

d) Mutarotation von Glucose in Methanol/Wasser/Äther: Um die Mutarotation der Glucose in obigem Reaktionsmedium, aber ohne Gegenwart von Diazomethan kennenzulernen, wurden je 50.0 mg  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucose in 0.5 ccm Wasser + 4.5 ccm Methanol gelöst und mit 5 ccm Äther auf 10 ccm aufgefüllt. Die zeitlichen Drehungsänderungen der so gewonnenen Lösungen wurden im 1-dm-Rohr verfolgt.

Tafel 3. Mutarotation von Glucose in Methanol/Wasser/Äther

$\alpha$ -Glucose		$\beta$ -Glucose	
Zeit in Stdn.	$\alpha_D^{25}$	Zeit in Stdn.	$\alpha_D^{25}$
0.166	+ 0.58	0.166	+ 0.09
1	+ 0.56	1	+ 0.10
4	+ 0.50	3.33	+ 0.14
7	+ 0.48	6	+ 0.18
16	+ 0.41	18	+ 0.26
48	+ 0.36	48	+ 0.35

## Methylierung von Fructose

1 g Fructose wurde genauso behandelt wie Glucose. Die Drehung betrug 3 Stdn. nach Reaktionsbeginn  $-0.02^\circ$  (1-dm-Rohr). Das Reaktionsprodukt, das nach den entsprechenden Nachmethylierungen erhalten wurde, stellte einen Sirup dar, der 7.56%  $\text{OCH}_3$  enthält und die Drehung  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-5^\circ$  ( $c = 1$  in 30-proz. Äthanol) hatte. Mit Anilinphthalat zeigte sich im Papyrogramm keine merkliche Farbreaktion mehr, hingegen wurde Vergleichsfructose mit  $R_F$  0.21 gut indiziert. Bei der Indizierung nach Buchanan waren 3 Flecke vom  $R_F$ -Wert 0.26, 0.36 und 0.41 zu sehen, wobei die beiden letzteren nicht deutlich voneinander getrennt erschienen.

### 118. Walter Ried und Heinz Schiller\*): Über heterocyclisch substituierte Aminosäuren, I. Mitteil.: Die Synthese einiger heterocyclisch substituierter $\alpha$ -Amino-säuren und $\alpha$ -Imino-säureester

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 18. März 1953)

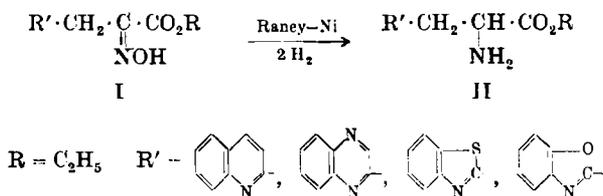
Heterocyclisch substituierte Brenztraubenester-oxime werden unter Druck mit Raney-Nickel in  $\beta$ -heterocyclisch substituierte Alanine übergeführt. Bei Verwendung von Raney-Kobalt als Katalysator entstehen  $\beta$ -heterocyclisch substituierte  $\alpha$ -Imino-propionsäureester.

Einige synthetische, vor allem heterocyclisch substituierte Aminosäuren haben in letzter Zeit durch ihre antagonistische oder bakteriostatische Wirkung Beachtung gefunden. Zur Darstellung solcher Verbindungen haben wir die von W. Borsche und Mitarbb.<sup>1)</sup> beschriebenen  $\beta$ -heterocyclisch substituierten

\*) H. Schiller, Dissertat. Frankfurt/Main, 1953.

<sup>1)</sup> W. Borsche u. R. Manteuffel, Liebigs Ann. Chem. 526, 22 [1936]; W. Borsche u. W. Doeller, Liebigs Ann. Chem. 537, 39 [1939].

tuierten Brenztraubenester-oxime(I) in Gegenwart von Raney-Nickel der Hydrierung bei 60° und 70 Atm. Wasserstoffdruck unterworfen.



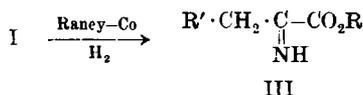
Benzthiazolyl- und  $\alpha$ -Chinolyl-brenztraubenester-oxim lieferten die entsprechenden Alaninester neben geringen Mengen von Diketopiperazinen. Aus Chinoxalyl-brenztraubenester-oxim entstand hauptsächlich das Diketopiperazin, welches durch Säuren zum Chinoxalyl-alanin aufgespalten wurde.

