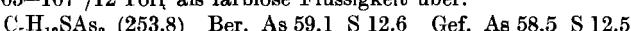


Zwar ist der Bromgehalt zu niedrig, doch scheint die Neigung zu leicht erniedrigten Halogengehalten auch bei den entsprechenden Isonitrilverbindungen zu bestehen^{27).}

Die Substanz ist äußerst zerfließlich. Molekulargewichts-Bestimmungen konnten wegen ihrer praktischen Unlöslichkeit in Benzol und Campher nicht vorgenommen werden. In Chloroform-Lösung tritt offenbar Assoziation auf. Bei Verseifung mit verd. Salzsäure wird Ameisensäure gebildet, die nach Oxydation des gleichzeitig entstehenden Methylarsins nachgewiesen wird.

Tetramethyl-thiocarbarsid (IV): 0.2 Mol Schwefelkohlenstoff und 0.4 Mol Dimethylarsin werden unter Stickstoff mehrere Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Eine sichtbare Reaktion ist nicht zu beobachten, doch wird bei der anschließenden Destillation fast kein Arsin und nur eine geringe Menge Schwefelkohlenstoff zurückgewonnen. Unter Schwefelwasserstoff-Entwicklung, die schon unterhalb 100° beginnt, destilliert die Hauptmenge des Ansatzes unter Hinterlassung eines geringfügigen Rückstandes bei 105–107°/12 Torr als farblose Flüssigkeit über.

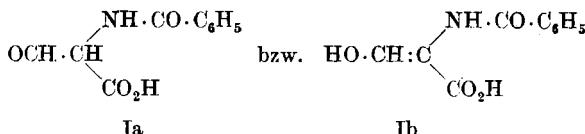


44. Werner Schulz: Über die Darstellung von Acetalen und Acetalestern der Penaldinsäuren*)

[Aus dem Forschungslaboratorium der Schering AG., Berlin]
(Eingegangen am 11. Dezember 1951)

Es wurde gefunden, daß man durch Umsetzung der 4-[Alkoxy-methylen]-oxazolone-(5) mit Alkalialkoholat die Penaldinsäureacetale erhält. Ausgehend von diesen oder den Azlactonen der Penaldinsäure-enoläther gelangt man dann auf 3 verschiedenen Wegen zu den Penaldinsäureacetalestern. Es wird ferner die Darstellung des 2-Phenyl-4-benzoyloxymethylen-oxazolons-(5) beschrieben.

Von den unter dem Namen Penaldinsäuren zusammengefaßten Verbindungen des Typs Ia bzw. Ib, die als hypothetische Spaltprodukte der Penicilline und u.U. als Bausteine für ihren synthetischen Aufbau von Interesse sind, waren bei Beginn dieser Arbeit in der Fachliteratur nur bestimmte Derivate, wie z.B. der Formyl-hippuräureäthylester und der Formyl-phenacetursäurebutylester¹⁾ beschrieben.



Inzwischen sind durch den anglo-amerikanischen Arbeitskreis^{2),} in der Monographie „The Chemistry of Penicillin“³⁾ und durch A. Butenandt⁴⁾

²⁷⁾ Vergl. J. U. Nef, A. 270, 303 [1892].

^{*)} Diese Arbeit wurde 1948 innerhalb von Untersuchungen zur Synthese des Penicillins ausgeführt.

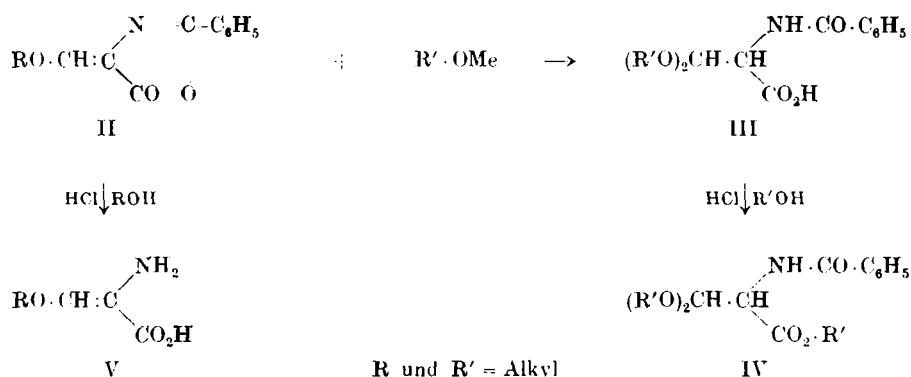
¹⁾ E. Erlenmeyer jr. u. F. Stoop, A. 337, 251 [1904]; US-Pat. 2394967 v. 12. 2. 46 (Chem. Abstr. 1946, 3135).

