

bei -50° gereinigt (insbesondere von der als Nebenprodukt entstandenen 3-*cis*-Verbindung, die bei Zimmertemp. flüssig ist, befreit). Schwach gelbe Kristalle. Schmp. 70.5° . $\lambda_{\max} = 263, 274.5, 311, 329, 353 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 29\,200, 24\,700, 35\,800, 52\,500, 41\,400$) in Petroläther. Ausb. ca. 50% d. Th. I (*cis* und *trans*). IR-Spektrum: Abbild. 4.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}$ (168.2) Ber. C 92.81 H 7.19 Gef. C 92.46 H 7.19

Das als Nebenprodukt entstandene 3-*cis*-Isomere ist bei Zimmertemp. eine gelbliche, zähe Flüssigkeit. $\lambda_{\max} = 264, 274.5, 313.5, 329, 353 \text{ m}\mu$ in Petroläther. IR-Spektrum: Abbild. 4.

Maleinsäure-anhydrid-Addukt vom Tridecadiin-(7.9)-tetraen-(1.3.5.11) (XII): 20 mg Kohlenwasserstoff I wurden in 1 ccm Benzol mit 100 mg Maleinsäure-anhydrid 2 Stdn. im eingeschmolzenen Röhrchen auf 65° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde i. Vak. eingedampft und überschüss. Anhydrid bei 0.03 Torr und 60° Badtemp. absublimiert. Der Rückstand wurde aus Benzol-Petroläther mehrfach umkristallisiert. Schmp. 150° (Lit. $149-150^{\circ}$)². $\lambda_{\max} = 217.5, 232, 238.5, 263, 277.5, 294.5, 314 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 30\,700, 33\,400, 33\,800, 8650, 16\,700, 25\,000, 20\,300$) in Äther³).

1-Brom-decadiin-(4.6)-dien-(2.8) (VII): 1.48 g Matricarianol (VI)⁴ in 20 ccm Äther und 0.2 ccm Pyridin wurden mit 0.95 g Phosphortribromid in 2 ccm Äther versetzt. Es wurde 30 Min. zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit Eis zersetzt. Der Ätherauszug wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand, in Petroläther gelöst, chromatographiert. Das Petroläther-Eluat gab farblose Kristalle, die aus Petroläther bei -50° mehrfach umkristallisiert wurden; Schmp. 44.5° . Ausb. 1.84 g (87% d. Th.). $\lambda_{\max} = 241, (265), 281.5, 298.5, 317.5 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 29\,600, 9\,500, 14\,700, 20\,200, 16\,400$) in Methanol.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Br}$ (209.1) Ber. C 57.44 H 4.34 Gef. C 57.50 H 4.31

Phosphoniumsalz VIII: 1.84 g Bromid VII wurden mit 3 g Triphenylphosphin in 10 ccm Benzol über Nacht stehengelassen. Das leicht bräunlich gefärbte Salz wurde abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Ausb. 3.16 g (77% d. Th.).

Ylid-Bildung und Umsetzung mit Acrolein: 3.16 g feingepulvertes Salz VIII wurden in 20 ccm absol. Äther unter Rühren mit 8.3 ccm Lithiumbutyl-Lösung (1.4 *n*) umgesetzt. Es trat sofort Rotfärbung und weitgehende Lösung des Salzes ein. Nach 10 Min. wurden 0.67 g Acrolein hinzugegeben, wobei die Rotfärbung verschwand. Der ausgefallene braune Komplex wurde zur Spaltung 2 Tage bei 0° stehengelassen und anschließend wie bei I aufgearbeitet. Bei der Chromatographie konnte mit Petroläther eine Zone mit den UV-Maxima von I eluiert werden; Ausb. unter 1%. $\lambda_{\max} = 263.5, 274, 313, 329, 353 \text{ m}\mu$ in Methanol.

188. Alfred Dornow und Konrad Rombusch: Über die Darstellung der β -Amino-tricarballysäure

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover]

(Eingegangen am 13. Mai 1955)

Durch Verseifung der aus den Acetondicarbonsäureestern gewonnenen Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-ester wurde die β -Amino-tricarballysäure erhalten.

