

B. Aus dem *Triacetat des trans-3,5,5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons* (XVIII) vom Schmp. 163–164° das *trans-3,5,5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lacton* (XV) vom Schmp. 175–176°, V. Z. 241.9 (ber. 241.6).

$C_{10}H_{16}O_6$ (232.2) Ber. C 51.72 H 6.95 Gef. C 51.92 H 6.94

C. Aus dem *Diacetat der 5,5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure* (XXI), das gemäß 5. g) nicht kristallisierte, nach Umesterung und Kochen mit verd. Salzsäure die *5,5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure* (XX) vom Schmp. 170–172° (aus verd. Salzsäure). Die Verbindung reagiert positiv mit Tollens'Reagenz, Diazomethan und Natriumhydrogencarbonat.

$C_9H_{14}O_6$ (218.2) Ber. C 49.54 H 6.47 Gef. C 49.34 H 6.37

HANS BEHRINGER und HORST TAUL

Über Synthesen mit vinylogen Säurehalogeniden, II¹⁾

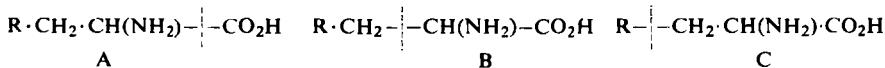
EINE NEUE EINFACHE AZLACTON-SYNTHESE, IHRE ANWENDUNG ZUR DARSTELLUNG VON α -AMINOSÄUREN²⁾

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität München

(Eingegangen am 5. März 1957)

4-Chlormethylen-2-phenyl-oxazolon-(5) (VIII) geht als vinyloges Säurechlorid C, C-Verknüpfungsreaktionen verschiedener Art ein, wobei in sehr ergiebiger Weise Azlactone (IX) entstehen. Als Kupplungskomponenten lassen sich metallorganische Verbindungen, Pyrrole, Polyphenole und aktive Methylenverbindungen (letztere in Gegenwart tertiären Amins) heranziehen; schließlich reagiert VIII auch nach Friedel-Crafts. — Aus den so dargestellten Azlactonen von Indol bzw. 5- und 7-Methoxy-indol wurden in guten Ausbeuten DL-Tryptophan bzw. dessen 5- und 7-Methoxy-Derivat, aus Pyrrol das noch unbekannte *N*-Benzoyl-[pyrrol-(2)]-alanin dargestellt.

Allen präparativ gangbaren Wegen zur Synthese β -substituierter Alaninabkömmlinge ist der *schrittweise* Aufbau der Aminosäure-Seitenkette gemeinsam:

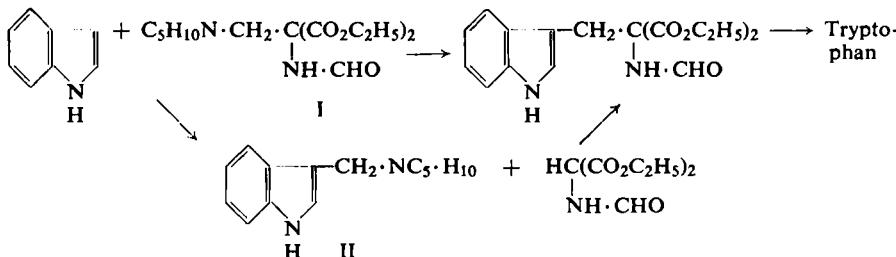


Schema A liegt der klassischen Aminosäuresynthese von STRECKER zugrunde, nach B verlaufen die von ERLENMEYER als auch von SØRENSEN-ALBERTSON-SNYDER. Verwunderlich erscheint es, daß bei der großen Bedeutung, welche der Synthese von α -Aminosäuren stets zukam, bisher nur wenige Versuche unternommen wurden, das Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst des Alaninrestes als Ganzes, gemäß C, in einem *einzigsten* Schritt mit R zu verknüpfen.

¹⁾ Als I. Mitteil. dieser Reihe soll die Abhandlung: H. BEHRINGER und H. WEISSAUER, Über eine neue Synthese des β -Oxindolyl-(3)-alanins usw., Chem. Ber. 85, 743 [1952], zählen.

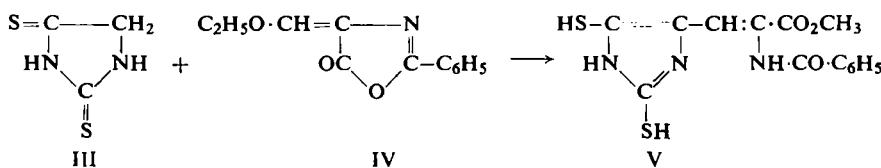
²⁾ Der Inhalt der vorliegenden Arbeit stellt einen Teil eines am 2. 6. 1955 auf der Chemiedozententagung in Kiel gehaltenen Vortrags dar; vgl. das Referat Angew. Chem. 67, 522 [1955].

Einen ersten derartigen Versuch machten A. BUTENANDT und H. HELLMANN³⁾. Mit Hilfe der tertiären Esterbase I, nach einer Mannich-Reaktion aus Piperidin, Formaldehyd und Formamino-malonester erhalten, sollte das darin vorgebildete Alaninskelett „alkylierend“ in die 3-Stellung des Indols eingeführt werden:

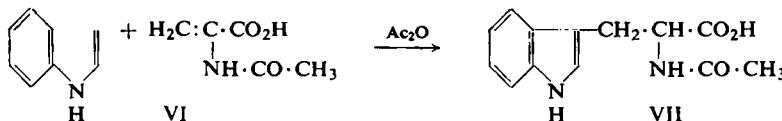


Es stellte sich jedoch später⁴⁾ heraus, daß die Reaktion in Wirklichkeit wieder nach Schema B verläuft, da solche tertiären Esterbasen wie I nicht C-alkylierend wirken. Vielmehr geht der eigentlichen Kondensation ein Platzwechsel der Piperidinomethylgruppe zwischen I und Indol voraus. Es entstehen intermediär 3-Piperidinomethyl-indol (II) und Formamino-malonester, die nun analog der bekannten Tryptophansynthese von H. R. SNYDER⁵⁾ und N. F. ALBERTSON⁶⁾ in Reaktion treten.

Den ersten Fall, bei dem das fertige C, N-Gerüst des Alanins unmittelbar mit einem (heterocyclischen) Rest R nach Schema C verknüpft wurde, verwirklichten u. W. A. C. DAVIS und A. L. LEVY⁷⁾ gelegentlich einer neuen Histidinsynthese. 2-Phenyl-4-äthoxymethylen-oxazolon-(5) (IV) ließ sich in Gegenwart von Triäthylamin mit 2,4-Dithiohydantoin (III) kondensieren; bei nachträglichem Zusatz von Natriummethylat entstand unter Aufspaltung des Azlactonringes α -Benzoylamino- β -[2,4-dimercapto-imidazolyl-(5)]-acrylsäure-methylester (V), dessen Entschwefelung mit Raney-Nickel unter gleichzeitiger Absättigung der Doppelbindung des Acrylsäuresystems **DL**-Benzoyl-histidin-methylester lieferte.



