

Untersuchungen über α -Amino-N-carbonsäureanhydride. VII¹. Über die Umsetzung mit Grignardschen Verbindungen.

Von

F. Wessely, H. Pawloy und W. Rizzi².

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 24. November 1954.)

Es wird die Einwirkung von *Grignardschen* Verbindungen auf zwei Typen von α -Amino-N-carbonsäureanhydriden II und III untersucht, die dabei einen charakteristischen Unterschied zeigen. Aus II wird CO₂ abgespalten und man erhält die dem N-Phenylglycin entsprechenden Aminoketone bzw. tertiäre Aminoalkohole. III spaltet meist nicht CO₂ ab; als Reaktionsprodukte entstehen N-acylierte Aminoketone bzw. N-acylierte tertiäre Aminoalkohole. Bei N-Carbäthoxyderivaten von α -Aminosäureestern tritt mit *Grignardschem* Reagens die Carbäthoxygruppe nicht in Reaktion.

Die Chemie der α -Amino-N-carbonsäureanhydride I (NCA) ist besonders in Hinblick auf ihre Bedeutung für die Darstellung von höhermolekularen Peptiden Gegenstand zahlreicher älterer und neuerer Untersuchungen gewesen³. Ihre Verwendung als Ausgangsmaterial für andere Umsetzungen beschränkt sich auf einige wenige Fälle. So wurde ihre Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid⁴ und ihre Verwendbarkeit für Synthesen nach *Friedel-Crafts*⁵ untersucht.

In dieser Arbeit berichten wir über die Einwirkung von *Grignardschen* Verbindungen auf zwei Vertreter dieser Körperklasse; auf das

¹ VI. Mitt.: F. Wessely, K. Riedl und H. Tuppy, Mh. Chem. 81, 861 (1950).

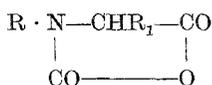
² W. Rizzi, Dissertation Universität Wien (Feber 1945). H. Pawloy, Dissertation Universität Wien (Mai 1954).

³ Zusammenfassung: E. Katchalski, Poly- α -amino acids, Advances in Protein Chemistry VI.

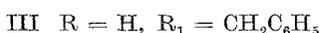
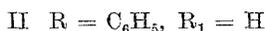
⁴ F. Wessely und W. Swoboda, Mh. Chem. 82, 621 (1951).

⁵ F. S. Statham, J. Chem. Soc. London 1951, 213.

N-Phenylglycin-N-carbonsäureanhydrid II und das β -Phenyl- α -alanin-N-carbonsäureanhydrid III.



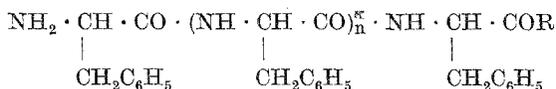
I



Die Art der bei dieser Reaktion zu erhaltenden Produkte war von Anfang an nicht vorauszusehen, da ja eine der beiden additionsfähigen CO-Gruppen wegen ihrer Bindung an den Stickstoff ein von der anderen normalen CO-Gruppe unterschiedliches Verhalten erwarten ließ. Sonst erhält man ja aus Säureanhydriden meistens tertiäre Alkohole und nur sehr selten bei Verwendung einer kleineren Menge von *Grignard*-Reagens Ketone.

Wir haben die oben erwähnten Verbindungen II und III gewählt, da sie Vertreter der zwei Typen von N-Carbonsäureanhydriden darstellen, die sich durch ihr reaktives Verhalten charakteristisch unterscheiden:

1. II gibt mit den Zersetzungsreagenzien (H₂O, Alkohol, Amine) neben CO₂ die monomolekularen Aminosäureverbindungen vom Typ C₆H₅ · NH · CH₂ · COR, III hingegen Peptidderivate vom Typ



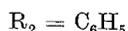
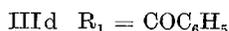
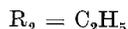
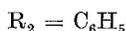
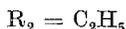
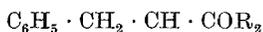
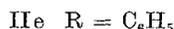
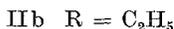
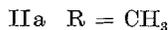
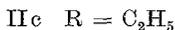
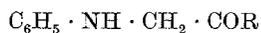
Dabei ist R = OH, NHR, OR.

2. II wird durch wasserfreies Pyridin zum Unterschied von III nicht zersetzt.

Auch bei der Reaktion mit *Grignardschen* Verbindungen fanden wir einen charakteristischen Unterschied im reaktiven Verhalten, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, und der im Prinzip darin besteht, daß II dabei nicht mit der am N gebundenen CO-Gruppe reagiert; diese wird vielmehr als CO₂ abgespalten. Bei III tritt meistens auch die am Stickstoff gebundene CO-Gruppe in Reaktion.

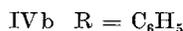
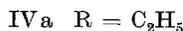
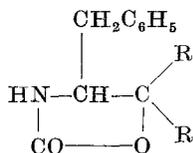
Tabelle 1.