²⁾ US-Patente 2483529, 2483530 u. 2481597; Journ. Pharm. Soc. Japan 70, 342 [1950]. ³⁾ S. 485 usw., 491, 515 usw., 755, 808 u. 826.

⁴⁾ A. Butenandt, H. Jatzkewitz u. U. Schiedt, Ztschr. physiol. Chem. 283, 209 [1949].

verschiedene andere Wege zu den Penaldinsäureacetalen und Acetalestern bekannt geworden.

Die vorliegende Arbeit soll einen weiteren Beitrag zur Darstellung der Acetalsäuren (III) und Acetalester (IV) der Penaldinsäuren liefern.



Die Acetale der Penaldinsäuren lassen sich bei genauer Einhaltung der angegebenen Arbeitsvorschriften auf höchst einfachem Wege gewinnen, indem man 4-[Alkoxy-methylen]-oxazolone-(5) (II)⁵⁾ in absolut wasserfreien Alkoholen R'-OH mit Alkalialkoholaten R'-OMe zur Umsetzung bringt. Die primär gebildeten Anlagerungsprodukte werden durch Abdestillieren des Alkohols, zweckmäßig i. Vak., isoliert; sie zeichnen sich durch eine auffallend gute Löslichkeit sowohl in Wasser wie in organischen Lösungsmitteln aus. Beim Ansäuern der nicht zu verdünnten wäßrigen Lösungen werden die so gebildeten Acetalsäuren III ohne Spaltung der Acetalgruppen in Freiheit gesetzt; sie scheiden sich meistens nach kurzer Zeit in schönen Kristallen aus der sauren Lösung aus. Der hierbei als Lösungsmittel im Überschuß verwendete Alkohol R'-OH ist für die Zusammensetzung der Acetalgruppe maßgebend.

Auf ebenso einfache Weise sind die Acetalester der Penaldinsäuren (IV) aus den Acetalsäuren (III) durch Sättigen der Lösungen in wasserfreien Alkoholen mit trockener Halogenwasserstoffsäure glatt darstellbar. Dieses war um so weniger zu erwarten, als die nahe verwandten Azlactone der Penaldinsäure-enoläther (II), die entweder eine Acyloxy- oder Alkoxy-Gruppe enthalten, i. Ggw. von wasserfreien Alkoholen einer Behandlung unterwirft, die zur Öffnung des Oxazolonringes führt, z. B. durch Einwirkung von Alkalialkoholaten auf absol. alkohol. Lösungen von 4-[Acyloxy-methylen]-oxazolonen-(5)

⁵⁾ H. Schotte †, J. Kathol u. W. Schulz, unveröffentlicht; Monographie, S. 497, 743 usw., 803 usw., 819, 823.

⁶⁾ Sehering AG., J. Kathol u. W. Schulz, Dtsch.-Reichs-Pat. 827 945 (120)/21.

(II; R = z.B. C₆H₅·CO)⁷⁾. Auch hier ist der im Überschuß angewendete Alkohol R'·OH für die Zusammensetzung der Acetal- und Ester-Gruppen in den erhaltenen Acetalestern maßgebend.

Der Schering A.G. und besonders den Herren Prof. Dr. K. Junkmann, Dr. H. Schotte † und Dr. J. Kathol fühle ich mich für die stete wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Darstellung von Acetalsäuren

1.) 2.03 g (1/100 Mol) 2-Phenyl-4-methoxymethylen-oxazolon-(5) (II; R=CH₃) vom Schmp. 112° wurden in 200 ccm absol. Methanol gelöst und eine Lösung von 230 mg Natrium (1/100 Mol) in 25 ccm absol. Methanol dazugegeben. Nach 24stdg. Stehenlassen wurde die Lösung i. Vak. (10 Torr) bei Raumtemperatur (25°) zur Trockne eingedunstet. Der fast weiße kristalline Rückstand wurde in 50 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Aktiv-Kohle geschüttelt und filtriert. Die blanke Lösung wurde vorsichtig unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure bis zur Bläbung von Kongopapier angesäuert, wobei eine dicke weiße Trübung auftrat, die sich nach kurzer Zeit zusammenballte und durchkristallisierte. Die α-Benzoylaminobeta,beta-dimethoxy-propionsäure (III; R'=CH₃) bildete rein weiße Kristallbüschel, die abgesaugt und mit wenig Wasser säurefrei gewaschen wurden. Aus Aceton Kristalle vom Schmp. 139.5–140° (Zers.); Ausb. 2.10 g (83.2% d.Th.).

