

Azlactone von α -Acylaminodiphenylelessigsäuren und deren Umwandlungsprodukte

Von

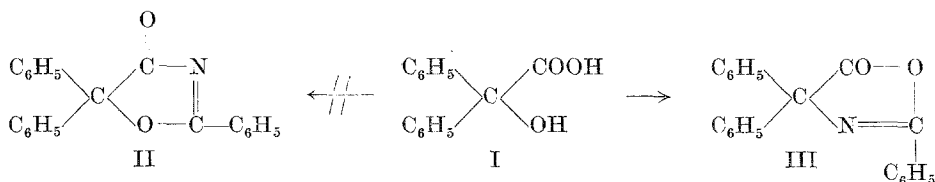
K. Hohenlohe-Oehringen und H. Bretschneider

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 5. März 1962)

Durch Umsatz von Benzilsäure mit Nitrilen in Ätherschwefelsäure sind Acylaminodiphenylelessigsäuren leicht zugänglich. Diese können zu den entsprechenden Azlactonen cyclodehydratisiert werden. Die Synthese dieser Azlactone und deren Umwandlungsprodukte wird beschrieben.

Anlaß für diese Untersuchungsreihe war die Beobachtung, daß beim Umsatz von Benzilsäure (I) mit Benzonitril in konz. Schwefelsäure nicht das 2,5,5-Triphenyloxazol-(4) (II) entsteht, wie von *Japp* und *Findlay*¹ angenommen, sondern daß hierbei im Sinne einer von *Ritter*² entdeckten Reaktion das 2,4,4-Triphenyloxazol-(5) (III) erhalten wird³.



Diese nahezu quantitativ verlaufende Reaktion (I) \rightarrow (III) schien bei allgemeinem Gültigkeitsbereich einen einfachen und billigen Zugangsweg zu

¹ *F. R. Japp* und *A. Findlay*, Proc. Chem. Soc. [London] **15**, 165 (1899).

² *J. J. Ritter* und *H. Plaut*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4076 (1951) u. früh. Arbeiten.

³ *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **93**, 639 (1962).

a) einerseits verschiedenen α -Acylaminosäuren durch Variation der Säurekomponente

b) andererseits — bei Variation der Nitrilkomponente — zu den verschiedensten Acylaminodiphenylelessigsäurederivaten zu eröffnen.

Vorweggenommen sei, daß eine Ausweitung der Reaktion nach a) — Variation der Säurekomponente — nicht gelang.

Nach *Ritter* reagieren nur Verbindungen, die in gewissem Maße zur Bildung von Carboniumionen befähigt sind. Von den Carbonsäuren wurden α , β -ungesättigte und β -Hydroxysäuren von *Ritter*⁴ selbst untersucht, wobei ausschließlich β -Acylaminosäuren erhalten wurden. Da sich Benzilsäure (α -Hydroxydiphenylelessigsäure) jedoch der *Ritterschen* Reaktion zugänglich erwies, wurden von uns folgende α -Hydroxy- und ungesättigte Säuren unter den Bedingungen der *Ritterschen* Reaktion mit Nitrilen umgesetzt, jedoch durchwegs ohne Erfolg: α -Hydroxyisobuttersäure und -ester, Mandelsäure und -ester, Atropasäureester, p-Methoxymandelsäure, Atrolactinsäure.

Voller Erfolg war jedoch jenen Versuchen beschieden, welche eine Ausweitung der Reaktion nach b) — Reaktion der Benzilsäure mit verschiedenen Nitrilen — zum Ziele hatten.

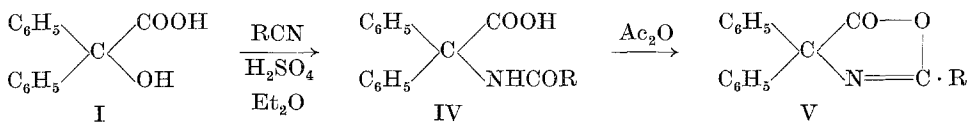
Hier wiederum wurden 2 Ziele verfolgt.

1. Durch Einführung geeigneter Gruppen in das in den Azlactonen vorgebildete Molekül der α -Aminodiphenylelessigsäure Verbindungen darzustellen, die unter Umständen als Pharmazeutika wertvoll sein könnten,

2. Durch Umsatz der Benzilsäure mit Dinitrilen Bis-azlactone darzustellen, die mit geeigneten Reaktionspartnern (Diaminen z. B.) u. a. Hochpolymere vom Polyamidtyp liefern sollten.