NCA	<i>Grignardsches</i> Reagens	Reaktionsprodukte
II	CH ₃ MgJ	IIa
	C ₂ H ₅ MgJ	IIb, IIc
	C ₆ H ₅ MgBr	II d, II e, (C ₆ H ₅) ₃ COH
III	C ₂ H ₅ MgJ	III a, III b
	C ₆ H ₅ MgBr	III c, III d



Die Konstitutionsaufklärung der aus *II* entstandenen Reaktionsprodukte machte keine weiteren Schwierigkeiten. Ihre Löslichkeit in verdünnten Säuren zeigte zusammen mit den analytischen Resultaten, die nur den Gehalt von einem Sauerstoffatom zeigten, daß nur die normale CO-Gruppe reagiert haben konnte, die am Stickstoff gebundene aber im Laufe der Reaktion als CO_2 abgespalten worden sein mußte. Eine Bestätigung fanden wir auch bei der Umsetzung mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, bei der wir Triphenylcarbinol als Nebenprodukt gewannen. Die Reaktionsprodukte konnten dann leicht durch Vergleich mit auf einwandfreiem Wege dargestellten Vergleichspräparaten in ihrer Konstitution sichergestellt werden.

Die aus *III* erhaltenen Stoffe ergaben bei der Analyse alle — bis auf ein Umsetzungsprodukt mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgJ}$ — einen Gehalt von zwei Sauerstoffatomen, sie waren in Alkali und in Säuren unlöslich, es mußte also die am Stickstoff gebundene CO-Gruppe erhalten geblieben sein. Ob diese aber auch in Reaktion getreten war, konnte auf Grund der Analyse nicht in allen Fällen entschieden werden. So entsprechen die Molekularformeln für die Verbindungen *IIIa* und *IIIc*, $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ bzw. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ auch Verbindungen mit den Konstitutionsformeln der Lactone *IVa* bzw. *IVb*, deren Entstehung ebenfalls möglich gewesen wäre. Eine Synthese von



4-Benzyl-5,5-diphenyl-oxazolidon-(2) (*IVb*) und ihr Vergleich mit dem erhaltenen Reaktionsprodukt ergab aber deren Verschiedenheit, so daß nur die Konstitutionen *IIIa* und *IIIc* übrigblieben, deren Richtigkeit durch einen Vergleich mit synthetischen Präparaten sichergestellt wurde.

Die Aufklärung der Konstitution des Umsetzungsproduktes von III mit C_2H_5MgJ , III b, bereitete weiter keine Schwierigkeit, da die Reaktion hier analog dem Reaktionsschema von II verlaufen war; diese Verbindung verdient aber insofern Beachtung, als sie zeigt, daß aus α -Amino-N-carbonsäureanhydriden vom Typ der Verbindung III nicht allgemein acylierte tertiäre α -Aminoalkohole (neben den acylierten α -Aminoketonen) entstehen müssen.

In Zusammenhang mit den bisherigen Versuchen erscheint es uns von Interesse, daß der Umsatz der Carbäthoxyverbindungen des N-Phenylglycinesters und Phenylalaninesters mit *Grignardschem* Reagens einen unerwarteten Verlauf nimmt. Es tritt nämlich die Carbäthoxygruppe nicht in Reaktion, wie aus den entsprechenden Versuchen, deren Ergebnisse in Tabelle 2 enthalten sind, hervorgeht.

Tabelle 2.

N-Carbäthoxy- aminosäureester	<i>Grignardsches</i> Reagens	Reaktionsprodukte
V	CH_3MgJ C_2H_5MgJ C_6H_5MgBr	V a V b V c
VI	C_6H_5MgBr	VI a

$C_6H_5 \cdot N \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5$ $ $ $COOC_2H_5$ <p>V</p>	$CH_2 \cdot C_6H_5$ $ $ $NH \cdot CH \cdot COOC_2H_5$ $ $ $COOC_2H_5$ <p>VI</p>
$C_6H_5 \cdot N \cdot CH_2 \cdot COH(R)_2$ $ $ $COOC_2H_5$ <p>V a R = CH_3 V b R = C_2H_5 V c R = C_6H_5</p>	$CH_2 \cdot C_6H_5$ $ $ $NH \cdot CH \cdot COH(R)_2$ $ $ $COOC_2H_5$ <p>VI a R = C_6H_5</p>

Die Konstitution der erhaltenen Produkte wurde durch den Vergleich mit synthetisch erhaltenen Verbindungen und andere Versuche, die im experimentellen Teil näher beschrieben werden, sichergestellt.

Nur bei einer Verbindung konnte auch in sehr kleiner Menge ein Reaktionsprodukt erhalten werden, bei welchem die N-Carbäthoxygruppe

abgespalten worden war; wir fanden 1-Phenylamino-butanon-(2) (IIc) bei der Umsetzung von N-Carbäthoxy-N-phenylglycin-äthylester mit C_2H_5MgJ .

Experimenteller Teil.

Umsetzung der N-Carbonsäureanhydride.

Ausgangsmaterialien: Die N-Carbonsäureanhydride (im folgenden kurz als NCA bezeichnet) wurden nach der Methode von *F. Fuchs*⁶ bzw. *W. Baird*, *E. G. Parry* und *S. Robinson*⁷ aus den entsprechenden Aminosäuren mit Phosgen dargestellt.

Durchführung der Grignard-Reaktion.

Allgemeines.

