

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-

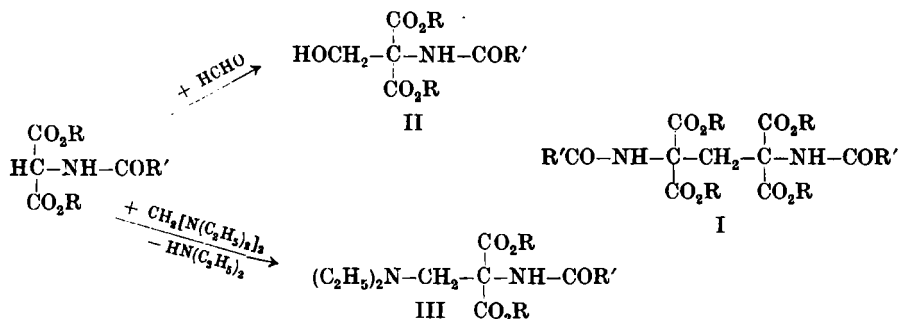
¹⁾ XIII. Mitteil. der Reihe: Synthesen mit tertiären Mannich-Basen; XII. Mitteil.: H. Hellmann u. E. Folz, Chem. Ber. 89, 2000 [1956].

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

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

lyse unter gleichzeitiger zweifacher Decarboxylierung zur Diaminoglutar säure führen muß, durch Kondensation von Formamino- oder Acetamino-malonester mit Formaldehyd oder Methylen-bis-*sek.*-aminen nicht.

Beim Kondensationsversuch mit Formaldehyd wird Hydroxymethyl-acylamino-malonester (II), bei demjenigen mit Methylen-bis-diäthylamin Diäthylaminomethyl-acylamino-malonester (III) erhalten.



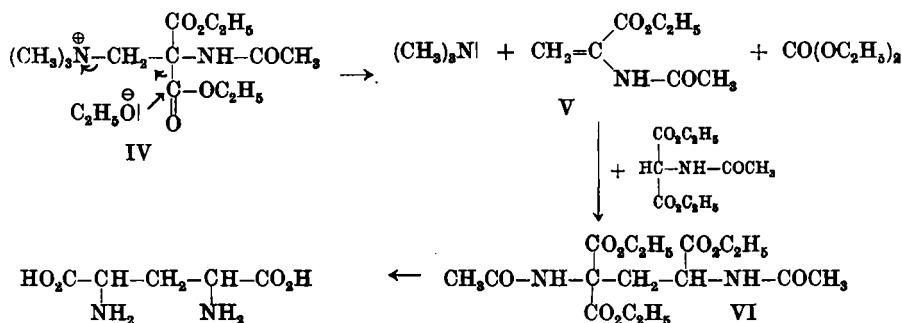
Es ist verständlich, daß Hydroxymethyl-acylamino-malonester (II) und Dialkylaminomethyl-acylamino-malonester (III) nicht mit unversehrtem Acylamino-malonester unter Bildung von Methylen-bis-acylamino-malonester (I) weiterreagieren, denn eine solche Kondensation würde für den Eliminierungs-Additions-Mechanismus bei basischer Katalyse die Abspaltbarkeit von Wasser aus II bzw. von Diäthylamin aus III unter Bildung eines zur Michael-Addition befähigten ungesättigten Esters verlangen; Abspaltung ist hier nicht möglich, weil sich in β -Stellung zum O in II bzw. zum N in III kein reaktiver Wasserstoff befindet; die Kondensation nach dem Substitutions-Mechanismus unter saurer Katalyse über ein Oxonium- bzw. Ammonium-Ion würde die Möglichkeit zur Bildung eines resonanzstabilisierten Carbenium-Ions zur Voraussetzung haben, und auch diese Bedingung ist nicht erfüllt.