Bei Ersatz einer Oxy-Gruppe durch eine Amino-Gruppe und umgekehrt kann sich die biologische Wirksamkeit eines Stoffes wesentlich verändern. Zum Beispiel sind sowohl die 4-Amino-pteröyl-glutaminsäure¹) zur Pteröyl-

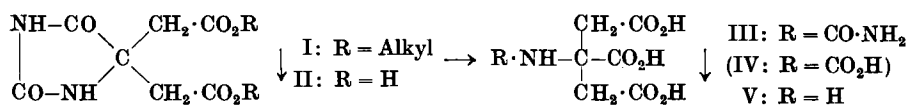
⁸) In der Lit.²) ist das Spektrum, in Hexan gemessen, angegeben; wegen der schlechten Löslichkeit in Hexan wurde hier Äther benutzt. Die Unterschiede dürften darauf zurückzuführen sein.

¹) J. J. Oleson, B. L. Hutchings u. Y. Subbarow, J. biol. Chemistry **175**, 359 [1948]; D. R. Seeger, J. M. Smith jr. u. M. E. Hultquist, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2567 [1947]; L. J. Daniel u. L. C. Norris, J. biol. Chemistry **170**, 747 [1947].

glutaminsäure als auch das Oxythiamin²⁾ zum Vitamin B₁ Antagonisten. An anderen Vergleichspaaren hat man dagegen festgestellt, daß ein solcher Austausch keine Änderung der Wirkungsweise bedingt. So erwiesen sich die *meso*-Diamino-bernsteinsäure ebenso wie die Oxy-asparaginsäure als Antagonisten³⁾ zur Asparaginsäure. Die 3-Sulfo-milchsäure und die Cysteinsäure wirken beide wachstumshemmend⁴⁾ auf den Tbc.-Bacillus.

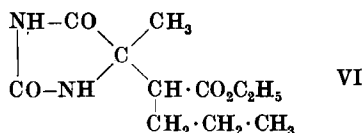
Auf Grund dieser Zusammenhänge erschien es uns von Interesse, die β -Amino-tricarballysäure darzustellen, die in ihrer Wirksamkeit der Citronensäure gegenübergestellt werden könnte.

G. Schroeter⁵⁾ hat um die Jahrhundertwende vergeblich versucht, diese Aminosäure nach Strecker zu gewinnen. Wir haben die verschiedensten Methoden geprüft und konnten die Aminosäure V schließlich durch alkalische Verseifung der Ester der Hydantoin-diessigsäure-(5.5) (I) unter Druck und hohen Temperaturen darstellen.



Durch abgestuft mildere Reaktionsbedingungen gelingt es, auch die Zwischenstufen zu erhalten. In der Kälte geht die Verseifung nur bis zur Hydantoin-diessigsäure-(5.5) (II), während in der Siedehitze die β -Ureido-tricarballysäure (III) entsteht. Erhitzt man aber länger als 1½ bis 3 Stdn. – je nach Konzentration der Lauge – so geht die Verseifung weiter, und man erhält wachsende Anteile an β -Amino-tricarballysäure (V), nach 48 Stdn. allerdings erst zu 20 %. Man ist daher gezwungen, die Reaktion bei höheren Temperaturen, also im Einschlußrohr, durchzuführen, um gute Ausbeuten zu erzielen.

Die zur Darstellung von I dienenden Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-ester (I) wurden mit Hilfe der Bucherer-Synthese⁶⁾ – Umsetzung einer Oxoverbindung mit Ammoniumcarbonat und Kaliumcyanid – erhalten. Den Ringschluß



zum Hydantoin-Derivat studierten wir zunächst am Beispiel des α -Propyl-acetessigsäure-äthylesters und erhielten daraus den 5-Methyl-hydantoin-propyl-essigsäure-(5)-äthylester (VI) (5-Methyl-5-[α -carbäthoxy-*n*-butyl]-hydantoin).

