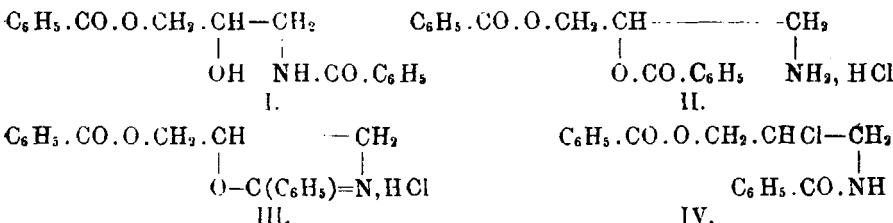


190. Max Bergmann und Erwin Brand: Über die Acyl-verschiebung von Stickstoff nach Sauerstoff bei Amino-alkoholen.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Leder-Forschung Dresden.]

(Eingegangen am 5. April 1923.)

Wir zeigten vor einiger Zeit¹⁾, daß sich im *O,N*-Dibenzoat des γ -Amino-propylenglykols (I) das Amid-Benzoyl durch sukzessive Einwirkung von Phosphorpentachlorid und wäßriger Salzsäure zum benachbarten Hydroxyl (II) hin verschieben läßt. Bei rein aliphatischen Amino-alkoholen ist die Acylverschiebung vom Stickstoff zum Sauerstoff erst durch unsere Beobachtungen bekannt geworden²⁾. Da aber dieser Spezialfall biologische Bedeutung gewinnen wird u. a. auch für die Protein-Chemie, haben wir ihn genauer studiert.



Zunächst wurde die Methodik vereinfacht. Wir lassen jetzt das Amid I kurze Zeit mit einem mäßigen Überschuß von Phosphoroxychlorid oder besser noch von Thionylchlorid bei Zimmertemperatur stehen, versetzen dann mit wäßriger Salzsäure und erhalten hiernach rasch das salzaure Salz des Esters II.

Beim Arbeiten mit Thionylchlorid konnten wir ein Zwischenprodukt der Umlagerung von der Zusammensetzung $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NCl}$ fassen. Dafür kommen zunächst die beiden Formeln III und IV in Betracht. Verbindungen vom Typus IV entstehen nach Wolfsheims³⁾ Beobachtungen unter ähnlichen Umständen und sind, wie unser Zwischenprodukt, wasserempfindlich. Dennoch entspricht unser chlorhaltiges Präparat zweifellos der Formel III. Obwohl es in Chloroform spielend löslich ist, ist es ein salzaures Salz. Freie Schwefelsäure verwandelt es augenblicklich in das saure Sulfat. Auch das Nitrat, Pikrat und Chromat lassen sich erhalten. Mit Alkali, Silbercarbonat, Natriumacetat und sogar durch die hydrolytische Wirkung von kaltem Wasser wird unter Chlorwasserstoff-Verlust das Oxazolin $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$ in Freiheit gesetzt. Die Bildung von Oxazolinen bei der Einwirkung auf die *N*-Acylverbindungen von 1,2-Amino-alkoholen ist nach unseren Beobachtungen eine recht allgemeine Erscheinung. Bei Verwendung von Phosphoroxychlorid ist das Zwischenprodukt phosphorhaltig. Krystallisiert erhielten wir eine Verbindung $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{NPCl}_2$. Aber bei ihrer Behandlung mit Pyridin wird wieder das Oxazolin der Formel III erhalten.

Bemerkenswert ist die große Umwandlungstendenz des Oxazolins in saurer Lösung. Schon die Acidität der wäßrigen Salzlösungen genügt, um

¹⁾ B. 54, 936 [1921].

²⁾ Fettaromatische Beispiele vergl. z. B. v. Auwers, B. 37, 2249 [1904]; Gabriel, A. 409, 324 [1915].

³⁾ B. 47, 1441 [1914].

selbst bei Zimmertemperatur in kürzester Zeit das Acyl gänzlich vom Stickstoff loszureißen und Salze des Di-esters II zu bilden.

Bekanntlich ist die Base II nur in Form der Salze beständig. In freiem Zustand, also bei schwach alkalischer Reaktion, lagert sie sich sofort rückwärts in die Verbindung I um. Bei dieser Rückverwandlung ist das Oxazolin III nicht anzutreffen. Es ist auch bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion selbst bei erhöhter Temperatur auffallend beständig, kann also kaum Zwischenprodukt der Umwandlung von II in I sein.