Die Umsetzung von Natrium-acylamino-malonestern mit Methylenjodid führte ebenfalls nicht zum Methylen-bis-acylamino-malonester (I). Auch das ist verständlich, denn der als Primärprodukt anzunehmende Jodmethyl-acylamino-malonester kann aus sterischen Gründen – ebenso wie Neopentylhalogenide – nicht nach $\text{S}_{\text{N}}2$ substituiert werden. Die gleiche Ursache dürfte für das Mißlingen der Versuche, durch Umsetzung von Methylen-bis-brommalonester mit Phthalimidkalium zum Methylen-bis-phthalimidomalonester zu gelangen, verantwortlich zu machen sein.

Vor kurzem haben wir darüber berichtet, daß die quartären Ammoniumsalze der Mannich-Basen von Acylamino-malonestern unter bestimmten Voraussetzungen nicht nur für *O*-, *S*- und *N*-, sondern auch für *C*-Alkylierungen herangezogen werden können⁴⁾. Es muß lediglich die Gewähr gegeben sein, daß dem Ammonium-Ion IV unter dem Angriff des Äthylat-Ions in absol. alkohol. Medium durch Decarbäthoxylierung und Trimethylamin-Eliminie-

⁴⁾ H. Hellmann u. E. Folz, Chem. Ber. 89, 2000 [1956].

zung der Übergang in den zur Michael-Addition befähigten α -Acylaminoacylester (V) möglich ist. Die Berücksichtigung dieser durch die Untersuchung von Reaktionsmechanismen gewonnenen Erkenntnisse ermöglichte in der Tat eine ergiebige Synthese der α, α' -Diamino-glutarsäure. Beim $2\frac{1}{2}$ stdg. Kochen des Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester-jodmethylats (IV) mit Natrium-acetamino-malonester in absol. alkohol. Lösung wurde lebhaftes Trimethylamin-Entwickeln beobachtet. Im abdestillierten Lösungsmittel konnte Kohlensäureester nachgewiesen werden. Das Kondensationsprodukt (VI) wurde durch Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure unter gleichzeitiger Decarboxylierung zur Diaminoglutarsäure hydrolysiert, welche in einer Gesamtausbeute von 68 % d. Th. anfiel.



Zur Identifizierung wurde einerseits authentisches Material, welches durch die eingangs erwähnte Synthese von Carter, van Abeele und Rothrock gewonnen wurde, herangezogen. Darüber hinaus wurde die Diaminoglutarsäure aber auch noch nach einem kürzlich von L. Horner und A. Gross⁵⁾ beschriebenen Verfahren zur Synthese von Aminosäuren dargestellt, welches sich damit auch für die Darstellung von Diaminodicarbonsäuren als geeignet erwiesen hat. Hierzu wurde *meso*-Dibrom-glutarsäureester mit aktiviertem Natriumazid in absol. Äthanol zum Diazidoester umgesetzt, dieser mit Triphenylphosphin behandelt und der gebildete Diphosphiniminoester durch Erhitzen mit Eisessig-Bromwasserstoffsäure totalhydrolysiert. Die Reindarstellung der Zwischenprodukte erübrigt sich. Die Ausbeute beträgt 77 % d. Th.

Beschreibung der Versuche

Kondensation von Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester-jodmethylat mit Acetamino-malonester: 4.16 g (0.01 Mol) Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester-jodmethylat (IV) werden mit 1.89 g (0.01 Mol) Acetamino-malonester in einer Lösung von 0.35 g (0.015 Mol) Natrium in 30 ccm Alkohol $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Während der Reaktion wird Stickstoff durch das Reaktionsgemisch geleitet und das entweichende Trimethylamin in der Vorlage mit n_{10} HCl und Phenolphthalein titriert; nach $2\frac{1}{2}$ Stdn. sind 80% Amin entwickelt. Anschließend wird vom ausgefallenen Natriumjodid und Natriumcarbonat abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Im Destillat ist Kohlensäureester mit Barium-

⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. 591, 117 [1955].

