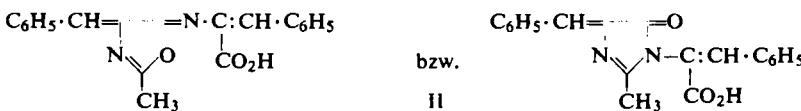


ROBERT PFLEGER und JOSEF PELZ¹⁾Über α -Acylamino-acrylsäuren, V²⁾ÜBER DIE STRUKTUR DES M. BERGMANNSCHEN
„AZLACTON-NEBENPRODUKTS“ $C_{20}H_{16}O_3N_2$ Aus dem Chemischen Institut der Hochschule Bamberg
(Eingegangen am 9. April 1957)

Für das von M. BERGMANN bei der Synthese des Azlactons der α -Acetamino-zimtsäure aufgefundene Nebenprodukt $C_{20}H_{16}O_3N_2$ wird auf Grund von Abbauversuchen die Struktur als 1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazolon-(5) abgeleitet.

Bei der Synthese des Azlactons der α -Acetamino-zimtsäure nach Erlenmeyer aus Acetursäure, Benzaldehyd, Acetanhydrid und Natriumacetat wird aus der Mutterlauge durch Zusatz von Wasser eine goldgelbe Verbindung $C_{20}H_{16}O_3N_2$ vcm Schmp. 256° isoliert, die identisch ist mit einem von M. BERGMANN³⁾ erwähnten „Azlacton-Nebenprodukt“ (I), das Bergmann bei der Synthese des gleichen Azlactons aus Glycin, Benzaldehyd, Acetanhydrid und Natriumacetat durch Extraktion des Rohazlactons mit Essigester erhielt. Bergmann nahm an, I sei ein Stereoisomeres des auf anderem Wege erhaltenen, nur schwach gefärbten Anhydroacetyl-dehydrophenyl-alanyl-dehydrophenylalanins (II) vom Schmp. 212°.



Im Gegensatz zu II bildet I sehr leicht hydrolysierende Alkalisalze. Weiterhin unterscheidet sich I von II durch die Fähigkeit, mit Säuren, z. B. Perchlorsäure, intensiv farbige Salze zu geben. Dieses abweichende Verhalten ließ vermuten, daß der Verbindung I eine andere als die von Bergmann angenommene Struktur zukommen muß.

Das Azlacton-Nebenprodukt ließ sich nicht mit Diazomethan verestern, jedoch wurde mit Methanol und Chlorwasserstoff ein Methylester erhalten, der mit Alkali wieder zum Ausgangsmaterial verseift werden konnte. Gegen Säuren erwies sich I außerordentlich resistent, auch gegen schwache Alkalien war es beständig, bei Einwirkung starker Alkalien trat völlige Verharzung unter Abspaltung von Benzaldehyd ein. Methanolisches Alkali führte zu violetten, amorphen Produkten; Halogenierung und Reduktionen lieferten ebenfalls schwer definierbare, amorphe Körper. Außer der Oxydation, die als wenig aufschlußreiche Bausteine Benzoesäure und Phenylsigsäure lieferte, gab nur die energische Einwirkung von Hydrazinhydrat ein definiertes Abbauprodukt. Die Bildung von Glycin bei dieser Reaktion zeigte eindeutig, daß in I

¹⁾ Auszug aus der Dissertation. J. PELZ, Univ. Erlangen 1956.²⁾ IV. Mitteil.: R. PFLEGER und G. MARKERT, Chem. Ber. 90, 1482 [1957], vorstehend.³⁾ J. E. TIETZMAN, D. G. DOHERTY und M. BERGMANN, J. biol. Chemistry 151, 393 [1943].

kein Stereoisomeres zum Bergmannschen ungesättigten Dipeptid II vorliegt, da aus diesem die Bildung von Glycin nicht verständlich ist.