C₁₂H₁₅O₅N (253.2) Ber. C 57.01 H 5.97 N 5.54
Gef. C 57.45 H 5.93 N 5.72 Äquiv.-Gew. 247

2.) 2.17 g (1/100 Mol) 2-Phenyl-4-äthoxymethylen-oxazolon-(5) (II; R=C₂H₅) vom Schmp. 96° wurden in 70 ccm absol. Äthanol klar gelöst und eine Lösung von 230 mg Natrium (1/100 Mol) in 25 ccm absol. Äthanol dazugegeben. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Dimethoxyverbindung. Die α-Benzoylaminobeta,beta-diäthoxy-propionsäure (III; R'=C₂H₅) wurde in weißen Kriställchen erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Äther den Schmp. 94–96.5° (Zers.; Lit.: 93.5–94.5°) zeigten; Ausb. 2.24 g (79.5% d.Th.).

C₁₄H₁₉O₅N (281.3) Ber. C 59.85 H 6.83 N 4.98 Gef. C 59.90 H 6.75 N 5.24

3.) 10.85 g (5/100 Mol) 2-Phenyl-4-äthoxymethylen-oxazolon-(5) (II; R=C₂H₅) vom Schmp. 96° wurden in 350 ccm absol. Methanol klar gelöst und eine Lösung von 1.15 g Natrium (5/100 Mol) in 125 ccm absol. Methanol dazugegeben. Die Aufarbeitung wurde wie unter 1.) angegeben durchgeführt. Die α-Benzoylaminobeta,beta-dimethoxy-propionsäure (III; R'=CH₃) wurde in weißen Kriställchen erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton den Schmp. 139–140.5° (Zers.) zeigten; Ausb. 12.47 g (98.6% d.Th.).

C₁₂H₁₅O₅N (253.2) Ber. C 57.01 H 5.97 N 5.54 Gef. C 56.53 H 6.00 N 5.36

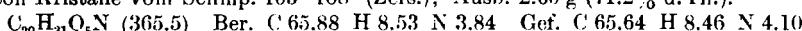
4.) 10.15 g (5/100 Mol) 2-Phenyl-4-methoxymethylen-oxazolon-(5) (II; R=CH₃) vom Schmp. 112° wurden in 300 ccm absol. Äthanol klar gelöst und eine Lösung von 1.15 g Natrium (5/100 Mol) in 125 ccm absol. Äthanol dazugegeben. Es wurde wie unter 1.) angegeben aufgearbeitet. Die α-Benzoylaminobeta,beta-diäthoxy-propionsäure wurde in weißen Kriställchen erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Äther den Schmp. 94–96° (Zers.) zeigten; Ausb. 10.36 g (73.9% d.Th.). Eine Misch-Schmelzprobe mit α-Benzoylaminobeta,beta-diäthoxy-propionsäure (III; R'=C₂H₅) vom Schmp. 94 bis 96.5° (Zers.; Lit.: 93.5–94.5°) zeigte keine Erniedrigung.

C₁₄H₁₉O₅N (281.3) Ber. C 59.85 H 6.83 N 4.98 Gef. C 59.58 H 6.76 N 5.20

5.) 2.03 g (1/100 Mol) 2-Phenyl-4-methoxymethylen-oxazolon-(5) (II; R=CH₃) vom Schmp. 112° wurden unter schwachem Erwärmen in 250 ccm frisch dest. Isoamylalkohol vom Sdp. 128–132° klar gelöst; dann wurde eine Lösung von 230 mg Natrium (1/100 Mol) in 25 ccm Isoamylalkohol zugegeben. Nach 24stdg. Stehenlassen wurde die

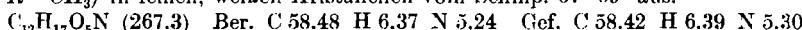
⁷⁾ Monographie, S. 823.