Es wurde mit dem 5 bis 10 molaren Überschuß des *Grignard*-Reagens in absol. Äther gearbeitet; da die NCA in Äther sehr schwer löslich sind, extrahierten wir das jeweilige NCA mit der fertigen, von den Magnesiumspänen abfiltrierten *Grignard*-Lösung aus der Hülse eines *Soxhlet*-Extraktors; die Extraktion war bei den angegebenen Mengen immer in 3 Stdn. beendet. Die Reaktionsmischung blieb nun über Nacht stehen und wurde am nächsten Tag mit Eis und Ammonchloridlösung zersetzt, dann mit genügend Äther in 3 Portionen ausgeäthert; die Ätherlösung dampften wir dann nach dem Trocknen über Natriumsulfat ein. Der meist ölige Rückstand wurde dann durch Destillation im Kugelrohr bei 0,05 Torr und schließlich, wenn möglich, durch Umkristallisieren gereinigt.

Die angegebenen Destillationstemperaturen beziehen sich stets auf die Badtemperatur; die Schmelzpunkte wurden mittels eines Apparates nach *Kofler* (*Reichert*-Mikroskop) mit Thermometerablesung festgestellt.

Spezielles.

1. Reaktion von N-Phenylglycin-NCA (II).

a) *Mit* CH_3MgJ . Angewandt: 13 g (0,09 Mol) CH_3J , 150 ml absol. Äther, 2,8 g Mg-Späne, 2 g (0,0113 Mol) N-Phenylglycin-NCA.

Rohprodukt: 1,8 g gelbbraunes, viskoses Öl, das blumig-aromatisch riecht. Es wurde bei 0,05 Torr 2mal destilliert; von 65 bis 90° geht 1 g (54% d. Th.) gelbliches Öl über, das im Eisschrank auskristallisiert. Der Schmp. der Kristalle liegt bei 30 bis 50°, nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzin und nochmaligem Destillieren bei 52 bis 53,5°.

$C_{10}H_{15}NO$. Ber. C 72,8, H 9,1, N 8,8,
Gef. C 72,69, 72,76, H 9,00, 8,93, N 8,71, 8,73.

Der Mischschmp. mit 2-Phenylamino-1,1-dimethyl-äthanol (IIa) ergab keine Depression. Die Darstellung dieser Verbindung aus N-Phenylglycin-äthylester und CH_3MgJ wird weiter unten beschrieben.

b) *Mit* C_2H_5MgJ . Angewandt: 7,8 g (0,05 Mol) C_2H_5J , 63 ml absol. Äther, 1,25 g Mg-Späne, 1,77 g (0,01 Mol) N-Phenylglycin-NCA.

Rohprodukt: 1,8 g braunes, unangenehm modrig riechendes Öl, das bei 0,05 Torr destilliert wurde. Dabei geht bis 75° ein farbloses, bald kristalli-

⁶ Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 2943 (1922).

⁷ Brit. Pat. 646033 (Chem. Abstr. 1951, 5177 h).

sierendes Öl über; weiter bis 105° ein gelbes, teilweise kristallisierendes Öl (zweite Fraktion), das, mit zirka 5 ml Petroläther versetzt, über Nacht im Eisschrank belassen wurde. Die am nächsten Tag abgetrennten Kristalle, die mit den bei der 1. Fraktion erhaltenen identisch sind und in einer Gesamtausbeute von 0,5 g, das sind 30,7% d. Th. anfielen, sind 1-Phenylaminobutanon-(2) (IIc). Nach 2maligem Umkristallisieren aus Petroläther liegt der Schmp. bei 80,5 bis 81,5°.

$C_{10}H_{13}NO$. Ber. C 73,59, H 8,03, N 8,58.
Gef. C 73,27, 73,33, H 7,83, 7,91, N 8,53.

Der ölige Anteil der 2. Fraktion, 0,8 g (41,5% d. Th.), wurde bei 0,5 Torr zwischen 90 und 110° nochmals destilliert; $n_D^{20} = 1,5420$. Die Umsetzung mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid wurde nach *T. Reichstein*⁸ durchgeführt; wir erhielten dabei Kristalle, die, aus Ligroin mit Kohle 2mal umkristallisiert, bei 124 bis 126° schmelzen.

$C_{19}H_{21}N_3O_6$. Ber. C 58,92, H 5,43. Gef. C 58,65, H 5,37.

Der Mischschmp. mit der 3,5-Dinitrobenzoylverbindung von 1,1-Diäthyl-2-phenylamino-äthanol (IIb), dessen Darstellung weiter unten beschrieben wird, ergab keine Depression.

Bei Umsetzung der gleichen Menge N-Phenylglycin-NCA mit einem 10 molaren Überschuß an Äthylmagnesiumjodid konnten wir kein 1-Phenylaminobutanon-(2), sondern nur 1 g (das sind 52% d. Th.) 1,1-Diäthyl-2-phenylamino-äthanol (IIb) erhalten.

c) *Mit C_6H_5MgBr* . Angewandt: 15,7 g (0,1 Mol) C_6H_5Br , 125 ml absol. Äther, 2,5 g Mg-Späne, 1 g (0,0056 Mol) N-Phenylglycin-NCA.

Rohprodukt: 3,8 g braunes, nach Diphenyl riechendes Öl. Durch Destillation bei 0,05 Torr wurden erhalten:

Bis 100° 1,8 g farbloses Öl, das bald kristallisiert und Diphenyl darstellt.

Bis 125° 0,12 g weiße Kristalle vom Schmp. 159 bis 160,5°; Mischprobe mit Triphenylcarbinol ergibt keine Depression.

