

202. Hermann O. L. Fischer, Gerda Dangschat und Herbert Stettiner: Über die Acetonierung von Amiden der α -Oxy-säuren bzw. o-Phenol-carbonsäuren.

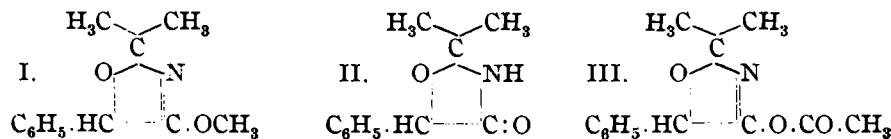
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. Mai 1932.)

Wie Willstätter und Königsberger¹⁾ gezeigt haben, lassen sich unter der Einwirkung von Aceton und Mineralsäuren aus Glykolsäure, Mandelsäure und Benzilsäure die Aceton-Verbindungen dieser α -Oxy-säuren bereiten. Später wurden von H. O. L. Fischer und Taube²⁾ die Aceton-Körper der Mandelsäure und der Weinsäuren nach einer etwas veränderten Methode aus den Säuren mit Aceton und Zinkchlorid dargestellt. Es lag nahe, daß sich auch von den Amiden der α -Oxy-säuren Aceton-Verbindungen würden darstellen lassen, zumal da durch die Arbeiten von Keane und Nicholls³⁾, Titherley⁴⁾ und Hicks⁵⁾ bekannt war, daß Salicylamid mit Benzaldehyd und Acetaldehyd unter der Einwirkung von Mineralsäuren analoge Kondensationsprodukte gibt⁶⁾.

Wir haben gezeigt, daß sich in der Tat die Amide der Glykolsäure, Milchsäure, Mandelsäure und Cyclohexanol-carbonsäure mit Aceton und HCl zu Derivaten des Tetrahydro-oxazols kondensieren lassen. Aceton und Zinkchlorid bewirken dagegen keine Kondensation. Diese „Amid-acetone“ werden durch heiße, verd. Mineralsäuren, jedoch nicht durch Essigsäure, in ihre Komponenten gespalten. Gegen warmes Alkali sind sie beständig. Sie gehen unter der Einwirkung von Silberoxyd und Jodmethyl in Methoxyderivate des 2,5-Dihydro-oxazols über und lassen sich durch Kochen mit Essigsäure-anhydrid acetylieren. Die Methylierung der Oxazole hat eine gewisse Ähnlichkeit mit der Darstellung der Imino-äther aus Amiden mit Silberoxyd und Jodmethyl, wie sie von Tafel und Enoch⁷⁾ und Lander⁸⁾ beobachtet wurde. Hierfür spricht, daß in den methylierten Hydro-oxazolen das Methoxyl nach Zeisel bestimmbar ist, und daß wir bei ihrer Verseifung mit Säuren neben methoxyl-freier Oxy-säure und Aceton stets Ammoniumsalze und niemals Salze des Methylamins erhielten. Da man bei dieser sauren Verseifung keine methoxylierten Oxy-säuren erhält, erscheint es uns ausgeschlossen, daß in unseren Amid-acetonen eine einfache Kondensation des Acetons mit der Amidogruppe nach Art der Schiffschen Basen ohne Beteiligung der α -Hydroxylgruppe vorliegen könnte.

Wir formulieren nachstehend das Amid-aceton der Mandelsäure nebst Methoxy- und Acetyl-derivat. (Über die Stellung des Acetys am Hydro-oxazol-Ring läßt sich unseres Erachtens nichts Endgültiges sagen.)



¹⁾ Willstätter u. Königsberger, B. **56**, 2107 [1923].

²⁾ H. O. L. Fischer u. Taube, B. **60**, 486 [1927].

³⁾ Keane u. Nicholls, Journ. chem. Soc. London **91**, 264 [1907] (C. **1907**, 1262).

⁴⁾ Titherley, Journ. chem. Soc. London **91**, 1419 (C. **1907**, II 1340).

