

Ein neues, racemisches N-Dichloracetamido- γ -pyridylserinol¹.

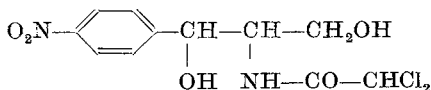
Von
K. Biemann².

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

(Eingelangt am 26. September 1955.)

Vor kurzem beschrieben *S. van der Meer*, *H. Kofman* und *H. Veldstra* ein racemisches N-Dichloracetamido- γ -pyridylserinol vom Schmp. 137 bis 139°, für welches sie auf Grund der Analogie der Bildung des zweiten Asymmetriezentriums mit der Chloramphenicol-Synthese die Konstitution einer Threo-Verbindung wahrscheinlich machten. Die Verbindung erwies sich, entgegen der sich auf die Analogie von Nitrobenzol und Pyridin gründenden Erwartung, als biologisch fast inaktiv. Hier wurde auf ganz anderem Wege — ausgehend von Isonicotinsäure über das Pyridylserin und dessen Reduktion mit LiAlH_4 — augenscheinlich das zweite, diastereomere N-Dichloracetamido- γ -pyridylserinol erhalten (Schmp. 162 bis 163°), welches sich jedoch ebenso als biologisch inaktiv erwies. Während somit die konfigurative Zuordnung der beiden Verbindungen noch nicht feststeht, dürfte durch diese Versuche jedenfalls erwiesen sein, daß der Ersatz des Nitrophenylkernes durch den Pyridinkern zum völligen Verlust der biologischen Aktivität führt.

Seitdem die Struktur des Antibiotikums Chloramphenicol (I) aufgeklärt wurde³



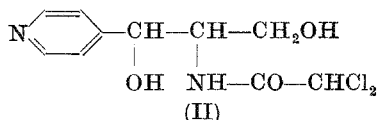
(I) (—)-threo-1-(p-Nitrophenyl)-2-dichloracetamido-propanediol-1,3.

¹ Vorgetragen auf dem 101. Kongreß der American Pharmaceutical Association am 26. August 1954 in Boston, Mass., USA.

² Derzeitige Adresse: Massachusetts Institute of Technology, Department of Chemistry, Cambridge 39, Mass., USA.

³ *M. C. Rebstock*, *H. M. Crooks jr.*, *J. Controulis* und *Qu. R. Bartz*, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2458 (1949).

sind viele analoge Verbindungen hergestellt worden, entweder um die Zusammenhänge zwischen der Konstitution und der antibiotischen Wirkung kennenzulernen oder in der Hoffnung, eventuell zu wirksameren, weniger toxischen oder besser wasserlöslichen Verbindungen zu gelangen. Abänderungen am Acylrest oder am Nitrophenylrest waren neben Verlängerung bzw. Verkürzung der Kohlenstoffkette die hauptsächlichsten Variationen⁴. Alle diese Verbindungen waren jedoch wesentlich weniger wirksam als (I). Die Darstellung einer Verbindung (II), die sich durch den Austausch der p-Nitrophenylgruppe durch den γ -Pyridylrest ableitet,



schien trotzdem eventuell erfolgversprechend. Von einer solchen Verbindung könnte man höhere Wasserlöslichkeit und vielleicht infolge des Fehlens der Nitrogruppe auch eine geringere Toxizität erwarten. Auch bestehen sowohl in chemischer als auch in physiologischer Hinsicht gewisse Ähnlichkeiten zwischen Nitrobenzol und Pyridin: einerseits die analoge Elektronenverteilung, die sich in der erschwerten Substitution, die zu 3-substituierten Derivaten führt, und der Reaktivität der 2- bzw. 4-Methylderivate zeigt. Andererseits konnte *H. Erlenmeyer*⁵ gewisse Parallelen zwischen aromatischen Nitroverbindungen und den entsprechenden γ -Pyridylderivaten bezüglich ihrer physiologischen Wirkung aufzeigen. Auch hatte *Collins*⁶ die Ansicht ausgesprochen, daß der p-Nitrophenylrest im Chloramphenicolmolekül eine relativ unspezifische pharmakodynamische Wirkung besitzt. Nach seinen Vorstellungen wäre die Seitenkette in das Enzym, dessen Aktivität durch das Antibiotikum gehemmt wird, eingebettet, der Kern liege an der Oberfläche.

