte die Anwesenheit von N und Cl, Abwesenheit von S und Vorliegen eines Olefins. (Sofortige Entfärbung von sodaalkal. KMnO_4 und von $\text{Br}_2/\text{CHCl}_3$.) Die neutral reagierende Verbindung ergab kein Pikrat in absol. äther. Lösung. Das Öl wurde im Verlaufe von 36 Stdn. merklich viskoser und war nach 4 Tagen im verschlossenen Gefäß zu einer zähen Masse polymerisiert.

Versuch 3: Dichloracetonitril (III)⁹. 30 g Dichloracetamid (1 Äquiv.) (Rohprodukt, Schmp. 90 bis 98°) wurden mit 33,8 g Phosphorpentoxyd (1 Äquiv.) in einem Destillationskolben (absteigender Kühler) innig vermischt und möglichst rasch auf 270° (Metallbadtemp.) erhitzt. Das Dichloracetonitril begann sofort nach dem Erhitzen aus dem Reaktionsgemisch abzudestillieren (Sdp. 113 bis 114°). Nach einer Erhitzungsperiode von 8 Min. bei Badtemp. 270° wurde die Destillationsgeschwindigkeit merklich langsamer. Es wurde nun im Laufe von 6 Min. der Druck auf 20 Torr vermindert. Die letzten Druckverminderungen ergaben fast kein Destillat mehr. Gesamtdauer des Erhitzens 15 bis 20 Min.; 22,9 g Destillat, keine Sublimation, lediglich geringe HCl-Entwicklung. Das Rohprodukt wurde nun bei 195 Torr (Badtemp. 170°) durch Vakuumdestillation gereinigt, Sdp. 75° (geringer Rückstand an Dichloracetamid). Ausbeute 20,5 g = 80% d. T. ($n_D^{21,5^\circ} = 1,4412$).

Versuch 4: Dichloracetimino-thioäthyläther · HCl (IV). In einem Bombenrohr, welches von außen durch eine Kältemischung gut gekühlt war, wurden 21,3 g (1 Äquiv.) frisch destilliertes Dichloracetonitril in 71,5 ccm Äthylmercaptan (5 Äquiv.) gelöst und ein langsamer Strom von gut gekühltem und getrocknetem HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Dann wurde das

⁹ Bei Darstellung nach ^{4, 7} wurden höchstens 36% (III) erhalten!

Rohr zugeschmolzen und die Lösung in der Kältemischung sich selbst überlassen. Nach zirka 1 Std. begann die Kristallabscheidung, die nach 30stünd. Stehen beendet schien. Die Kristalle wurden nun auf einer Nutsche mit Petroläther und absol. Äther gewaschen, dann im Vakuumexsikkator während 5 Stdn. getrocknet; 38 g = 93% d. Th., Schmp. 125 bis 135° (u. Zers.), je nach Art des Erhitzens, Sublimation ab 65° (in der Schmelze sind Ammonchloridkristalle vorhanden). Das Salz zersetzt sich beim Aufbewahren im Vakuumexsikkator oder in verschlossenen Gefäßen langsam unter Äthylmercaptan- (Geruch, ammoniak. Nitroprussidpapier) und HCl-Abspaltung (Kongopapier-Blaufärbung im Gasraum¹⁰). Als Verunreinigung länger gestandener Präparate wurden dann bis zu 50% an Dichloracetamid (durch Mischprobe identifiziert) und außerdem ölige Bestandteile gefunden, welche dann jeweils durch Waschen mit absol. Äther oder durch Abpressen auf Filterpapier entfernt werden mußten. Eine geeignete Umkristallisationsmethode des Thioimidoäthersalzes konnte nicht gefunden werden. Auch die Vakuumsublimation scheint keine Reinigungsmöglichkeit zu bieten.

Mit Wasser zersetzt sich das Salz sofort, offenbar unter Bildung von NH_4Cl (NH_4^+ in der wäßr. Lösung nachweisbar) und eines Öles, welches mit Äther ausschüttelbar ist, doch nicht näher untersucht wurde. Ebenso tritt Zersetzung mit absol. Methanol ein, worin es sich sofort löst; sehr intensiver Mercaptangeruch ist dabei festzustellen; bei Zugabe von Äther fällt NH_4Cl aus.

