

o-Phenylendiamin in stark konzentrierter alkohol. Lösung gibt auf Zusatz heiß gesättigter alkoholischer Natronlauge beim Erwärmen im Wasserbad eine blutrote Färbung, die auf Bildung eines Chinoxalins^{1a)} deutet. Es entsteht aber nur ein unbedeutender Niederschlag, aus dem nichts isoliert werden konnte.

Ultraviolett-Absorptionsspektren: Die Messungen wurden sofort nach der Herstellung der Lösungen mit einem Zeiß-Opton-Quarzspektrographen Q 4 durchgeführt.

345. Walter Ried und Willi Reitz¹⁾: Über heterocyclisch substituierte Aminosäuren, III. Mittell.²⁾: Kondensation heterocyclischer Brenztraubensäureester mit Hippursäure

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

(Eingegangen am 12. Juli 1956)

Die Kondensation heterocyclischer Brenztraubensäureester mit Hippursäure ist abhängig vom heterocyclischen Substituenten. Azlactonbildung tritt ein bei: Benzthiazolyl-(2)-, Benzoxazolyl-(2)-, Chinoxalyl-(2)- und 3-Methyl-chinoxalyl-(2)-brenztraubensäure-äthylester. Die Umwandlung der Azlactone in γ -heterocyclisch substituierte α -Aminosäuren gelang nicht; es konnten die sehr stabilen Diketopiperazine der nicht existenten γ -heterocyclisch substituierten α,β -ungesättigten α -Aminosäuren isoliert werden.

E. Erlenmeyer jr.³⁾ hat im Rahmen seiner Azlactonsynthesen auch Brenztraubensäure mit Hippursäure erfolgreich zu dem entsprechenden Azlacton umgesetzt. Wir haben diese Reaktion auf heterocyclisch substituierte Brenztraubensäureester übertragen, mit dem Ziel, die gebildeten Azlactone in γ -heterocyclisch substituierte α -Aminosäuren umzuwandeln.

Wir stellten fest, daß die Azlactonbildung weitgehend vom heterocyclischen Substituenten des Brenztraubensäureesters abhängig ist. Beim Benzthiazolyl-(2)-, Benzoxazolyl-(2)-, Chinoxalyl-(2)- und 3-Methyl-chinoxalyl-(2)-brenztraubensäure-äthylester verlief sie erfolgreich, während Chinolyl-(2)-, 3-Phenyl-chinoxalyl-(2)- und Phenyl-cyanbrenztraubensäureester keine Azlactone bildeten.

Die Reindarstellung der Azlactone ist sehr mühevoll und verlustreich; die Ausbeute an reinen Produkten liegt zwischen 15 und 30 % d.Th.; beim Benzthiazolyl-(2)-brenztraubensäureester entsteht unter den Versuchsbedingungen als Nebenprodukt das Acetylderivat der Enolform dieser Verbindung. Bei den übrigen untersuchten Brenztraubensäureestern wurde dieses Nebenprodukt nicht beobachtet.

Auffällig ist, daß die Azlactone und alle daraus hergestellten Derivate in Methanol- oder Eisessiglösung intensiv grün fluorescieren. Die heterocyclisch substituierten Brenztraubensäureester und das Acetylderivat des Benzthiazolyl-(2)-brenztraubensäureesters fluorescieren nicht.

^{1a)} O. Hinsberg, Liebigs Ann. Chem. **237**, 327 [1887].

¹⁾ W. Reitz, Diplomarb., Frankfurt a. M., 1954.

²⁾ II. Mittell.: W. Ried u. K. Lotterhos, Chem. Ber. **88**, 38 [1955].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. **337**, 302 [1904].

2.5-Diketo-piperazinen umgesetzt hat, die β -heterocyclisch substituierten Brenztraubensäureester mit Diketopiperazin zu kondensieren. Während mit Aldehyden ohne Schwierigkeiten Kondensation eintritt, versagte sie mit α -Ketosauren.

Unsere Annahme, daß es sich bei unseren Substanzen um Diketopiperazin-Abkömmlinge handelt, stützt sich vorzugsweise auf die gut übereinstimmenden Analysenwerte, die hohen Schmelzpunkte und die gelbe Farbe unserer Produkte. Außerdem lassen sich nach Sasaki⁷⁾ substituierte Diketopiperazine nicht acetylieren, was bei unseren Diketopiperazinen auch zutrifft.