Alle diese Gründe veranlaßten, die Verbindung (II) darzustellen. *Feitelson*⁷ hatte dies bereits analog der Chloramphenicol-synthese⁸ erfolglos versucht. Im Laufe der Arbeit, über die hier berichtet wird, veröffent-

⁴ Vgl. das Übersichtsreferat von *H. Vonderbank*, *Arzneimittelforsch.* **2**, 284 (1952), sowie *R. A. Cutler*, *R. J. Stenger* und *C. M. Suter*, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 5475 (1952) und *C. M. Suter*, *S. Schalit* und *R. A. Cutler*, *ibid.* **75**, 4330 (1953).

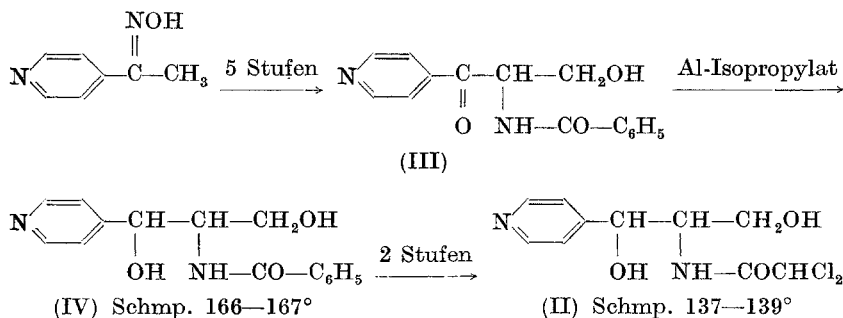
⁵ *H. Erlenmeyer*, *J. P. Jung* und *E. Sorkin*, *Helv. Chim. Acta* **29**, 1960 (1946). — *H. Erlenmeyer*, *M. Aeberli* und *E. Sorkin*, *ibid.* **30**, 2066 (1947).

⁶ *R. J. Collins* und Mitarbeiter, *J. Pharmac. Pharmacol.* **4**, 693 (1952).

⁷ *B. N. Feitelson* und Mitarbeiter, *J. Pharmac. Pharmacol.* **3**, 149 (1951).

⁸ *J. Controulis*, *M. C. Rebstock* und *H. M. Crooks jr.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 2463 (1949).

lichten *S. van der Meer* und Mitarbeiter⁹ die Synthese eines Racemates dieser Verbindung (II), ausgehend vom Oxim des 4-Acetylpyridins:



Bei der *Meerwein-Ponndorf*-Reduktion des Aminoketons (III) konnte nur ein Aminoalkohol (IV) vom Schmp. 166 bis 167 $^\circ$ isoliert werden, weshalb die genannten Autoren diesem Produkt die *threo*-Konfiguration zuschrieben — in Analogie zu einer der Synthesen des Chloramphenicols¹⁰, bei welcher sich mit dem gleichen Reduktionsverfahren das *threo*-Isomere bevorzugt bildete. Hydrolyse und N-Dichloracetylierung ergaben Verbindung (II) vom Schmp. 137 bis 139 $^\circ$. Diese zeigte jedoch nur 1 bis 3% der Wirksamkeit des Chloramphenicols. Weitere Versuche, die Konfiguration festzulegen oder das zweite Isomere zu isolieren, wurden nicht unternommen.

Auf ganz anderem, in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Wege wurde ebenfalls ein racemisches γ -Pyridylserinol erhalten, dessen N-Dichloracetylderivat aber wesentlich höher, bei 162 bis 163 $^\circ$, schmolz.