Kürzlich zeigten H. R. SNYDER und J. A. MACDONALD⁸⁾ am Beispiel einer Tryptophan-Synthese, daß es u. U. auch gelingt, unter Verwendung von α -Acetamino-acrylsäure (VI) nach Schema C die Alaninkette in geeignete Heterocyclen einzuführen:



³⁾ H. HELLMANN, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **284**, 163 [1949]; A. BUTENANDT und H. HELLMANN, ebenda **284**, 168 [1949].

⁴⁾ H. HELLMANN, Angew. Chem. **65**, 484 [1953].

⁵⁾ H. R. SNYDER und C. W. SMITH, J. Amer. chem. Soc. **66**, 350 [1944].

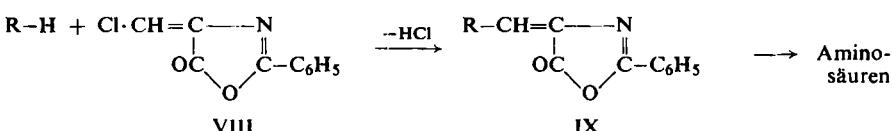
⁶⁾ N. F. ALBERTSON, S. ARCHER und C. M. SUTER, J. Amer. chem. Soc. **66**, 500 [1944].

⁷⁾ J. chem. Soc. [London] **1949**, 2179.

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. **77**, 1257 [1955].

Nach H. HELLMANN und E. FOLZ⁹⁾ verläuft auch die Umsetzung quartärer Mannich-Verbindungen des Acetamino-malonesters mit Natriumcyanid über intermediär gebildeten Acetamino-acrylester. Die ungesättigte Acetylaminosäure wurde schon früher dazu benutzt, um den Alanylrest mit den Heteroatomen Schwefel und Stickstoff zu verknüpfen, wie die Synthesen von Cystein^{10,11)}, Lanthionin¹²⁾, der Mercaptursäuren¹³⁾ und des Mimosins¹⁴⁾ dartun.

Einen neuen Weg von breitem Anwendungsbereich zur Synthese von α -Aminosäuren im Sinne von Schema C fanden wir in den Kondensationsreaktionen des leicht aus Hippursäure und Orthoameisensäureestern zugänglichen 2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolons-(5)¹⁵⁾ (VIII) mit entsprechenden Komponenten R—H zu Azlactonen (IX) nach dem allgemeinen Schema:

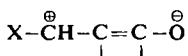


Gegenüber der Erlenmeyerschen Azlacton-Synthese liegt der Vorteil dieses Verfahrens vor allem darin, daß man von der Herstellung des der Verbindung R—H entsprechenden Aldehyds, R—CHO, unabhängig ist.

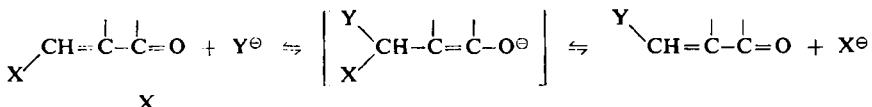
Bei funktionellen Derivaten vinyloger Carbonsäuren (X) kann ganz allgemein wegen des elektromeren Effekts



je nach der elektronischen Natur des Substituenten X bzw. der Polarisierbarkeit der X—C-Bindung das Kohlenstoffatom der Methingruppe mehr oder weniger positiviert werden:



Nucleophile Agenzien, z. B. Carbanionen Y^\ominus , können dann in einer Art Substitutionsreaktion X am endständigen Kohlenstoffatom verdrängen, wobei X anionisch abgespalten wird:



Es ist deshalb bei der Ausführung derartiger Kondensationsreaktionen zweckmäßig, entsprechend der obigen Reihenfolge der Substituenten X, mit vinylogen Säurehalogeniden, wie VIII, zu arbeiten. Die Ursache für die besonders große Reaktionsbereitschaft solcher Halogenmethylenverbindungen vom Typ VIII dürfte in der weitgehenden Einschmelzung der exocyclischen Doppelbindung in der Mesomerie des Kerns zu suchen sein.

9) Chem. Ber. 88, 1944 [1955]; 89, 2000 [1956].

10) A. SCHÖBERL und A. WAGNER, Naturwissenschaften 34, 189 [1947].

11) H. BEHRINGER, Chem. Ber. 81, 326 [1948].

12) A. SCHÖBERL, Chem. Ber. 80, 383 [1947].

13) H. BEHRINGER und E. FACKLER, Liebigs Ann. Chem. 564, 73 [1949].

14) R. ADAMS und J. L. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 71, 705 [1949].

15) The Chemistry of Penicillin, Princeton, N. Jersey 1949, S. 803, 823.

Als R—H-Komponenten lassen sich z. B. *metallorganische Verbindungen* gemäßiger Reaktionsfähigkeit verwenden. Wie die Beispiele der Tab. 1a) zeigen, eignen sich hierzu Aryl-Cadmiumverbindungen oder die Magnesiumverbindungen des Indols und Pyrrols. Die Ausbeuten sind hierbei sehr gut. Die reaktionsfähigeren Alkyl- und Aryl-Grignard-Verbindungen geben unerwünschte Nebenreaktionen¹⁶⁾.

Im Falle des *Pyrrols* führt die Kupplung mit VIII zum *2-Phenyl-4-[pyrrolyl-(2)-methylene]-oxazolon-(5)*, da bei der elektrophilen Substitution bekanntlich die Stellung 2 im Pyrrol der Position 3 im Indol entspricht. W. HERZ¹⁷⁾ hat aus Pyrrolaldehyd-(2) und Hippursäure ein Gemisch *cis-trans*-isomerer Azlactone mit solchen, unseren Präparaten sehr ähnlichen Eigenschaften erhalten. Bei der hohen nucleophilen Aktivität der α -Stellung des Pyrrols war es nicht überraschend, daß die Umsetzung mit der Chlormethylenverbindung VIII auch *ohne* Aktivierung durch Überführung in die magnesiumorganische Verbindung bewerkstelligt werden konnte. In Chloroform als Lösungsmittel ließ sich die heftige, unter Chlorwasserstoffentbindung verlaufende Reaktion so führen, daß in 90-proz. Ausbeute wiederum ein Gemisch zweier isomerer Azlactone erhalten wurde, aus dem sich eine bei 185° schmelzende Verbindung leicht rein gewinnen ließ. Nach den Angaben von W. HERZ liegt in diesem hochschmelzenden *2-Phenyl-4-[pyrrolyl-(2)-methylene]-oxazolon-(5)* die *trans*-Form *) vor, während es sich bei unserem tieferschmelzenden um das noch nicht ganz reine *cis*-Isomere handeln dürfte.