Zu Teil 1.

Während aus der Reaktion von Benzilsäure mit Benzonitril in konz. Schwefelsäure direkt das Oxazolone (III) erhalten wurde, führte der Umsatz von (I) mit anderen Nitrilen, wobei in Äther als Lösungsmittel gearbeitet wurde, primär zu den Acylaminodiphenylelessigsäuren (IV), welche jedoch anschließend leicht und in guter Ausbeute zu den Oxazolonen (V) cyclodehydratisiert werden konnten.

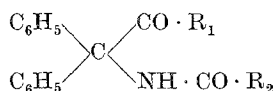





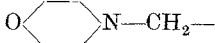

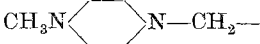

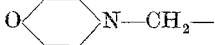



IV a und V a: R = —CH₃ (siehe vorausgegangene Arbeit³)
 IV b und V b: R = —CH₂Cl (Vers. 1 und 2)

⁴ L. W. Hertz el und J. J. Ritter, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 4130 (1949).

Derivate der α -Aminodiphenylelessigsäure haben als potentielle Pharmazeutika bereits eine ziemlich umfassende Bearbeitung erlangt, wie aus zahlreichen Publikationen auch neueren Datums zu entnehmen ist. Jedoch führt zu diesen (vgl. *R. Duschinsky*⁵) ein ziemlich komplizierter Syntheseweg (4 Stufen), welcher vom selben Ausgangsmaterial (Benzilsäure) startet, das auch unserer Synthese (2 Stufen, s. o.) zugrunde liegt.

Derivate von α -Acylaminodiphenylelessigsäuren



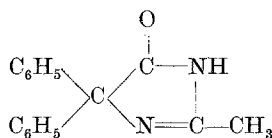
Nr.	R ₁	R ₂	Schmp.	Ausb. %	Vers. Nr.
VI:	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ · CH ₂ O—	CH ₃	94	49	3
VII:	Br(C ₂ H ₅) ₃ NCH ₂ · CH ₂ —O—	CH ₃	205 Zers.	80	4
VIII:	(CH ₃) ₂ N—CH ₂ · CH ₂ · NH*	CH ₃	I 205—210 II 225—233	62	5
IX:	C ₂ H ₅ —O—CO—CH ₂ —NH—	CH ₃	177	80	6
X:	HN  N—	CH ₃	214	20	7
XI:	O  N—	CH ₂ Cl	220 Zers.	55	8
XII:	O  N—	O  N—CH ₂ —	216	65	9
XIII:	O  N—	CH ₃ N  N—CH ₂ —	193	67	10
XIV:	CH ₃ N  N—	O  N—CH ₂ —	230 Zers.	90	11
XV:	CH ₃ N  N—	CH ₃ N  N—CH ₂ —	160	70	12
XVI:	CH ₃ N  N—	Cl(CH ₃) ₂ N—CH ₂ —	225 Zers.	85	13
XXIV:	HO	H ₂ NCO · CH ₂ · CH ₂ —	196 Zers.	76	21
XXVI:	(C ₂ H ₅) ₂ N · CH ₂ · CH ₂ O—	H ₂ N · CO · CH ₂ · CH ₂ —	94	70	23
XXVII:	J(C ₂ H ₅) ₂ · CH ₃ N · CH ₂ · CH ₂ O—	H ₂ N · CO · CH ₂ · CH ₂ —	210 Zers.	75	24

Die obige Tabelle enthält die aus Benzilsäure und Acetonitril bzw. Chloracetonitril über das 2-Methyl-4,4-diphenyloxazol-(5) bzw. 2-Chlor-methyl-4,4-diphenyloxazol-(5) von uns dargestellten neuen Derivate der α -Aminodiphenylelessigsäure.

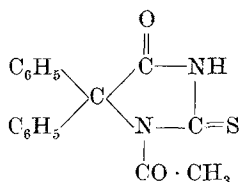
⁵ *R. Duschinsky*. a) U. S. Pat. 2 642 433 [June 16 (1953)]; Chem. Abstr. 48, 7638 e (1954). b) U. S. Pat. 2 578 293 [Dez. 11 (1951)]; Chem. Abstr. 46, 6158 b (1952).

* (Chlorhydrat.)