Ausgehend von Isonicotinsäure-methylester (V) wurde nach *Burrus* und *Powell*¹¹ Isonicotinoyl-essigsäureäthylester (VI) hergestellt, welcher in essigsaurer Lösung in das Isonitrosoderivat (VII) übergeführt wurde (Vers. 1 und 2). Dieses ließ sich mit Pd-Kohle in Salzsäure-Alkohol glatt zum γ -Pyridyl-serinester-hydrochlorid (VIII) hydrieren (Vers. 3). In dem Rohprodukt liegen beide Diastereomere vor, wenn auch die eine Form überwiegt, wie aus den präparativen Umsetzungen und aus orientierenden papierchromatographischen Untersuchungen zu schließen ist. Es konnten nämlich aus dem Rohprodukt jeweils zwei Isomere O,N-Diacetate (α -X) (Schmp. 142 bis 144 $^\circ$) bzw. (β -X) (Schmp. 165 bis 167 $^\circ$) (Vers. 4) und Methyloxazoline (IX) dargestellt werden, die jeweils leichter lösliche Form in wesentlich geringerer Ausbeute. So wurden

⁹ *S. van der Meer, H. Kofman* und *H. Veldstra*, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **72**, 236 (1953).

¹⁰ *L. M. Long* und *H. D. Troutman*, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 2473 (1949).

¹¹ *H. O. Burrus* und *G. Powell*, *J. Amer. Chem. Soc.* **67**, 1468 (1945).

durch Umsetzung des nach der Hydrierung erhaltenen rohen Pyridylserinester-hydrochlorids mit Acetiminooäther 33% Oxazolin vom Schmp. 87 bis 89° (α -IX) und 6,5% vom Schmp. 94 bis 96° (β -IX) erhalten (Vers. 5). Nach Mischschmp. und Kristallform sind beide Verbindungen nicht ident. Diese Methyloxazoline sind sehr feuchtigkeitsempfindlich und nur im Exsikkator längere Zeit haltbar. So genügt kurzes Stehenlassen oder Erwärmen in wäßriger Lösung (Öffnung des Oxazolinringes) und anschließende Acetylierung des Hydrolyseproduktes, um die Oxazoline in die oben erwähnten O,N-Diacetate zu überführen (Vers. 6 und 7).

Das in besserer Ausbeute entstandene Oxazolin (α -IX) wurde mit LiAlH_4 in Äther zum Carbinol (XI) reduziert (Vers. 8, Ausbeute 38% d. Th.), welches nach Hydrolyse und N-Dichloracetylierung in eine Verbindung vom Schmp. 162 bis 163° übergeführt wurde, deren Analysenwerte für das gesuchte N-Dichloracetyl- γ -pyridylserinol (XIV) stimmten (Vers. 10 und 11). Augenscheinlich wurde auf diesem Wege das zweite Isomere erhalten. Um die Verschiedenheit dieses Produktes (XIV) mit dem von *S. van der Meer* und Mitarbeitern⁹ weiterhin festzulegen, wurde auch die N-Benzoylverbindung des γ -Pyridylserinols (XV) hergestellt, deren Schmp. ebenfalls wesentlich höher, nämlich bei 187 bis 189°, lag (Vers. 12).

Beim Versuch, durch Reduktion des zweiten, in geringerer Ausbeute anfallenden Oxazolins (β -IX) zu dem zweiten diastereomeren γ -Pyridylserinol zu gelangen, welches mit der *van der Meerschen* Verbindung ident sein müßte, erhielt man überraschenderweise nur das schon oben erwähnte Oxymethyloxazolin (XI) in 23%iger Ausbeute, das auch bei der Reduktion von (α -IX) erhalten wurde. Die Identität wurde durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und schonende Hydrolyse zum N-Acetyl-3-(γ -pyridyl)-serinol (XII) bewiesen (Vers. 13). Dieser Befund läßt sich nur durch eine Konfigurationsumkehr an einem der beiden asymmetrischen C-Atome des Carbäthoxyoxazolins (IX) erklären. Solche Umwandlungen sind z. B. durch Natriumäthylat möglich, jedoch nur in der Richtung von erythro zu threo, nicht aber umgekehrt, beschrieben worden¹². Im vorliegenden Falle müßte angenommen werden, daß das LiAlH_4 die Umkehr verursachte. Das Reduktionsprodukt (XI) müßte dann aber in Analogie zum oben erwähnten Falle¹² die threo-Konfiguration besitzen, welche aber *van der Meer* und Mitarbeiter ihrer Verbindung bereits zuerkannten. Vor allem infolge der relativ schlechten Ausbeuten bei der Stufe der LiAlH_4 -Reduktion der hier beschriebenen Synthese bzw. der *Meerwein-Ponndorf*-Reduktion bei *S. van der Meer* und Mitarbeitern, läßt sich wohl keine exakte Aussage machen, welcher Verbindung die threo-Konfiguration tatsächlich zuzuschreiben ist. Ein Ver-

