

saugen nicht umgesetzten Acroleins und seines Dimeren wurden neben 6.5 g 1.2-Dibutoxy-äthen (Sdp.₁₂ 90–95°), 0.5 g Zwischenfraktion (Sdp.₁₂ 100–124°) und 3.5 g Rückstand 7.5 g 2.3-Dibutoxy-2.3-dihydro-pyran, Sdp.₁₂ 128°, Sdp._{5–6} 112° (Drehbandkolonne), n_D^{25} 1.4440, d_4^{25} 0.940, MR ber. 65.33, gef. 64.52, erhalten; Ausb. 39% d. Th.; wasserhelle Flüssigkeit von butanolähnlichem Geruch, die in ihren Eigenchaften den anderen Dihydropyranen gleicht.

$C_{13}H_{24}O_3$ (228.3) Ber. C 68.38 H 10.60 Gef. C 68.25 H 10.76

2.3-Dibutoxy-tetrahydropyran: 5.5 g (0.024 Mol) IIb wurden mit Dioxan zu 40 cm aufgefüllt und in Gegenwart von zwei Spatelspitzen Raney-Nickel bei 50° und 65 at H₂-Druck hydriert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 3.8 g reines 2.3-Dibutoxy-tetrahydropyran, Sdp.₁₁ 124°, n_D^{25} 1.4380, d_4^{25} 0.928, MR ber. 65.98, gef. 65.17, erhalten; wasserhelle, nach Butanol riechende Flüssigkeit.

$C_{13}H_{26}O_3$ (230.3) Ber. C 67.78 H 11.38 Gef. C 67.36 H 11.33

2.3-Bis-[äthyl-mercapto]-2.3-dihydro-pyran: 64.6 g (0.4 Mol + 9% Überschuß) 1.2-Bis-[äthyl-mercapto]-äthen wurden mit 22.4 g (0.4 Mol) frisch dest. Acrolein und 230 mg Hydrochinon 150 Min. auf 160° erhitzt. Die Aufarbeitung durch Destillation ergab: 8.0 g Acrolein und Dimeres, 53 g 1.2-Bis-[äthyl-mercapto]-äthen, Sdp.₁₁ 90–105°, 16 g rohes Umsetzungsprodukt, Sdp.₁₁ 116–127°, und 9 g Rückstand.

Aus dem rohen Umsetzungsprodukt mehrerer Ansätze konnte trotz wiederholter fraktionierter Destillation über eine Einstichkolonne kein einheitliches Destillat erhalten werden. Die S-Werte der einzelnen Fraktionen lagen zwischen 27 und 34%, während 31.38% berechnet wurden. Das Rohprodukt besitzt einen widerwärtigen Geruch, färbt Fuchsin-schweifige Säure nach 1 Stde. blaurot und gibt mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin in 2*n*HCl in der Kälte einen gelbbraunen Niederschlag, der schon beim Absaugen auf der Nutsche vollkommen verharzt.

224. Gustav Ehrhart und Ingeborg Hennig: Synthesen von α -Aminosäuren, VII. Mitteil.: Synthesen von α -Amino- β -hydroxy-butter-säure-aniliden*)

[Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt a. M.-Höchst]

(Eingegangen am 31. März 1956)

Die Hydrierung von α -Oximino-acetessigsäure-aniliden zu α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-aniliden wird beschrieben. Die unterschiedlichen Farben der Oximino-Verbindungen sowie der aus diesen darstellbaren Pyrrol- und Pyrazin-Derivate werden mit veränderter Elektronenkonfiguration der Säureamidgruppe erklärt.

Die Hydrierung von nitrosiertem Acetessigester ist in vielen Variationen zur Darstellung von Threonin bzw. Allothreonin angewendet worden¹). Die direkte Hydrierung von α -Oximino-acetessigester ohne Schutz des intermediär entstandenen Aminoketons durch Acylierung verläuft allerdings unbefriedigend²); die Pyrazin-Bildung aus 2 Moll. Aminoketon erfolgt so rasch, daß die Reduktion der Ketogruppe zum Aminoalkohol weitgehend verhindert wird.