Beschreibung der Versuche.

2-Phenyl-5-benzoyloxymethyl-oxazolin (III).

Es entsteht aus dem *O,N*-Dibenzoyl-aminopropylenglykol durch Wasserentziehung, z. B. bei der Einwirkung von Chlorwasserstoffgas in Äther. Am bequemsten ist die Verwendung von Thionylchlorid. In beiden Fällen erhält man zunächst das salzaure Salz.

Wird die Lösung von 3 g *O,N*-Dibenzoyl-aminopropylenglykol in der 3-fachen Menge Thionylchlorid $\frac{1}{2}$ —1 Stde. bei 18° aufbewahrt, so fallen auf Zusatz von trockenem Äther reichliche Mengen farbloser Nadeln aus. 2.4 g. Für ihre Reinigung genügt 1—2-malige Krystallisation aus wenig trockenem Chloroform. Manchmal macht die Krystallisation des Rohproduktes Schwierigkeiten, sie gelingt aber auf jeden Fall beim Umlösen aus Chloroform.

Zur Analyse wurden bei 56° und 10 mm über Phosphorpentoxid getrocknet.

$C_{17}H_{16}O_3NCl$. Ber. C 64.24, H 5.08, N 4.41, Cl 11.16.
Gef. » 64.42, » 5.31, » 4.53, » 11.27.

Schmp. 130—131°. Leicht löslich in Wasser, heißem Essigäther, wenig in Äther und Petroläther. Beachtenswert ist die große Löslichkeit in Chloroform.

Zur Umlagerung in das Salz des *O,O'*-Dibenzoats (II) wurden 0.3 g Oxazolin-Chlorhydrat mit der 3-fachen Wassermenge bei 18° aufbewahrt. Schon nach $\frac{1}{2}$ Stde. begann die Krystallisation und nach wenigen Stunden waren 0.27 g des schwerlöslichen *O,O'*-Dibenzoyl-aminopropylenglykol-Chlorhydrats vom Schmp. 203° abgeschieden.

Versetzt man die frisch bereitete wäßrige Lösung der Oxazolinsalze, z. B. des Chlorhydrats, mit mehr Wasser, so fällt das freie Oxazolin ölig aus und läßt sich durch Äther aufnehmen. Das salzaure Salz wird durch Wasser leicht hydrolysiert. Reichlicher gewinnt man die Base mit Alkalilauge, Soda oder Natriumacetat.

5 g salzaures Salz wurden mit 25 ccm Wasser übergossen und die freie Base sofort mit Natriumacetat abgeschieden. Beim Reiben erstarrte sie nach einigen Minuten. Ausbeute 4.4 g, also quantitativ. Sie kann durch Aufnehmen in Äther, Verdunsten oder durch Destillation oder Krystallisation aus Benzin gereinigt werden. Schmp. 50—51°. Nadeln oder sechsseitige Prismen. In allen organischen Lösungsmitteln bis auf Petroläther leicht löslich, kaum in Wasser.

Charakteristisch für die Alkalibeständigkeit des freien Oxazolins und für die Umlagerungstendenz seiner Salze bzw. seiner sauren Lösungen ist ein Versuch, bei dem 1 g Chlorhydrat in wenig Wasser mit einer ungenügenden Menge Soda (0.14 g wasserfrei = 0.8 Mol) abgestumpft wurde. Dabei schied sich 0.6 g Oxazolin ölig ab, das mit Äther abgetrennt wurde, und dann bei $51\text{--}52^\circ$ schmolz. Die wäßrige Mutterlauge schied beim mehrstündigen Stehen den übrigen Teil des

Oxazolins aber umgelagert in das Salz des *O,O'*-Dibenzoyl-aminopropylenglykols. in schneeweissen Nadelbüscheln vom Schmp. 202° ab.

Sulfat: Aus dem Chlorhydrat (0.5 g) oder der freien Base durch Übergießen mit 5-n. Schwefelsäure (2 ccm) oder einem geeigneten schwefelsauren Salz als Öl, das rasch in schief abgeschnittenen, mikroskopischen Prismen erstarrt. Dieses saure Salz muß nach kurzem Stehen abgesaugt, mit etwas Schwefelsäure gewaschen und möglichst rasch getrocknet werden. Reinigung am besten aus Chloroform durch Abscheidung mit Tetrachlorkohlenstoff. Schmp. 77-78°. Er scheint aber mit dem Tempo des Erhitzen zu schwanken.