¹² *M. Viscontini* und *E. Fuchs*, Helv. Chim. Acta 36, 661 (1953).

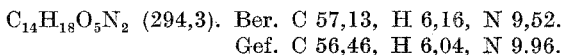
Experimenteller Teil¹³.

Versuch 1: Isonitroso-isonicotinoyl-essigsäureäthylester (VII). 6,5 g Isonicotinoyl-essigsäureäthylester (VI)¹¹ (33,6 mMol) wurden in 20 ccm Eisessig gelöst, bis zum beginnenden Erstarren gekühlt und langsam eine Lösung von 2,35 g Natriumnitrit (34 mMol) in 4 ccm Wasser zugesetzt, wobei die Temperatur um + 5° gehalten wurde. Nach 1½stünd. Stehen bei Zimmertemp. (18°) wurden langsam 50 ccm Wasser zugefügt und zur Kristallisation gestellt (Eiskühlung). 7,0 g Rohprodukt (93,5%). Schmp. 154 bis 157°. Aus verd. Alkohol 6,1 g (VII) vom Schmp. 157 bis 159° (81,5% d. Th.).

Versuch 2: Darstellung von (VII) aus Isonicotinsäuremethylester (V) ohne Isolierung von (VI). Trockenes Natriumäthylat aus 11,5 g Natrium (= 0,5 At) wurden mit 44 g absol. Essigester (0,5 Mol) und 50,0 g Isonicotinsäuremethylester (0,37 Mol) unter Rühren schwach erwärmt, bis die Reaktion eintrat. Nach 20 Min. wurde gekühlt und der honigfarbene Sirup portionsweise in 600 ccm Eisessig aufgelöst. Nach dem Abkühlen der Lösung bis zum beginnenden Erstarren wurden innerhalb ¼ Std. unter gutem Rühren 35 g Natriumnitrit, in 60 ccm Wasser gelöst, zugegeben und die Temperatur dabei zwischen 10 und 20° gehalten. Nach 2stünd. Rühren bei Zimmertemp. wurde mit 2 l Wasser verdünnt, einige Zeit stehen gelassen, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. 62,5 g (VII) vom Schmp. 154 bis 157° [77,5% d. Th., bezogen auf (V)].

Versuch 3: Katalytische Reduktion des Isonitrosoesters (VII) zum (γ-Pyridyl)-serinäthylester-bishydrochlorid (VIII). 13 g Palladium-Kohle (10% Pd) wurden in 100 ccm Äthanol. Salzsäure (10%ig) aushydriert und 13 g (59 mMol) (VII), gelöst in 300 ccm Äthanol, zugefügt. Innerhalb von 1 Std. wurden 96,5% des für 3 Mol H₂ berechneten Gasvolumens absorbiert. Der Katalysator wurde abgesogen und zur Reduktion von weiteren 13 g Isonitrosoester (VII) benützt. Die vereinigten Katalysatorfiltrate beider Ansätze wurden im Vak. bis auf zirka 100 ccm eingeengt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Nach Versetzen der Mutterlauge mit 400 ccm Aceton und Vereinigung der Kristallisate wurden insgesamt 29,5 g Bishydrochlorid (VIII) vom Zersp. 155 bis 165° erhalten (89% d. Th.).