Quantitative Schwefelbestimmung: 367 mg obigen Chlorhydrats wurden mit $\text{KNO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$ unter Zusatz einer Spur Na_2O_2 aufgeschlossen. Der Schwefel wurde als Bariumsulfat ausgefällt und gewogen.

$\text{C}_4\text{H}_8\text{NSCl}_3$ (208,50). Ber. S 15,37. Gef. S 14,45.

Versuch 4a: Dichloracetimino-thioäthyläther (Base) (IV). Zu einer Suspension von 0,782 g Dichloracetimino-thioäthylätherhydrochlorid in 6 ccm absol. Chloroform wurde tropfenweise unter Eiskühlung und Umschütteln mit NH_3 gesättigtes Chloroform (P_2O_5 destilliert) in geringem Überschuß zugegeben (eben alkalische Reaktion des Chloroforms!). Darauf wurde die Mischung unter gelegentlichem Umschütteln 15 Min. im Eisbad stehengelassen, vom ausgefallenen NH_4Cl abfiltriert, gut mit Chloroform nachgewaschen und das Lösungsmittel dann bei Zimmertemp. im Vak. entfernt. Die Auswaagen des NH_4Cl und des öligen freien Thioiminoäthers waren nahezu quantitativ. Letzterer wurde anschließend bei 0,5 Torr rasch aus dem Kugelrohr destilliert. Bis auf einen geringen Rückstand ging das Öl bei 32 bis 36° (Badtemp.) über; 0,535 g farbloses, würzig riechendes Öl, entsprechend 83% d. Th. Die qualitative Analyse zeigte S, N, Cl an.

Der freie Thioimidoäther beginnt sich beim Stehen (besonders vor der Destillation) auch unter N_2 oder in verschlossenen Gefäßen nach wenigen Stunden zu zersetzen, wobei sich Äthylmercaptan und wasserlösliche, bräunliche Harze bilden. Wird zur Darstellung der Base (IV) länger gelagertes Hydrochlorid eingesetzt, so wird neben Sublimation von Dichloracetamid auch ein beträchtlicher Rückstand an diesem Produkt im Kugelrohr festgestellt und die Ausbeute sinkt bis zu 40% ab. Wurde versucht, mit gesättigtem $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ bei 0° die Base aus dem Chlorhydrat in Freiheit zu setzen, so ergab die Aufarbeitung (Ätherauszug) ein nur unter beträchtlichen Verlusten zu destillierendes Öl, Ausbeute nur zirka 45%.

¹⁰ Ob die Lagerfähigkeit in trockener, kühler HCl-Atmosphäre (H_2SO_4 -Exsikkator + NaCl) sich verbessern ließe, wurde noch nicht entschieden.

Rücküberführung von (IV)-Base in das Hydrochlorid: 763 mg frisch destillierter Thioiminoäther wurden mit 4 cm absol. Äther versetzt und dann unter Eiskühlung mit eisgekühlter äther. HCl tropfenweise im Überschuß das Hydrochlorid gefällt. Nach kurzem Stehen in Eis unter Feuchtigkeitsabschluß wurde abfiltriert, mit absol. Äther gewaschen und getrocknet, 780 mg = 85% d. Th., Schmp. 123 bis 135° (u. Zers.), Sublimation ab 70°, ident mit Hydrochlorid aus Versuch 4.

Versuch 5: Freier Serinäthylester (I). (I) wurde besser als nach Literaturangaben¹¹ wie folgt (Methode Hillmann¹²) gewonnen: In einem Rundkolben wurden 2,5 g gepulvertes Serinäthylester-hydrochlorid³ vom Schmp. 98 bis 102° in 20 cm trockenem Chloroform suspendiert. Unter Eiskühlung wurde nun langsam getrocknetes NH₃-Gas eingeleitet, wobei öfters umgeschüttelt wurde. Allmählich entstand eine milchige Suspension von NH₄Cl, welche sich bei weiterem Einleiten zusammenballte. Nachdem das NH₄Cl im Kolben noch mit einem Glasstab zerkleinert worden war, wurde so lange weiter eingeleitet, bis im Kolben ein intensiver Geruch nach NH₃ festzustellen war. (Dauer des Einleitens zirka 25 Min.) Nachdem das Ganze unter gelegentlichem Umschütteln und unter Eiskühlung 1/2 Std. stehengelassen worden war, wurde vom NH₄Cl abgesaugt und gut mit trockenem Chloroform ausgewaschen. (Manchmal fällt das NH₄Cl in sehr schwer filtrierbarem, feinkristallinem Zustand an; auf sorgfältigstes Auswaschen ist dann zur Vermeidung von Verlusten besonderer Wert zu legen.)