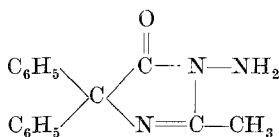
Weiters wurden aus dem 2-Methyl-4,4-diphenyloxazon-(5) erhalten: Durch Umsatz mit Harnstoff das Imidazolinon (XVII) (Vers. 14), mit Ammonrhodanid das Thiohydantoin (XVIII) (Vers. 15) und mit Hydrazin das Aminoimidazon (XIX) (Vers. 16).



XVII



XVIII



XIX

Zu Teil 2.

Eine nicht geringere Variationsbreite bieten die Möglichkeiten, die sich aus den Reaktionsprodukten der *Ritterschen* Reaktion von Benzilsäure mit Dinitrilen ergeben.

So sollten z. B. aus den entsprechenden Bisazlactonen durch Umsatz mit Diaminen neue Hochpolymere vom Polyamidtyp, mit Dialkoholen solche vom Estertyp oder z. B. mit N-tertiären Aminoalkoholen langkettige Diamine gewinnbar sein, von denen man nach Quartärisierung eine Curarewirksamkeit erwarten könnte.

Im Nachfolgenden seien die Ergebnisse einiger Versuche in dieser Richtung mitgeteilt.

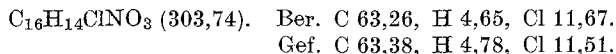
Benzilsäure wurde in ätherischer Lösung mit Adiponitril und konz. Schwefelsäure zur Reaktion gebracht und über die Säure (XX) (71%) (Vers. 17) das erwartete Bisazlacton (XXI) (Versuch 18) in 83% Ausbeute gewonnen. Dieses lieferte mit Hexamethyldiamin in Dimethylformamid das hochpolymere Molekül (XXII) (Vers. 20). Wurde der Umsatz mit Hexamethyldiamin statt in Dimethylformamid in Benzol vorgenommen, so wurde neben dem Polymeren das makrocyclische (20 Ringglieder) Amid (XXIII) in 20% Ausbeute erhalten (Vers. 19).

In diesem Zusammenhang sei auf eine Arbeit von *Cleaver* und *Pratt*⁶ hingewiesen, welcher eine ähnliche Zielsetzung zugrunde liegt. Genannte Autoren setzten α -Aminosäuren (z. B. Alanin) mit Dicarbonsäurechloriden (z. B. Bernsteinsäurechlorid) um, gewannen mittels Ac_2O die Bisazlactone und brachten diese dann mit Hexamethyldiamin und anderen Aminen zur Reaktion.

⁶ C. H. S. Cleaver und B. C. Pratt, J. Amer. Chem. Soc. 77, 1541, 1544 (1955).

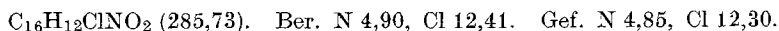
rühren mit Wasser und Filtrieren neutral gewaschen. Schließlich wurde mit Alkohol und anschließend mit Äther gewaschen und über H_2SO_4 getrocknet. Ausb. 65 g (82% d. Th.).

Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert, Schmp. 215° u. Zers.



Versuch 2: Oxazolon (Vb).

65 g Säure (IVb) wurden mit 120 ml Ac_2O 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Nach vollständiger Lösung wurde der im Vak. hergestellte Eindampfrest aus Petroläther zur Kristallisation gebracht. 53 g farbloser Kristalle (87% d. Th.), Schmp. $62-65^\circ$. Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 65° .



Versuch 3: α -Acetylamino-diphenylelessigsäure- β -diäthylaminoäthylester (VI).

6 g Azlacton (Va) wurden in 20 ml Toluol gelöst, 3 g β -Diäthylaminoäthanol zugefügt und die Reaktionsmischung $\frac{1}{2}$ Stde. am Drahtnetz rückflußerhitzt. Der im Vak. hergestellte Eindampfrest der Reaktionsmischung wurde aus Äther—Petroläther kristallisiert. 4,3 g (d. s. 49% d. Th.) (VI) vom Schmp. 94° wurden erhalten. Zur Analyse wurde aus Äther—Petroläther umkristallisiert.



Versuch 4: α -Acetaminodiphenylelessigsäure- β -triäthylaminoäthylester-bromid (VII).

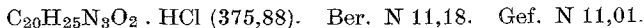
2,5 g Base (VI) wurde mit 2,5 ml C_2H_5Br in 10 ml Äthanol durch 3 Stdn. im Autoklaven auf 80° erhitzt. Der das Quartärsalz enthaltende Eindampfrückstand wurde aus Äthanol—Essigester zur Kristallisation gebracht. Ausb. 2,6 g vom Schmp. 205° u. Zers. Zur Analyse wurde aus Essigester—Alkohol umkristallisiert.