In diesem Zusammenhang haben wir auch versucht, VIII mit 2,3-Dimethyl-4,5-diäthyl-pyrrol umzusetzen. Wie erwartet, waren beide Verbindungen nicht zur Reaktion zu bringen. Ebenso verhielt sich das 2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol. Dagegen reagierte 2,4-Dimethyl-pyrrol wie Pyrrol mit VIII unter Bildung des *2-Phenyl-4-[2,4-dimethyl-pyrrolyl-(5)-methylene]-oxazolons-(5)*. *cis-trans*-Isomere wurden in diesem Fall nicht beobachtet.

Tab. 1. Azlactone aus 2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-(5)

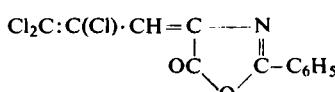
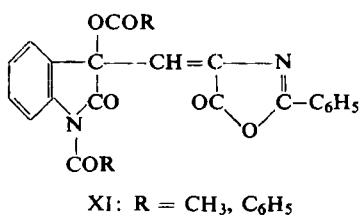
| Me | Azlacton IX mit R = | Ausb. in % d. Th. | Ausb. nach Erlenmeyer | |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------|--|------------------------------|
| | | | mit R—CHO als Zwischenstufe R—H \rightarrow R—CHO | R—CHO \rightarrow Azlacton |
| a) mit metallorganischen Verbindungen | | | | |
| Cd | Phenyl- | 84 | 90 | 64 |
| Mg | Indolyl-(3)- | 93 | 90 | 73 |
| Mg | 5-Methoxy-indolyl-(3)- | 85 | 29 | — |
| Mg | 7-Methoxy-indolyl-(3)- | 90 | 21 | — |
| Mg | Pyrrolyl-(2)- | 60 | 30 | ? |
| b) ohne Kondensationsmittel mit R—H | | | | |
| | Pyrrolyl-(2) | 98 | 30 | ? |
| | 2,4-Dimethyl-pyrrolyl-(5) | 91 | — | — |
| | Pyrogallyl-(4) | 87 | 45 | — |

16) Vgl. die Untersuchungen von L. HORNER und H. SCHWAHN über die Umsetzung von Azlactonen mit Grignard-Verbindungen, Liebigs Ann. Chem. 591, 99 [1955].

17) J. Amer. Chem. Soc. 71, 233 [1949].

*) bezüglich der Stellung der beiden Ringstickstoffatome an der exocyclischen Doppelbindung.

Die große Ähnlichkeit der *Phenole* und *Pyrrole* hinsichtlich ihrer Reaktionsfähigkeit gegenüber elektrophilen Agenzien ließ erwarten, daß jene mit VIII ebenso glatt Azlactone geben würden. Pyrrogallol lieferte (in der Schmelze zur Reaktion gebracht) 2-Phenyl-4-[(3,4,5-trihydroxy-phenyl)-methylen]-oxazolon-(5). Manchmal ist es vorteilhafter, solche Kondensationsreaktionen unter Verwendung eines *tertiären Amins* als *Kondensationsmittel* durchzuführen. In dieser Ausführungsform lassen sich Verbindungen mit CH-acidem Wasserstoff mit Chlormethylen-phenyloxazolon kuppeln. Als Beispiel sei die Kondensation von *O,N*-Diacyl-dioxindolen mit VIII in Gegenwart von 1 Mol. Pyridin zu XI erwähnt, welche im Hinblick auf eine Synthese des β -[Dioxindolyl-(3)]-alanins vorgenommen wurde. XI enthält bereits das vollständige C, N, O-Gerüst dieser Aminosäure.



Eine bedeutende Ausweitung ihrer Anwendungsmöglichkeiten erfährt die neue Azlactonsynthese dadurch, daß das Chlormethylen-phenyloxazolon, als vinyliges Säurechlorid, auch nach FRIEDEL-CRAFTS umgesetzt werden kann. Tab. 2 verzeichnet

Tab. 2. Azlactone aus 2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-(5) nach Friedel-Crafts

| Azlacton IX mit R = | Ausb. in % d. Th. | Ausb. nach Erlenmeyer mit R-CHO als Zwischenstufe R-H \rightarrow R-CHO | Ausb. nach Erlenmeyer R-CHO \rightarrow Azlacton |
|---------------------------------------|----------------------|---|---|
| Phenyl- | 97 | 90 | 64 |
| 4-Fluor-phenyl- | 96 | 42 | 75 |
| 4-Chlor-phenyl- | 95 | 92 | 79 |
| 4-Phenoxy-phenyl | 96 | 50 | 85 |
| 4-Dimethylamino-phenyl- | 97 | 58 | — |
| Pyrenyl-(3) | 98 | 50 | 85 |
| 1,2,2-Trichloräthenyl- | 93 | — | — |
| 3-Carbäthoxy-2,4-dimethyl-pyrryl-(5)- | 93 | — | — |

die auf diesem Wege dargestellten Azlactone; sie entstehen in den meisten Fällen quantitativ. Auch Halogenbenzole, bei denen die elektrophile Substitution erschwert ist, reagieren noch ganz glatt. Unsere Bemühungen, Benzoesäureester mit dem Chlormethylenoxazolon zur Reaktion zu bringen, führten verständlicherweise zu keinem Erfolg und lassen somit deutlich die Grenzen der Anwendbarkeit des neuen Verfahrens erkennen.

Wir haben auch das Verhalten von VIII bei der Friedel-Crafts'schen Reaktion gegenüber Verbindungen *olefinischen* Charakters geprüft. Es ist uns bisher nicht gelungen, aus den harzig-schmierigen Reaktionsgemischen mit Cyclohexen, Cyclopenten oder 1,2-Dichlor-äthylen definierte Verbindungen zu isolieren. Mit Trichlor-

äthylen entstand dagegen unter Chlorwasserstoffabspaltung ein Umsetzungsprodukt, in welchem wir auf Grund des Verlaufs anderer Substitutionsreaktionen an diesem Chlorkohlenwasserstoff¹⁸⁾ das 2-Phenyl-4-[2,3,3-trichlor- Δ^2 -propenyliden]-oxazolon-(5) (XII) vermuten.

D. F. ELLIOT und J. R. CATCH¹⁹⁾ gelang es, einfache Säurechloride an Acetylen zu addieren. Wir versuchten, diese Reaktion auf unseren Fall zu übertragen, jedoch erhielten wir stets das Chlormethylen-phenyloxazolon quantitativ zurück.

Während, wie erwähnt, 2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol für sich mit VIII keine Umsetzung eingeht, läßt sich in Anwesenheit von wasserfreiem Aluminiumchlorid der Pyrrolkern unter Eliminierung einer Carbäthoxygruppe (vermutlich der 5-ständigen) substituieren. Für einen solchen Reaktionsverlauf gibt es Analogien in der Pyrrolchemie²⁰⁾, und es entsteht hierbei sehr wahrscheinlich das 2-Phenyl-4-[(3-carbäthoxy-2,4-dimethyl-pyrryl-(5))-methylen]-oxazolon-(5).