Von 140 bis 180° 1,1 g orange gefärbtes, viskoses Öl, das in der Kälte zu einem Harz erstarrt. Mit sehr wenig Äther versetzt, kristallisieren nach zirka 14 Tagen Nadelbüschel. Auf Filterpapier abgepreßt, konnten davon roh 0,45 g (das sind 27,8% d. Th.) gewonnen werden. Aus Äthanol erst mit, dann ohne Kohle umkristallisiert, lag deren Schmp. bei 108 bis 109°; der Mischschmp. mit 1,1-Diphenyl-2-phenylamino-äthanol (dessen Darstellung wir weiter unten bringen) ergab keine Depression (IIe).

Bei einem anderen Ansatz mit geringerem Überschuß an Phenylmagnesiumbromid erhielten wir auch eine kleine Menge einer Verbindung der Formel $C_{14}H_{13}NO$, die bei 94° schmolz.

$C_{14}H_{13}NO$. Ber. C 79,59, H 6,20, N 6,63. Gef. C 80,29, H 6,49, N 6,44.

Sie erwies sich nach der Mischprobe als mit 1-Phenyl-2-phenylamino-äthanon-(1) (Anilino-acetophenon) (II d), dargestellt nach *R. Möhlau*⁹, identisch.

2. Reaktion von β -Phenyl- α -alanin-NCA (III).

a) *Mit C_2H_5MgJ* . Angewandt: 46,8 g (0,3 Mol) C_2H_5J , 250 ml absol. Äther, 7,5 g Mg-Späne, 5,73 g (0,03 Mol) β -Phenyl- α -alanin-NCA.

⁸ Helv. Chim. Acta 9, 799 (1926).

⁹ Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 173 (1881); 15, 2480 (1882).

Beim Ausäthern der diesmal mit Wasser und verd. Salzsäure zersetzten Reaktionslösung bildeten sich 3 Schichten: I. Ätherphase, II. bräunliches Öl, III. wäßr. salzsaure Phase.

I. Ätherphase: Nach Trocknen und Eindampfen erhielten wir 2,37 g braungelbes, zähes Öl, das bei 0,05 Torr destilliert wurde. Dabei gehen von 120 bis 130° 2 g, das sind 28,6% d. Th. farbloses Öl über; nach einigen Stunden tritt Kristallisation ein. Nach 3maligem Umlösen durch Ausfrieren aus Äther liegt der Schmp. bei 68 bis 71°.

$C_{14}H_{19}NO_2$. Ber. C 72,07, H 8,21, N 6,00. Gef. C 72,14, H 8,45, N 6,38.

Der Mischschmp. mit 1-Phenyl-2-propionamido-pentanon-(3) (IIIa), dargestellt nach G. H. Cleland und C. Niemann¹⁰, ergab keine Depression.

II. Das Öl wurde in wenig Chloroform gelöst, über Natriumsulfat getrocknet und nach Abdampfen des Lösungsmittels (Rückstand 1 g) zusammen mit dem in III enthaltenen Reaktionsprodukt destilliert. Dieses wurde auf folgende Weise gewonnen: die salzsaure wäßr. Lösung wurde mit konz. Ammoniak stark ammoniakalisch gemacht und hierauf ausgeäthert. Nach Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung hinterblieben 0,7 g gelbes, viskoses Öl. Es wurde mit dem Öl von II vereinigt und bei 0,05 Torr destilliert: von 100 bis 120° gehen 0,75 g schwach gelbliches Öl (12,1% d. Th.) über (IIIb). 0,3 g dieses Öles wurden in Pyridin benzoyliert; nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Ligroin lag der Schmp. bei 135 bis 136°.

$C_{20}H_{25}NO_2$. Ber. C 77,17, H 8,10, N 4,50. Gef. C 76,98, H 8,17, N 4,59.

Nach der Analyse und dem Schmp. des (N-Benzoyl)-1,1-diäthyl-3-phenyl-2-amino-propanols, der von K. Thomas und F. Bettzieche bei 135°¹¹ angegeben wird, liegt diese Verbindung vor.

b) Mit C_6H_5MgBr . Angewandt: 47,1 g (0,3 Mol) C_6H_5Br , 250 ml absol. Äther, 7,5 g Mg-Späne, 5,73 g (0,03 Mol) β -Phenyl- α -alanin-NCA.

Nach der üblichen Aufarbeitung fiel schon beim Eindampfen der Ätherlösung ein feiner, weißer Niederschlag aus. Es wurde auf zirka 50 ml eingengt und über Nacht im Eisschrank belassen. Am nächsten Tag hatten sich neben den feinen Kristallen noch gröbere, bräunliche abgeschieden. Wegen der großen Ähnlichkeit der Löslichkeit der beiden Produkte wurden die feinen Kristalle zunächst mit Hilfe eines Siebes groß abgetrennt; durch weiteres Einengen der Mutterlauge konnte dann noch mehr an größeren Kristallen erhalten werden. Wir erhielten so:

α) Feine weiße Kristalle von unscharfem Schmp. 190 bis 205°, 1,56 g, das sind 12,77% d. Th. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Eisessig, davon 1mal mit Kohle, schmolzen die Kristalle bei 211° (geringe Reste erst bei 219°).

$C_{28}H_{25}NO_2$. Ber. C 82,53, H 6,19, N 3,44. Gef. C 82,15, H 6,24, N 3,61.

Die Mischprobe mit (N-Benzoyl)-1,1,3-triphenyl-2-amino-propanol (III d), dargestellt durch Benzoylierung des nach K. Thomas und F. Bettzieche¹¹ hergestellten Aminoalkohols, ergab keine Depression.