Versuch 5: α -Acetaminodiphenylelessigsäure- β -dimethylaminoäthylamid (VIII).

6 g Oxazolon (Va) wurden, in 25 ml Benzol gelöst, mit 2,3 g Dimethyläthylen-diamin versetzt. Die unter Selbsterwärmung ablaufende Reaktion wurde durch kurzes Rückflußerhitzen beendet. Der im Vak. hergestellte Eindampfrückstand wurde in Aceton aufgenommen und durch Zugabe von Äther—HCl das *Chlorhydrat* der Base (VIII) gefällt (5,5 g); es wurde aus Aceton—Alkohol umkristallisiert und zeigte einen doppelten Schmp. (I: $205-210^\circ$, II: $225-233^\circ$).

Zur Analyse wurde aus Aceton—Alkohol umkristallisiert.



Versuch 6: α -Acetaminodiphenylelessigsäure-carbäthoxymethylamid (IX).

Zu 0,2 g Oxazolon (Va) in 5 ml absol. Äther wurden 0,15 g Glycinester gefügt. Das Reaktionsprodukt kristallisierte bald aus (Schmp. $176-177^\circ$) und wurde aus Alkohol—Äther zur Analyse umkristallisiert.



Versuch 7: α -Acetamino-diphenylelessigsäurepiperazid (X).

14 g Oxazolon (Va) in 400 ml Xylol wurden innerhalb 2 Stdn. zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung von 14 g Piperazin in 200 ml Xylol getropft und nach beendeter Zugabe noch $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht. Das Xylol und überschüssige Piperazin wurden im Vak. abdestilliert. Der ölige Destillationsrückstand wurde mit 100 ml H₂O ausgekocht und filtriert. Das im Filtrat nach dem Erkalten auskristallisierte Piperazid wurde durch einmaliges Umfällen mit verd. HCl—Sodalösung und anschließende nochmalige Kristallisation aus H₂O gereinigt; Ausb. 3,5 g (d. s. 20% d. Th.), Schmp. 212—214°.

Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert.

C₂₀H₂₃N₃O₂ (337,41). Ber. N 12,45. Gef. N 12,52.

Versuch 8: Chloracetyl-amino-diphenylelessigsäuremorpholid (XI).

8,6 g 2-Chlormethyl-4,4-diphenyloxazolon-(5) (Vb) wurden in 75 ml absol. Äther gelöst und bei 0° 2,65 g Morpholin in 25 ml Äther zugegeben. Der Ansatz wurde über Nacht bei Zimmertemp. und dann bei —20° der Kristallisation überlassen. Es wurden 5,8 g der Verbindung (XI) erhalten, Schmp. 215—220° u. Zers.

Zur Analyse wurde aus Benzol—Äther umkristallisiert.

C₂₀H₂₁ClN₂O₃ (372,84). Ber. Cl 9,51. Gef. Cl 9,45.

Versuch 9: Dimorpholid (XII) aus Oxazolon (Vb).

Zu 2,5 g Oxazolon (Vb) in 20 ml Benzol wurden 5 ml Morpholin gegeben und 45 Min. rückflußerhitzt. Der Vakuumeindampferest der Reaktionsmischung wurde mit H₂O versetzt und filtriert. Der mit H₂O gewaschene Niederschlag wurde aus Alkohol, in welchem das Morpholid mittelgut löslich ist, umkristallisiert. Ausb. 2,3 g (65% d. Th.), Schmp. 216—217°.

Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

C₂₄H₂₉N₃O₄ (423,50). Ber. C 68,06, H 6,90, N 9,92.
Gef. C 68,25, H 7,31, N 9,90.

Das aus alkohol. Lösung mit äther. HCl gefällte *Chlorhydrat* (quant. Ausb.) schmilzt bei 220° (u. Zers.) und ist in H₂O leicht löslich.

Versuch 10: N-Methylpiperazinoacetyl-aminodiphenylelessigsäuremorpholid (XIII).

4,2 g (XI) wurden in 50 ml absol. Benzol mit 4 ml N-Methylpiperazin $\frac{1}{2}$ Stdn. gekocht, wobei das in Benzol schwer lösliche Ausgangsmaterial allmählich in Lösung ging. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser verrieben, mit Sodalösung digeriert, filtriert und aus verd. Alkohol umkristallisiert. Ausb. 3,3 g vom Schmp. 193°.