²⁾ M. Soodak u. L. R. Cerecedo, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1988 [1944]; F. Bergel u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] **1937**, 1504; M. Soodak u. L. R. Cerecedo, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3566 [1949]; L. R. Cerecedo, A. J. Eusebi u. M. Soodak, Chem. Ber. **85**, 892 [1952].

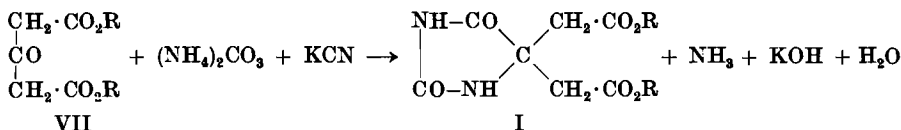
³⁾ W. Shive u. J. Macow, J. biol. Chemistry **162**, 451 [1946].

⁴⁾ E. Perdigon u. Mitarbb., Ann. Inst. Pasteur **72**, 572 [1946].

⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 3181 [1905].

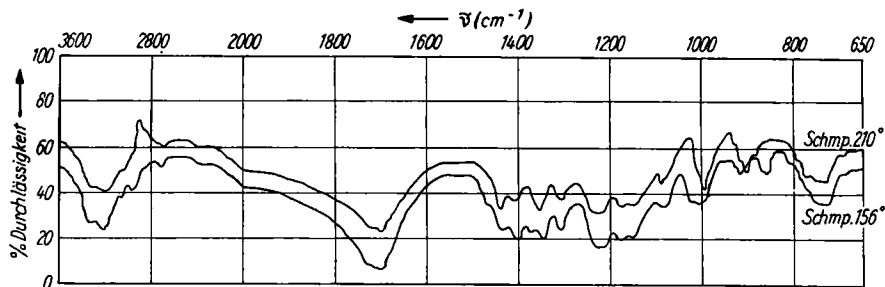
⁶⁾ H. T. Bucherer u. V. A. Lieb, J. prakt. Chem. **141**, 26 [1934].

Die entsprechende Reaktion mit Acetondicarbonsäure-estern (VII) ergab die erwarteten Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-ester (I).



Die freie Acetondicarbonsäure eignet sich nicht zur Synthese, da sie als β -Ketosäure bei dieser Reaktion zum großen Teil in Aceton und Kohlendioxyd zerfällt, wie das gebildete 5.5-Dimethyl-hydantoin beweist, während die Aceton-diessigsäure, eine γ -Ketosäure, erwartungsgemäß in guter Ausbeute zur Hydantoin-dipropionsäure-(5.5) umgesetzt werden kann.

Will man die Hydantoin-diessigsäure-(5.5) (II) gewinnen, so verseift man zweckmäßig deren Ester, und zwar sauer, da bei der alkalischen Verseifung leicht Ringsprengung eintritt. Die Ester I kann man in üblicher Weise aus der Säure II zurückgewinnen. Bei der Veresterung mit Methanol gelangt man jedoch zu einem Dimethylester vom Schmp. 210° , während der durch die Bucherer-Synthese aus dem Acetondicarbonsäure-dimethylester erhaltene bei 156° schmilzt. Den höher schmelzenden Dimethylester kann man auch aus V durch Umsetzung mit Kaliumcyanat zu III und anschließende Einwirkung von Methanol und Chlorwasserstoff gewinnen. Die Infrarot-Spektren⁷⁾ (Abbild. 1) dieser beiden im Schmp. sich unterscheidenden Ester stimmen zwar im allgemeinen Verlauf überein, zeigen aber doch vor allem zwischen 850 und 1100 cm^{-1} sowie 1350 und 1450 cm^{-1} deutliche Unterschiede. Über die Art der Isomerie, die bisher nur bei den Dimethylestern gefunden wurde, können noch keine Aussagen gemacht werden.



Abbild. 1. IR-Spektren der beiden Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-dimethylester mit den Schmp. 156° und 210°

Der Diäthylester I diente auch zur Darstellung des Bis-amids und des Bis-hydrazids der Hydantoin-diessigsäure-(5.5).