⁵⁾ Hicks, Journ. chem. Soc. London **97**, 1032 (C. **1910**, II 321).

⁶⁾ vergl. a. Emil Fischer, B. **29**, 205 [1896].

⁷⁾ B. **23**, 103, 1550 [1890].

⁸⁾ Journ. chem. Soc. London **77**, 729 [1900], **79**, 701 [1901].

Die Amid-aceton-Bildung bleibt aus, wenn ein Wasserstoff der Amido-gruppe substituiert oder wenn das α -Hydroxyl gesperrt ist. (Beispiele: Mandelsäure-anilid, Mandelsäure-methylamid, Carbomethoxy-mandelsäure-amid und Methoxy-mandelsäure-amid.)

Schließlich haben wir in Analogie zu dem Benzaldehyd- und Acetaldehyd-Kondensationsprodukt des Salicylamids aus diesem ein Amid-aceton dargestellt, das sich analog den vorher beschriebenen Amid-acetonen methylieren und acetylieren ließ. Sein Methoxyderivat gibt bei der Verseifung mit Mineralsäuren Salicylsäure-methylester. Beim *m*- und *p*-Oxy-benzoësäure-amid konnte mit Aceton kein Ringschluß erzielt werden.

Verbindungen vom Typus der Amid-acetone waren deshalb für uns interessant, weil das Amid der von uns eingehend untersuchten Chinäsäure⁹⁾ bei der Acetonierung mit Aceton und Salzsäure ebenfalls ein Oxazol-derivat, das in der voranstehenden Arbeit diskutierte Diaceton-chinasäure-amid, liefert, das analog den einfachen Beispielen im Oxazolring methylierbar bzw. acetylierbar ist.

Beschreibung der Versuche.

2.2 - Dimethyl - 4 - oxo - 5 - phenyl - oxazol - tetrahydrid (Mandelsäure-amid-aceton, II).

5 g Mandelsäure-amid wurden in 50 ccm trocknem Aceton von 1% HCl-Gehalt gelöst, 24 Stdn. bei Zimmer-Temperatur aufbewahrt, durch Schütteln mit Bleicarbonat neutralisiert, abfiltriert und unter vermindertem Druck verdampft. Aus Essigester mit Ligroin in Nadeln krystallisiert: 4.4 g, d. s. 70% d. Th. Schmp. 127°. Leicht löslich in Alkohol, Aceton, schwerer in Äther, unlöslich in Petroläther.

0.2348 g Sbst.: 0.5947 g CO₂, 0.1482 g H₂O. — 0.2122 g Sbst.: 14.2 ccm N (20°, 741 mm). — 0.4023 g Sbst.: 127.25 ccm *n*/10-Jodlösg.¹⁰⁾.

C₁₁H₁₃O₂N (191). Ber. C 69.1, H 6.8, N 7.3. C₈H₆ 22.0.
Gef., 69.1, .. 7.1, .. 7.6, .. 22.1.

2.2-Dimethyl-4-methoxy-5-phenyl-oxazol-dihydrid-2.5 (Methoxy-mandelsäure-amid-aceton, I).

3 g acetoniertes Mandelsäure-amid wurden mit 6 g Silberoxyd (3 Mol.) gemischt und allmählich zu 3 g Jodmethyl gegeben, 5 Stdn. am Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen mit Äther ausgelaugt, filtriert, getrocknet, verdampft und fraktioniert: Farbloses Öl vom Sdp.₁₃ 126—127°, das in der Vorlage zu Krystalldrusen erstarrte. Aus Äther mit Ligroin umkrystallisiert. Ausbeute 1.7 g, d. s. 53% d. Th. Schmp. 49—50°. Leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, Äther, schwer in Petroläther. Bei längerem Stehen verändert sich die Substanz.

0.1577 g Sbst.: 0.4040 g CO₂, 0.1061 g H₂O. — 0.5317 g Sbst.: 27.3 ccm *n*/10-HCl (Kjeldahl). — 0.3445 g Sbst.: 17.1 ccm *n*/10-AgNO₃-Lösg. — 0.4351 g Sbst.: 127.5 ccm *n*/10-Jodlösg.