Zur Analyse wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert.

C₂₅H₃₂N₄O₃ (436,54). Ber. N 12,84. Gef. N 12,29.

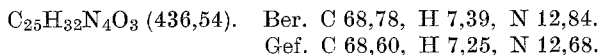
Versuch 11: Morpholinoacetylaminodiphenylelessigsäure-N-methylpiperazid (XIV).

11,5 g Chlormethylazlacton (Vb) wurden in 150 ml absol. Äther gelöst, auf 0° gekühlt und mit 4 g N-Methylpiperazin in 50 ml absol. Äther, welche

ebenfalls auf 0° gekühlt waren, versetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 0° stehengelassen. Am nächsten Tag wurden die abgeschiedenen Kristalle (9 g) abfiltriert.

6 g des Kristallisates wurden in 50 ml Benzol mit 5 ml Morpholin versetzt; nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde 45 Min. rückflußerhitzt. Der Vakuum eindampfrete wurde mit 50 ml H₂O heiß digeriert, abgekühlt, filtriert und mit H₂O gewaschen. Es wurden 6,8 g eines bei 230° (u. Zers.) schmelzenden Kristallisates erhalten.

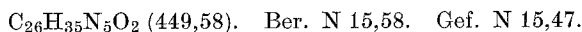
Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.



Versuch 12: N-Methylpiperazinoacetylaminodiphenyllessigsäure-N-methylpiperazid (XV).

5,7 g des Chloromethylazlactons (Vb) wurden mit 6 g N-Methylpiperazin in 25 ml absol. Benzol 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Benzol verdünnt, von abgeschiedenen Chlorhydraten abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der kristalline Rückstand aus Benzol—Äther kristallisiert. 6,5 g vom Schmp. 155—160°.

Zur Analyse wurde aus viel Äther umkristallisiert (Schmp. 159—161°).



Versuch 13: Quartärsalz (XVI) aus dem Chloracetylaminodiphenyllessigsäure-N-Methylpiperazid und Trimethylamin.

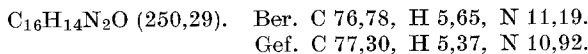
3 g rohes Chloracetylaminodiphenyllessigsäure-N-methylpiperazid wurden in 25 ml absol. Benzol mit 25 ml einer benzol. Trimethylaminlösung, enthaltend 3 g Trimethylamin, versetzt und nach 2 Stdn. bei Zimmertemp. im Glasautoklaven 2 Stdn. auf 80° erhitzt. Hierbei fiel das Quartärsalz kristallin aus. Nach dem Abkühlen wurde filtriert (3,2 g) und zur Analyse aus Äthanol—Äther umkristallisiert. Schmp. 225—228° u. Zers.



Versuch 14: Reaktion des Oxazolons (Va) mit Harnstoff.

Das Oxazolon (2,5 g) wurde in 10 ml Xylol mit Harnstoff (1 g) 3 Stdn. am Drahtnetz rückflußerhitzt. Während des Kochens entwich CO₂ und NH₃, der Harnstoff verschwand allmählich und es schied sich ein neues Kristallisat aus. Das Xylol wurde im Vak. entfernt, der Eindampfrückstand mit H₂O ausgekocht und filtriert. Die erhaltenen schmierigen Kristalle wurden 2mal aus Alkohol umkristallisiert. Es wurden 1,4 g einer bei 212° schmelzenden Verbindung (XVII) erhalten, welche in n/10 NaOH leicht, in Sodalösung, Wasser und Säuren unlöslich ist.

Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.



Versuch 15: Thiohydantoin (XVIII).

5 g des Oxazolons (Va) wurde mit 3 g NH₄SCN in einer Mischung von 10 ml AcOH und 5 ml Ac₂O 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Das Lösungsmittel wurde zur Hälfte abgedampft und der Rückstand in eiskaltes Wasser

eingetragen. Der schmierige Niederschlag wurde abfiltriert und aus Eisessig, dem etwas Ac_2O zugesetzt wurde, umkristallisiert. Ausb. 3,2 g, Schmp. 194—200°. Die Verbindung ist in Alkohol, Aceton, Benzol schwer, in Eisessig— Ac_2O mittel gut löslich. Aus der alkohol. Lösung kann (XVIII) nicht unverändert zurückgewonnen werden. (XVIII) ist leicht löslich in NaOH , etwas weniger gut löslich in Na_2CO_3 , etwas löslich schon in NaHCO_3 -Lösung. Durch 3stdg. Stehen in sodaalkalischer Lösung bei Zimmertemp. erfolgte bereits Entacylierung [kein (XVIII) mehr rückgewinnbar].