hydroxyd als Bariumcarbonat nachweisbar. Der ölige Rückstand, welcher sehr leicht in Wasser und Alkohol, aber schlecht in Lipidlösungsmitteln löslich ist, wird 6 Stdn. mit 40-proz. Bromwasserstoffsäure auf dem Wasserbad erhitzt. Darauf wird die Säure i. Vak. entfernt und der Rückstand in Alkohol aufgenommen. Auf Zusatz von Diäthylamin fällt die Diaminoglutarsäure, mit Glykokoll verunreinigt, aus. Hiervon kann sie durch Waschen mit kaltem Wasser befreit werden. Die Aminosäure ist leicht löslich in Säuren und Alkalien, fast unlöslich in kaltem und schwer löslich in heißem Wasser, unlöslich in Alkohol. Zur Reinigung löst man sie in Pyridin, fällt sie wieder mit Bromwasserstoffsäure aus, löst wieder auf in kochendem Wasser und fällt dann mit einigen ccm Alkohol. Zers. etwa bei 270°. Ausb. 1.1 g (68% d. Th.).

$C_8H_{10}O_4N_2$ (162.2) Ber. C 37.04 H 6.22 N 17.28 Gef. C 37.16 H 6.44 N 16.92

Im mit wassergesättigtem Phenol entwickelten Papierchromatogramm zeigt die hier dargestellte Diaminoglutarsäure den gleichen orangefarbenen Fleck nach Besprühen mit Ninhydrin bei R_F 0.2 wie eine authent. Probe.

Einwirkung von Triphenylphosphin auf Diazido-glutarsäureester: 3.5 g (0.01 Mol) *meso*-Dibrom-glutarsäureester werden mit 1.3 g (0.02 Mol) aktiviertem Natriumazid in 25 ccm absol. Äthanol 15 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Alkohols durch Vakuumdestillation wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen, die wäbr. Lösung mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trockne verdampft. Das zurückbleibende Öl wird in 20 ccm absol. Benzol gelöst und dann tropfenweise mit einer Lösung von 5.5 g (0.02 Mol) Triphenylphosphin in 20 ccm absol. Benzol versetzt. Dabei entwickelt sich Stickstoff. Das Gemisch wird 5 Stdn. zum Sieden erhitzt und dann i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird durch 5stdg. Kochen mit einem Gemisch gleicher Teile von Eisessig und 40-proz. Bromwasserstoffsäure hydrolysiert. Darauf wird mit Wasser verdünnt und mehrfach zur Entfernung des Triphenylphosphinoxids mit Benzol ausgeschüttelt. Die eingeengte wäbrige Lösung liefert beim Fällen mit konz. Ammoniak die Diaminoglutarsäure, welche durch Auflösen in viel heißem Wasser und Zugabe des gleichen Volumens heißen Alkohols umgefällt werden kann. Ausb. 1.25 g (77% d. Th.).

347. Heinrich Hock und Heinz Kropf: Zur Darstellung von *m*-Nitro-cumol

[Aus dem Institut für Brennstoffchemie an der Bergakademie Clausthal]

(Eingegangen am 14. Juli 1956)

Die Darstellung von *m*-Nitro-cumol durch Nitrierung von *p*-Acetamidid und anschließende Eliminierung der Aminogruppe wird beschrieben.

Bei der Nitrierung von Cumol wird bekanntlich im wesentlichen *p*-Nitro-cumol, daneben *o*-Nitro-cumol und 2.4-Dinitro-cumol erhalten¹⁾. Erst in jüngster Zeit konnten H. C. Brown und W. H. Bonner²⁾ aus dem Gemisch der Nitrierungsprodukte durch Feinfraktionierung ein weiteres, bis dahin unbekanntes isomeres Mononitroderivat in einer Ausbeute von rd. 8% isolieren, das sie auf Grund der Elementaranalyse und der Differenz des Brechungs-

¹⁾ Pospjehow, J. russ. physik.-chem. Soc. 18, 52 [1886]; E. J. Constam u. H. Goldschmidt, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 1157 [1888]; G. Vavon u. A. Callier, Bull. Soc. chim. France (4) 41, 357 [1927]; M. M. L. Bert u. P. Ch. Dorier, ebenda (4) 41, 1171 [1927]; E. C. Sterling u. M. T. Bogert, J. org. Chemistry 4, 20 [1939].

²⁾ J. Amer. chem. Soc. 76, 605 [1954].