Die Druckhydrierung von Benzoxazolyl-brenztraubenester-oxim führte zu keinen brauchbaren Ergebnissen.

Papierchromatographische Untersuchungen zeigten, daß bei der Druckhydrierung des Chinolyl-brenztraubenester-oxims neben Chinolyl-alaninester noch ein zweiter Aminosäureester entstanden war. Die Analyse und die Isolierung einer Dibenzoyl-Verbindung spricht für das Vorliegen des im Pyridin-Kern hydrierten 1.2.3.4-Tetrahydro-chinolyl-(2)-alaninesters. Bemerkenswert ist jedoch die bei dieser Verbindung aufgetretene blaue Farbreaktion mit Zimtaldehyd-Salzsäure, die bisher nur bei Indol-Abkömmlingen beobachtet wurde.

Tafel.  $R_F$ -Werte, Ninhydrin- und Zimtaldehyd-Reaktionen der heterocyclischen Alanine

Aminosäure	$R_F$ 2)	Schmp.	Farbreakt. mit Ninhydrin	Farbreakt. mit Zimtaldehyd/HCl
Benzthiazolylalanin . . . . .	0.32	214°	rot	farblos
Chinoxalylalanin . . . . .	0.42	194°	violett	gelborange
Chinolylalanin . . . . .	0.25	184°	rotviolett	gelb
1.2.3.4-Tetrahydro-chinolyl-(2)-alanin . . . . .	0.38	178°	violett	blau



Den Beweis für die Imino-Struktur konnten wir erbringen: einmal durch Weiterhydrieren der Verbindungen zu den Aminoestern mittels Raney-Nickels unter Druck, zum anderen durch Hydrolyse zu den  $\alpha$ -Keto-säuren. Die Iminoester geben im Gegensatz zu den Aminoestern gut kristallisierte Pikrate.

Ohne Erfolg verliefen die Versuche, die Ester-oxime katalytisch unter Normaldruck, mit Zink und Säure, elektrolytisch, mit Natriumamalgam oder mit Aluminiumamalgam zu reduzieren. Nur Benzthiazolyl-brenztraubenester-oxim konnte mit Natriumamalgam

2) Chromatographiergemisch: 1600 ccm Essigester, 720 ccm Pyridin, 1600 ccm Wasser.

in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Milchsäure zu Benzthiazolyl-alanin reduziert werden, welches mit dem Produkt aus der Druckhydrierung identisch war.

Die hydrierende Aminierung der  $\beta$ -heterocyclisch substituierten  $\alpha$ -Keto-ester führte nicht zu den angestrebten Aminoestern.

Benzthiazolyl-acetonitril wurde unter Druck mit Raney-Kobalt-Katalysator in Benzthiazolyl-äthylamin übergeführt, während Chinolyl- und Chinolalyl-acetonitril unter diesen Bedingungen nicht reduziert wurden.

Für die Überlassung der verschiedenen Katalysatoren danken wir Hrn. Dr. P. Piccard, Degussa, Hanau, herzlich.

### Beschreibung der Versuche<sup>3)</sup>

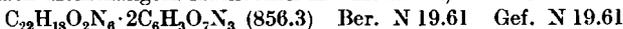
Benzthiazolyl-(2)-alanin (entspr. II): 13 g 2-Benzthiazolyl-brenztraubensäureäthylester-oxim (entspr. I) wurden in 250 ccm reinem Essigester gelöst und in einem Rührautoklaven mit 2 g Raney-Nickel 5 Stdn. bei 70° und einem Anfangsdruck von 80 Atm. hydriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb der Aminoester als gelbes Öl zurück. Nach 2tägigem Stehenlassen im Kühlschrank war eine kleine Menge Iminoester in gelben Kristallen ausgefallen. Nach Absaugen der Kristalle wurde das Filtrat mit 60 ccm 2*n* NaOH verseift und mit Essigsäure gerade angesäuert. Nach 2 Tagen waren braune Krusten ausgefallen, die durch Auflösen in verd. Salzsäure und Abstumpfen mit Natriumacetat umgefällt wurden. Das Benzthiazolyl-alanin kristallisiert aus 50-proz. wäßr. Alkohol in farblosen Nadeln. Es enthält 1 Mol. Kristallwasser ziemlich fest gebunden. Die getrocknete Substanz schmilzt bei 214° unter Decarboxylierung; Ausb. 29% d. Theorie.