*) VI. Mitteil.: G. Ehrhart u. I. Hennig, Chem. Ber. 87, 892 [1954].

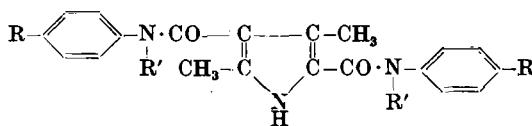
¹) z. B. G. Ehrhart, Chem. Ber. 82, 60 [1949]; dort weitere Literaturzitate.

²) Vergl. H. Adkins u. E. W. Reeve, J. Amer. chem. Soc. 60, 1328 [1938].

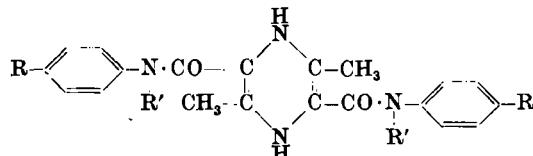
Wir haben zur Darstellung von Aniliden des Threonins bzw. Allothreonins, die wegen ihrer pharmakologischen Eigenschaften von besonderem Interesse sind, α -Oximino-acetessigsäure-anilide mit Nickelkatalysatoren hydriert und fanden, daß die Anilide, deren Amid-Stickstoff alkyliert ist, sich quantitativ zu den gewünschten Amino-hydroxy-Verbindungen umsetzen lassen, während bei gleichen Reaktionsbedingungen die entsprechenden Anilide mit CO-NH-Gruppierung sehr viel schlechtere Ausbeuten liefern.

Ein weiterer Unterschied zwischen den mono- und di-substituierten Amiden dieser Verbindungsklasse besteht in ihrer Farbe: α -Oximino-acetessigsäure-anilide, insbesondere die Phenetidide, sind mehr oder weniger intensiv gelb; ist dagegen das Stickstoffatom der Amidgruppe alkyliert, so sind die Verbindungen völlig farblos.

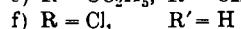
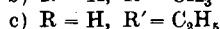
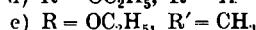
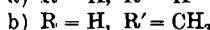
Um auszuschließen, daß die NOH-Gruppe – eventuell durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken – die Farbvertiefung der CO-NH-Verbindungen allein verursacht, stellten wir die entsprechenden Pyrrol- und Pyrazin-Derivate aus den Oximino-acetessigsäure-aniliden dar:



I



II



Die Darstellung der Pyrazin-Derivate (II) erfolgte durch Reduktion der Oximino-acetessigsäure-anilide mit Zink und Eisessig, die Pyrrol-Derivate (I) wurden entsprechend der Knorrschen Vorschrift³⁾ gewonnen. Daß hier die Ausbeuten an heterocyclischen Verbindungen bei den alkylierten Aniliden geringer waren als bei den nichtalkylierten, steht in Übereinstimmung mit den oben erwähnten Ergebnissen bei der katalytischen Hydrierung; Amino-ketone mit disubstituierter Amidgruppe in Nachbarschaft zur Aminogruppe sind demnach stabiler als solche, deren Amid-Stickstoff nur einfach substituiert ist⁴⁾.

³⁾ L. Knorr, Liebigs Ann. Chem. **236**, 290 [1886]; s. a. Org. Syntheses Coll., Vol. II, S. 202 (5. Aufl. 1948).

⁴⁾ Vergl. S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 61 [1911].

Wie die Tafel zeigt, entsprechen die Farbunterschiede der heterocyclischen Verbindungen denen der α -Oximino-acetessigsäure-anilide.