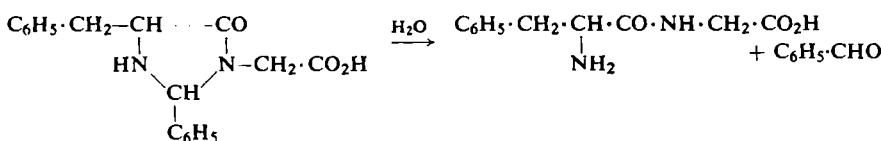
Die katalytische Hydrierung von I lieferte bei Normaldruck keine definierte Substanz. Auch bei 50° und 80 at fielen neben geringen Anteilen eines kristallisierten Stoffes große Mengen eines farblosen, amorphen Produktes an. Erst bei Anwendung von unverhältnismäßig viel Raney-Nickel gelang es, I in Methanol bei 35° und 65 at — diese Daten wurden als optimale Bedingungen herausgefunden — in guter Ausbeute zu einer einheitlichen Substanz der Summenformel $C_{20}H_{22}O_3N_2$ (III) zu hydrieren. Es wurden also 3 Moll. Wasserstoff je Mol. I aufgenommen. Die in charakteristischen Drusen erhaltene Verbindung bildete ein leicht hydrolysierendes Monohydrochlorid.

Mit Acetylchlorid ergab III ein Monoacetylprodukt und mit Nitrit ein Mono-nitrosamin. Durch 4 stdg. Kochen mit 10-proz. Salzsäure konnte III in ein Gemisch von Aminosäuren und in einen intensiv riechenden, N-freien, ölichen Anteil gespalten werden. Das Aminosäure-Gemisch bestand aus Phenylalanin-hydrochlorid und Glycin-hydrochlorid. Das Glycin wurde, wie bereits erwähnt, auch bei der Hydrazin-spaltung gefunden. Durch fraktionierte Kristallisation konnten beide Verbindungen analysenrein isoliert werden.

Der ölige Anteil des Hydrolysates ließ sich in eine Fraktion A (Sdp.₁₃ 105°) von stark aromatischem Geruch und in eine geruchlose Fraktion B (Sdp._{0,2} 145°) auf trennen. Die Elementaranalyse ergab die Bruttoformel C₉H₁₀O für A und C₁₈H₁₈O für B. Beide Verbindungen gaben *p*-Nitrophenylhydrazone. Das *p*-Nitrophenylhydrazon von A erwies sich als identisch mit dem des Hydrozimtaldehyds. Bei B handelte es sich offenbar um ein Kondensationsprodukt, das aus 2 Moll. A unter Wasserabspaltung entstanden war. Ein Versuch zeigte, daß der Hydrozimtaldehyd unter den Reaktionsbedingungen des hydrolytischen Abbaus von III sehr leicht zu α, γ -Dibenzyl-crotonaldehyd kondensiert, dessen *p*-Nitrophenylhydrazon mit dem aus B erhaltenen identisch war.

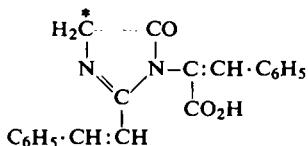
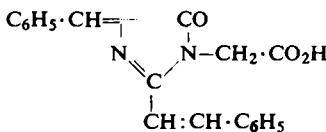
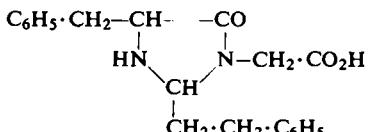
Die Summe der Bruttoformeln der Spaltprodukte Phenylalanin, Glycin und Hydrozimtaldehyd beträgt $C_{20}H_{26}O_5N_2$. Diese Summenformel weist gegenüber der von III einen Mehrgehalt von 3 Moll. Wasser auf. Bei der Hydrolyse wurde III demnach in je 1 Mol. Phenylalanin, Glycin und Hydrozimtaldehyd gespalten.

Der leichte hydrolytische Abbau ließ vermuten, daß die beiden Aminosäuren in III peptidartig miteinander verbunden sind. Das Auftreten des Aldehyds bei der Hydrolyse erinnert an Versuche von CH. GRÄNACHER und M. MAHLER⁴⁾, die bei der hydrolytischen Spaltung des 1-Carboxymethyl-2-phenyl-4-benzyl-imidazolidons-(5) Benzaldehyd und Phenylalanyl-glycin erhielten, das bei etwas energischeren Reaktionsbedingungen in Phenylalanin und Glycin gespalten wurde.