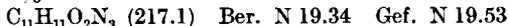
Diketopiperazin des Chinolalyl-(2)-alanins: 13 g 2-Chinolalyl-brenztraubenäthylester-oxim wurden in 250 ccm reinem Essigester gelöst und bei 70 Atm. und 60° 3 Stdn. hydriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein braunrotes Öl zurück, das in wenig Methanol aufgenommen wurde. Das Diketopiperazin schied sich in farblosen, körnigen Kristallen ab. Aus Alkohol farblose Nadeln, die bei 210° schmelzen; Ausb. 15–20% d. Theorie.



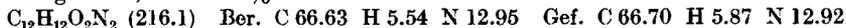
Dipikrat: Rotes Pulver, das in den meisten organ. Lösungsmitteln schwer löslich ist; es schmilzt (nach mehrmaligem Auskochen mit Methanol) bei 222°.



Chinolalyl-(2)-alanin: 1 g des Diketopiperazins des Chinolalyl-(2)-alanins wurde in 15 ccm 2*n* HCl gelöst und 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Eindunsten der Lösung i. Vak. blieb ein rötlich gefärbtes hygroskopisches Hydrochlorid des Chinolalyl-alanins zurück. Es wurde in wenig Wasser gelöst, mit Tierkohle ausgekocht und mit Ammoniak bis zu einem  $p_{\text{H}}$  von etwa 8 versetzt. Nach 2tägigem Stehen war das Chinolalylalanin in kleinen farblosen Kristallen vom Schmp. 194° (Zers.) ausgefallen; Ausb. 20% d. Theorie.



Chinolyl-(2)-alanin: 13 g Chinolyl-(2)-brenztraubeneester-oxim wurden wie oben im Rührautoklaven hydriert. Das anfallende Rohester-Gemisch wurde in 20–30 ccm Methanol aufgenommen, mit 15 ccm 2*n* NaOH verseift und mit 15 ccm 2*n* CH<sub>3</sub>·CO<sub>2</sub>H angesäuert. Nach 2tägigem Stehen im Kühlschrank hatten sich gelbe Krusten abgeschieden. Um beigemengte Tetrahydro-Verbindung zu beseitigen, wurden die Kristalle in einem Gemisch von 25 ccm Pyridin und 5 ccm Methanol unter Erwärmen gelöst. Nach 2 Tagen war daraus das reine Chinolyl-(2)-alanin in farblosen Flocken vom Schmp. 184° ausgefallen; Ausb. 20% d. Theorie.



<sup>3)</sup> Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

1.2.3.4. Tetrahydro-chinolyl-(2)-alanin-äthylester-monohydrochlorid: 13 g Chinolyl-(2)-brenztraubenester-oxim wurden wie angegeben hydriert. Das anfallende Rohgemisch von Aminosäureestern wurde in 100 ccm ungetrocknetem Essigester gelöst, dem 2–3 ccm Pyridin zugesetzt waren. Zu dieser Lösung wurden 20 ccm einer etwa 2 n HCl-Essigester-Lösung auf einmal zugegeben. Es fiel ein schmieriger, rötlich gefärbter Niederschlag aus, der nach kurzem Aufkochen kristallin wurde. Das jetzt blaßgelbe Hydrochlorid wurde aus Dioxan unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert und mit Essigester gewaschen. Wir erhielten weiße, verfilzte Nadelchen, die bei 181° schmolzen; Ausb. 35% d.Theorie.

$C_{14}H_{20}O_2N_2 \cdot HCl$  (284.5) Ber. C 59.05 H 7.38 N 9.83 Gef. C 59.10 H 7.68 N 9.53

Verseifung zum Tetrahydro-chinolyl-(2)-alanin: 2.8 g des Aminoesterhydrochlorids wurden in 20 ccm Wasser gelöst, mit 12 ccm 2 n NaOH versetzt und  $\frac{1}{4}$  Sde. gekocht. Nach Zugabe von 12 ccm 2 n  $CH_3 \cdot CO_2H$  fiel die Aminosäure in farblosen Nadeln aus, die bei 178° schmolzen; Ausb. 36% d.Theorie.