$C_{17}H_{17}O_4N \cdot H_2SO_4$ (397.32). Ber. C 51.37, H 4.82, S 8.07.
Gef. » 51.78, » 4.70, » 7.96.

Übergießt man das saure Salz mit wenig Wasser, so löst es sich momentan auf, und beim Reiben scheiden sich sofort mikroskopische, gut ausgebildete derbe Krystallchen des neutralen Sulfats ab. Ausbeute sehr gut. Schmp. 152-153° (korrig.). In der Mutterlauge ist freie Schwefelsäure.

$C_{17}H_{15}O_3N \cdot H_2SO_4$ (660.54). Ber. S 4.85. Gef. S 4.63.

Bei der Behandlung der Sulfate mit essigsaurem Natrium bildet sich freies Oxazolin.

Pikrat: Aus dem salzauren Salz mit Natriumpikrat. Öl, das bald krystallisiert und aus Alkohol in mikroskopischen, schwach zugespitzten, länglichen Krystallen erhalten wird. Schmp. gegen 205°. Schon kurzes Kochen mit verd. Alkohol verwandelt in die großen Blätter des früher beschriebenen Pikrats des *O,O'*-Dibenzooats vom Schmp. 187°, beim raschen Erhitzen gegen 192° (unkorr.).

Wir haben auch Versuche gemacht, aus dem salzauren Salz des *O,O'*-Dibenzooats II mittels Alkali, Soda oder Pyridin das Oxazolin III zu erhalten. Der freie Di-ester geht aber unter diesen Umständen spontan ins Ester-amid I über, ohne daß Oxazolin aufzufinden wäre.

Das salzaure Salz des Oxazolins (1 g) gab dagegen unter denselben Versuchsbedingungen 0.6 g freies Oxazolin vom Schmp. 52°.

Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf *O,N*-Dibenzoyl-aminopropylenglykol.

1.5 g *O,N*-Dibenzooat wurden mit 3 ccm wasserfreiem Chloroform und 1 g Phosphoroxychlorid etwa 1/2 Stde. bis zur klaren Lösung geschüttelt. Beim Verdampfen zunächst unter 9 mm, dann unter 0.5 mm blieb ein farbloser Sirup. Aus warmem wasserfreiem Benzol mit Äther Nadeln, die bei 0.5 mm und 56° getrocknet wurden. Ausbeute 1.6 g.

$C_{17}H_{18}O_6NP\ Cl_2$ (434.2). Ber. C 47.00, H 4.15, N 3.23, P 7.15, Cl 16.35.
Gef. » 46.65, » 3.96, » 3.54, » 7.60, » 16.55.

Die nicht ganz scharfen Zahlen sind bei der großen Empfindlichkeit der Verbindung einigermaßen verständlich. Zweifel über die Zusammensetzung sind kaum möglich. Dagegen verzichten wir vorerst auf die Aufstellung einer Strukturformel. Ungeklärt muß auch vorerst die Herkunft des einen Moleküls Wasser bleiben, das der Phosphorkörper mehr enthält als die Ausgangsmaterialien $C_{17}H_{17}O_4N + POCl_3$.

Vielleicht liegt hier ein Oxazolin-Derivat vor; denn aus dem Phosphorkörper kann mit Pyridin ohne weiteres freies Oxazolin erhalten werden:

1 g Phosphorverbindung wurde mit 2 ccm Pyridin verrieben. Dabei trat zunächst Verschmierung und größtenteils Lösung ein. Nach 1 Stde. wurde mit Äther verdünnt, dieser häufig mit Wasser gewaschen und verdunstet. Der Rückstand erstarrte zu einem harten Krystallkuchen. Schmp. 50-52°. Ebenso schmolz das Gemisch mit dem wiederholt genannten Oxazolin. Ausbeute 0.6 g.