C₁₂H₁₅O₂N (205). Ber. C 70.2, H 7.3, N 6.8, OCH₃ 15.1. C₈H₆ 20.5.
Gef., 69.9, .. 7.5, .. 7.2, .. 15.4, .. 20.5.

⁹⁾ H. O. L. Fischer u. G. Dangschat, B. 65, 1009 [1932].

¹⁰⁾ Alle Aceton-Bestimmungen wurden nach vorhergehender Destillation mit verd. HCl nach dem Verfahren von Messinger (B. 21, 3366 [1888]) ausgeführt.

Ammonium-Nachweis: Aus dem Destillations-Rückstand der Aceton-Bestimmung wurde die Base mit 10-proz. Platinchlorwasserstoffsäure gefällt, das ausgefallene Salz mit absolutem Alkohol gewaschen, getrocknet und nach dem Wägen zu Pt verbrannt.

0.3174 g Sbst.: 0.1401 g Pt. — Ber. für Methylamin 41.5% Pt, für Ammoniak: 43.9% Pt; gef. 44.14% Pt.

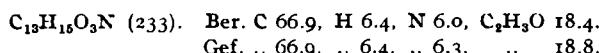
Erwärmte man das Methoxy-mandelsäure-amid-aceton 1 Stde. mit 2-n. HCl am Rückfluß, so erhält man durch Ausäthern, Verdampfen und Umkristallisieren aus Benzol 80% der theoret. Menge Mandelsäure vom Schmp. 118°.

Acetyl-mandelsäure-amid-aceton (III).

3 g acetoniertes Mandelsäure-amid wurden mit 20 ccm dest. Essigsäure-anhydrid 2 Std. am Rückflußkühler gekocht, das Acetanhydrid im Vakuum verdampft und der Rückstand längere Zeit mit Eiswasser verrieben, wobei er vollkommen krystallinisch erstarrte. Nach Absaugen und Trocknen auf Ton 3.1 g, d. s. 85% d. Th.

Zur Analyse wurde in sehr wenig heißem Alkohol gelöst, in Kältemischung gekühlt, wobei die Lösung zu einem Krystallbrei erstarrte, zu dem tropfenweise in längerem Abstand etwa die gleiche Menge Wasser zugegeben wurde.

4.537 mg Sbst. (im Hochvakuum im Exsiccator getrocknet): 11.159 mg CO₂, 2.61 mg H₂O. — 2.640 mg Sbst.: 0.142 ccm N (21.5°, 770 mm). — 0.1786 g Sbst.: 7.8 ccm n/10-NaOH¹¹⁾.



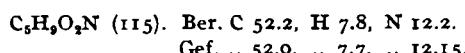
Schmelzpunkt des frisch umkristallisierten Acetyl-mandelsäure-amid-acetons 42°. Schwer löslich in Wasser, leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln, nicht lange unzersetzt haltbar. Es entsteht auch in einer Ausbeute von etwa 30% bei Zimmer-Temperatur unter Anwendung von Pyridin-Essigsäure-anhydrid als Acetylierungsmittel. Man erhält nach dem Verdampfen 50% unverändertes Ausgangsmaterial aus Äther zurück, in der Mutterlauge befindet sich der Acetylkörper.

2.2-Dimethyl-4-oxo-oxazol-tetrahydrid (Glykolsäure-amid-aceton).

14 g Glykolsäure-amid wurden mit 280 ccm trocknem, 1% HCl enthaltendem Aceton bei 37° bis zur Lösung geschüttelt, über Nacht bei 37° aufbewahrt, nach Neutralisation mit Bleicarbonat und Abfiltrieren der Bleisalze im Vakuum verdampft, der krystallisierte Rückstand mit viel kaltem Essigester ausgezogen und vom unveränderten Glykolsäure-amid abfiltriert. Nach Zugabe von etwa der dreifachen Menge Petroläther krystallisierten beim Abkühlen in Kältemischung 10.8 g aus, die noch in Spuren unverändertes Amid enthielten, aber zum präparativen Weiterarbeiten rein genug waren. Ausbeute: 50% d. Th.