In orientierenden Versuchen haben wir noch geprüft, ob sich auch mit 2-Phenyl-4-äthoxymethylen-oxazolon-(5) (IV), einem vinylogen Carbonsäureester, Kondensationsreaktionen der gleichen Art wie mit dem vinylogen Säurechlorid durchführen lassen. Es war nicht völlig ausgeschlossen, daß die Umsetzung von IV mit Indolylmagnesiumbromid das gleiche Produkt hätte liefern können, das wir aus diesem mit dem Chlormethylen-phenyloxazolon schon erhalten hatten. Es entstand jedoch nicht das gewünschte Azlacton, sondern eine Verbindung, die noch ein O-Atom mehr im Molekül besitzt und über deren Konstitution wir noch nichts aussagen möchten.

Da auch Carbonsäureester die Friedel-Craftsche Reaktion eingehen, wurde schließlich noch versucht, Benzol mit der Äthoxymethylenverbindung IV in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid umzusetzen. Sämtliche Versuche unter Variation der Bedingungen blieben aber erfolglos. Mit *Dimethylanilin* jedoch gelang es, das früher ebenso mit VIII erhaltene Azlacton in 86-proz. Ausbeute darzustellen; vergleichsweise war dabei aber eine längere Reaktionsdauer sowie Erwärmen auf dem Wasserbad erforderlich. Dieser Versuch zeigt deutlich die graduell unterschiedliche Reaktionsfähigkeit der beiden Oxazolonderivate im Sinne des auf S. 1400 Gesagten.

Aus einigen auf dem neuen Weg gewonnenen Azlactonen²¹⁾ haben wir dann noch die zugehörigen *Aminosäuren* bzw. deren *N*-Benzoylverbindungen dargestellt.

Aus Indol erhielten wir so DL-Tryptophan über drei Zwischenstufen in einer Ausbeute von 75 Prozent d. Th. und ebenso DL-5-Methoxy- und 7-Methoxy-tryptophan aus den entsprechenden substituierten Indolen in 61- bzw. 65-prozentiger Ausbeute.

18) Vgl. Ch. A. THOMAS, Anhydrous Aluminiumchloride in Organic Chemistry, Reinhold Publ. Co., New York 1941, S. 735.

19) J. chem. Soc. [London] 1948, 278.

20) G. MAGNANINI, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 2865 [1888].

21) Dem Typus nach könnte man die Kondensation von Indol mit dem Chlormethylenoxazolon (als einem funktionellen Derivat einer Hydroxymethylenverbindung) als Modell der mit Pyridoxalphosphat als Coferment erfolgenden, biosynthetischen Reaktion: Indol + Serin \rightarrow Tryptophan im Sinne einer von J. HARLEY-MASON (Experientia [Basel] 10, 134 [1954]) gegebenen Deutung betrachten. — Nach D. E. METZLER, M. IKAWA und E. E. SNELL (J. Amer. chem. Soc. 76, 650 [1954]) sowie E. L. TATUM und D. SHEMIN (J. biol. Chemistry, 209, 671 [1954]) unterliegt jedoch das Serin in Form der Schiffsschen Base mit Pyridoxalphosphat vorher einer intramolekularen Wasserabspaltung zur α -Aminoacrylsäure-Stufe, an welche Indol addiert wird.

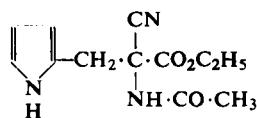
Im Vergleich hierzu erzielten seinerzeit E. ELLINGER und D. FLAMMAND²²⁾ bzw. R. MAJIMA und M. KOTAKE²³⁾, welche sich der Kondensation des Indolaldehyds mit Hippursäure bzw. mit Hydantoin bedienten, im Falle des Tryptophans nur Ausbeuten von 3.5 bzw. 6.5% d. Th., bezogen auf Indol, R. H. MARCHANT und D. G. HARVEY²⁴⁾ gleichfalls nach der Hydantoin-Methode für 5-Methoxy- und 7-Methoxy-tryptophan solche von 12.5 und 14.5% d. Th. Diese unbefriedigenden Ergebnisse waren hauptsächlich auf die damals benutzten, wenig ergiebigen Synthesen der Indolaldehyde und weiter auf die mangelhaft verlaufende Hydrierung der α -Benzoylamino- β -[indolyl-(3)]-acrylsäuren bzw. der Skatylen-Hydantoinen zurückzuführen. Die zuletzt erwähnte Schwierigkeit wurde später von D. F. ELLIOT und Mitarbb.²⁵⁾ insofern behoben, als sich die Benzoylamino-acrylsäuren, wie erwähnt, katalytisch mit Raney-Nickel unter Druck bei Zimmertemperatur sehr glatt hydrieren lassen.

Wenn auch inzwischen der Indolaldehyd aus Gramin nach J. THESING²⁶⁾ in 90-proz. Ausbeute leicht zugänglich geworden ist, so ist unser Verfahren trotzdem vorteilhafter, da die Kondensation des Aldehyds mit Hippursäure bestenfalls mit 73% d. Th. gelingt. Das Beispiel zeigt, daß die Anwendung der einstufigen Azlactonsynthese nicht nur in solchen Fällen empfehlenswert sein kann, wo der Aldehyd schlecht zugänglich oder noch unbekannt ist.

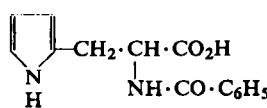
Es versteht sich, daß speziell für die präparative Gewinnung von Tryptophan das von H. HELLMANN²⁷⁾ verbesserte Formaminomalonester-Gramin-Versfahren dasjenige der Wahl ist (Ausb. 90% d. Th., bezogen auf Indol).

H. FISCHER und H. HOFMANN²⁸⁾ hatten sich bereits vergeblich bemüht, ein *Alaninderivat aus der Pyrrolreihe* nach der Methode von Erlenmeyer darzustellen. Es gelang ihnen zwar, die Aldehyde einiger alkylsubstituierter Pyrrole mit Hippursäure zu den zugehörigen Azlactonen zu kondensieren, jedoch machte entweder deren Aufspaltung zu den Benzoylamino-acrylsäuren Schwierigkeiten, oder es ließen sich in den Fällen, wo die Öffnung des Oxazolonringes möglich war, die ungesättigten Säuren wieder nicht hydrieren. W. KÜSTER und G. KOPPENHÖFER²⁹⁾ gelang es jedoch, aus 3.5-Dimethyl-4-carbäthoxy-pyrrolaldehyd über dessen Kondensationsprodukte mit Rhodanin bzw. Diketopiperazin das zugehörige Alaninderivat zu gewinnen.

Die Synthese des DL- β -[Pyrrol-(2)]-alanins selbst versuchten kürzlich W. HERZ, K. DITTMER und S. J. CRISTOL³⁰⁾ mit Hilfe einer Mannich-Kondensation zu erreichen: Aus Dimethylaminomethyl-pyrrol und Cyanacetaminoessigester stellten sie in Gegenwart von Dimethylsulfat das Kondensationsprodukt XIII dar. Durch 21stdg. Verseifen mit 10- bis 25-proz. Natronlauge erhielten sie aus XIII eine amorphe Substanz,



XIII



XIV

22) Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3029 [1907]. 23) Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 3859 [1922].