Von den beschriebenen Hydantoin-Derivaten wurden die freie Säure II und ihr Diäthylester in einer vorläufigen Untersuchung auf sedative Wirkung an Mäusen geprüft. Die mittlere sedative Dosis von II liegt bei oraler Darreichung bei 380 mg/kg , die tödliche bei 2000 mg/kg ⁸⁾.

⁷⁾ Diese Aufnahmen erfolgten im Institut für Erdölforschung der Technischen Hochschule Hannover mit dem IR-Spektrograph Perkin-Elmer, Mod. 21, nach der Methode von U. Schiedt und H. Reinwein in KBr. Wir danken hierfür Hrn. Prof. Dr. Gg. R. Schultze bestens.

⁸⁾ Wir verdanken diese Ergebnisse den Nordmark-Werken, Uetersen, insbesondere den Herren Direktor Wolf und Dr. Stille.

Die β -Amino-tricarballysäure (V) bildet ein schwerlösliches Trikupfersalz. Als Monoamino-tricarbonsäure gibt sie kein Hydrochlorid. Die 0.1 molare wäßrige Lösung weist einen p_H -Wert von 3.0 auf. Mit Kaliumcyanat gelingt, wie schon erwähnt, die Rückgewinnung der β -Ureido-tricarballysäure (III), die dann weiter zu I kondensiert werden kann. Bei Behandlung der Aminosäure mit Alkohol und Chlorwasserstoff erhielten wir Di-ester. So wurden ein Dimethyl- und ein Diäthylester als Hydrochloride gewonnen.

Beschreibung der Versuche

1. 5-Methyl-hydantoin-propylessigsäure-(5)-äthylester (VI): 17.2 g (0.1 Mol) α -Propyl-acetessigsäure-äthylester, 40.0 g Ammoniumcarbonat (0.35 Mol) und 7.2 g (0.11 Mol) Kaliumcyanid werden in 170 ccm 55-proz. Äthanol 6 Stdn. auf 58–62° gehalten, wobei sich die Lösung dunkelrot färbt und lebhaft Ammoniak entwickelt. Zur Zersetzung des überschüss. Ammoniumcarbonats erhitzt man dann etwa $\frac{1}{2}$ Stde. auf 80–90°, wobei ein großer Teil des Äthanol abdestilliert wird. Nach dem Einengen i. Vak. auf etwa 30 ccm wird mit Salzsäure neutralisiert. Aus der Lösung kristallisieren 9.9 g (40% d.Th.) des Esters. Schmp. 86° (Wasser); löslich in Wasser, Alkohol, Essigester und Aceton.

$C_{11}H_{18}O_4N_2$ (242.3) Ber. C 54.53 H 7.49 N 11.56 Gef. C 54.50 H 7.39 N 11.50

2. Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-diäthylester (entspr. I): a) 20.2 g (0.1 Mol) Acetondicarbonsäure-diäthylester werden analog 1. umgesetzt. Schmp. 143° (50-proz. Äthanol). Ausb. 14.2 g (52% d. Th.), löslich in Wasser und Alkohol.

$C_{11}H_{18}O_6N_2$ (272.3) Ber. C 48.52 H 5.92 N 10.29 Gef. C 48.50 H 6.00 N 10.49

b) Die nach H. R. Henze⁹⁾ modifizierte Bucherer-Synthese – 24stdg. Erhitzen im Rohr auf 110° mit Acetamid als Lösungsmittel – ergab eine geringere Ausbeute (30% d. Th.).

c) 1.17 g (0.005 Mol) β -Ureido-tricarballysäure (III) (s. 15.) erhitzt man mit absol. Äthanol, das mit Chlorwasserstoff gesättigt ist, 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden. Aus der abgekühlten Lösung fallen 1.05 g (77% d. Th.) des Esters aus. Schmp. 143°; der Misch-Schmp. mit dem nach 2.a) hergestellten Ester zeigte keine Depression. Gef. N 10.49.

3. Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-dimethylester vom Schmp. 156° (entspr. I): 17.4 g (0.1 Mol) Acetondicarbonsäure-dimethylester werden analog 1. umgesetzt. Schmp. 156° (50-proz. Methanol); löslich in Wasser und Alkohol. Ausb. 11.6 g (47% d. Th.).

$C_9H_{12}O_6N_2$ (244.2) Ber. C 44.26 H 4.95 N 11.47 Gef. C 44.55 H 5.19 N 11.57

4. Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-dimethylester vom Schmp. 210° (entspr. I)

a) 2.16 g (0.01 Mol) Hydantoin-diessigsäure-(5.5) verestert man mit absol. Methanol und trockenem Chlorwasserstoff analog 2.c). Schmp. 210° (50-proz. Methanol); löslich in Wasser und Alkohol. Ausb. 2.1 g (86% d. Th.).

$C_9H_{12}O_6N_2$ (244.2) Gef. C 44.52 H 5.00 N 11.44

b) 1.17 g (0.005 Mol) β -Ureido-tricarballysäure werden analog 2.c) mit absol. Methanol und trockenem Chlorwasserstoff behandelt. Ausb. 0.9 g (74% d. Th.).

c) 0.95 g (0.005 Mol) β -Amino-tricarballysäure (V) (s. 16.) erhitzt man mit 0.51 g (0.00625 Mol) Kaliumcyanat in wäßr. Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß zum Sieden. Um die entstandene Ureidosäure in das entsprechende Hydantoin-Derivat überzuführen, wird die Lösung wie unter 4.b) behandelt. Ausb. 0.6 g (53% d. Th.).

5. Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-diisopropylester (entspr. I): Aus 23.0 g (0.1 Mol) Acetondicarbonsäure-diisopropylester (s. 8.) analog 1.; Schmp. 200 bis 201° (50-proz. Äthanol). Ausb. 14.5 g (48% d. Th.).

$C_{13}H_{20}O_6N_2$ (300.3) Ber. N 9.33 Gef. N 9.58

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. 76, 4152 [1954].

6. Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-di-*n*-butylester (entspr. I): Aus 25.8 g (0.1 Mol) Acetondicarbonensäure-di-*n*-butylester (s. 9.) analog 1.; farbloses Öl (aus 50-proz. Äthanol umgefällt). Ausb. 8.8 g (27% d. Th.).

$C_{15}H_{24}O_6N_2$ (328.4) Ber. N 8.53 Gef. N 8.66

7. Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-di-*sek.*-butylester (entspr. I): Aus 25.8 g (0.1 Mol) Acetondicarbonensäure-di-*sek.*-butylester (s. 10.) analog 1.; Schmp. 131–132° (50-proz. Äthanol). Ausb. 17.6 g (54% d. Th.).

$C_{15}H_{24}O_6N_2$ (328.4) Ber. N 8.53 Gef. N 8.71

8. Acetondicarbonensäure-diisopropylester (entspr. VII): 43.8 g (0.3 Mol) Acetondicarbonensäure werden in 500 ccm absol. Isopropanol, das mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt ist, 3 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann neutralisiert man mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schüttelt dreimal mit Benzol aus. Nach dem Abdampfen des Benzols und überschüss. Alkohols wird der Ester rektifiziert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{1.0} 101–102.5°; Ausb. 28.9 g (42% d. Th.).

9. Acetondicarbonensäure-di-*n*-butylester (entspr. VII): Aus 43.8 g (0.3 Mol) Acetondicarbonensäure und *n*-Butanol analog 8.; farblose Flüssigkeit, Sdp._{1.0} 138–139°. Ausb. 33.5 g (43% d. Th.).

10. Acetondicarbonensäure-di-*sek.*-butylester (entspr. VII): Aus 43.8 g (0.3 Mol) Acetondicarbonensäure und *sek.*-Butanol analog 8.; farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.9} 117–118°. Ausb. 35.1 g (45% d. Th.).

11. Hydantoin-dipropionsäure-(5.5): 1.74 g (0.01 Mol) Aceton-diessigsäure werden analog 1. mit 5.1 g (0.045 Mol) Ammoniumcarbonat und 0.72 g (0.011 Mol) Kaliumcyanid umgesetzt. Schmp. 171° (50-proz. Äthanol). Ausb. 1.2 g (49% d. Th.).