Farbe und Schmelzpunkte der dargestellten Verbindungen

α -Oximino-acet- essigsäure-		Pyrrol-Derivat	Pyrazin-Derivat
Anilid	hellgelb, 100°	Ia farblos ^{a)} , 255°	IIa hellgelb ^{b)} , 218°
N-Methyl-anilid	farblos, 181–182°	Ib farblos, 200°	IIb farblos, 184°
N-Äthyl-anilid	farblos, 193–194°	Ic farblos, 124°	IIc farblos, 163°
p-Phenetidid	leucht. gelb, 115°	Id hellgelb, 212–213°	IID leucht. gelb, 220°
N-Methyl-p-phenetidid	farblos, 156°	Ie farblos, 170°	IIe farblos, 187–188°
p-Chlor-anilid	farblos, 170–171°	If farblos, 290°	IIIf gelb >300° unscharf

Nach diesen Befunden bleibt es u. E. nur noch übrig, die Ursache für die übereinstimmenden Farbunterschiede zwischen „sekundären“ und „tertiären“ Amiden in der Struktur der Säureamidgruppe zu suchen.

Das oft diskutierte Thema der Amid-Iminol-Tautomerie ist immer noch umstritten. Die heutige Stellungnahme sowie ein Überblick über die vorhandene Literatur zu diesem Fragenkomplex geht aus der kürzlich erschienenen Arbeit von C. A. Grob und B. Fischer⁶⁾ hervor.

Wir erwähnen hier nur die Befunde von P. Ramart-Lucas und Wohl, die trotz des sonst bathochromen Effektes einer Methylgruppe am Stickstoff sowohl bei Acetanilid⁷⁾ wie auch bei Malonsäure- und Acetessigsäure-amiden⁸⁾ eine Verschiebung der UV-Banden nach kürzeren Wellen bei Alkylierung der Säureamide beobachteten. Damit sind für unsere Befunde genügend Parallelfälle vorhanden, nur daß bei unseren Beispielen durch die bathochrome Wirkung der zusätzlichen Atomgruppierungen eine Verlagerung in den Wellenbereich des sichtbaren Lichtes erfolgt ist und damit die bisher im UV beobachteten Absorptionsverschiebungen unmittelbar ins Auge fallen.

Wenn auch die von Grob und Fischer⁶⁾ ausführlich diskutierte sterische Hinderung der Resonanz durch Einführung eines Alkylrestes in Nachbarschaft des aromatischen Ringes nicht außer acht gelassen werden soll⁹⁾, so reicht sie doch nicht zur Deutung des hypsochromen Effektes der N-Alkylierung aus: α -Oximino-acetessigsäure-*o*-phenetidid ist deutlich gelb, wenn auch nicht ganz so intensiv wie das sterisch nicht gehinderte *para*-Derivat.

Es ist wiederholt darauf hingewiesen worden^{6, 10)}, daß – entgegen den Vorstellungen von A. Hantzsch¹¹⁾ und Ramart-Lucas^{7, 8)} – das Amid-Iminol-

⁵⁾ H. E. Fierz-David u. E. Ziegler, Helv. chim. Acta 11, 776 [1928].

⁶⁾ Helv. chim. Acta 38, 1794 [1955].

⁷⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 196, 120 [1933] (s. a. C. 1933 I, 2089).

⁸⁾ P. Ramart, Naik u. Trivedi, Bull. Soc. chim. France [5] 1, 525 [1934] (s. a. C. 1934 II, 3609).

⁹⁾ L. N. Ferguson, Chem. Reviews 43, 419 [1948]; W. R. Remington, J. Amer. chem. Soc. 67, 1838 [1945].

¹⁰⁾ F. Arndt u. B. Eistert, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 2040 [1938]; W. Hückel, Theoretische Grundlagen der organ. Chemic, Bd. II, S. 376, 5. Aufl.; Akad. Verlagsgesellschaft, Leipzig 1938. ¹¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 661 [1931].