β) Grobe bräunliche Kristalle, Schmp. 120 bis 126°; in der Schmelze waren noch geringe Mengen feiner Nadeln zu sehen. Ausbeute roh 1,4 g. Da durch Umkristallisieren aus Alkohol, Benzol und Eisessig bzw. Sublimation keine weitere Reinigung erzielt werden konnte, wurde auf einer Al_2O_3 -Säule,

¹⁰ J. Amer. Chem. Soc. **71**, 842 (1949).

¹¹ Z. physiol. Chem. **140**, 245 (1924).

17 × 2 cm, mit Benzol als Lösungsmittel chromatographiert. Nach 3maliger Durchführung dieser Operation wurde die so erhaltene Substanz aus Alkohol umgelöst. Es konnten so 0,28 g Substanz vom Schmp. 144 bis 145° erhalten werden.

$C_{22}H_{19}NO_2$. Ber. C 80,22, H 5,81, N 4,25.
Gef. C 80,34, 80,62, H 5,89, 6,02, N 4,25.

Die Mischprobe mit 1,3-Diphenyl-2-benzoylamino-propanon-(1) (IIIc) ergab keine Depression. Diese Substanz wurde durch Benzoylierung des Aminoketon-Chlorhydrats, erhalten nach *A. K. Mills*¹², dargestellt.

γ) Aufarbeitung des restlichen Rohproduktes: Die nach Entfernung der beiden vorhergehenden kristallisierten Fraktionen hinterbliebene Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand zur Abtrennung des Diphenyls einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Es bleibt ein braunes Harz zurück (3 g), das ausgeäthert und nach Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung bei 0,5 Torr destilliert wurde. Dabei geht von 170 bis 200° ein gelbes Öl über, das in der Kälte zu einem Harz erstarrt. Nochmals destilliert, beträgt die Ausbeute 1,9 g; bei Versetzen mit Äther tritt Kristallisation ein. Die Kristalle (Nadeln) schmelzen nach Umlösen aus Äthanol bei 146°, der Mischschmp. mit dem unter β beschriebenen 1,3-Diphenyl-2-benzoylamino-propanon-(1) ergab keine Depression. Insgesamt konnten so von dieser Substanz 3,3 g, das sind 33,4% d. Th., erhalten werden.

Umsetzung der N-Carbäthoxy-Verbindungen.

Ausgangsmaterialien. Die N-Carbäthoxy-aminosäureester wurden durch Carbäthoxylierung der Aminosäureester bzw. deren Chlorhydrate mit Chlorkohlensäureester und wäbr. Sodalösung dargestellt¹³.

Durchführung der Grignard-Reaktion.

Allgemeines.

Die N-Carbäthoxy-verbindungen wurden in wenig absol. Äther gelöst und langsam zu der von den Mg-Spänen abfiltrierten kalten Grignard-Lösung zutropfen gelassen. Durch die Reaktionswärme kam die Lösung zum Sieden; sie wurde nach Beendigung des Zutropfens noch 1/2 Std. im Sieden erhalten und dann über Nacht abkühlen gelassen. Die übrige Aufarbeitung erfolgte wie vorher.

Spezielles.

1. Reaktion von N-Carbäthoxy-N-phenylglycin-äthylester (V).

a) Mit CH_3MgJ . Angewandt: 17 g (0,12 Mol) CH_3J , 150 ml absol. Äther, 3 g Mg-Späne, 5,23 g (0,02 Mol) N-Carbäthoxy-N-phenylglycin-äthylester in 30 ml absol. Äther.

Rohprodukt: 4,3 g Öl von honigartiger Farbe und Konsistenz, das bei 0,05 Torr destilliert wurde; dabei ging bei 70 bis 110° nach wenig Vorlauf ein gelbes Öl über (3,8 g, das sind 80% d. Th.). Es wurde in wenig Äther gelöst, die Lösung mit 2 n HCl gut ausgeschüttelt, mit Bikarbonatlösung und Wasser nachgewaschen, nach Trocknen über Natriumsulfat der Äther abdestilliert und der Rückstand 2mal bei 0,05 Torr, 90 bis 120° destilliert.

¹² J. Chem. Soc. London 1934, 1565, 1567.

¹³ Siehe dazu *A. Hantzsch* und *W. V. Metcalf*, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 1681 (1896).

Es konnten so 2 g farbloses Öl, $n_D^{20} = 1,5104$, erhalten werden. Die Analysenwerte stimmen auf (N-Carbäthoxy)-2-phenylamino-1,1-dimethyl-äthanol (Va).

$C_{13}H_{19}NO_3$. Ber. C 65,78, H 8,07, N 5,90, OC_2H_5 18,98.

Gef. C 65,63, H 7,79, N 6,05, OC_2H_5 19,74.

b) Mit C_2H_5MgJ . Angewandt: 18,7 g (0,12 Mol) C_2H_5J , 150 ml absol. Äther, 3 g Mg-Späne, 5,23 g (0,02 Mol) N-Carbäthoxy-N-phenylglycin-äthylester in 30 ml absol. Äther.