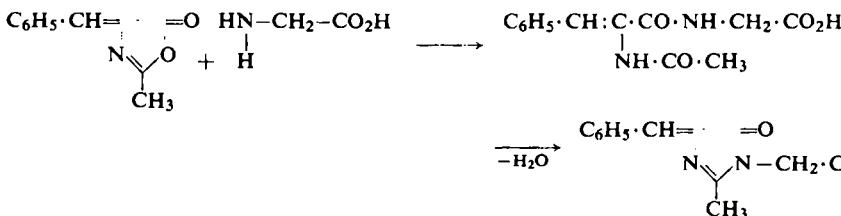


⁴⁾ *Helv. chim. Acta* **10**, 246 [1927].

In Analogie zu diesen Befunden kommt dem hydrierten Nebenprodukt III die Struktur des 1-Carboxymethyl-2-[β -phenyläthyl]-4-benzyl-imidazolidons-(5) zu. Für I ergibt sich hieraus die Struktur des *1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazolons-(5)*. Würden in III die beiden Aminosäuren umgekehrt, also nach Art des Glycyl-phenylalanins miteinander verknüpft sein, dann müßte das Azlacton-Nebenprodukt eine unsubstituierte Methylengruppe (*) im Fünfring enthalten, was unter den Bedingungen der Erlenmeyerschen Azlactonsynthese aber ausgeschlossen ist.



Die Bildung von I ist im Falle der Anwendung von Glycin bei der Azlactonsynthese so zu deuten, daß bereits entstandenes Azlacton der α -Acetamino-zimtsäure mit noch nicht acetylierten Anteilen des Glycins unter amidierender Spaltung des Oxazolonringes reagiert und daß das so intermediär entstandene *N*-acetylierte Dipeptid unter dem Einfluß von Acetanhydrid zum Imidazolon kondensiert wird.



Diese Auffassung stützt sich auf Arbeiten von GRÄNACHER und MAHLER⁴⁾, die Azlactone nach obigem Schema mit Glycinester zu *N*-Acyl-dipeptidestern aufspalteten und diese anschließend zu den entsprechenden Imidazolonen kondensierten. Bei Verwendung von Acetursäure an Stelle von Glycin wird aus dem Dipeptid nicht Wasser, sondern Essigsäure abgespalten. Die Bildung von I unterbleibt, wenn man bei der Azlactonsynthese vor Zugabe des Benzaldehyds die Acetursäure in Acetanhydrid bis zur Lösung kocht, wobei sie offenbar vollständig in ihr Azlacton übergeführt wird, dessen Stickstoffatom keinen Wasserstoff mehr trägt.

Die Kondensation der Methylgruppe mit Benzaldehyd zur Styrylgruppe scheint erst nach der Imidazolonsbildung stattzufinden, da das Azlacton der α -Acetamino-zimtsäure dazu unter den Bedingungen der Erlenmeversynthese, wie K. RÜFENACHT⁵⁾

⁵⁾ *Helv. chim. Acta* **37**, 1451 [1954].

feststellte, nur in sehr geringem Ausmaß befähigt ist. Rüfenacht konnte das 2-Styryl-4-benzal-oxazolon-(5), das er in sehr geringer Ausbeute als zweites Nebenprodukt bei der Synthese des Azlactons der α -Acetamino-zimtsäure fand, durch Kondensation desselben mit Benzaldehyd in Gegenwart von $ZnCl_2$ darstellen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazolon-(5), „Azlacton-Nebenprodukt“ von M. Bergmann (I): 351 g *Acetylglycin*, 424 g *Benzaldehyd*, 180 g wasserfreies Natriumacetat und 750 ccm *Acetanhydrid* werden 2 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Das nach dem Erkalten auskristallisierte Azlacton der α -Acetamino-zimtsäure wird abgesaugt und mit 1.2 l Wasser nachgewaschen. Das Waschwasser wird mit der Mutterlauge vereinigt. Nach mehreren Tagen hat sich das Nebenprodukt aus dieser Lösung abgeschieden. Es wird abgesaugt und mehrmals aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 35.7 g (7.1% d. Th.), goldbraune Nadeln vom Schmp. 256° (Zers.).