Versuch 4: Acetylierung des γ-Pyridylserinäthylesters (VIII) zum O,N-Diacetat (X). 1,42 g (VIII) wurden in 10 ccm Essigsäureanhydrid suspendiert, am Wasserbad erwärmt und langsam 1 g wasserfreies Natriumacetat zugegeben. Nach 1stünd. Erwärmen wurde das Anhydrid im Vak. verdampft, der Rückstand mit Bicarbonatlösung verrührt und mit Essigester extrahiert. Nach dem Verdampfen verblieben 0,97 g eines gelben Öles, das durch Anreiben mit Essigester kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel wurden 0,50 g eines uneinheitlichen Kristallisates vom Schmp. 118 bis 139° erhalten. Die erhaltenen Analysenwerte deuten auf das Vorliegen eines Isomerenmischens von (X) hin.



Nach mehrmaligem Umkristallisieren des Produktes vom Schmp. 118 bis 139° aus Essigester wurden insgesamt 312 mg einheitliche Kristalle (α-X) vom Schmp. 142 bis 144° isoliert (21,2% d. Th.).

¹³ Die Schmelzpunkte wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt und sind daher korrigiert.

$C_{14}H_{18}O_5N_2$ (294,3). Ber. C 57,13, H 6,16, N 9,52, CH_3CO 29,25.
Gef. C 56,65, H 5,94, N 10,17, CH_3CO 30,04.

Aus den Mutterlaugen konnten nach wiederholtem Umkristallisieren aus absol. Äther 68 mg feiner Nadeln vom Schmp. 165 bis 167° (β -X) erhalten werden.

$C_{14}H_{18}O_5N_2$ (294,3). Ber. N 9,52, CH_3CO 29,25. Gef. N 9,61, CH_3CO 29,61.

Mischschmp. (α -X) + (β -X): 124 bis 138°.

Versuch 5: 2-Methyl-4-carbäthoxy-5-(γ -pyridyl)-oxazolin (α -IX und β -IX). Zu einer auf 10° gekühlten Lösung von 2,0 g Natriumhydroxyd in 15 ccm Wasser, die mit 100 ccm Essigester überschieftet war, wurden 6,2 g Acet-iminoäther-hydrochlorid, 6,8 g krist. Natriumacetat und 7,1 g γ -Pyridylserinäthylester-bishydrochlorid (VIII) zugefügt und das Gemisch 1 Std. bei Zimmertemp. geschüttelt. Die wäßr. Phase wurde abgetrennt und nochmals mit 30 ccm Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Vakuum eindampfrete wurde in 180 ccm absol. Äther aufgenommen, mit Kohle digeriert und das Filtrat in einer druckfesten Glasbirne auf zirka 20 ccm eingeeengt, wobei teilweise Kristallisation eintrat. Durch Erhitzen unter Druck auf 70 bis 80° trat wieder völlige Lösung ein, beim Abkühlen auf — 25° kristallisierte ein Teil des Produktes aus. Die Mutterlauge wurde abgehebert, der Rückstand erneut mit 20 ccm Äther unter Druck in Lösung gebracht und dieser Vorgang insgesamt dreimal wiederholt. 1,917 g Nadeln vom Schmp. 85 bis 87° blieben nach der 3. Extraktion ungelöst zurück (das sind 32,8% d. Th.).

Zur Analyse wurde zweimal aus absol. Äther umkristallisiert, Schmp. 87 bis 89°.

(α -IX): $C_{12}H_{14}O_3N_2$ (234,3). Ber. C 61,52, H 6,02, N 11,96.
Gef. C 61,78, H 6,08, N 12,10.

Die Eindampfrete der Mutterlaugen wurden aus absol. Äther mehrmals umkristallisiert und auf diese Weise 378 mg derber Kristalle vom Schmp. 94 bis 96° erhalten.

(β -IX): $C_{12}H_{14}O_3N_2$ (234,3). Ber. C 61,52, H 6,02, N 11,96.
Gef. C 61,51, H 5,86, N 12,03.

Mischschmp. (α -IX) + (β -IX) 77 bis 83°.

Beide Verbindungen sind bei 0,005 mm und 110 bis 120° Luftbadtemp. destillierbar, sie färben sich an der Luft nach einiger Zeit gelb und werden schmierig.