Zur Analyse wurde das Thiohydantoin aus Eisessig— Ac_2O umkristallisiert (Schmp. 198—200°).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (310,37). Ber. N 9,03, S 10,33. Gef. N 8,91, S 10,29.

Versuch 16: 1-Amino-2-methyl-4,4-diphenyl-imidazol-5) (XIX).

20 g 2-Methyl-4,4-diphenyloxazol-5) (Va) wurden in 30 ml trockenem Pyridin gelöst und innerhalb 10 Min. unter Schütteln in eine Lösung von 10 ml wasserfr. Hydrazin in 30 ml Pyridin gegossen. Der Umsatz vollzieht sich unter Erwärmung des Reaktionsgemisches auf 80°. Nach dem Abkühlen wurde das Pyridin im Vak. entfernt und der kristalline Rückstand aus 100 ml Alkohol umkristallisiert. 19 g des *Imidazolons* (XIX) vom Schmp. 145—152° wurden erhalten. (XIX) ist in warmem Alkohol leicht, in Wasser schwer löslich, verhält sich als sehr schwache Base, gibt mit Äther—Salzsäure ein kristallisiertes *Chlorhydrat* (Zersp.: 240—250°), welches in wäflr. Lösung sofort hydrolysiert, wobei die Base ausfällt, ist in verd. Mineralsäuren löslich, in Alkalien unlöslich. Gibt beim kurzen Erhitzen mit verd. alkohol. NaOH eine *Verbindung* vom Schmp. 232°, die sich ebenfalls wie eine sehr schwache Base verhält.

Zur Analyse wurde (XIX) aus verd. Äthanol umkristallisiert. (Schmp. 152°).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (265,30). Ber. C 72,43, H 5,70, N 15,84.
Gef. C 73,08, H 5,83, N 15,91.

Versuch 17: Benzilsäure und Adipodinitril zu (XX).

Eine Mischung von 34 g Benzilsäure und 9,5 g Adipodinitril wurde in 100 ml Äther unter Erwärmen gelöst. Zur abgekühlten Lösung wurde eine Mischung von 150 ml Äther und 150 ml konz. H_2SO_4 portionsweise zugegeben, wobei unter der Wasserleitung gekühlt wurde. Zum Schluß wurden noch 200 ml konz. H_2SO_4 unter Kühlung eingerührt. Die klare, gelb gefärbte Lösung wurde 3 Stdn. bei Raumtemp. stehen gelassen. Es wurde auf Eis gegossen, der flockige Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann in Na_2CO_3 -Lösung gelöst. Die sodaalkalische Lösung wurde mit Kohle filtriert und die nach dem Ansäuern mit HCl gewonnene Säure (XX) durch Waschen mit H_2O , Alkohol und schließlich Äther gereinigt. Ausb. 35 g (71% d. Th.) farblose Kristalle vom Zersp. 203—205°. Die Säure ist in Äther, Alkohol, Eisessig unlöslich, löst sich in Pyridin unter Salzbildung und ist in Dimethylformamid (DMF) leicht löslich.

Zur Analyse wurde aus DMF — H_2O umkristallisiert.

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ (564,61). Ber. C 72,32, H 5,71. Gef. C 71,74, H 5,96.

Versuch 18: Oxazol-5) $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (XXI).

a) 20 g der Säure (XX) aus 17) wurden mit 80 ml Ac_2O übergossen und 1 Stde. am Wasserbad unter gelegentlichem Umrühren erhitzt. Das Oxazol-

(XXI) kristallisierte beim Abkühlen der Reaktionsmischung in farblosen Nadeln aus. Nach einigen Stdn. bei -20° wurde filtriert und mit Äther gewaschen. 15,5 g (d. s. 83% d. Th.) vom Schmp. 164° . Das Oxazolon ist in Ac_2O mittelgut, in Äther und Petroläther schwer, in Benzol leicht löslich.

Zur Analyse wurde aus Benzol—Äther umkristallisiert.

$\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (528,58). Ber. C 77,25, H 5,34, N 5,30.