$C_{20}H_{16}O_3N_2$ (332.3) Ber. C 72.28 H 4.85 O 14.44 N 8.43
Gef. C 71.83 H 4.88 O 14.36 N 8.26 Mol.-Gew. 305 (RAST)

1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazolon-(5)-perchlorat: 1 g I wird mit 5 ccm 70-proz. *Perchlorsäure* auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, bis sich die Substanz unter Dunkelfärbung gelöst hat. Die beim Erkalten erhaltenen roten Kristalle werden zweimal aus Eisessig umkristallisiert und im Vakuumexsiccator getrocknet. Die Verbindung zersetzt sich ab 170°. Ausb. 0.84 g (65% d. Th.).

$C_{20}H_{16}O_3N_2 \cdot HClO_4$ (432.8) Ber. N 6.47 Cl 8.19 Gef. N 6.01 Cl 7.84

1-Carbomethoxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazolon-(5): In eine zum Sieden erhitzte Suspension von 0.5 g I in 25 ccm absol. *Methanol* wird 2 Stdn. trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei völlige Lösung eintritt. Das Lösungsmittel wird darauf i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Aus der mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschenen äther. Lösung kristallisiert beim Verdunsten der Methylester in gelben Nadeln, die aus *Methanol* umkristallisiert werden. Ausb. 0.45 g (86% d. Th.), Schmp. 118°.

$C_{21}H_{18}O_3N_2$ (346.4) Ber. C 72.81 H 5.24 N 8.09 Gef. C 72.47 H 5.70 N 8.10

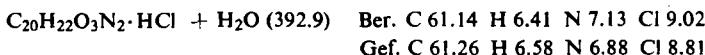
Der Ester lässt sich quantitativ zu I verseifen, wenn man ihn in *Aceton* löst und die Lösung mit wenig mehr als der äquivalenten Menge 10-proz. *Natronlauge* versetzt. Nach mehreren Stunden lässt sich durch Zusatz von Äther das Natriumsalz von I in goldgelben Blättchen ausfällen.

Spaltung von I mit Hydrazinhydrat: Eine Mischung von 3.3 g I, 3.3 ccm 90-proz. *Hydrazinhydrat* und 7.5 ccm *Methanol* wird 10 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei völlige Lösung eintritt. Beim Erkalten fällt *Glycin* aus. Ausb. 0.65 g (87% d. Th.), Schmp. 246°.

1-Carboxymethyl-2-[β -phenyl-äthyl]-4-benzyl-imidazolidon-(5) (III): Eine Suspension von 10 g I in 1 l *Methanol* wird mit *Raney-Nickel* (hergestellt aus 50 g *Raney-Legierung* mit 20% Nickelgehalt) versetzt und im Hofer-Magnetrührautoklaven unter lebhaftem Rühren bei 35° 7 Stdn. einem Wasserstoffdruck von 65 at ausgesetzt. Die vom Katalysator befreite Lösung wird bei 35° i. Vak. zur Trockne gedampft. Das dabei anfallende, pulvrige III wird aus 10 ccm *Methanol* umkristallisiert. Ausb. 8.6 g (85% d. Th.), charakteristische Drusen vom Schmp. 182°.

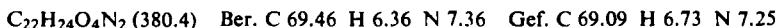
$C_{20}H_{22}O_3N_2$ (338.4) Ber. C 70.99 H 6.55 N 8.28 Gef. C 70.65 H 6.80 N 7.95

Hydrochlorid: Eine siedende Suspension von 0.34 g *III* in 4 ccm Wasser wird mit 1 ccm konz. *Salzsäure* versetzt, wobei die Substanz bald in Lösung geht. Beim Abkühlen fallen nach einiger Zeit glänzende Prismen des Hydrochlorids aus, das aus 10-proz. *Salzsäure* mit 1 Mol. Wasser kristallisiert. Ausb. 0.36 g (91 % d. Th.), Schmp. 141°.