Gleichgewicht nicht ohne weiteres mit der Keto-Enol-Tautomerie zu vergleichen ist. Wenn wir auch nicht annehmen, daß es sich bei unseren unsubstituierten Amiden um eine Protomerie, d. h. um die wirkliche Ablösung des Wasserstoffatoms vom Stickstoff, also um eine echte Tautomerie handelt, sehen wir jedoch in der fiktiven Grenzformel von Arndt und Eistert¹⁰⁾, also in der Elektronenverteilung im Sinne einer C=N-Doppelbindung, die beste Deutung der festgestellten Farberscheinungen. Der wirkliche Bindungsort des Wasserstoffatoms ist ja nicht im Sichtbaren oder UV zu messen, sondern nur durch physikalische Untersuchungen wie Raman-Spektrum, Dipolmessungen, Mol.-Refraktion oder Infrarot-Spektrum zu ermitteln. Nach unseren Befunden erfolgt Elektronenverschiebung im Sinne einer C=N-Doppelbindung bei den NH-CO-Verbindungen. Hierbei tritt Konjugation mit dem benachbarten aromatischen System ein, in all diesen Fällen haben wir eine Intensivierung der Farbe festgestellt. Besonders deutlich wird dies bei den gelben Pyrrol- und Pyrazin-Derivaten IId, IIa, IIId und IIIf. Hier treten bei Ausbildung einer C=N-Doppelbindung sämtliche 3 Ringsysteme in Konjugation, was zu der starken Farbvertiefung führt. Bei IIle, farblos trotz der bathochromen Äthoxygruppe, liegt im Gegensatz zu IIa (gelb) offensichtlich keine Konjugation vor, die Ringsysteme sind voneinander „abgeriegelt“¹²⁾, was auf das Fehlen einer C=N-Doppelbindung schließen läßt.

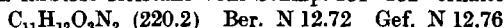
Über die sterische Konfiguration der α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-anilide sowie über ihre Darstellung aus α -Phenylazo-acetessigsäure-aniliden berichten wir später, ihre pharmakologischen Eigenschaften sollen an anderer Stelle dargelegt werden.

Hrn. H. Ott sind wir für seine Mitarbeit zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche*)

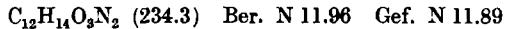
α -Oximino-acetessigsäure-anilide

α -Oximino-acetessigsäure-*N*-methyl-anilid: 191 g (1 Mol) Acetessigsäure-*N*-methyl-anilid¹⁸), dargestellt durch Zutropfen einer Lösung von 1.2 Mol Diketen in 100 ccm Benzol zu 1 Mol Methylanilin in 200 ccm Benzol bei ca. 20° und Abdampfen des Benzols i. Vak., werden in 380 ccm Eisessig mit 76 g Natriumnitrit (1.1 Mol) in wenig Wasser bei etwa 20° nitrosiert. Der entstandene dicke Kristallbrei wird nach Eingießen in Wasser abgesaugt. Nach Reinigung durch Lösen in verd. Natronlauge und Ausfällen mit verd. Schwefelsäure werden 180 g α -Oximino-acetessigsäure-*N*-methyl-anilid als farblose Kristalle vom Schmp. 181–182° erhalten.

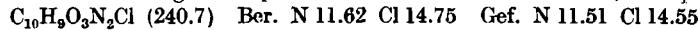


In gleicher Weise, wie oben beschrieben, werden, ausgehend von den entsprechenden Anilinderivaten, die folgenden Oximino-acetessigsäure-anilide erhalten:

α -Oximino-acetessigsäure-N-äthyl-anilid: Farblose Kristalle, Schmp. 193 bis 194°.



α -Oximino-acetessigsäure-*p*-chlor-anilid: Farblose Kristalle, Schmp. 170–171°.



¹²⁾ Vergl. E. Müller, Neuere Anschauungen der Organ. Chemie, S. 359; Springer Verlag Berlin 1940. ^{*)} Sämtliche Schmelzpunkte unkorrigiert.

¹³⁾ Vergl. C. E. Kaslow u. D. J. Cook, J. Amer. chem. Soc. 67, 1969 [1945].

α -Oximino-acetessigsäure-*p*-phenetidid: Gelbe Kristalle, Schmp. 119–120°.
 $C_{12}H_{14}O_4N_2$ (250.3) Ber. C 57.59 H 5.64 Gef. C 57.36 H 5.66

α -Oximino-acetessigsäure-*N*-methyl-*p*-phenetidid: Farblose Kristalle, Schmp. 151–152°.