Versuch 6: O,N-Diacetat (α -X) aus dem Oxazolin (α -IX). 0,5 g Oxazolin (α -IX) wurden in 2,5 ccm Wasser gelöst und am Wasserbad $\frac{1}{2}$ Std. erwärmt. Der Vakuum eindampfrete wurde mit 3 ccm Essigsäureanhydrid $\frac{1}{2}$ Stdn. weiter erhitzt. Nach Verjagen des überschüssigen Anhydrids im Vak. wurde der Rückstand mit Natriumbicarbonatlösung digeriert und mit Essigester extrahiert. Nach Abdestillieren desselben wurde der Rückstand zweimal aus Essigester umkristallisiert. 0,24 g Kristalle vom Schmp. 142 bis 143°. Mischschmp. mit O,N-Diacetyl- γ -pyridylserinäthylester (α -X) aus Vers. 4 zeigte keine Depression.

Versuch 7: O,N-Diacetat (β -X) aus dem Oxazolin (β -IX). 0,215 g Oxazolin (β -IX), in 1 ccm Wasser gelöst, wurden gleichartig behandelt und auf diese Weise 95 mg Kristallinat vom Schmp. 164 bis 166° erhalten. Mischschmp. mit (β -X) aus Vers. 4 zeigte keine Depression.

Versuch 8: Reduktion von (α -IX) zum 2-Methyl-4-oxymethyl-5-(γ -pyridyl)-oxazolin (XI). 2,28 g (9,75 mMol) Oxazolin (α -IX) wurden, gelöst in 70 ccm absol. Äther und 30 ccm absol. Benzol, unter Kühlung mit Eiswasser innerhalb 15 Min. mit 35 ccm ätherischer LiAlH₄-Lösung (entsprechend 492 ccm H₂ bei 0°/760 mm) versetzt. Nach insgesamt 2stünd. Rühren wurde mit 2 ccm Wasser versetzt, einige Min. CO₂ eingeleitet und von den anorganischen Salzen filtriert. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterblieben 1,172 g eines Öles, das beim Anreiben mit absol. Äther teilweise durchkristallisierte. Aus Alkohol/Äther wurden insgesamt 705 mg (XI) vom Schmp. 104 bis 106° erhalten (38% d. Th.). Zur Analyse wurde nochmals aus Äther umkristallisiert, worauf der Schmp. sich auf 105 bis 107° erhöhte.

(XI): C₁₀H₁₂O₂N₂ (192,2). Ber. C 62,48, H 6,30, N 14,58.
Gef. C 62,60, H 6,31, N 14,69.

Die Verbindung ist in Wasser, Methanol, Äthanol und Benzol gut, in Äther wenig löslich.

Versuch 9: Schonende Hydrolyse des Oxazolins (XI) zum N-Acetyl-3-(γ -pyridyl)-serinol (XII). 1,32 g (XI) wurden in 2 ccm Wasser gelöst, 1/2 Std. am Wasserbad erwärmt und einige Stdn. stehengelassen. Der Vakuum eindampft wurde in Methanol mit Kohle behandelt, das Filtrat auf 2 ccm eingengt und mit 5 ccm Benzol versetzt. Das Kristallisat wurde abgesaugt und nach Aufarbeitung der Mutterlauge insgesamt 798 mg (54% d. Th.) (XII) vom Schmp. 183 bis 185° erhalten.

C₁₀H₁₄O₃N₂ (210,2). Ber. C 57,13, H 6,71, CH₃CO 20,48.
Gef. C 57,01, H 6,74, CH₃CO 20,79.

Versuch 10: Hydrolyse des Oxazolins (XI) mit siedender Salzsäure zum 3-(γ -Pyridyl)-serinol. 418 mg (XI) wurden mit 5 ccm 1 n HCl 1 Std. rückflußerhitzt. Die gelbe Lösung wurde im Vak. zur Trockene verdampft und über KOH im Exsikkator von Säureresten befreit. Das gelbe, schmierige Kristallisat (0,425 g) wurde in 5 ccm 1 n NaOH aufgenommen und die Lösung mit wasserfreiem Kaliumkarbonat gesättigt. Das abgeschiedene braune Öl wurde mit 20 ccm Benzol-Isopropanol (1:1) dreimal extrahiert. Der Eindampfstoff (356 mg, das sind 97% d. Th.) kristallisierte nach längerem Stehen durch, wurde jedoch nicht weiter gereinigt (XIII).