Rohprodukt: 5,2 g eines honigartigen, modrig riechenden Öles. Bei der Destillation erhielten wir: in einer auf zirka -60° gekühlten Vorlage bei 0,05 Torr Kristalle, die bei Raumtemperatur bereits geschmolzen waren. Die Flüssigkeit (zirka 10 mg) riecht intensiv modrig-kampferartig nach Triäthyl-carbinol;

bei 68 bis 75° 0,2 g eines teilweise kristallisierenden, gelben Öles. Es wurde nochmals destilliert, die Fraktion bis 70° abgetrennt und die Kristalle auf Filterpapier abgepreßt (roh 0,01 g, das sind 0,3% d. Th.). Nach 2maligem Umkristallisieren aus Petroläther liegt der Schmp. bei 77 bis 80° , die Mischprobe mit 1-Phenylamino-butanon-(2) ergab keine Depression (IIc);

bei 75 bis 105° 4,3 g (das sind 81% d. Th.) eines gelben Öles. Es wurde, wie vorher beschrieben, durch Schütteln mit HCl gereinigt und nochmals destilliert; wir erhielten so ein farbloses Öl, $n_D^{20} = 1,5090$. Der Brechungsindex des N-Carbäthoxy-1,1-diäthyl-2-phenylamino-äthanol, dessen Darstellung aus N-Phenylglycin-äthylester und C_2H_5MgJ weiter unten beschrieben wird, liegt bei 1,5097 (Vb).

$C_{15}H_{23}NO_3$. Ber. C 67,89, H 8,74, OC_2H_5 16,98.

Gef. C 67,51, 67,54, H 8,23, 8,26, OC_2H_5 22,61.

Mit der angegebenen Formel stimmte der Äthoxylwert nach Zeisel nicht überein. Dies beruht darauf, daß auch reines 1,1-Diäthyl-2-phenylamino-äthanol Werte von 5,67 bis 11,12% Äthoxyl liefert. Die UV-Absorption der eben beschriebenen Verbindung stimmt mit der eines synthetisch erhaltenen (N-Carbäthoxy)-1,1-diäthyl-2-phenylamino-äthanol überein.

c) Mit C_6H_5MgBr . Angewandt: 62,8 g (0,4 Mol) C_6H_5Br , 300 ml absol. Äther, 10 g Mg-Späne, 10,46 g (0,04 Mol) N-Carbäthoxy-N-phenylglycin-äthylester in 60 ml absol. Äther.

Diese Reaktion muß bei Zimmertemperatur durchgeführt werden. Auch nachher darf die Reaktionslösung nicht gekocht werden.

Rohprodukt: 31 g braunes Öl, das bei 0,5 Torr destilliert wurde. Bis 150° gehen Benzol und Diphenyl über, anschließend bis 185° ein rotbraunes Harz, das mit wenig Äther versetzt und über Nacht im Eisschrank belassen wurde. Am nächsten Tag hatten sich Kristalle abgeschieden; sie wurden 3mal aus Methanol umgelöst und ergaben 2,55 g, das sind 17,7% d. Th. einer Substanz vom Schmp. 102 bis 103° . Die Mischprobe mit N-Carbäthoxy-1,1-diphenyl-2-phenylamino-äthanol (Vc), das aus dem Aminoalkohol und Chlorkohlensäureäthylester dargestellt worden war, ergab keine Depression.

Aus den Mutterlaugen konnten noch weitere 0,6 g (4,2% d. Th.) unreines Vc vom Schmp. 93 bis 100° erhalten werden; der Rest ist ein übelriechendes, hochviskoses, braunes Öl, das neben Triphenylcarbinol zum einzigen Reaktionsprodukt wird, wenn die Grignardierung bei höherer Temperatur erfolgt.

2. Reaktion von *N*-Carbäthoxy- β -phenyl- α -alanin-äthylester (VI).

a) Mit C_6H_5MgBr . Angewandt: 23,6 g (0,15 Mol) C_6H_5MgBr , 125 ml absol. Äther, 3,75 g Mg-Späne, 3 g (0,011 Mol) (*N*-Carbäthoxy)- β -phenyl- α -alanin-äthylester in 20 ml absol. Äther.

Das Rohprodukt wurde zur Entfernung des Diphenyls einer Wasserdampfdestillation unterworfen; nach Ausäthern des Rückstandes (er löst sich nur relativ schwer in Äther), Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 3,3 g blasig erstarrte Substanz. Umkristallisation aus 80%igem Äthanol ergab 2 g (48,4% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 132 bis 135°; nach Umkristallisieren aus Methanol mit Kohle und nachfolgendem Trocknen bei 80° und 0,5 Torr (zur Entfernung des Kristallmethanols) stieg der Schmp. auf 134 bis 135°. Die methanolhaltigen Kristalle sintern bei 85°, werden dann aber wieder fest, um bei 131 bis 135° durchzuschmelzen. Die Mischprobe mit *N*-Carbäthoxy-1,1,3-triphenyl-2-amino-propanol (VIa), dargestellt aus dem Aminoalkohol und Chlorkohlensäureester, ergab keine Depression.

Umsetzung der Aminosäureester.

Durchführung der *Grignard*-Reaktion.

Allgemeines.

Die Grignardierungen wurden, wie schon bei den *N*-Carbäthoxy-Verbindungen beschrieben, durchgeführt.

Spezielles.

Reaktion von *N*-Phenylglycin-äthylester¹⁴.

a) Mit CH_3MgJ . Angewandt: 9,4 g (0,66 Mol) CH_3J , 94 ml absol. Äther, 1,66 g Mg-Späne, 2,4 g (0,013 Mol) *N*-Phenylglycin-äthylester in 48 ml absol. Äther.