Lösung i. Vak. (10 Torr) auf dem Wasserbad bei 55–60° zur Trockne eingedunstet. Der etwas ölige Rückstand wurde in 25 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle geschüttelt und filtriert. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie unter 1.) angegeben. Die α -Benzoylaminobeta,beta-diisooxy-propionsäure (III; R' = C₆H₁₁) bildete rein weiße Kristalle, die abgesaugt und mit wenig Wasser säurefrei gewaschen wurden. Aus Aceton Kristalle vom Schmp. 103–108° (Zers.); Ausb. 2.60 g (71.2% d.Th.).



Darstellung von Acetalestern

1.) 2.53 g ($1/_{100}$ Mol) α -Benzoylaminobeta,beta-dimethoxy-propionsäure (III; R' = C₆H₅) wurden in 50 ccm absol. wasserfreiem Methanol suspendiert. In die in einem Eis-Kochsalz-Gemisch auf –10° abgekühlte Suspension wurde trockener Chlorwasserstoff 1½ Stdn. eingeleitet. Die Acetalsäure löste sich alsbald auf; es wurden 21.35 g Chlorwasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde dann bei 30°/10 Torr auf dem Wasserbad zur Trockne eingedunstet. Es verblieben 3.12 g eines violettblau gefärbten harzigen Rückstands. An die Vakuumdestillation schloß sich eine Destillation i. Hochvak. (0.1 Torr) ebenfalls auf dem Wasserbad bei 30° an, um die letzten Reste von Salzsäure zu entfernen. Der Rückstand betrug jetzt 2.60 g, war violettblau gefärbt und ölig. Er wurde in 200 ccm Äther aufgenommen und die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zur Bläbung von Lackmuspapier versetzt und gut durchgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde abgetrennt, neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand, 1.72 g (64.0% d.Th.) eines hellen, klaren Öls, wurde mit wenig Äther angespritzt, so daß gerade eine homogene Lösung vorlag. Aus dieser Lösung kristallisierte der α -Benzoylaminobeta,beta-dimethoxy-propionsäuremethylester (IV; R' = CH₃) in feinen, weißen Kriställchen vom Schmp. 67–69° aus.



2.) 2.93 g ($1/_{100}$ Mol) 2-Phenyl-4-benzoyloxymethylen-oxazolon-(5) (II; R = C₆H₅·CO) vom Schmp. 154° wurden in 650 ccm absol. wasserfreiem Methanol unter Erwärmen auf dem Dampfbad klar gelöst und zu einer wieder erkaltenen Lösung von 230 mg Natrium ($1/_{100}$ Mol) in 25 ccm absol. wasserfreiem Methanol gegeben. Der Ansatz blieb 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann bei 30°/10 Torr auf dem Wasserbad zur Trockne eingengt. Der gelbe, wachsartige Rückstand wurde in 50 ccm Wasser gelöst. Hierbei ging ein großer Teil nicht in Lösung. Dieser wurde abfiltriert und in 150 ccm Äther aufgenommen, worin er sich glatt löste. Die Ätherlösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zur Bläbung von Lackmus-Papier versetzt und gut durchgeschüttelt. Die Äther-Schicht wurde abgetrennt, mit wenig Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Es wurden 1.32 g eines gelblichen, dicken Öls erhalten, welches mit wenig Äther angespritzt alsbald kristallin wurde; nochmals aus Äther unter Zusatz von etwas Aktivkohle umgelöst, kristallisierte der α -Benzoylaminobeta,beta-dimethoxy-propionsäuremethylester (IV; R' = CH₃) in feinen, weißen Nadelchen vom Schmp. 67–69° aus; Ausb. 1.32 g (49.5% d.Th.). Eine Misch-Schmelzprobe mit dem unter 1.) beschriebenen Ester zeigte keine Erniedrigung.

3.) 20.3 g ($1/_{10}$ Mol) 2-Phenyl-4-methoxymethylen-oxazolon-(5) (II; R = CH₃) wurden in 1000 ccm absol. wasserfreiem Methanol suspendiert und im Autoklaven je 1 Stde. auf 120° (6.5 Atü), 140° (11.0 Atü) und 160° (18.5 Atü) erhitzt.

Die erhaltene orangefarbene Lösung wurde filtriert und das Methanol bei 10 Torr auf dem Wasserbad abdestilliert. Der erhaltene ölige Rückstand wurde in 1 l Äther gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zur Bläbung von Lackmus-Papier versetzt und die Mischung gut durchgeschüttelt. Die Äther-Lösung wurde abgetrennt, neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther bis zur Trockne abdestilliert. Es wurden 19.44 g eines orangefarbenen, dicken Öls erhalten, das mit wenig Äther angespritzt alsbald kristallisierte.