Für die Anfertigung der Mikroanalysen danken wir Frau H. Spitschka.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, dem Fonds der Chemie für gewährte Unterstützung zu danken.

Beschreibung der Versuche*)

Azlacton des Benzthiazolyl-(2)-brenztraubensäureesters: 18.67 g Benzthiazolyl-(2)-brenztraubensäureester, 13.42 g Hippursäure und 6.15 g wasserfreies Natriumacetat werden gut getrocknet und in einem Mörser fein gepulvert. Die Mischung erhitzt man nach Zugabe von 22.95 g Acetanhydrid 1 Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbad, wobei Verflüssigung eintritt. Nach dem Erkalten kocht man den dunkelbraunen Kristallkuchen mit Wasser aus, saugt ab und wäscht mit wenig kaltem Methanol. Das gelbbraune Rohprodukt wird aus viel heißem Methanol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert: Lange, verfilzte gelbe Nadelchen vom Schmp. 206–207°. Ausb. 5.1 g (17% d. Th.).

$C_{21}H_{16}O_4N_2S$ (392.5) Ber. C 64.26 H 4.12 N 7.14 Gef. C 64.47 H 4.06 N 7.19

Beim Einengen der Mutterlauge des Azlactons erhält man ein rötlichweißes Produkt, das aus Methanol weiße Blättchen vom Schmp. 116° bildet. Es ist die Acetylverbindung des Benzthiazolyl-(2)-brenztraubensäureesters. Zur Identifizierung erwärmen wir 2.49 g dieses Esters mit 2.04 g Acetanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad, gössen die braune Reaktionsflüssigkeit in viel kaltes Wasser und schüttelten gut durch. Nach 1 tägigem Stehenlassen kristallisierte man die ausgefallenen Blättchen aus wenig Methanol um. Schmp. 116°. Der Misch-Schmp. mit dem oben erwähnten Nebenprodukt war ohne Depression. Ausb. 1.60 g (55% d. Th.).

$C_{14}H_{13}O_4NS$ (291.3) Ber. C 57.71 H 4.50 N 4.80 Gef. C 57.74 H 4.38 N 4.88

Azlacton der Benzthiazolyl-(2)-brenztraubensäure: 3.92 g Azlactonester werden in wenig Methanol suspendiert und nach Zugabe von 0.6 g Natriumhydroxyd in 60 ccm Wasser gekocht. Innerhalb von 20 Min. löst sich die Substanz auf. Nach Zugabe von 60 ccm heißem Wasser säuert man mit verd. Schwefelsäure an. Der sich abscheidende gelbe Niederschlag wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert: Kleine gelbe Nadelchen vom Zers.-P. 255°. Ausb. 0.9 g (25% d. Th.).

$C_{19}H_{12}O_4N_2S$ (364.4) Ber. N 7.69 Gef. N 7.66

Azlacton des Chinoxalyl-(2)-brenztraubensäureesters: Die Mischung aus 2.44 g Chinoxalyl-(2)-brenztraubensäureester, 1.79 g Hippursäure, 0.82 g Natriumacetat und 2.06 g Acetanhydrid wird, wie vorher beschrieben, zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Gelbe verfilzte Nadelchen vom Schmp. 224° (aus Methanol). Ausb. 1.00 g (26% d. Th.).

$C_{22}H_{17}O_4N_3$ (387.4) Ber. C 68.19 H 4.43 N 10.85 Gef. C 67.78 H 4.44 N 10.79

Azlacton des Benzoxazolyl-(2)-brenztraubensäureesters: Analog aus 2.33 g Benzoxazolyl-(2)-brenztraubensäureester, 1.79 g Hippursäure, 0.82 g Natriumacetat und 3.06 g Acetanhydrid. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol unter Tierkohlezusatz erhält man schwach gelbe Nadelchen vom Schmp. 182°; Ausb. 0.65 g (17% d. Th.).

$C_{21}H_{16}O_5N_2$ (376.4) Ber. C 67.01 H 4.29 N 7.44 Gef. C 66.75 H 4.41 N 7.49

*) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Azlacton des 3-Methyl-chinoxalyl-(2)-brenztraubensäureesters: Das aus 2.58 g 3-Methyl-chinoxalyl-(2)-brenztraubensäureester, 1.79 g Hippursäure, 0.82 g Natriumacetat und 3.06 g Acetanhydrid erhaltene Rohprodukt wird mehrmals aus Methanol unter Tierkohlezusatz umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 191°. Ausb. 1.10 g (27% d. Th.).