Abdampfen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum (nicht über 20°, Eisverdampfung), hinterließ im Kolben einen alkalisch reagierenden Sirup, welcher ein konstantes Gewicht von 1,87 g entsprechend 95% d. Th. zeigte. Zur Vermeidung eventueller Diketopiperazinbildung wurde der Sirup sofort in wenig trockenem Chloroform gelöst. Die Weiterverarbeitung des Serinäthylesters muß alsbald erfolgen, da auch die Chloroformlösung sich nach mehreren Stunden unter Abscheidung bräunlicher Produkte zu zersetzen beginnt. (Wurde der Versuch mit vorher vorbereitetem CHCl₃/NH₃ durchgeführt, so waren die Ausbeuten wesentlich schlechter, nur bis 50%.)

Versuch 6: 2-Dichlormethyl-oxazolin-carbonsäureäthylester-(4) (V). In einem Rundkolben wurden äquivalente Mengen an frisch destilliertem Dichloracetimido-thioäthyläther (IV), 3,06 g, und frisch dargestelltem Serinäthylester (I) 2,34 g, in 25 cm trockenem Chloroform (Natriumsulfat, dest. über P₂O₅) gelöst. Dieses Chloroformvolumen wurde während der nachfolgenden Erwärmungsperiode konstant gehalten. Bei Zimmertemp. war keine NH₃- und nur wenig Mercaptanentwicklung festzustellen (Lackmus- bzw. ammoniakal. Nitroprussidpapier). Die Lösung wurde nun in einem Wasserbad von 45° unter Rückfluß und unter Durchleiten von gut getrocknetem N₂ erwärmt. Bei 30° war schon deutliche Mercaptanabspaltung, aber noch keine NH₃-Bildung nachweisbar, die erst bei 40° einsetzte. Der NH₃-Gehalt im Gasstrom wurde azidimetrisch bestimmt, während das Mercaptan in einer nachfolgenden Waschflasche durch KOH neutralisiert wurde. Nach 1stünd. Erwärmen auf 40° war starke Trübung der Lösung und leichte Braunfärbung zu bemerken, die sich nach insgesamt 2 Stdn. stark vertiefte. Nach 7 1/2 Stdn. war eine beginnende Harzabscheidung beobachtbar, während die Mercaptan- und NH₃-Entwicklung noch stark positiv waren. Da nach insgesamt 16 Stdn.

¹¹ E. Fischer und U. Suzuki, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 4193 (1905).

¹² B. Hillmann, Z. Naturforsch. **1**, 682 (1946).

nur mehr wenig C_2H_5SH und kein NH_3 mehr nachweisbar war, wurde die Reaktion als beendet angesehen. (Ein Versuch, durch Erhöhung der Reaktionstemp. die Versuchsdauer abzukürzen, ergab eine sehr starke Verschlechterung der Ausbeute.) Das Chloroform wurde nun im Vakuum (20°) entfernt, der braune ölige Rückstand mit absol. Äther verrieben und von unlöslichen Harzen (518 mg) filtriert. Der Äthereindampfrest 3,735 g (rötlich gefärbtes Öl von aromatischem Geruch), wurde nun in 40 ccm absol. Äthanol gelöst, 300 mg Kohle zugesetzt, auf 50° kurz erwärmt und dann 20 Min. geschüttelt. Nach Filtration, Nachwaschen mit absol. Alkohol und Herstellen des Eindampfrestes bei 30° Bad im Vak. (Eisverdampfung) resultierte ein orange gefärbtes Öl [3,58 g, 90% des Gewichtes an Oxazolinester (V)]. Zur Reinigung wurde in absol. Äther gelöst, von 23 mg ungelösten Harzen filtriert und der Eindampfrest, 3,557 g, bei 0,008 Torr im Kugelrohr der fraktionierten Destillation unterworfen. Nach Abtrennung eines Vorlaufes (20 mg bei 50 bis 60° Badtemp.) wurden 2,684 g (68% d. Th.) farbloses Öl, bei 60 bis 85° Badtemp. erhalten, während 612 mg Harze im Rückstand blieben.