Gef. C 77,03, H 5,23, N 5,17.

b) Amid (XX a) aus dem Oxazolon (XXI)

2,5 g (XXI) wurden in 80 ml Benzol gelöst und in die am Wasserbad auf 50° erwärmte benzol. Lösung durch $1\frac{1}{2}$ Stdn. NH_3 eingeleitet. Die entstandene milchige Suspension des Amides wurde nach dem Abkühlen filtriert und mit Äther gewaschen. Der Niederschlag wurde aus Äthanol umkristallisiert. 1,8 g farbloser Nadeln (XX a) welche bei $185-190^{\circ}$ unter Zers. schmelzen. Aus der Schmelze kristallisiert bei weiterem Erhitzen eine *neue Verbindung* (Schmp. $300-302^{\circ}$) aus.

Zur Analyse wurde (XX a) aus Äthanol umkristallisiert.

$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ (562,64). Ber. N 9,96. Gef. N 9,89.

c) Methylester (XX b) aus dem Oxazolon (XXI)

0,3 g Oxazolon wurde in 5 ml Methanol gelöst, 1 ml methanol. HCl zugegeben und 5 Min. gekocht. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, das Filtrat im Vak. eingengt und der Rückstand zwischen Äther und wässriger NaHCO_3 -Lösung verteilt. Aus dem Rückstand der äther. Phase wurden durch Kristallisation aus Methanol 0,25 g farbloser Kristalle vom Schmp. $208-211^{\circ}$ erhalten.

Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert.

$\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ (568,64). Ber. C 71,81, H 6,38. Gef. C 72,29, H 6,20.

Versuch 19: Oxazolon (XXI) und Hexamethyldiamin (Kondensation in Benzol)

1,16 g Hexamethyldiamin wurde in 20 ml Benzol gelöst und zur abgekühlten Lösung von 5,3 g Oxazolon in 80 ml absol. Benzol gegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Tage bei Zimmertemp. sich selbst überlassen. Nach 1 Stde. trübte sich die Lösung, nach 3 Stdn. erstarrte die Mischung zu einer weißen Gallerte. Der Niederschlag wurde mit Benzol zentrifugierend gewaschen. Die benötigten Benzolmengen und der Zeitaufwand waren beträchtlich, da sich die Gallerte nur schlecht zentrifugieren, noch schlechter aber filtrieren ließ.

Die in Benzol unlöslichen Anteile (4,0 g) stellten nach dem Trocknen ein amorphes Pulver dar, welches zwischen 125 und 145° schmolz. Das Polymerisat ist in Formamid unlöslich, mittelgut löslich in Pyridin und leicht löslich in DMF. Zur Analyse wurde aus DMF— H_2O umgefällt (XXII).

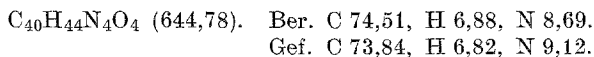
$(\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_4)_n$. Ber. C 74,51, H 6,88, N 8,69.

Gef. C 73,99, H 6,99, N 8,73.

Die vereinigten Benzolfiltrate wurden bis auf 20 ml eingedampft und der Kristallisation überlassen. Es wurden 1,2 g farblose Prismen erhalten, welche mit Kristallbenzol bei $100-115^{\circ}$ schmolzen. Beim weiteren Erhitzen entwich

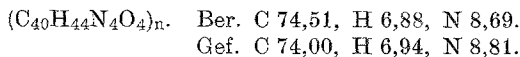
das Benzol und die Schmelze kristallisierte durch. Schmp. der reinen kristallbenzolfreien Verbindung 250—255°. Die Verbindung ist in Alkohol sehr leicht, in Benzol mittelgut, in Äther und Petroläther unlöslich.

Zur Analyse wurde (XXIII) aus Benzol—Petroläther umkristallisiert.



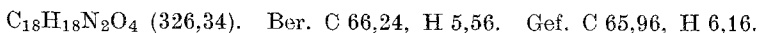
Versuch 20: Reaktion des Azlactons (XXI) mit Hexamethyldiamin in DMF.

Zu einer Mischung von 5 g des Oxazolons (XXI) in 10 ml DMF wurde 1 g Hexamethyldiamin in 5 ml DMF portionenweise zugegeben, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temp. nicht über 30° anstieg. Die Reaktionsmischung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß bei Zimmertemp. stengelassen. Am ersten Tag wurde mehrmals umgeschüttelt, um die Auflösung des Ausgangsmaterials zu beschleunigen. Nach 1 Tag war eine klare Lösung entstanden. Sie wurde weitere 8 Tage der Polymerisation überlassen, schließlich die zu einer Gallerte erstarrte Reaktionsmischung durch Zugabe von 20 ml DMF gelöst und in 500 ml Wasser eingerührt. Da sich die hierbei entstehende Suspension weder filtrieren noch zentrifugieren ließ, wurde Alkohol—Äther zugegeben, wobei die Emulsion brach und der Niederschlag zusammenbackte. Er wurde filtriert; Schmp. des amorphen Polymerisates 170—190°, Ausb. 95%. Zur Analyse wurde (XXII) aus DMF—Äther umgefällt.