24) J. chem. Soc. [London] **1951**, 1808.

25) J. ELKS, D. F. ELLIOT und B. A. HEMS, J. chem. Soc. [London] **1944**, 629.

26) Chem. Ber. **87**, 507 [1954].

27) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **284**, 163 [1949].

28) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **245**, 139 [1937].

29) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **172**, 126 [1927].

30) J. Amer. chem. Soc. **70**, 504 [1948].

die positive Ninhydrin-Reaktion gab. Alle Versuche, diesen Stoff zur Kristallisation zu bringen, verliefen ergebnislos. Auch ihre Bemühungen, ein *N*-Benzoylderivat der gesuchten Aminosäure zu erhalten, blieben ohne Erfolg. In kristallisierter Form konnte nur das entsprechende *N*-Phenylhydantoin des Pyrryl-(2)-alanins isoliert werden.

Bei unseren Versuchen zur Herstellung dieser Aminosäure versieften wir zuerst das oben erwähnte 2-Phenyl-4-[pyrryl-(2)-nethylen]-oxazolon-(5) mit 1-proz. Natronlauge zur zugehörigen α -Benzoylamino-acrylsäure, deren katalytische Hydrierung bei Raumtemperatur unter Druck in guter Ausbeute zum gewünschten *N*-Benzoyl- β -[pyrryl-(2)]-alanin (XIV) führte. Bei der anschließenden alkalischen Hydrolyse wurde zwar die stöchiometrische Menge Benzoesäure erhalten, jedoch ist es auch uns bisher nicht gelückt, die anscheinend sehr empfindliche Aminosäure in freier Form oder als Hydrochlorid zur Kristallisation zu bringen.

Im Ganzen gesehen scheint uns, daß der von Erlenmeyer vorgezeichnete Weg zur Gewinnung von α -Aminosäuren durch die Einführung der einstufigen Azlacton-synthese wieder an praktischer Bedeutung, etwa auch im Hinblick auf neue Möglichkeiten zur Isotopen-Markierung, gewinnen kann.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, Herrn H. GEYER und Fräulein D. GRAF für die Ausführung der Analysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*

Azlactone

1. 2-*Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-(5)* (VIII): Folgende Verfahrensweise nach I. c.¹⁵⁾, welche teilweise abgeändert wurde, hat sich bewährt:

a) 2-*Phenyl-4-äthoxymethylen-oxazolon-(5)* (IV): 72 g *Hippursäure*, 60 g *Orthoameisen-säure-äthylester* und 80 g *Acetanhydrid* werden 1 Stde. bei 140° bis 150° (Bad) unter Rückfluß erhitzt, hierauf die flüchtigen Anteile i. Vak. der Wasserstrahlpumpe bis zu einer Badtemperatur von 135° *rasch* abdestilliert und die hinterbleibende dunkelrote Masse mit etwa 30 ccm Alkohol durchgeknetet. Nach gutem Abpressen auf der Nutsche wird aus Schwefelkohlenstoff umkristallisiert (Eis-Kochsalz-Kühlung). Rohausb. 50 g fleischfarbene Rosetten. Schmp. 97–98°.

b) 2-*Phenyl-4-hydroxymethylen-oxazolon-(5)*: 10.8 g der *Äthoxyverbindung* werden bei Zimmertemperatur mit 330 ccm n/6 NaOH verrührt (ca. 12 Stdn.), die nahezu klare Lösung filtriert und mit verd. Salzsäure schwach angesäuert. Der ausfallende gelborangefarbene Niederschlag wird *sofort* abgesaugt und anschließend durch Aufschlämmen in Wasser möglichst vollkommen salzsäurefrei gewaschen. Um ein rasches Trocknen zu erreichen, preßt man die feuchte Substanz zwischen Filterpapier ab und trocknet über KOH im Vakuum-exsiccator. Ausbeute 6 bis 8 g; kann unmittelbar weiterverarbeitet werden.

Bei größeren Ansätzen fällt man vorteilhaft anteilweise mit Säure.

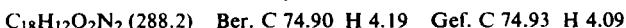
c) 2-*Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-(5)* (VIII): 10 g der staubtrockenen *Hydroxy-verbindung* werden mit 60 ccm *Thionylchlorid* (frisch mit Chinolin/Leinöl gereinigt) über-gossen und bis zum Aufhören der HCl-Entwicklung unter Umschütteln mäßig erwärmt.

* Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Ein Kochen des Reaktionsgemisches ist zu vermeiden. Dann wird das überschüssige Thionylchlorid i. Vak. rasch und möglichst vollständig abdestilliert und der Rückstand aus Schwefelkohlenstoff umkristallisiert. Ausb. 8 g gelbe Nadeln vom Schmp. 126.5°–127°.

2. *2-Phenyl-4-benzal-oxazolon-(5)*: Man bereitet eine Phenylmagnesiumbromid-Lösung aus 15.7 g *Brombenzol* und 2.5 g Magnesiumspänen in 35 ccm absol. Äther. Wenn alles Magnesium gelöst ist, gibt man unter Kühlung mit Eiswasser und starkem Röhren („Hershberg-Rührer“) 5.6 g trocknes Cadmiumchlorid in 3 bis 4 Anteilen zu, erhitzt dann noch kurz auf dem Wasserbad, destilliert den Äther vollständig ab und ersetzt denselben durch 50 ccm thiophenfreies Benzol. Unter weiterem starkem Röhren lässt man hierauf 21 g *2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-(5)* in 150 ccm Benzol innerhalb von 10 bis 15 Min. hinzutropfen. Das sich gelb färbende Reaktionsgemisch wird noch 1/2 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, abgekühlt und mit der erforderlichen Menge 2 n Essigsäure angesäuert. Aus der mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschenen Benzolschicht werden 20 bis 21 g des Azlactons isoliert. Aus Alkohol schwach gelbe Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp. 168°.

3. *2-Phenyl-4-(indolyl-(3)-methylen)-oxazolon-(5)*: Zu einer Grignard-Lösung aus 11 g Äthylbromid und 2.5 g Magnesiumspänen in 35 ccm Äther lässt man 11.7 g *Indol*, in Äther gelöst, unter Kühlung und Röhren hinzutropfen. Nach beendeter Äthanentwicklung verdrängt man den Äther fast völlig durch 50 ccm trocknes Anisol oder Butyläther und fügt 21 g *VIII*, in der notwendigen Menge Anisol oder Butyläther gelöst, während 15 bis 20 Min. portionsweise hinzu, wobei man für gutes Röhren („Hershberg-Rührer“) sorgt. Unter Rotfärbung fällt nach kurzer Zeit ein dunkelroter Niederschlag aus. Man röhrt noch 1/2 Stde. auf dem Wasserbad weiter, filtriert und wäscht den Niederschlag mehrmals mit Äther. Der Rückstand aus dem Filtrat wird ebenso behandelt und beide Anteile mit der nötigen Menge 2 n Essigsäure verrieben. Das getrocknete Rohprodukt (26.5 g) ist schon sehr rein. Aus Chloroform dunkelrote Nadeln vom Schmp. 220°.