Bei einem vorhergehenden Versuch, bei welchem das Destillationsgut kürzerer Erwärmung ausgesetzt worden war, wurden noch bessere Ausbeuten erhalten. Offenbar ist zu lange Hitzeeinwirkung auch im Hochvak. auf das Rohöl zu vermeiden, da sich auch der Kugelrohrinhalt während der Erhitzungsperiode laufend dunkler färbte.

Zur Analyse wurde wenig Öl noch einmal destilliert, Sdp. $0,008$ 67 bis 69° , n_D^{20} : 1,4890.

$C_7H_9O_3NCl_2$ (226,06). Ber. C 37,19, H 4,01, N 6,19, Cl 31,37.

Gef. C 37,18, H 3,99, N 6,45, Cl 31,64.

Die qualitative Untersuchung ergab Schwefelfreiheit von Anwesenheit von N, Cl, sodaalkal. $KMnO_4$ und $Br_2/CHCl_3$ zeigten keine Doppelbindung. Zur Identifizierung des Serinskeletts wurde wenig Oxazolinester (V) mit 5 n NaOH in der Hitze (zirka 50°) verseift (Lösung), dann mit konz. HCl stark sauer gemacht und 4 Min. gekocht. Nach dem Herstellen des Trockenrestes wurde mit Alkohol-Wasser 3:1 aufgenommen, filtriert und mit 10% NH_3 eben alkalisch gemacht, wobei sich geringe Kristallabscheidung beobachten ließ. Eine Probe der Lösung mit den Kristallen gab beim Erwärmen mit Ninhydrin den für α -Aminosäuren charakteristischen tiefblauen Farbton.

Die Estergruppe wurde nach Feigl¹³ unter Zusatz von 2 Tropfen Äthanol nachgewiesen; doch gibt das 2-Phenylloxazolin als Amid ebenfalls eine positive Esterreaktion.

Zur Darstellung des sehr labilen Pikrats wurden 213 mg Öl mit 300 mg Pikrinsäure (1,5 Äquiv.) in absol. Äther gelöst (intensive Gelbfärbung!) und dann mit getrocknetem, destilliertem Petroläther (30 bis 50°) bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach dem Stehen im Eisschrank während einiger Stunden wurden glashelle, gelbe Kriställchen filtriert (Waschen mit absol. Äther-Petroläther 1:1), 443 mg, vom Schmp. 71 bis 88° (u. Zers.); das Pikrat war in Äther mittelmäßig, in Alkohol leicht, in Wasser mäßig, in $CHCl_3$ schwer und in Petroläther unlöslich. An der Luft *verwittert* es schnell, außerdem werden ölige Harze beobachtet. Umkristallisation aus

¹³ F. Feigl und Mitarbeiter, Mikrochem. 15, 12 (1934). — Vgl. auch F. Feigl, Qualitative Analysis by Spot Tests, 3. Aufl. 1947.

Äther-Petroläther oder aus Alkohol- CHCl_3 -Petroläther führten nur im letzteren Falle zu geringer Verbesserung des Schmp. (74 bis 88°).

Eine *Kristallisation* des Esters (V) konnte auch bei -20° nicht erzielt werden.

Zur Hydrolyseempfindlichkeit des 2-Dichlormethyl-oxazolin-carbonsäure-esters (V). Der frisch destillierte Oxazolinester färbt sich beim Aufbewahren im Verlaufe von 2 bis 3 Tagen dunkel und wird trübe. Während im verschlossenen Gefäß erst nach 3 bis 4 Tagen lange Kristallnadeln zu beobachten sind, wird der Ester beim Stehen in offenen Gefäßen innerhalb von 12 Stdn. zu zirka 50% kristallin; diese Kristalle erweisen sich nach dem Abpressen auf Filterpapier und Auswaschen mit Petroläther als *N-Dichloracetyl-serin-äthylester (II)*. Schmp. 73 bis 76°, Mischprobe mit nach Versuch 1 dargestelltem Ester 71 bis 76°. Am besten wird der Oxazolinester (V) im Hochvak. aufbewahrt.