Zur Analyse wurde mehrmals aus Essigester und Petroläther fraktioniert krystallisiert.

5.265 mg Sbst.: 10.040 mg CO₂, 3.64 mg H₂O. — 2.865 mg Sbst.: 0.297 ccm N (21.5°, 767 mm).



¹¹⁾ Sämtliche Acetyl-Bestimmungen wurden nach dem Verfahren von Freudenberg u. Harder, A. 493, 230 [1923], ausgeführt.

Das reine Glykolsäure-amid-aceton hat den Schmp. 104–105⁰. Es krystallisiert in rhombischen, länglichen Platten und läßt sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren. Es ist leicht löslich in Wasser, Eisessig, Chloroform, Essigester, Aceton und Methylalkohol, warm in Äthylalkohol und Benzol, schwerer in Äther und Petroläther.

**2.2-Dimethyl-4-methoxy-oxazol-dihydrid-2.5
(Methoxy-glykolsäure-amid-aceton).**

3 g Glykolsäure-amid-aceton wurden in 20 g Jodmethyl gelöst und allmählich 7.5 g Silberoxyd zugegeben, 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. zum schwachen Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit Äther ausgelaugt. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde im Vakuum fraktioniert destilliert. Bei 33–36⁰ gingen 2 g (d. s. 59 % d. Th.) eines farblosen, streng riechenden Öls über, das durch nochmalige fraktionierte Destillation gereinigt wurde. Sdp.₁₃ 31–32⁰. Nicht lange unzersetzt haltbar.

C₆H₁₁O₂N (129). Ber. N 10.0, C₃H₈ 32.6, OCH₃ 24.03¹²⁾.
Gef. „ 11.17, „ 31.0, OCH₃ 24.82.

Acetyl-glykolsäure-amid-aceton.

2 g Glykolsäure-amid-aceton wurden mit 20 ccm Essigsäure-anhydrid 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. am Rückflußkühler erhitzt und das Essigsäure-anhydrid im Vakuum bei 40–50⁰ Badtemperatur verdampft. Bei 12 mm und 79–80⁰ Innentemperatur ging ein farbloses Öl über, das nochmals im Vakuum fraktioniert wurde. Ausbeute an 1-mal dest. Produkt 1.2 g, d. s. 45 % d. Th. Das Öl hat einen schwach acetal-artigen Geruch und ist nicht unzersetzt haltbar.

C₆H₁₁O₃N (157). Ber. C 53.5, H 7.0, N 8.9, C₃H₈ 26.8.
Gef. „ 53.2, „ 6.8, „ 9.1, „ 25.8.

**2.2.5-Trimethyl-3.5-dihydro-oxazol-4-on
(Milchsäure-amid-aceton).**

Wurde aus Milchsäure-amid¹³⁾ analog der Darstellung des entsprechenden Mandelsäure-Derivates mit 55 % der theoret. Ausbeute aus Alkohol krystallisiert erhalten und zur Analyse noch einmal aus Alkohol umgelöst. Schmp. 103–104⁰. Leicht löslich in Wasser, Methylalkohol, Chloroform, Eisessig, Aceton, warm in Äthylalkohol, Essigester, Benzol, schwer in Äther und Petroläther.

C₆H₁₁O₂N (129). Ber. C 55.8, H 8.5, N 10.9, C₃H₈ 32.6.
Gef. „ 55.8, „ 8.9, „ 10.8, „ 31.5.