Die Kristallmasse wurde nochmals mit 200 ccm Äther versetzt, durchgeschüttelt und vom Ungelösten abgesaugt. Nach dem Einengen des Äthers kristallisierte der α -Benzoyl-

amino- β,β -dimethoxy-propionsäuremethylester (IV; R' = CH₃) in feinen, weißen Nadelchen vom Schmp. 67–69° aus. Die in mehreren Kristallisationen erhaltene Ausbeute betrug insgesamt 17.9 g (67.2% d.Th.).

C₁₃H₁₇O₅N (267.3) Ber. C 58.48 H 6.37 N 5.24 Gef. C 58.25 H 6.45 N 5.25

Darstellung des 2-Phenyl-4-benzoyloxymethylen-oxazolons-(5) (II; R = C₆H₅ · CO⁷): 9.45 g (1/20 Mol) 2-Phenyl-4-oxymethylen-oxazolon-(5) (II; R = H)⁵ wurden in einer Lösung von 12.6 g Natriumhydrogencarbonat in 200 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit 7.0 g (1/20 Mol) Benzoylchlorid unter Zusatz von Eisstückchen kräftig geschüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden war. Es bildete sich ein dicker Niederschlag des Enolbenzoats des Phenylpenaldinsäure-azlactons, der abgesaugt und bis auf einen geringen Rest in Äther aufgenommen wurde. Die Ätherlösung wurde mit wenig Wasser neutral gewaschen, filtriert und zur Kristallisation eingeengt. Man erhielt das Enolbenzoat des Phenylpenaldinsäure-azlactons (II; R = C₆H₅ · CO) in feinen, farblosen Nadelchen vom Schmp. 157–159° (Zers.) in einer Gesamtausbeute von etwa 30% d.Theorie.

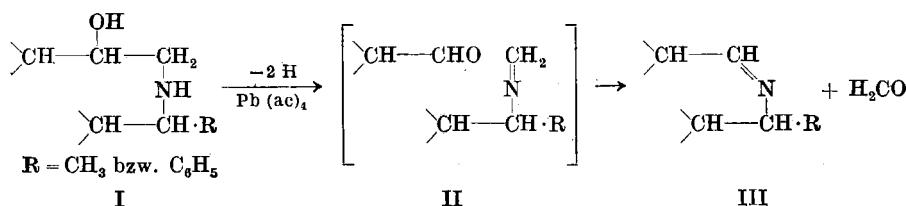
C₁₇H₁₁O₄N (293.2) Ber. C 69.65 H 3.75 N 4.78 Gef. C 69.55 H 3.82 N 4.79

45. Dieter Klein: Modellversuche zur Spaltung der Samandiole mit Blei(IV)-acetat

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]
(Eingegangen am 11. Dezember 1951)

Bei der Spaltung von Phenyl- und Methylsamdiol mit Blei(IV)-acetat entsteht 1 Mol. Formaldehyd. Im Modellversuch zu dieser Reaktion wurde die Oxydation von *p*-Tolyl-*l*-arabinamin, *p*-Tolyl-*d*-mannamin sowie *p*-Anisyl-*d*-mannamin mit Blei(IV)-acetat untersucht. Die Verbindungen liefern wie erwartet jeweils rund 2 Moll. Formaldehyd.

Phenyl- und Methylsamdiol (Teilformel I), die bei der Umsetzung des Samandarin mit Phenyl- bzw. Methylmagnesiumhalogeniden erhalten werden¹), erleiden mit Blei(IV)-acetat in Eisessig Glykolspaltung unter Bildung von einem Mol. Formaldehyd. Der Formaldehyd ist, wie gezeigt werden konnte²), kein primäres Produkt der Glykolspaltung; er entsteht vielmehr sekundär aus einem Spaltprodukt der Teilformel II.



Daß α -Amino-alkohole grundsätzlich in analoger Weise mit Blei(IV)-acetat gespalten werden wie die α -Glykole, ist aus der Literatur bekannt³). Anschei-

¹⁾ C. Schöpf u. W. Braun, A. **514**, 78 [1934].

²⁾ C. Schöpf, H. K. Blödorn, D. Klein u. G. Seitz, B. **88**, 379 [1950].

³⁾ R. Criegee, Angew. Chem. **53**, 325 [1940]; G. E. McCasland u. D. A. Smith, Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 5164 [1951].