Schmp. der Phosphorverbindung 102-103° bei nachfolgender Zersetzung. Sie löst sich in Benzol, Chloroform, Essigester, dagegen sehr schwer in Äther und Petroläther. Von Alkohol und Wasser wird sie zerstellt. Dabei entsteht das salzaure Salz des *O,O'*-Dibenzoyl-aminopropyl-

glykols mit ähnlicher Leichtigkeit, wie es zuvor für die Umlagerung der entsprechenden Oxazolinsalze beschrieben war.

0.5 g Phosphorverbindung wurden mit 3 ccm Wasser kurz aufgekocht und dann bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Schon nach $\frac{1}{2}$ Stde. begann die Krystallisation mikroskopischer Nadeln, deren Menge weiterhin auf nahezu 0.4 g stieg. Nach Umkrystallisation aus Eisessig-Äther lag der Zersetzungsschmelzpunkt bei etwa 200° , ebenso der einer Mischung mit dem Chlorhydrat des Dibenzoyl-aminopropylenglykols.

Frl. Charl. Witte haben wir wieder für ihre Hilfe bestens zu danken.

191. H. Lieb und O. Wintersteiner: Aromatische Diarsinsäuren und deren Reduktionsprodukte (III. Mitteilung).

[Aus d. Medizin.-chem. Institut d. Universität in Graz.]

(Eingegangen am 3. April 1923.)

Im Folgenden berichten wir über weitere Versuche zur Darstellung substituierter Phenyl-diarsinsäuren und deren bei der totalen Reduktion mit unterphosphoriger Säure erhaltenen Reduktionsprodukte. Während wir in der II. Mitteilung¹⁾ nur die Darstellung der nitro-, amino- und methyl-substituierten *p*-Phenyl-diarsinsäuren beschrieben haben, konnten wir seither außer der Oxy-, Chlor- und Brom-*p*-diarsinsäure auch substituierte *o*-Diarsinsäuren darstellen. Ausgangsmaterial für die Gewinnung dieser war das *p*-Nitranilin, das beim Verschmelzen mit Arsensäure nach L. Benda²⁾ in allerdings recht unbefriedigender Ausbeute die [5-Nitro-2-amino-phenyl]-arsinsäure liefert. Diazotiert man diese nach Bart und kuppelt dann mit Natrium-arsenit-Lösung, so erhält man die [4-Nitro-phenylen-1.2]-diarsinsäure (I) in guter Ausbeute. Die Nitrogruppe dieser Säure lässt sich am einfachsten nach L. Kalb³⁾ mit Eisenpulver und Eisenchlorid zur Aminogruppe reduzieren und so die [4-Amino-phenylen-1.2]-diarsinsäure (II) leicht gewinnen. Anfangs versuchten wir auch in diesem Falle, wie in den in den früheren Mitteilungen beschriebenen Beispielen, die Reduktion mit Natrium-amalgam in methylalkoholischer Lösung durchzuführen. Trotz Anwendung eines großen Überschusses von Natrium-amalgam führte die Reduktion nicht bis zur Amino-säure, sondern nur zur Bildung einer in Wasser und verd. Salzsäure unlöslichen, anorphen, nur ganz schwach gefärbten Säure. Obwohl die genaue Untersuchung dieses Produktes noch aussteht, glauben wir schon jetzt auf Grund von Beobachtungen bei der Reduktion der [*p*-Nitro-phenyl]-arsinsäure, welche bei der Reduktion ebenfalls als Nebenprodukt oft in großer Menge eine Säure mit gleichen Eigenschaften liefert und die nach unseren bisherigen Analysen als Azoxybenzol-*p,p'*-diarsinsäure betrachtet werden muß, annehmen zu dürfen, daß wahrscheinlich auch hier eine solche Verbindung, also die Azoxybenzol-tetrarsinsäure-3.4.3'.4', vorliegt. Sowohl die Nitro-, als auch die Amino-diarsinsäure krystallisieren aus Wasser leicht in farblosen Nadeln, bzw. Säulen und enthalten im lufttrocknen Zustand 1 Mol. Krystallwasser. Beim Erhitzen über 100° verlieren sie nicht nur ihr Krystallwasser, sondern spalten auch noch aus den beiden *o*-ständigen Arsensäure-Gruppen 1 Mol. Wasser ab und liefern die entsprechenden Anhydride.

¹⁾ B. 56, 425 [1923].

²⁾ B. 44, 3293 [1911].

³⁾ A. 423, 55 [1921].