Das Hydrochlorid wird bereits durch Wasser hydrolysiert. Durch seine gute Kristallisationsfähigkeit kann *III* schnell und zuverlässig gereinigt werden.

I-Carboxymethyl-2-[β-phenyl-äthyl]-3-acetyl-4-benzyl-imidazolidon-(5): Eine Lösung von 0.34 g *III* in 4 ccm Pyridin und 0.16 g *Acetylchlorid* wird 15 Min. gekocht und nach dem Erkalten mit 15 ccm Wasser versetzt. Nach mehreren Stdn. kristallisiert die Acetylverbindung in Nadeln aus, die zweimal aus Wasser umkristallisiert werden. Ausb. 0.35 g (91 % d. Th.), Schmp. 138 – 139°.



I-Carboxymethyl-2-[β-phenyl-äthyl]-3-nitroso-4-benzyl-imidazolidon-(5): Eine zum Sieden erhitzte Lösung von 0.34 g *III* in 10 ccm 10-proz. *Salzsäure* wird schnell auf 0° abgekühlt und unter Rühren mit 5 ccm 3-proz. *Natriumnitrit*-Lösung versetzt, wobei die Nitrosoverbindung ausfällt. Nach wiederholtem Waschen mit Äther wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.3 g (81 % d. Th.), nahezu farblose Kristalle vom Schmp. 168 – 169°.



Salzsäure Hydrolyse von *III*: 10.14 g *III* werden in 125 ccm 10-proz. *Salzsäure* 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich *III* unter Abscheidung eines Öles löst, das in Äther aufgenommen wird. Die salzsaure, wässrige Phase wird mit Kohle gereinigt und anschließend i. Vak. auf 50 ccm eingeengt, wobei als Fraktion a) ein farbloser krist. Niederschlag ausfällt (2 g). Beim weiteren Einengen auf 25 ccm wird eine Fraktion b) erhalten (3 g), bei weitgehendem Eindampfen auf 10 ccm erhält man eine Fraktion c) (2.9 g). Nach dem Papierchromatogramm (aufsteigende Methode, Wasser/Eisessig/n-Butanol 1.5:2:7.5; Temp. 20°; Whatman-Papier, Nr. 1) enthält Frakt. a) fast ausschließlich *Phenylalanin-hydrochlorid* (*R_F*-Wert 0.52) und sehr wenig *Glycin-hydrochlorid* (*R_F*-Wert 0.16). Frakt. b) besteht überwiegend aus *Phenylalanin-hydrochlorid* neben *Glycin-hydrochlorid*. Frakt. c) besteht dagegen hauptsächlich aus *Glycin-hydrochlorid*, während *Phenylalanin-hydrochlorid* nur in geringen Anteilen enthalten ist. Aus Frakt. a) können durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol wetzsteinförmige Kristalle vom Schmp. 242° gewonnen werden, die mit *Phenylalanin-hydrochlorid* keine Schmelzpunktsdepression geben. Aus der Frakt. c) entstehen durch Lösen in Methanol und vorsichtiges Fällen mit Aceton gut ausgebildete, farblose Nadeln vom Schmp. 176°, die mit *Glycin-hydrochlorid* keine Schmelzpunktsdepression geben.

Das in Äther aufgenommene Hydrolysenprodukt ergibt beim Eindampfen der Lösung 2.73 g stark aromatisch riechendes Öl, das i. Vak. fraktioniert wird, wobei 2 Fraktionen erhalten werden: Frakt. A) 0.13 g, Sdp.₁₃ 105°, Frakt. B) 1.7 g, Sdp._{0.2} 145°.

p-Nitrophenylhydrazon der Fraktion A): Eine Lösung von 0.1 g der Frakt. A) in 1 ccm Methanol wird mit einer heißen Lösung von 0.15 g *p-Nitrophenylhydrazin* in 3 ccm Eisessig versetzt. In der Kälte scheidet sich das *p-Nitrophenylhydrazon* in schwach orange gefärbten Nadeln vom Schmp. 122 – 123° aus, das mit dem *p-Nitrophenylhydrazon des Hydrozimtaldehyds* keine Schmelzpunktsdepression gibt.