4. *2-Phenyl-4-(5-methoxy-indolyl-(3)-methylen)-oxazolon-(5)*: Wie unter 3. angegeben, werden äquimolare Mengen von *5-Methoxy-indolyl-magnesiumbromid* und *VIII* zur Umsetzung gebracht. Aus Alkohol umkristallisiert, goldrote Blättchen vom Schmp. 218°–219°.



5. *2-Phenyl-4-(7-methoxy-indolyl-(3)-methylen)-oxazolon-(5)*: Die Darstellung erfolgt analog 4. aus *7-Methoxy-indol* und *VIII*. Das Rohprodukt wird aus Eisessig umkristallisiert: gelbe Nadeln vom Schmp. 244°.



6. *2-Phenyl-4-(pyrrolyl-(2)-methylen)-oxazolon-(5)*

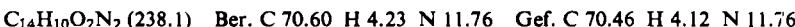
a) Eine Grignard-Lösung aus 4.4 g Äthylbromid und 1 g Magnesiumspänen in Äther wird unter starkem Röhren mit einer Lösung von 2.7 g *Pyrrol* langsam versetzt. Nach beendigter Äthanentwicklung wird noch weitere 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und der Kolbeninhalt möglichst rasch in einen Tropftrichter übergeführt. Im Reaktionskolben bringt man 8.4 g *VIII* mit etwa 200 ccm Äther in Lösung und lässt unter Röhren die Grignard-Lösung innerhalb von 8 bis 10 Min. zutropfen, worauf ein rötlich gefärbter Niederschlag ausfällt. Man erhitzt anschließend noch 15 Min. auf dem Wasserbad, destilliert den Äther ab und wäscht den Kolbenrückstand mehrmals mit warmem Wasser. Das getrocknete Rohprodukt wird in Chloroform gelöst und durch eine Aluminiumoxyd-Säule geschickt. Man sammelt die hellgelbe, rasch durchlaufende Zone, aus welcher 5.8 g des gewünschten Azlactons isoliert werden. Umkristallisieren aus Alkohol: gelbe Nadeln vom Schmp. 146°.



b) Zu einem Gemisch aus 4.2 g *VIII* und 10 ccm Chloroform wird unter Rühren eine Lösung von 1.34 g *Pyrrol* in 12 ccm Chloroform gegeben. Die heftige unter starker Erwärmung verlaufende Reaktion ist nach 10 bis 20 Sek. beendet, wobei nach vorheriger Lösung des Reaktionsgemisches das gebildete Azlacton schlagartig ausfällt. Während der Reaktion soll nicht gekühlt werden. Man destilliert das Chloroform ab und wäscht den Rückstand mit Wasser. Das Rohprodukt (4.7 g = 98 % d. Th.) ist ein Gemisch und wird durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol getrennt. Die leichter lösliche Form bildet goldgelbe Blättchen vom Schmp. 146°.



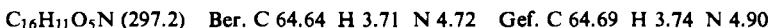
Die schwerer lösliche Form kristallisiert in gelben Nadeln vom Schmp. 185°.



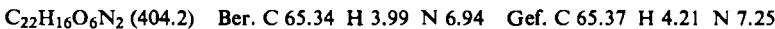
7. 2-*Phenyl-4-[(2,4-dimethyl-pyrryl-(5))-methylen]-oxazolon-(5)*: Die Darstellung erfolgt wie unter 6. angegeben. Ansatz: 4.2 g *VIII* in 10 ccm Chloroform, 1.90 g 2,4-*Dimethyl-pyrrol* in 12 ccm Chloroform. Rohausb. 4.8 g. Aus Alkohol goldgelbe Spieße vom Schmp. 130°.



8. 2-*Phenyl-4-[(3,4,5-trihydroxy-phenyl)-methylen]-oxazolon-(5)*: Eine Mischung von 2.1 g *VIII* und 2.56 g *Pyrogallol* wird im Glycerinbad, welches vorher auf 120° erhitzt wurde, zum Schmelzen gebracht, wobei starke Chlorwasserstoffentwicklung erfolgt. Nach einer Reaktionsdauer von 1 bis 2 Min. läßt man die rote Schmelze erkalten und verreibt sie mit Benzol. Die sich abscheidende gelbe Substanz wird mit Benzol gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt (2.6 g) ist schon sehr rein und wird aus Alkohol umkristallisiert: gelbe Blättchen vom Schmp. 232°.

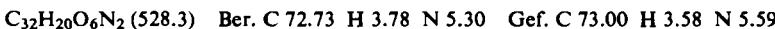


9. 2-*Phenyl-4-[(O, N-Diacetyl-dioxindolyl-(3))-methylen]-oxazolon-(5)* (*XI, R=CH₃*) (K.H. WAGNER): 11.5 g *O,N-Diacetyl-dioxindol* und 10.8 g *VIII* werden in der notwendigen Menge trocknen Anisols gelöst und mit 4.3 ccm Pyridin (über KOH getrocknet) bei etwa 50° versetzt. Die Reaktionsmischung erstarrt fast völlig. Man läßt etwa 1 Stde. unter Verschluß stehen und erwärmt anschließend noch 1 Stde. auf dem Wasserbad unter gelegentlichem Umschütteln. Nach mehrstündigem Verbleib im Eisschrank wird vom ausgefallenen Azlacton (14.5 g) abfiltriert. Aus dem Filtrat kann man nach dem Eindampfen i. Vak., Aufnehmen in Chloroform und Ausschütteln mit verd. Schwefelsäure noch 1 g Azlacton gewinnen. Die Hauptmenge wird mit Methanol und Äther mehrmals gewaschen und zur Entfernung beigemengten Pyridiniumchlorids zwischen Chloroform und Wasser verteilt und das Produkt schließlich aus Eisessig oder wenig Benzol umkristallisiert. Rohausb. 15.5 g (77% d. Th.). Aus Eisessig farblose, zugespitzte Prismen vom Zers.-P. 204°. Löslich in Tetrahydrofuran, Aceton und Chloroform.



Das analog hergestellte

2-*Phenyl-4-[(O, N-dibenzoyl-dioxindolyl-(3))-methylen]-oxazolon-(5)* (*XI, R=C₆H₅*) scheidet sich erst aus der eingeengten Reaktionslösung ab. Farblose Nadelbüschel aus Benzol/Alkohol vom Zers.-P. 220°.



10. 2-*Phenyl-4-benzal-oxazolon-(5)*: Zu einer Mischung von 4.2 g feingepulvertem *VIII* und 3 ccm trocknem Benzol wird 4 g wasserfreies *Aluminiumchlorid* gegeben und das Ganze mit einem Glasstab gut durchgerührt. Unter intensiver Rotfärbung erfolgt heftige Reaktion, die von starker Erwärmung und Chlorwasserstoffentwicklung begleitet ist. Während der

Reaktion soll ständig gerührt und nur mäßig gekühlt werden. Nach einer Reaktionsdauer von 1 Min. (möglichst nicht länger) wird das Produkt mit Eiswasser unter Zusatz von etwas verd. Salzsäure innig verrieben, der sich abscheidende hellgelbe Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit Wasser gewaschen (4.8 g), Schmp. 160–162°. Aus Alkohol schwachgelbe Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp. 168°.