Rohprodukt: 1,2 g braunes Öl, das bei 0,05 Torr destilliert wurde. Von 70 bis 140° geht ein gelbes Öl über (0,7 g, das sind 32,6% d. Th.), das im Eisschrank auskristallisiert. Nach Umlösen aus Petroläther liegt der Schmp. bei 52 bis 53,5°. Der Mischschmp. mit dem aus dem entsprechenden NCA erhaltenen 1,1-Dimethyl-2-phenylamino-äthanol (IIa) ergab keine Depression.

Bei einem Versuch, durch Umsatz von äquimolaren Mengen CH_3MgJ und Aminosäureester zum Anilinoaceton zu gelangen, konnte nur ein grün-gelb fluoreszierendes Harz erhalten werden, das nicht näher untersucht wurde.

b) Mit C_2H_5MgJ . Angewandt: 31,2 g (0,2 Mol) C_2H_5J , 250 ml absol. Äther, 5 g Mg-Späne, 7,2 g (0,04 Mol) *N*-Phenylglycin-äthylester in 72 ml absol. Äther.

Rohprodukt: 6,3 g dunkelbraunes, unangenehm riechendes Öl. Bei 0,05 Torr geht zwischen 90 und 105° ein gelbes Öl über. Bei Versetzen mit Petroläther fallen wenig Kristalle aus; diese wurden abgenutscht (0,02 g, das sind 0,3% d. Th.) und aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 80,5 bis 81,5°, die Mischprobe mit 1-Phenylamino-butanon-(2) (IIc), das bei der Grignardierung des entsprechenden NCA erhalten wurde, ergab keine Depression.

¹⁴ *J. Read* und *J. A. Hendry*, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2544 (1938).

Das von obigen Kristallen abfiltrierte Öl (3 g, das sind 39% d. Th.) wurde nach Reinigen mit HCl, wie schon bei der Umsetzung des NCA beschrieben, doppelt destilliert; $n_D^{20} = 1,5400$. Die Äthoxylbestimmung nach Zeisel ergibt wieder einen Wert von 6,79% OC_2H_5 (!).

Das Dinitrobenzoylprodukt schmilzt bei 121,5 bis 124°; es gibt mit der aus dem entsprechenden NCA erhaltenen Dinitrobenzoylverbindung des 1,1-Diäthyl-2-phenylamino-äthanol (IIb), vgl. S. 80, keine Depression.

Ab 170° gehen zirka 2 g eines gelbbraunen Harzes über; aus diesem kann durch Versetzen mit Äther als unlösliches Produkt 1,4-Diphenyl-2,5-diketo-piperazin erhalten werden, das nach Umlösen aus Äthanol bei 265 bis 267° schmilzt.

c) Mit C_6H_5MgBr . Angewandt: 15,7 g (0,1 Mol) C_6H_5Br , 125 ml absol. Äther, 2,5 g Mg-Späne, 3,6 g (0,02 Mol) N-Phenylglycin-äthylester in 36 ml absol. Äther.

Rohprodukt: 9,05 g eines nach Diphenyl und Isonitril riechenden Öls. Es wurde bei 0,05 Torr destilliert:

von 100 bis 140° gehen 0,85 g Diphenyl über;

von 140 bis 170° ein braunes Öl (1,2 g), das beim Erkalten harzig erstarrt. Über 170° treten Zersetzungsercheinungen auf; es bleibt viel dunkelbraunes Harz als Rückstand (zirka 7 g).

Die Fraktion von 140 bis 170° wurde nun mit etwas 1,1-Diphenyl-2-phenylamino-äthanol (IIe) angeimpft; nach kurzer Zeit bildeten sich Kristalle, die auf Filterpapier abgepreßt wurden (0,4 g, das sind 7% d. Th.). Nach 2maligem Umlösen aus Ligroin (davon 1mal mit Kohle) und anschließendem Waschen mit Äthanol liegt der Schmp. bei 109 bis 110° (IIe).

$C_{20}H_{19}NO$. Ber. C 83,01, H 6,62, N 4,84. Gef. C 82,68, H 6,64, N 5,01.

Synthesen anderer Vergleichssubstanzen.

a) Anilinoaceton.

Obwohl diese Substanz nach den Angaben der Literatur¹⁵ aus Monobromaceton und Anilin nicht darzustellen sein soll, konnte sie nach einigen negativen Vorversuchen doch, wenn auch in geringer Ausbeute, gewonnen werden.

3,1 g (0,023 Mol) Monobromaceton, gelöst in 50 ml Äther, wurden mit einer Lösung von 4,4 g (0,046 Mol) Anilin in 25 ml Äther versetzt und gut durchgemischt. Die Mischung blieb 2 Tage bei zirka 10 bis 15° stehen; dann war aus der rotbraun gefärbten Lösung ein Niederschlag der gleichen Farbe ausgefallen. Die Lösung wurde nun filtriert, 1mal mit Wasser gewaschen und hierauf 2mal mit je 50 ml HCl 1 : 3 ausgeschüttelt. Die HCl-Phase wurde mit festem Natriumcarbonat zunächst neutralisiert, dann durch Zusatz von zirka 5 ml 50% NaOH stark alkalisch gemacht und sofort mit je 40 ml Äther in 3 Portionen ausgeschüttelt. Dabei tritt intensiver Geruch nach Phenylisonitril auf. Die Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, am Wasserbad bei 50° eingedampft und der Rückstand, eine braune, intensiv nach Phenylisonitril riechende Flüssigkeit, im Kugelrohr bei 0,05 Torr destilliert. Dabei geht bis zirka 80° das unveränderte Anilin über; von 80 bis 110° ein gelbes Öl, das nach 2 Stdn. fast völlig durchkristallisiert war.