$C_9H_{12}O_6N_2$ (244.2) Ber. C 44.26 H 4.95 N 11.47 Gef. C 44.00 H 4.72 N 11.53

12. Hydantoin-diessigsäure-(5.5) (II): a) 13.6 g (0.05 Mol) Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-diäthylester erhitzt man mit 100 ccm 20-proz. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden, dampft die Lösung i. Vak. zur Trockne und kristallisiert den Rückstand aus Tetrahydrofuran um. Schmp. 190–192°, leicht löslich in Wasser und Alkohol. Ausb. 9.7 g (90% d. Th.).

$C_7H_8O_6N_2$ (216.2) Ber. C 38.89 H 3.73 N 12.96 Gef. C 38.57 H 3.83 N 13.15

b) 1.36 g (0.005 Mol) Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-diäthylester werden 7 Tage mit 500 ccm bei 20° gesättigter Bariumhydroxyd-Lösung bei Zimmertemperatur stehengelassen. Beim Aufarbeiten gewinnt man 0.8 g (74% d. Th.) der Hydantoin-diessigsäure-(5.5). Gef. N 12.97.

c) 14.6 g (0.1 Mol) Acetondicarbonensäure werden analog 11. umgesetzt. Extrahiert man das erhaltene Produkt mit Äther, so bleiben 2.8 g Hydantoin-diessigsäure-(5.5) (13% d. Th.) zurück. Aus dem Ätherextrakt gewinnt man 4.8 g 5.5-Dimethyl-hydantoin; Schmp. 173° (Lit.¹⁰) 174°, Misch-Schmp. keine Depression.

13. Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-diamid: 0.5 g (0.0018 Mol) Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-diäthylester werden bei Zimmertemperatur 5 Tage in 30 ccm 40-proz. wäßriger Ammoniaklösung stehengelassen. Dann wird i. Vak. bis auf 5 ccm eingengt. Es fallen 0.27 g (65% d. Th.) des Amids aus. Schmp. 248° (Zers.) (Wasser).

$C_7H_{10}O_4N_4$ (214.2) Ber. N 26.16 Gef. N 26.01

14. Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-dihydrazid: 1.35 g (0.005 Mol) Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-diäthylester erhitzt man mit 1.0 g (0.02 Mol) Hydrazinhydrat in alkohol. Lösung 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden, dampft die Lösung i. Vak. zur Trockne und kristallisiert den Rückstand aus 50-proz. Äthanol um. Schmp. 153 bis 154°; Ausb. 9.6 g (78% d. Th.).

$C_7H_{12}O_4N_6$ (244.2) Ber. N 34.42 Gef. N 34.41

¹⁰⁾ G. Ciamician u. P. Silber, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1671 [1905].

15. β -Ureido-tricarballylsäure (III): a) 2.72 g (0.01 Mol) Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-diäthylester werden in einer gesättigten Lösung von 7.8 g (0.025 Mol) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (40-proz. Überschuß) solange unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, bis sich – nach ca. $1\frac{1}{2}$ Stdn. – die Lösung unter Bildung von Bariumcarbonat zu trüben und Ammoniak zu entweichen beginnt (bei 5-proz. Überschuß an Bariumhydroxyd beginnt die CO_2 - und NH_3 -Abspaltung erst nach 3 Stdn.). Das Barium wird nach der üblichen Methode durch Schwefelsäure entfernt. Sehr gut eignet sich dazu auch ein Carboxyl-Kationen-Austauscher. Wir benutzten das Lewatit CNS¹¹). Den Austauscher muß man abschließend mehrmals mit Wasser nachspülen, um Säureverluste zu vermeiden. Beim Eindampfen i. Vak. fallen Kristalle vom Schmp. 267° (Zers.) aus. Ausb. 1.6 g (68% d. Th.), aus 80-proz. Äthanol umkristallisiert.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_7\text{N}_2$ (234.2) Ber. N 11.96 Gef. N 12.02

b) Bei Benutzung von Natriumhydroxyd entfernt man das Natrium mit konz. Salzsäure. Zum Neutralisieren der Lösung eignen sich Anilin, Pyridin oder Dicyclohexylamin. Dabei fallen 1.5 g (64% d. Th.) der Ureidosäure aus.