$C_{16}H_{11}O_3N$ (249.2) Ber. C 77.11 H 4.43 Gef. C 77.22 H 4.93

11. 2-*Phenyl-4-(p-fluor-benzyl)-oxazolon-(5)*: Die Darstellung dieser und der unter 12. bis 15. beschriebenen Verbindungen erfolgt wie unter 10. angegeben. Die Reaktion wurde hier durch schwaches Erwärmen eingeleitet. Ansatz: 4.2 g *VIII*, 3 ccm *Fluorbenzol*, 4 g wasserfreies Aluminiumchlorid. Rohausb. 5.1 g. Aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 144°.

$C_{16}H_{10}O_2NF$ (267.2) Ber. C 72.25 H 3.75 N 5.24 Gef. C 71.91 H 4.05 N 5.36

12. 2-*Phenyl-4-(p-chlor-benzyl)-oxazolon-(5)*: Ansatz: 4.2 g *VIII*, 3 ccm *Chlorbenzol*, 4 g wasserfreies Aluminiumchlorid. Rohausb. 5.4 g. Aus Alkohol lange, gelbe Nadeln vom Schmp. 194°.

$C_{16}H_{10}O_2NCl$ (283.7) Ber. C 67.72 H 3.52 N 4.94 Gef. C 67.85 H 3.58 N 5.52

13. 2-*Phenyl-4-(p-phenoxy-benzyl)-oxazolon-(5)*³¹: Ansatz: 4.2 g *VIII*, 3.4 g *Diphenyläther*, 8 ccm Schwefelkohlenstoff, 4 g wasserfreies Aluminiumchlorid. Der Schwefelkohlenstoff wird vor dem Zerlegen mit verd. Säure abdestilliert. Rohausb. 6.5 g. Aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 156°.

$C_{18}H_{15}O_3N$ (341.2) Ber. C 77.42 H 4.39 N 4.10 Gef. C 77.04 H 4.66 N 4.36

14. 2-*Phenyl-4-(2-pyrenyl-(3)-methylen)-oxazolon-(5)*³²: 2.02 g *Pyren*, 2.1 g *VIII*, 4 ccm Schwefelkohlenstoff und 2 g wasserfreies Aluminiumchlorid werden 2 Min. auf dem Wasserbad gelinde erwärmt, wobei sich das Reaktionsgemisch unter Entweichen von Chlorwasserstoff tinterblau färbt. 3.6 g Rohprodukt, aus Benzol rote, verfilzte Nadeln vom Schmp. 252°.

$C_{16}H_{15}O_2N$ (373.2) Ber. C 83.66 H 4.02 N 3.75 Gef. C 83.54 H 4.16 N 3.76

15. 2-*Phenyl-4-(2,3,3-trichlor- Δ 2-propenyliden)-oxazolon-(5)* (*XII*): Ansatz: 2.1 g *VIII*, 5 ccm *Trichloräthylen*, 2 g wasserfreies Aluminiumchlorid. Man erhitzt auf dem Wasserbad 5 Min. unter Rückfluß, destilliert das überschüssige Trichloräthylen ab und zerlegt mit verd. Salzsäure. Das Rohprodukt (2.8 g) wird aus Alkohol umkristallisiert, schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 168°.

$C_{12}H_6O_2NCl_3$ (302.5) Ber. C 47.75 H 1.95 N 4.64 Cl 35.20

Gef. C 47.87 H 2.26 N 4.56 Cl 34.85

16. 2-*Phenyl-4-(3-carbäthoxy-2,4-dimethyl-pyrryl-(5)-methylen)-oxazolon-(5)*: Ein Gemisch aus 4.2 g 2-*Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-(5)*, 4.78 g 2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol, 20 ccm Schwefelkohlenstoff und 4 g wasserfreiem Aluminiumchlorid wird 30 Min. auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt. Der Schwefelkohlenstoff wird abdestilliert und der Kolbenrückstand mit Wasser zerlegt, filtriert und gewaschen. 6.4 g Rohprodukt, aus Alkohol lange, gelbe Nadeln vom Schmp. 187°.

$C_{19}H_{18}O_4N_2$ (338.2) Ber. C 67.40 H 5.32 N 8.28 Gef. C 67.30 H 5.32 N 8.65

17. *Umsetzung von Indolyl-magnesiumbromid mit 2-Phenyl-4-äthoxymethylen-oxazolon-(5)*: Man bereitet eine Grignard-Lösung aus 2.2 g Äthylbromid und 0.5 g Magnesiumspänen in

³¹ K. SLOTTA und K. SOREMBA, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 566 [1936].

³² H. LETTRÉ und K. BUCHHOLZ, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **267**, 108 [1941].

10 ccm Äther, kühlt mit Eiswasser und gibt 2.34 g *Indol*, in wenig Äther gelöst, hinzu (Röhren). Nach beendet Äthanentwicklung erhitzt man auf dem Wasserbad noch 15 Min., verdrängt anschließend den Äther durch etwa 10 ccm Anisol und fügt zu dem Reaktionsgemisch unter starkem Röhren 4.3 g *VII*, in möglichst wenig Anisol gelöst, innerhalb von 5 Min. hinzu: sofortige Rotfärbung. Man erwärmt nochmals 30 Min. auf dem Wasserbad, wobei die Färbung sich vertieft und zuletzt ein dunkelroter Niederschlag ausfällt. Er wird abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird ebenso mit Alkohol behandelt und beide Anteile zur Entfernung des Magnesiumhalogenids mit der erforderlichen Menge 2 n Essigsäure verrieben. 3 g Rohprodukt, aus Benzol rote Nadeln vom Schmp. 285°.

Gef. C 72.64 H 3.65 N 9.02

18. 2-*Phenyl*-4-(*p*-dimethylamino-*benzal*)-oxazolon-(5)

a) durch Umsetzung von *Dimethylanilin* mit 2-*Phenyl*-4-äthoxymethylen-oxazolon-(5) nach Friedel-Crafts: Ein Gemisch aus 4.2 g 2-*Phenyl*-4-äthoxymethylen-oxazolon-(5), 3 ccm *Dimethylanilin*, 10 ccm Schwefelkohlenstoff und 4 g wasserfreiem Aluminiumchlorid wird auf dem Wasserbad 5 Min. erhitzt. Der Schwefelkohlenstoff wird abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser verrieben, wobei sich ein rötlicher Niederschlag abscheidet. Er wird mehrmals mit Wasser gewaschen und das getrocknete Rohprodukt (5 g = 86% d. Th.) aus Benzol umkristallisiert: rubinrote Nadeln vom Schmp. 214°, identisch mit dem nach b) hergestellten Produkt.

b) 4.2 g 2-*Phenyl*-4-chlormethylen-oxazolon-(5) werden mit 3 ccm *Dimethylanilin* vermischt und sofort 4 g wasserfreies Aluminiumchlorid zugegeben. Unter sehr heftiger Reaktion wird Chlorwasserstoff frei. Nach 1 Min. wird, wie in 10. beschrieben, aufgearbeitet. Rohausb. 5.6 g. Aus Benzol rubinfarbene Nadeln, Schmp. 214°.