¹⁵ Siehe dazu: M. A. Richard und M. A. Haller, C. r. acad. sci., Paris 145, 130 (1907). — E. F. Janetzky, P. E. Verkade und J. Lieste, Rec. trav. chim. Pays-Bas 65, 193 (1946). — V. Wolf, Ann. Chem. 578, 83 (1952).

Es wurde auf Filterpapier abgepreßt; wir erhielten so 0,2 g, das sind 5,8% d. Th. Nach 2maligem Umlösen aus Petroläther (davon 1mal mit Kohle) liegt der Schmp. bei 58,5 bis 59,5°.

$C_9H_{11}NO$. Ber. C 72,48, H 7,38. Gef. C 72,19, 72,35, H 7,33, 7,39.

Die Mischprobe mit Anilinoaceton, welches uns von Herrn V. Wolf¹⁵ (Hamburg) freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde, ergab keine Depression; ebenso verlief auch die UV-Absorptionskurve beider Substanzen analog.

b) Anilinoaceton mit CH_3MgJ .

Angewandt: 9,4 g (0,066 Mol) CH_3J , 50 ml absol. Äther, 1,7 g Mg-Späne, 0,75 g (0,005 Mol) Anilinoaceton in 25 ml absol. Äther.

Rohprodukt: braunes Harz; es wurde bei 0,05 Torr destilliert. Bei zirka 75° geht ein gelbes Öl über, das sich durch Animpfen mit 1,1-Dimethyl-2-phenylamino-äthanol (IIb) zur Kristallisation bringen läßt. Es wurde aus Petroläther umgelöst, destilliert und schließlich nochmals umgelöst; dann lag der Schmp. bei 52 bis 53°, die Mischprobe mit obigem Aminoalkohol ergab keine Depression.

c) Die N-Carbalkoxylierung

der verschieden substituierten Aminoalkohole wurde analog der Carbäthoxylierung von N-Phenylglycin-äthylester (siehe oben) durchgeführt. Wir stellten so dar:

Vb (N-Carbäthoxy)-1,1-diäthyl-2-phenylamino-äthanol, farbloses Öl (S. 83),

Vc (N-Carbäthoxy)-1,1-diphenyl-2-phenylamino-äthanol, Schmp. 102 bis 103° (S. 83),

VIa (N-Carbäthoxy)-1,1,3-triphenyl-2-amino-propanol, Schmp. 134 bis 135° (S. 84),

(N-Carbomethoxy)-1,1,3-triphenyl-2-amino-propanol, Schmp. 153,5 bis 154,5°, und

(N-Carbäthoxy)- β -phenyl- α -alanin-äthylester, farbloses Öl, destilliert bei 0,5 Torr im Kugelrohr von 130 bis 140°.

d) Die N-Benzoylierungen

von 1,1,3-Triphenyl-2-amino-propanol (siehe S. 81) sowie von 1,3-Diphenyl-2-amino-propanon-(1) (siehe S. 82) führten wir in Pyridin mit Benzoylchlorid nach der üblichen Methode durch.

e) Darstellung des 4-Benzyl-5,5-diphenyl-oxazolidons-(2) (IVb).

α) 0,45 g (0,00125 Mol) des N-Carbomethoxy-1,1,3-triphenyl-2-amino-propanols wurden im Vak. (0,5 Torr) erhitzt. Bei zirka 155° schmilzt die Substanz unter lebhafter Gasentwicklung; von 190 bis 230° sublimieren weiße Kristalle. Ausbeute 0,4 g (97% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Eisessig und Trocknen im Vak. über KOH schmelzen die Nadeln bei 228°; ab 210° ist Tröpfchenbildung zu bemerken. Das 4-Benzyl-5,5-diphenyl-

oxazolidon-(2) ist sowohl in 1 n als auch in 25% NaOH weder in der Kälte noch in der Hitze löslich.

$C_{22}H_{19}NO_2$. Ber. C 80,22, H 5,81, N 4,25. Gef. C 80,23, H 6,00, N 4,11.

β) Aus *N*-Carbäthoxy-1,1,3-triphenyl-2-amino-propanol (VIa). Bei dem Versuch, das (N-Carbäthoxy)-1,1,3-triphenyl-2-amino-propanol wie oben durch Erhitzen in VIb umzuwandeln, konnte nur eine sehr geringe Ausbeute erhalten werden. Hingegen gelang die Bildung von IVd durch alkalische Verseifung des obigen (N-Carbäthoxy)-1,1,3-triphenyl-2-amino-propanols. Es wurde dazu dieses in 5%iger methanol. Kalilauge 3 Stdn. am Rückfluß im N_2 -Strom gekocht. Beim Abkühlen fallen Nadeln aus, die nach dem Abblasen des Methanols gut mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurden. Der Schmp. lag bei 228 bis 229°, die Mischprobe mit dem oben erhaltenen Oxazolidon ergab keine Depression.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.