$C_{23}H_{19}O_4N_3$ (401.5) Ber. C 68.81 H 4.78 N 10.45 Gef. C 68.55 H 4.92 N 10.20

Azlacton der 3-Methyl-chinoxalyl-(2)-brenztraubensäure: 4.01 g Azlacton-ester werden in wenig heißem Methanol suspendiert und nach Zugabe einer Lösung von 0.6 g Natriumhydroxyd in 60 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht. Das Azlacton löst sich rasch mit roter Farbe, die bald nach Hellgelb umschlägt. Nach 15 Min. Kochen wird mit 60 ccm heißem Wasser verdünnt. Beim Ansäuern mit Schwefelsäure fällt in der Hitze ein gelber Niederschlag aus, der mehrmals aus Methanol umkristallisiert wird. Gelbe verfilzte Nadelchen vom Zers.-P. 248°; Ausb. 0.80 g (22% d. Th.).

$C_{21}H_{15}O_4N_3$ (373.4) Ber. C 67.54 H 4.05 N 11.25 Gef. C 67.68 H 4.41 N 11.31

Behandlung des Azlactons des 3-Methyl-chinoxalyl-(2)-brenztraubensäureesters mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor: Eine Lösung von 4.01 g des Azlactons in 60 ccm Eisessig wird mit 9 ccm Jodwasserstoffsäure (*d* 1.7) und 3 g rotem Phosphor 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Vom roten Phosphor wird heiß durch eine Glasfilternutsche abgesaugt und der Phosphor zweimal mit Eisessig ausgekocht. Die vereinigten Filtrate engt man i. Vak. bis fast zur Trockne ein. Der dabei gebildete Niederschlag wird zur Entfernung der Benzoesäure mit heißem Wasser ausgekocht und abgesaugt. Alsdann wird er zur Entfernung von Jod mit Schwefliger Säure digeriert, abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Zur Trennung von evtl. noch vorhandenen geringen Mengen nicht verseiftem Ester wird das Rohprodukt in Ammoniak gelöst und von ungelösten Anteilen filtriert. Beim Ansäuern des Filtrates erhält man 0.65 g eines gelben Produktes, das aus Methanol unter Tierkohlezusatz umkristallisiert wird. Gelbe Nadeln vom Zers.-P. 286–288°. Ausb. 30% d. Theorie. Die Analyse stimmt auf das Diketopiperazin der γ -[3-Methyl-chinoxalyl-(2)]- β -carboxy- α -amino-crotonsäure.

$C_{28}H_{22}O_6N_6$ (538.5) Ber. C 62.44 H 4.12 N 15.60 Gef. C 61.96 H 4.37 N 15.70

Diketopiperazin der γ -[3-Methyl-chinoxalyl-(2)]- β -carbäthoxy- α -amino-crotonsäure: Unterbricht man die vorher beschriebene Reaktion bereits nach 45 Min. und arbeitet wie angegeben auf, so erhält man als Rückstand ein gelbes Produkt, das nach zweimaligem Umlösen aus Methanol in gelben Nadeln vom Schmp. 171° erhalten wird. Ausb. 0.9 g (30% d. Th.).

$C_{32}H_{30}O_6N_6$ (594.7) Ber. C 64.63 H 5.09 N 14.13 Gef. C 64.66 H 5.24 N 14.28

Behandlung des Azlactons des Benzthiazolyl-(2)-brenztraubensäure-äthylesters

1. mit Jodwasserstoffsäure: 1.96 g Azlacton werden mit 30 ccm Eisessig, 4.5 ccm Jodwasserstoffsäure und 1.5 g rotem Phosphor 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die weitere Aufarbeitung erfolgt, wie früher beschrieben. Das Rohprodukt wird aus Methanol unter Kohlezusatz mehrmals umkristallisiert: Gelbe glitzernde Nadeln vom Zers.-P. 283–285° nach vorherigem Sintern ab 275°; Ausb. 0.35 g (27% d. Th.). Die Analyse stimmt auf das Diketopiperazin der γ -[Benzthiazolyl-(2)]- β -carboxy- α -amino-crotonsäure.