$C_{12}H_{16}O_2N_2 \cdot H_2O$  (238.1) Ber. N 11.75 Gef. N 12.11

N.N'-Dibenzoyl-tetrahydro-chinolyl-(2)-alaninester: Die Dibenzoyl-Verbindung wurde nach Schotten-Baumann hergestellt. Weiße Nadeln (aus verd. wäsr. Methanol), die bei 166° schmolzen; Ausb. 40% d.Theorie.

$C_{28}H_{26}O_4N_2$  (456.3) Ber. N 6.13 Gef. N 6.40

Diketopiperazin des Benzthiazolyl-alanins: Das Reaktionsprodukt einer Druckhydrierung des Benzthiazolyl-brenztraubenester-oxims wurde mit 10 ccm 2 n  $NH_3$  versetzt. Das Diketopiperazin fiel in hellbraunen Blättchen aus, die aus Alkohol umkristallisiert den Schmp. 171° hatten; Ausb. 5% d.Theorie.

$C_{20}H_{16}O_2N_4S_2 \cdot H_2O$  (496.2) Ber. N 13.16 Gef. N 13.17

Diketopiperazin des Chinolyl-alanins: Das Diketopiperazin wurde, wie bei der Benzthiazolyl-Verbindung beschrieben, gewonnen. Es fiel als weißes Pulver an, welches bei 224° schmilzt; Ausb. 4% d.Theorie (aus Alkohol umkristallisiert).

$C_{24}H_{20}O_2N_4$  (394.3) Ber. N 14.20 Gef. N 13.87

Dipikrat: Gelbes, sehr schwer lösliches Pulver, das (zweimal mit Methanol ausgekocht) bei 200° (Zers.) schmilzt; Ausb. 85% d.Theorie.

$C_{24}H_{20}O_2N_4 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$  (852.4) Ber. N 16.42 Gef. N 16.44

Chinolyl-(2)- $\alpha$ -imino-propionsäure-äthylester: 6.5 g Chinolyl-brenztraubenester-oxim wurden in 200 ccm Essigester gelöst, in einen Rührautoklaven gebracht und mit 2 g Raney-Kobalt als Katalysator versetzt. Bei 130 Atm. Wasserstoff und 80° wurde 4 Stdn. hydriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein hellgelb gefärbtes Öl zurück. Das Produkt wurde in 50 ccm Methanol aufgenommen und mit dem gleichen Volumen Wasser, dem einige ccm Ammoniak zugefügt waren, versetzt. Der Iminoester fiel in langen, gelben Nadeln aus, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 96° schmolzen; Ausb. 46% d.Theorie.

$C_{14}H_{14}O_2N_2$  (242.1) Ber. C 69.41 H 5.73 N 11.56 Gef. C 69.25 H 5.70 N 11.38

Pikrat: Gelbe Nadeln (aus Methanol), die bei 179° schmelzen.

$C_{14}H_{14}O_2N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$  (471.2) Ber. N 14.85 Gef. N 14.66

Chinoxalyl-(2)- $\alpha$ -imino-propionsäureester: Die Darstellung erfolgte wie beim Chinolyl-imino-propionsäureester. Goldgelbe Blättchen aus Alkohol, die bei 122° schmelzen; Ausb. 42% d.Theorie.

$C_{15}H_{13}O_2N_3$  (243.1) Ber. N 17.27 C 64.19 H 5.35 Gef. N 17.12 C 64.32 H 5.46

Pikrat: Rote Nadeln (aus Methanol), die bei 146° schmelzen.

$C_{18}H_{13}O_2N_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$  (472.2) Ber. N 17.78 Gef. N 17.42

Benzthiazolyl-(2)- $\alpha$ -imino-propionsäure-äthylester: Die Darstellung erfolgte wie beim Chinolyl-imino-propionsäureester. Hellgelbe Prismen (aus Essigester), die bei 120–122° schmelzen; Ausb. 50% d.Theorie.

$C_2 \cdot H_{12}O_2N_2S$  (248.1) Ber. N 11.28 Gef. N 11.28

Pikrat: Gelbe Nadeln (aus Methanol), die bei 158° schmelzen.