Versuch 11: Dichloracetylierung der Base (XIII) zum N-Dichloracetyl-3-(γ -pyridyl)-serinol (XIV). Die im Vers. 10 erhaltene Base (XIII) wurde mit 0,34 g Dichloressigsäuremethylester und 0,5 ccm Methanol versetzt und über Nacht stehengelassen. Die inzwischen angefallenen derben Kristalle wurden abgesogen, mit Methanol-Äther und dann mit reinem Äther gewaschen. 305 mg vom Schmp. 159 bis 161° (Zers.). Aus der Mutterlauge konnten noch 96 mg isoliert werden. Gesamtausbeute 401 mg (= 69% d. Th.).

Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol unter kurzem Erwärmen auf 50 bis 60° umkristallisiert. Schmp. 162 bis 163° (Zers.).

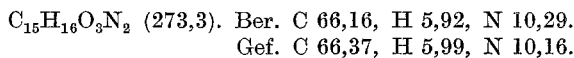
C₁₀H₁₂O₃N₂Cl₂ (279,1). Ber. C 43,03, H 4,33, N 10,04, Cl 25,40.
Gef. C 43,06, H 4,26, N 10,16, Cl 25,54.

Die Verbindung ist in Methanol gut, in Wasser mäßig, in Äther, Benzol und Aceton schwer löslich.

Versuch 12: Benzoylierung der Base (XIII) zum N-Benzoyl-3-(γ -pyridyl)-serinol (XV). 336 mg (XIII) (Rohprodukt), das sind 2 mMol, wurden in 3 ccm 1 n NaOH mit 0,3 ccm (zirka 2,6 mMol) Benzoylchlorid bis zum Ver-

schwinden des Säurechloridgeruches geschüttelt. Hierauf wurde mit Benzol-Isopropanol (1:1) dreimal extrahiert und der Vakuumindampferest der vereinigten organischen Phasen aus Äther umkristallisiert. 268 mg (49% d. Th.) vom Schmp. 183 bis 186°.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus Äther umkristallisiert, worauf sich der Schmp. auf 187 bis 189° erhöhte.



Versuch 13: Reduktion des isomeren 2-Methyl-4-carbäthoxy-5-(γ -pyridyl)-oxazolin (β -IX) zum 4-Oxymethylloxazolin (XI). 750 mg (3,1 mMol) Oxazolin (β -IX) wurden in 10 ccm absol. Benzol und 30 ccm absol. Äther analog Vers. 8 mit LiAlH_4 (entsprechend 156 ccm $\text{H}_2 = 112\%$) reduziert. Aus dem öligen Reduktionsprodukt (422 mg) wurden 138 mg (= 23% d. Th.) vom Schmp. 98 bis 103° erhalten. Nach weiterem Umkristallisieren erhöhte sich der Schmp. auf 103 bis 105,5°. Mit dem in Vers. 8 erhaltenen Reduktionsprodukt vom Schmp. 105 bis 107° ergab sich keine Depression.

50 mg des Reduktionsproduktes wurden analog Vers. 9 mit Wasser hydrolysiert und daraus eine bei 181 bis 183° schmelzende Verbindung erhalten, welche mit dem N-Acetat (XII) keine Schmelzpunktsdepression gab.

Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider bin ich für die Förderung und Diskussion dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Für die wertvolle Mithilfe bei der Herstellung von Ausgangsmaterialien und Zwischenstufen danke ich meinem Kollegen, Herrn Mr. H. Rogenhöfer, sowie Herrn Dr. E. Semenzitz, Bundesstaatl. bakteriolog.-serolog. Untersuchungsanstalt Innsbruck, für die Ausführung der bakteriologischen in vitro-Prüfung.