$C_{24}H_{16}O_6N_4S_2$ (520.6) Ber. C 55.37 H 3.10 N 10.76 Gef. C 55.26 H 3.37 N 10.76

Diketopiperazin der γ -[Benzthiazolyl-(2)]- β -carbäthoxy- α -amino-crotonsäure: Unterbricht man die vorher beschriebene Reaktion bereits nach 45 Min. und arbeitet in der angegebenen Weise auf, so erhält man nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 165°, deren Analyse auf den Ester der oben beschriebenen Verbindung stimmt. Ausb. 1.0 g (34% d. Th.).

$C_{28}H_{24}O_6N_4S_2$ (576.7) Ber. C 58.31 H 4.20 N 9.72 Gef. C 58.34 H 4.22 N 9.86

2. mit Natronlauge: Die Suspension von 3.92 g Azlacton in 300 ccm Wasser wird nach Zugabe von 60 ccm 2*n* NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Von evtl. ungelösten

Bestandteilen wird abfiltriert und das Filtrat mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt kocht man zur Entfernung der Benzoesäure mit heißem Wasser auf. Der Rückstand wird aus Methanol unter Tierkohlezusatz mehrmals umkristallisiert. Gelbe glitzernde Nadeln vom Zers.-P. 283–285°. Ausb. 0.80 g (30% d. Th.).

$C_{24}H_{16}O_6N_4S_2$ (520.6) Ber. C 55.37 H 3.10 N 10.76 Gef. C 55.59 H 3.29 N 10.44

3. mit Schwefelsäure: 3.92 g Azlacton werden mit 45 ccm konz. Schwefelsäure und 90 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dabei geht die Substanz restlos in Lösung. Nach dem Erkalten scheidet sich ein gelber Niederschlag, der mit weißen Kristallen von abgespaltener Benzoesäure durchsetzt ist, aus; er wird säurefrei gewaschen und die Benzoesäure durch Auskochen mit Wasser in Lösung gebracht. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol unter Tierkohlezusatz in gelben glitzernden Nadeln vom Zers.-P. 283–285°. Ausb. 0.95 g (36% d. Th.).

$C_{24}H_{16}O_6N_4S_2$ (520.6) Ber. C 55.37 H 3.10 N 10.76 Gef. C 55.09 H 3.20 N 10.63

346. Heinrich Hellmann, Franz Lingens und Edith Folz: Synthesen der α,α' -Diamino-glutarsäure¹⁾

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 13. Juli 1956)

α,α' -Diamino-glutarsäure kann mit guten Ausbeuten durch Kondensation von Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester-jodmethylat (IV) mit Natrium-acetamino-malonester in absol. Äthanol und Totalhydrolyse des Kondensationsproduktes dargestellt werden. Der Mechanismus dieser Kondensation sowie die Gründe für das Scheitern anderer Syntheseversuche werden erläutert.

Mit ebenso guter Ausbeute kann die Diaminoglutarsäure nach einem von Horner beschriebenen Aminosäure-Synthese-Prinzip durch Einwirkung von Triphenylphosphin auf α,α' -Diazido-glutarester und saurer Hydrolyse des dabei entstehenden Diphosphinimino-glutaresters gewonnen werden. Dieses Verfahren erweist sich damit auch für die Darstellung von Diaminodicarbonsäuren als geeignet.

Für die α,α' -Diamino-glutarsäure, welche als Vorstufe der Biosynthese der α,γ -Diamino-buttersäure in Betracht kommt, ist bisher nur eine präparativ brauchbare Synthese beschrieben worden. Die Aminosäure wurde von H. E. Carter, F. R. van Abeele und J. W. Rothrock²⁾ durch Addition von Diazoessigester an Acrylester zum Pyrazolin-dicarbonsäure-(3.5)-ester nach E. Buchner und A. Papendieck³⁾, Druckhydrierung des Pyrazolin-dicarbonsäureesters zum Diaminoglutarester und saure Hydrolyse dieses Esters in guter Ausbeute gewonnen. Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Reaktionsweise von Acylamino-malonester-Derivaten haben wir uns für die Synthese dieser Diaminodicarbonsäure aus Malonester interessiert.

Während Methylen-bis-malonester unschwer durch Kondensation von Malonester mit Formaldehyd gewonnen werden kann, gelingt die entsprechende Synthese von Methylen-bis-acylamino-malonestern (I), deren Totalhydro-

¹⁾ XIII. Mitteil. der Reihe: Synthesen mit tertiären Mannich-Basen; XII. Mitteil.: H. Hellmann u. E. Folz, Chem. Ber. 89, 2000 [1956].

²⁾ J. biol. Chemistry 178, 325 [1948].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 278, 232 [1893].