$C_{12}H_{12}O_2N_2S \cdot C_6H_5O_7N_3$  (477.2) Ber. N 14.66 Gef. N 14.24

Benzoxazolyl-(2)- $\alpha$ -imino-propionsäure-äthylester: Die Darstellung erfolgte wie beim Chinolyl-imino-propionsäureester. Gelbe Säulen aus Methanol, die bei 88° schmelzen; Ausb. 42% d. Theorie.

$C_{12}H_{12}O_3N_2$  (232.1) Ber. N 12.05 Gef. N 12.06

Pikrat: Aus Methanol fällt das Pikrat in gelben Nadeln aus, die bei längerem Stehen, schneller beim Kochen in ein rotes Pulver übergehen; beide Formen des Pikrates schmelzen bei 168°.

$C_{12}H_{12}O_3N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$  (461.2) Ber. N 15.17 Gef. N 15.11

Benzthiazolyl-(2)-äthylamin-dihydrochlorid: 8.7 g Benzthiazolyl-(2)-acetonitril wurden in 200 ccm Methanol gelöst und mit 2 g Raney-Kobalt bei 140 Atm. und 80° 3 Stdn. hydriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der rotbraune Rückstand in 50 ccm 2*n*  $H_2SO_4$  aufgenommen, mit Tierkohle aufgeköcht und das rote Filtrat mit 20 ccm 25-proz. Natronlauge versetzt. Das Benzthiazolyl-äthylamin fiel in hollen, schlecht filtrierbaren Flocken aus. Das Gemisch wurde zweimal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt, wobei die Flocken in Lösung gingen. Die äther. Schicht wurde mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand in 50 ccm absol. Alkohol aufgenommen. In diese Lösung wurde unter Kühlung Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Dihydrochlorid fiel in blaß rosa gefärbten Schuppen aus, die bei 206° (Zers.) schmolzen; Ausb. 25% d. Theorie.

$C_9H_{10}N_2S \cdot 2HCl$  (250.9) Ber. N 11.17 Gef. N 11.38

Pikrat des Benzthiazolyl-äthylamins: Das gelbe Pikrat schmilzt nach mehrmaligem Auskochen mit Alkohol bei 200° (Zers.); es ist sehr schwer löslich in allen organ. Lösungsmitteln.

$C_9H_{10}N_2S \cdot C_6H_5O_7N_3$  (407.1) Ber. N 17.18 Gef. N 17.00

Benzthiazolyl-(2)-alanin (durch Reduktion mit Natrium-Amalgam): In einem 2-Hals-Kolben wurden 20 g Benzthiazolyl-(2)-brenztraubenester-oxim in 150 ccm Alkohol gelöst, mit 150 g 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-proz. Natriumamalgam auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und nach und nach 50 ccm 80-proz. Milchsäure zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung in 200 ccm Wasser gegossen und mit Natronlauge deutlich alkalisch gemacht. Die Lösung wurde über Nacht stehengelassen und dann mit Essigsäure schwach angesäuert. Es fiel ein heller Niederschlag von Benzthiazolyl-alanin aus; dieses wurde durch Umfällen aus verd. Salzsäure mit Natriumacetat gereinigt. Es schmilzt bei 214°; Ausb. 32% d. Theorie.

$C_{10}H_{10}O_2N_2S$  (222.1) Ber. N 12.60 Gef. N 12.85

Chinoxalyl-(2)-brenztraubensäure: 2.5 g Chinoxalyl- $\alpha$ -imino-propionsäureester wurden in 30 ccm Bromwasserstoffsäure (Sdp. 148°) 3 Stdn. gekocht. Die überschüss. Bromwasserstoffsäure wurde i. Vak. abdestilliert. Es blieb ein rotes Hydrobromid der Chinoxalyl-brenztraubensäure zurück, welches beim Auflösen in verd. Natronlauge gespalten wurde. Beim Ansäuern mit Eisessig fiel die Ketosäure als voluminöser Niederschlag aus. Die Verbindung wurde aus Methanol umkristallisiert und schmolz dann bei 224° unter Decarboxylierung; Ausb. 90% d. Theorie.

$C_{11}H_9O_3N_2$  (216.1) Ber. N 12.95 Gef. N 13.25