$C_{13}H_{16}O_4N_2$ (264.3) Ber. N 10.60 Gef. N 10.55

α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-anilide

α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-anilid: 41.5 g ($1/5$ Mol) α -Oximino-acetessigsäure-anilid, gelöst in 500 ccm 85-proz. Methanol, werden in Gegenwart von Raney-Nickel oder eines Ni-Katalysators, aufgeschlagen auf Kieselgur, bei 90–95° und 100 at hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird filtriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der ölige Rückstand wird mit 2*n*HCl behandelt, vom Ungelösten abfiltriert und die salzaure Lösung nach Reinigung mit Tierkohle mit verd. Natronlauge schwach alkalisch gemacht. Das α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-anilid scheidet sich kristallin ab (andernfalls kann es mit Methylenechlorid extrahiert werden) und wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 104°. Ausb. 21% der Theorie.

$C_{10}H_{12}O_2N_2$ (192.2) Ber. N 14.58 Gef. N 14.72

In gleicher Weise, wie oben beschrieben, werden die folgenden α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-anilide hergestellt:

α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-*N*-methyl-anilid: Das Hydrierungsprodukt ist ölig und ohne Rückstand in 2*n*HCl löslich. Ausb. 96% der Theorie.

Maleinat: Schmp. 128°.

$C_{11}H_{16}O_2N_2 \cdot C_4H_4O_4$ (324.3) Ber. C 55.55 H 6.22 N 8.64 Gef. C 56.33 H 6.14 N 8.72

α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-*N*-äthyl-anilid: Das Hydrierungsprodukt ist ölig und ohne Rückstand in 2*n*HCl löslich. Ausb. 92% der Theorie.

Maleinat: Schmp. 121–122°.

$C_{12}H_{18}O_2N_4 \cdot C_4H_4O_4$ (338.4) Ber. C 56.79 H 6.55 N 8.28 Gef. C 56.37 H 6.73 N 8.36

α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-*p*-phenetidid: Nach Behandeln des Hydrierungsproduktes mit 2*n*HCl wird der gelbe Rückstand (2,5-Dimethyl-1,4-dihydro-pyrazin-3,6-bis-[carbonsäure-*p*-phenetidid]) abgesaugt. Durch Zusatz von verd. Natronlauge zum Filtrat wird α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-*p*-phenetidid erhalten, das aus Toluol umkristallisiert werden kann. Schmp. 116–117°. Ausb. etwa 50% der Theorie.

Hydrochlorid: Schmp. 161–162°.

$C_{12}H_{18}O_3N_2 \cdot HCl$ (274.7) Ber. N 10.20 HCl 13.30 Gef. N 10.20 HCl 13.29

α -Amino- β -hydroxy-buttersäure-*N*-methyl-*p*-phenetidid: Das Hydrierungsprodukt ist ölig und ohne Rückstand in 2*n*HCl löslich. Ausb. 97% der Theorie.

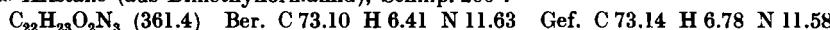
Maleinat: Schmp. 155°.

$C_{13}H_{20}O_3N_2 \cdot C_4H_4O_4$ (368.4) Ber. C 55.43 H 6.56 N 7.61 C 54.68 H 6.78 N 7.46

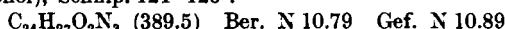
3.5-Dimethyl-pyrrol-2,4-bis-[carbonsäure-anilide]

Die Pyrrol-Derivate Ia–f werden nach Knorr³⁾ hergestellt, indem äquimolare Mengen des entspr. Acetessigsäure-anilids und des α -Oximino-acetessigsäure-anilids, gelöst in 98-proz. Essigsäure, mit der 3–4 fachen theoret. berechneten Menge Zinkstaub portionsweise versetzt werden, bis die Lösung ins Sieden gerät. Nach etwa 10 Min. langem Kochen unter Rückfluß wird die heiße Lösung in Eiswasser gegeben, wobei vom überschüss. Zinkstaub abdekantiert wird. Wenn das gebildete Pyrrol-Derivat sich nicht kristallin absetzt, wird in Methylenechlorid aufgenommen, dieses mehrfach mit 2*n*HCl ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der sirupöse Rückstand kristallisiert nach Zugabe von wenig warmem Alkohol und Abkühlung der Lösung.