2.2.5-Trimethyl-4-methoxy-3.5-dihydro-oxazol (Methoxy-milchsäure-amid-aceton): Die Methylierung des Milchsäure-amid-acetons mit einem großen Überschuß von Methyljodid und Silberoxyd gab

¹²⁾ Die Derivate des Milchsäure- und Glykolsäure-amid-acetons sind derartig stark mit H₂O-Dämpfen flüchtig, daß die Aceton-Bestimmungen nur unter besonderen Vorsichtsmaßregeln gelingen; es ist wichtig, die Substanzen eine Zeit lang mit HCl zu erwärmen, ohne daß schon Wasserdämpfe, die die Substanz mitreißen würden, davon gehen.

¹³⁾ Brüning, A. 104, 197 [1897].

in 54 % der theoret. Ausbeute ein farbloses Öl von acetal-artigem, auch lieuähnlichem Geruch. Sdp.₁₂ 33°.

C₇H₁₄O₂N (143). Ber. C 58.7, H 9.1, N 9.8, OCH₃ 21.1.
Gef., 58.6, „ 9.2, „ 9.9, „ 21.1.

Acetyl-milchsäure-amid-aceton: Die Acetylierung des Milchsäure-amid-acetons erfolgt in gleicher Weise wie die des Glykolsäure-amid-acetons. Aus 3 g: 2 g Acetat, d. s. 50 % d. Th. Farbloses, dünnflüssiges Öl von schwachem, ester-ähnlichem Geruch. Sdp.₁₂ 83—84°.

C₈H₁₈O₃N (171). Ber. C 56.1, H 7.6, N 8.2. Gef. C 55.6, H 7.6, N 8.3.

Die Acetylbestimmung liefert zu hohe Werte, da Milchsäure-ester teilweise mit übergeht..

Cyclohexanol-carbonsäure-amid-aceton.

5 g Cyclohexanol-carbonsäure-amid wurden in 50 ccm 1 % HCl enthaltendem trocknem Aceton gelöst. Über Nacht waren bereits 3 g des Reaktionsproduktes auskristallisiert; durch Einengen der Mutterlauge auf 1/3 wurden noch weitere 1.5 g gewonnen, zusammen 4.5 g, d. s. 70.5 % d. Th. Aus absolutem Alkohol umkristallisiert.

4.910 mg Sbst.: 11.79 mg CO₂, 4.12 mg H₂O. — 2.506 mg Sbst.: 0.169 ccm N (21°, 770 mm).

C₁₀H₁₇O₄N (183). Ber. C 65.6, H 9.3, N 7.6. Gef. C 65.5, H 9.4, N 7.9.

Schmp. 162—163°. Leicht löslich in Eisessig und Chloroform, warmem Methyl- und Äthylalkohol, siedendem Äther, Benzol, Essigester und Aceton, schwer löslich in heißem Ligroin und Wasser.

2.2-Dimethyl-3.4-dihydro-1.3-benzometoxazin-4-on (Salicylsäure-amid-aceton).

20 g Salicylamid werden in 200 ccm 1 % HCl enthaltendem trocknem Aceton gelöst, nach 20 Stdn. bei 37° mit Bleicarbonat geschüttelt, filtriert und im Vakuum verdampft. Der kristallisierte Rückstand wird zum Entfernen von unverändertem Salicylamid mit 15-proz. NaOH durchgeschüttelt, filtriert, mit Wasser gewaschen, auf Ton getrocknet und aus Essigester mit Petroläther in feinen Nadelchen kristallisiert erhalten: 13 g oder 50 % d. Th.

C₁₀H₁₁O₂N (177). Ber. C 67.8, H 6.2, N 7.9. Gef. C 67.6, H 6.4, N 8.0.

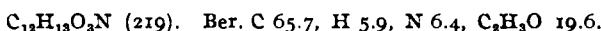
Schmp. 137°. Leicht löslich in kaltem Methylalkohol, Eisessig und Chloroform, warm in Äthylalkohol, Essigester, Aceton, Benzol, schwer in Äther und Wasser, ziemlich unlöslich in Petroläther.