C₁₈H₁₆O₂N₂ (292.2) Ber. C 74.00 H 5.48 N 9.58 Gef. C 74.20 H 5.67 N 9.47

Aminosäuren aus Azlactonen

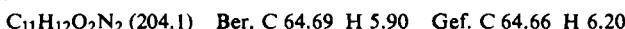
DL-Tryptophan

a) α -*Benzoyl*amino- β -(*indolyl*-(3))-acrylsäure: Das nach 3. erhaltene Azlacton wird mit der hundertfachen Menge 1-proz. Natronlauge unter Rückfluß gekocht, bis nahezu alles gelöst ist. Der Rückstand wird abfiltriert und in der gleichen Weise nochmals behandelt. Die vereinigten, alkalisch reagierenden Filtrate werden heiß mit verd. Salzsäure unter Röhren bis zur kongosauren Reaktion versetzt und die ausgeschiedene Säure nach eintätigem Stehenlassen im Kühlschrank abfiltriert. Durch Umfällen aus 1-proz. Natronlauge erhält man ein völlig farbloses Produkt vom Schmp. 232–233°. Die Aufspaltung erfolgt nahezu quantitativ.

b) *DL-N-Benzoyl-tryptophan*: 10 g der obigen *Benzoyl*amino-acrylsäure werden in 100 ccm n NaOH gelöst und im Schüttelautoklaven bei Raumtemperatur unter etwa 100 at mit 7 g Raney-Nickel als Katalysator 5 bis 6 Stdn. hydriert. Der Katalysator wird sorgfältig mit Wasser ausgewaschen und die Filtrate mit verd. Salzsäure angesäuert: 10 g einer leicht rosa-farbenen Säure, welche, aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert, bei 193–194° schmilzt. Ausb. 95–98% d. Th.

c) *DL-Tryptophan*: 10 g *DL-N-Benzoyl-tryptophan* werden mit einer Lösung von 55 g Bariumhydroxyd in 300 ccm Wasser 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Verseifung soll ohne Unterbrechung durchgeführt werden. Man verdünnt die Lösung auf das dreifache, erwärmt auf dem Wasserbad und leitet einen lebhaften CO₂-Strom ein, bis die Lösung nur mehr schwach alkalisch reagiert. Das ausgeschiedene BaCO₃ wird mehrmals mit heißem Wasser ausgewaschen und aus den Filtraten mit der eben nötigen Menge verd. H₂SO₄ das restliche Barium ausgefällt. Danach wird das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand zur Entfernung der Benzoësäure mit wenig Alkohol gewaschen. Das erhaltene, schwach gelbe

Rohprodukt (7.5 g = 75% d. Th., Schmp. 275–280°) wird aus Wasser umkristallisiert: glänzende Blättchen vom Schmp. 283°. Positive Farbreaktionen mit Ninhydrin und nach Hopkins-Cole.



DL-5-Methoxy-tryptophan

a) *α-Benzoylamino-β-(5-methoxy-indolyl-(3))-acrylsäure*: Die Verseifung des nach 4. synthetisierten Azlactons erfolgt wie vorher angegeben. Durch Umfällen des Rohprodukts aus 1-proz. Natronlauge mit verd. Salzsäure erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 218°. Auch hier erfolgt die Aufspaltung nahezu quantitativ.

b) *DL-N-Benzoyl-5-methoxy-tryptophan*: Es wird wieder mit Raney-Nickel 12 Stdn. bei etwa 50 at hydriert. Umkristallisieren des Rohprodukts aus verd. Alkohol liefert farblose Nadeln vom Schmp. 188–190°. Ausb. 95% d. Th.

c) Die Verseifung zum *5-Methoxy-tryptophan* wird, wie bei Tryptophan angegeben, durchgeführt. Das Rohprodukt wird aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert: farblose Nadeln vom Schmp. 238–241° (Lit.²⁴: 238–240°). Gesamtausbeute 56–59% (bezogen auf *5-Methoxy-indol*). Ninhydrin- und Hopkins-Cole-Reaktion ebenfalls positiv.



DL-7-Methoxy-tryptophan

a) *α-Benzoylamino-β-(7-methoxy-indolyl-(3))-acrylsäure* wird durch Verseifung des nach 5. gewonnenen Azlactons analog ihrem Isomeren hergestellt. Die Aufspaltung findet ebenfalls nahezu quantitativ statt. Durch Umfällen aus stark verd. NaOH farblose Nadeln vom Schmp. 224°. Ebenso wird die katalytische Hydrierung zum

b) *DL-N-Benzoyl-7-methoxy-tryptophan* vorgenommen. Ausb. 90% d. Th. Das Rohprodukt, aus verd. Alkohol umkristallisiert, zeigt einen Schmp. von 195°. Es wurde, wie beim Tryptophan mitgeteilt, zur Aminosäure verseift. Gesamtausb. 58–59% d. Th., bezogen auf *7-Methoxy-indol*. Nach Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 260–265° (Lit.²⁴: 255–264°). Positive Ninhydrin- und Hopkins-Cole-Reaktion.



DL-N-Benzoyl-β-(pyrrol-(2))-alanin (XIV): 7 g des nach 6. hergestellten *2-Phenyl-4-(pyrrol-(2)-methylene)-oxazolons-(5)* vom Schmp. 146° werden unter Röhren mit 400 ccm 1-proz. Natronlauge auf dem Wasserbad erwärmt, bis fast alles gelöst ist (20 bis 25 Min.). Vom geringen Rückstand wird abfiltriert und aus dem grün gefärbten Filtrat vorsichtig mit wenig verd. Salzsäure zuerst ein schmutzig grüner Niederschlag ausgefällt. Wenn zuletzt sich eine rein weiße Substanz abzuscheiden beginnt, wird stark angesäuert und nach einigem Stehenlassen im Eisschrank abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Das Produkt ist schwach violett gefärbt, kann aber durch Waschen mit Äther farblos erhalten werden und schmilzt dann bei 208°. Ausb. 4.5 g (60% d. Th.).

4.5 g dieser *α-Benzoylamino-β-(pyrrol-(2))-acrylsäure* werden in 30 ccm *n* NaOH gelöst und im Schüttelautoklaven bei Raumtemperatur unter etwa 100 at mit 7 g Raney-Nickel als Katalysator 5 bis 6 Stdn. hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, sorgfältig mit Wasser gewaschen und das Filtrat fraktioniert mit verd. Säure gefällt. Das Rohprodukt wird aus viel Benzol umkristallisiert, Schmp. 138° (Schuppen). Ausb. 3.5 g (77% d. Th., bezogen auf die Acrylsäure).