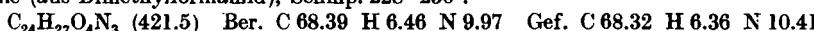
3.5-Dimethyl-pyrrol-2.4-bis-[carbonsäure-N-methyl-anilid] (Ib): Farblose Kristalle (aus Dimethylformamid), Schmp. 200°.



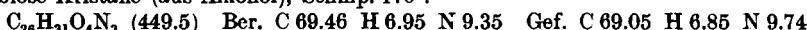
3.5-Dimethyl-pyrrol-2.4-bis-[carbonsäure-N-äthyl-anilid] (Ic): Farblose Kristalle (aus Alkohol), Schmp. 124–126°.



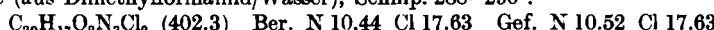
3.5-Dimethyl-pyrrol-2.4-bis-[carbonsäure-p-phenetidid] (Id): Gelbe Kristalle (aus Dimethylformamid), Schmp. 228–230°.



3.5-Dimethyl-pyrrol-2.4-bis-[carbonsäure-N-methyl-p-phenetidid] (Ie): Farblose Kristalle (aus Alkohol), Schmp. 170°.



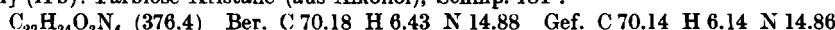
3.5-Dimethyl-pyrrol-2.4-bis-[carbonsäure-p-chlor-anilid] (If): Farblose Kristalle (aus Dimethylformamid/Wasser), Schmp. 288–290°.



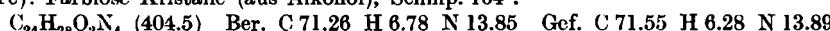
2.5-Dimethyl-1.4-dihydro-pyrazin-3.6-bis-[carbonsäure-anilide]

Die Darstellung der Pyrazin-Derivate erfolgt durch Zufügen von überschüss. Zinkstaub zu den α -Oximino-acetessigsäure-aniliden, gelöst bzw. suspendiert in Eisessig. Nach Abklingen der lebhaften Reaktion wird noch etwa 15 Min. gekocht und warm in Eiswasser unter Abdekantieren vom Zinkstaub gegossen. Die Aufarbeitung erfolgt in der bei den Pyrrol-Derivaten beschriebenen Weise.

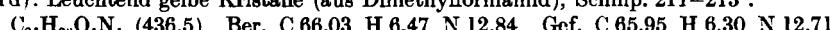
2.5-Dimethyl-1.4-dihydro-pyrazin-3.6-bis-[carbonsäure-N-methyl-anilid] (IIb): Farblose Kristalle (aus Alkohol), Schmp. 184°.



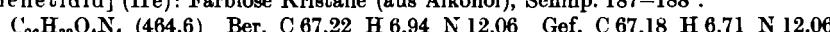
2.5-Dimethyl-1.4-dihydro-pyrazin-3.6-bis-[carbonsäure-N-äthyl-anilid] (IIc): Farblose Kristalle (aus Alkohol), Schmp. 164°.



2.5-Dimethyl-1.4-dihydro-pyrazin-3.6-bis-[carbonsäure-p-phenetidid] (IId): Leuchtend gelbe Kristalle (aus Dimethylformamid), Schmp. 211–213°.



2.5-Dimethyl-1.4-dihydro-pyrazin-3.6-bis-[carbonsäure-N-methyl-p-phenetidid] (IIe): Farblose Kristalle (aus Alkohol), Schmp. 187–188°.



2.5-Dimethyl-1.4-dihydro-pyrazin-3.6-bis-[carbonsäure-p-chlor-anilid] (IIf): Gelbe Kristalle (aus Dimethylformamid), Schmp. unscharf <300° (Zers.).