Versuch 21: Benzilsäure und Bernsteinsäuredinitril zu (XXIV).

11 g Benzilsäure und 5 g Bernsteinsäuredinitril wurden in 60 ml Äther gelöst und unter Kühlung eine abgekühlte Mischung von 50 ml Äther und 50 ml konz. H_2SO_4 zugegeben. Schließlich wurde die Reaktionsmischung mit weiteren 50 ml H_2SO_4 versetzt und 3 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Aufgearbeitet wurde analog Versuch 17. Es wurden 12 g (76% d. Th.) der in farblosen Nadeln vom Zersp. 196° kristallisierten Säure erhalten. Die Verbindung ist in Eisessig und Äthanol sehr schwer löslich. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.



Versuch 22: Oxazolon (XXV) aus Säure $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (XXIV).

10,5 g der Säure aus Versuch 21 wurden mit 40 ml Ac_2O 20 Min. am Wasserbad erhitzt. Der Ac_2O wurde im Vak. entfernt und der Rückstand aus Äther kristallisiert. Das Oxazolon (7,5 g, d. s. 75% d. Th.) ist in Äther schwer löslich und kristallisiert daraus in kristallätherhaltigen Nadeln. Beim Erhitzen auf 40—60° entweicht der Äther. Die lösungsmittelfreie Verbindung (XXV) hat einen Schmp. von 119°. Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert und bei 50°/1 mm getrocknet.



Versuch 23: Oxazolon (XXV) mit Diäthylaminoäthanol zu (XXVI).

1,2 g Oxazolon (XXV) und 0,6 g β -Diäthylaminoäthanol wurden in 15 ml absol. Benzol 3 Stdn. am Wasserbad rückflußerhitzt. Der im Vak. herge-

stellte Eindampfrete wurde aus wenig Benzol zur Kristallisation gebracht. Der Diäthylaminoäthylester (XXVI) kristallisierte in Nadeln vom Schmp. 94° , ist in Benzol mittelgut, in Alkohol sehr leicht und in Äther wenig löslich. Zur Analyse wurde aus Benzol umkristallisiert.

$C_{24}H_{31}N_3O_4$ (425,51). Ber. C 67,74, H 7,34. Gef. C 67,70, H 7,18.

Versuch 24: Methojodid (XXVII).

2 g des Diäthylaminoäthylesters (XXVI) wurden mit 4 ml Methyljodid in 20 ml Aceton 2 Stdn. rückflußerhitzt. Schon während des Kochens kristallisierte das Methojodid aus, welches nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches abfiltriert wurde (2,4 g vom Zersp. 210°). Es ist in H_2O , Alkohol und Aceton schwer löslich.

Zur Analyse wurde aus *n*-Propanol—Wasser (4:1) umkristallisiert.

Versuch 25: Oxazolon (XXI) mit Dimethylaminoäthanol zu (XXVIII).

4 g Oxazolon (XXI) wurde mit 4 ml Dimethylaminoäthanol in 15 ml Benzol durch 4 Stdn. am siedenden Wasserbad gehalten. Die Reaktionsmischung wurde mit H_2O extrahiert und aus der benzol. Phase der Vakuumindampfrete (XXVIII) gewonnen, welcher roh weiterverarbeitet wurde.

Versuch 26: Methobromid (XXIX) aus (XXVIII).

(XXVIII) aus Versuch 25 wurde in 50 ml Benzol gelöst, 5 ml Methylbromid zugegeben und im Glasautoklaven 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Das auskristallisierte Methobromid wurde nach Filtration aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4,1 g (60% d. Th.), Schmp. $155-160^{\circ}$. Die Verbindung (XXIX) reagiert neutral, ist in H_2O leicht, in Äthanol mittelgut löslich und kristallisiert mit 2 Mol Äthanol.

$C_{44}H_{56}Br_2N_4O_6 \cdot 2 C_2H_5OH$ (988,82). Ber. N 5,67, Br 16,20.
Gef. N 5,97, Br 16,33.