Analyse der Frakt. B) (α,γ -Dibenzyl-crotonaldehyd):

$C_{18}H_{18}O$ (250.3) Ber. C 86.37 H 7.25 Gef. C 86.00 H 7.35

p-Nitrophenylhydrazon der Frakt. B): 0.25 g der Frakt. B) und 0.15 g *p*-Nitrophenylhydrazin werden durch Erwärmen in 6 ccm Methanol gelöst. Nach 2 Tagen hat sich das *p*-Nitrophenylhydrazon des α,γ -Dibenzyl-crotonaldehyds in roten Nadeln abgeschieden. Schmp. 144–145°.

$C_{24}H_{23}O_2N_3$ (385.4) Ber. C 74.79 H 6.02 N 10.91 Gef. C 74.43 H 6.16 N 10.93

Darstellung des α,γ -Dibenzyl-crotonaldehyds aus Hydrozimtaldehyd: 4 g *Hydrozimtaldehyd* werden in 125 ccm 10-proz. Salzsäure 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Darauf wird ausgeäthert, die äther. Lösung eingedampft und der Rückstand fraktioniert destilliert. Bei Sdp_{13} 105° gehen 1.1 g Ausgangsmaterial über und bei $Sdp_{0.2}$ 145° 2.3 g (61% d. Th.) α,γ -Dibenzyl-crotonaldehyd, der durch sein *p*-Nitrophenylhydrazon, Schmp. 144–145°, charakterisiert wird.

ROBERT PFLEGER und GERHARD MARKERT¹⁾

Über α -Acylamino-acrylsäuren, VI²⁾

DIE REAKTIONSFÄHIGKEIT DER METHYLGRUPPE IN 2-METHYL-4-BENZAL-IMIDAZOLONEN-(5)

Aus dem Chemischen Institut der Hochschule Bamberg

(Eingegangen am 9. April 1957)

Bei der Einwirkung von Brom auf 2-Methyl-4-benzal-imidazolone-(5) werden alle drei Wasserstoffatome der Methylgruppe durch Brom ersetzt. Die Methylgruppe läßt sich unter den Bedingungen der Erlenmeyer- und der Knoevenagel-Synthese mit Benzaldehyd in die Styrylgruppe überführen. Vom 1-Carbäthoxy-2-methyl-4-benzal-imidazolon-(5) ausgehend, wird das bei der Darstellung des Azlactons der α -Acetamino-zimtsäure entstehende, von M. BERGMANN beschriebene Nebenprodukt $C_{20}H_{16}O_3N_2$ synthetisiert. Die 2-Methyl-4-benzal-imidazolone-(5) lassen sich zu Mannich-Basen kondensieren.

Bei der Synthese des 2-Methyl-4-benzal-oxazolons-(5) nach ERLENMEYER entsteht als Nebenprodukt das 1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazolon-(5)²⁾ in etwa 10-proz. Ausbeute, während das entsprechende 2-Styryl-4-benzal-oxazolon-(5)³⁾ nur zu 0.1% gebildet wird. Unter der Annahme, daß diese Styrylverbindungen aus den 2-Methyl-Derivaten durch Kondensation mit Benzaldehyd entstehen, bedeutet dieser Unterschied in den Ausbeuten, daß die Wasserstoffatome der Methylgruppe in den 2-Methyl-4-benzal-imidazolonen-(5) wesentlich beweglicher sind als im entsprechenden Oxazolon. Die vorliegende Arbeit behandelt das Reaktionsvermögen der Methylgruppe in derartigen Imidazolonen.

¹⁾ Auszug aus der Dissertation. G. MARKERT, Univ. Erlangen 1956.

²⁾ V. Mitteil.: R. PFLEGER und J. PELZ, Chem. Ber. 90, 1489 [1957], vorstehend.

³⁾ K. RÜFENACHT, Helv. chim. Acta 37, 1451 [1954].