2.2-Dimethyl-4-methoxy-1.3-benzometoxazin (Methoxy-salicylsäure-amid-aceton): Die Methylierung des Salicylsäure-amid-acetons erfolgte mit großem Überschuß von Methyljodid und Silberoxyd in Dioxan-Lösung. Farbloses Öl von schwach süßlichem Geruch. Ausbeute 88 % d. Th. Sdp.₁₃ 108—110°.

C₁₁H₁₃O₃N (191). Ber. C 69.1, H 6.8, N 7.3, OCH₃ 16.2.
Gef., 68.8, „ 7.0, „ 7.4 „ 17.2.

Das Methoxy-salicylsäure-amid-aceton liefert bei 1-stdg. Kochen mit 2.5-n. Schwefelsäure ein Gemisch von Salicylsäure-methylester mit wenig freier Salicylsäure.

Acetyl-salicylsäure-amid-aceton: Durch Kochen des Salicylsäure-amid-acetons mit Essigsäure-anhydrid, anschließender Destillation im Vakuum bei einer Bad-Temperatur von 170—180° und Umlösen des krystallisierenden Destillates aus 70-proz. Alkohol in einer Ausbeute von 70 % d. Th. erhalten.



Gef. „, 65.9, „, 6.0, „, 6.7, „, 18.9.

Schmp. 30—32°. Leicht flüchtig mit Wasserdämpfen, leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln, wenig löslich in Wasser.

Eine Anzahl von Vorschriften in den Versuchs-Teilen dieser und der voranstehenden Arbeit über Chinasäure waren ursprünglich viel detaillierter abgefaßt. Auf Wunsch der Redaktion haben wir sie zwecks Ersparung von Druckkosten erheblich gekürzt. Wir hoffen, daß trotzdem eine Nacharbeitung durch Dritte möglich ist.

203. Hermann O. L. Fischer und Gerda Dangschat: Konstitution der Chlorogensäure (3. Mitteil. über Chinasäure und Derivate).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Vorgetragen in d. Sitzung der Deutschen Chem. Gesellschaft am 7. März 1932; eingegangen am 12. Mai 1932.)

Nachdem wir in der Arbeit auf S. 1009 ff. dieses Heftes die Konstitution und Konfiguration der Chinasäure bewiesen haben, schien es uns reizvoll, unsere Erfahrungen der Erforschung der Chlorogensäure dienstbar zu machen.

In seiner bekannten Arbeit aus dem Jahre 1920¹⁾ hat K. Freudenberg das reiche experimentelle Material Gorters²⁾ kritisch verwertet und durch das aufschlußreiche Experiment der enzymatischen Spaltung der Chlorogensäure durch Tannase in Chinasäure und Kaffeesäure ergänzt: Nach Freudenberg ist Chlorogensäure ein Depsid im Sinne Emil Fischers aus Chinasäure und Kaffeesäure, und zwar greift das Carboxyl der Kaffeesäure ester-artig in eines der vier Hydroxyle der Chinasäure ein.

Um zu entscheiden, welches Hydroxyl der Kupplungspunkt ist, sind folgende Überlegungen und neue Beobachtungen geeignet: Schon Gorter hatte festgestellt, daß Chlorogensäure beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid ein Pentacetat, also kein Lacton liefert. Da wir nun aus unserer Arbeit über Chinasäure wissen, daß die leicht eintretende Lactonisierung das Hydroxyl am Kohlenstoffatom 3 sperrt, war es wahrscheinlich, daß die Depsid-Bindung in das Hydroxyl 3 eingreift.

Ferner haben wir in die Chlorogensäure mit Aceton und Zinkchlorid zwei Acetonreste einführen können. Das Diacetonierungsprodukt (I) ist in Kaliumbicarbonat unlöslich, also sperrt ein Aceton offenbar Carboxyl

¹⁾ B. 53, 232 [1920]. Es findet sich dort auch eine Literatur-Zusammenstellung über Chlorogensäure.

²⁾ A. 858, 327 [1908], 859, 217 [1908]; Arch. Pharmaz. 247, 184 [1909]; A. 879, 110 [1911].