16. β -Amino-tricarballylsäure (V): 0.01 Mol Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-ester werden mit 11.0 g (0.035 Mol) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (67-proz. Überschuß) bzw. 2 g NaOH (0.05 Mol) und ca. 50 ccm Wasser im Einschlußrohr 4–9 Stdn. auf 150 – 200° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog 15.; lange, feine Kristalle vom Schmp. 227 – 229° (Zers.), bei rascher Erhitzung schon um 200° (80-proz. Äthanol). Ausb. s. Tafel.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_6\text{N}$ (191.1) Ber. C 37.70 H 4.75 N 7.33 Gef. C 38.00 H 4.48 N 7.30

| Ausgangs- produkt Ester I | Menge (g) | Verseifungs- mittel | Reaktions- temp. ($^\circ\text{C}$) | Reaktions- zeit (Stdn.) | Ausbeuten an Aminosäure | | |
|---------------------------------|--------------|--|---|-------------------------------|-------------------------|------------|-------------|
| | | | | | g | % d. Th.*) | % d. Th.**) |
| Dimethyl- .. | 2.44 | $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ | 180 | 6 | 1.50 | 78 | 37 |
| Diäthyl- | 2.72 | „ | 150 | 9 | 1.30 | 68 | 35 |
| „ | 2.72 | „ | 180 | 6 | 1.45 | 76 | 40 |
| „ | 2.72 | „ | 200 | 4 | 1.40 | 73 | 38 |
| „ | 2.72 | NaOH | 180 | 6 | 1.20 | 63 | 33 |
| Diisopropyl- | 3.00 | $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ | 180 | 6 | 1.15 | 60 | 29 |
| Di-n-butyl- . | 3.28 | „ | 180 | 6 | 1.03 | 54 | 14 |
| Di-sek.-butyl- | 3.28 | „ | 180 | 6 | 1.10 | 57 | 31 |

*) bezogen auf den betr. Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-ester.

**) bezogen auf den betr. Acetondicarbonsäureester.

Arbeitet man bei Atmosphärendruck, so ist selbst nach 48 stdg. Erhitzen unter Rückfluß die Verseifung zur Aminosäure unvollständig. Man erhält aus 13.6 g (0.05 Mol) Hydantoin-diessigsäure-(5.5)-diäthylester nur 1.9 g β -Amino-tricarballylsäure (20% d. Th.), ber. nach den gewonnenen 2.8 g Cu-Salz.

17. Trikupfersalz der β -Amino-tricarballylsäure: Zu einer wäßrigen Lösung von 1.9 g (0.01 Mol) β -Amino-tricarballylsäure wird in der Wärme eine wäßrige Kupfersetat-Lösung getropft, bis die Fällung des blauen, voluminösen Trikupfersalzes vollständig ist. Da das Salz in den üblichen Lösungsmitteln unlöslich ist, wird es zur Reinigung mehrmals mit Wasser und Äthanol in der Wärme gewaschen.

$\text{Cu}_{1.5}\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_6\text{N}$ (284.5) Ber. Cu 33.50 C 25.26 H 2.11 N 4.91

Gef. Cu 33.25 C 24.99 H 2.42 N 4.88

¹¹⁾ Dieses hatten uns freundlicherweise die Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, zur Verfügung gestellt.

18. β -Amino-tricarballylsäure-dimethylester-hydrochlorid: 0.95 g (0.005 Mol) β -Amino-tricarballylsäure werden mit HCl-gesätt. Methanol verestert; die Lösung wird bis auf 5 ccm i. Vak. eingengt und bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt. Über Nacht kristallisieren lange Nadeln vom Schmp. 155–157° aus. Ausb. 0.6 g (44% d.Th.).

$C_8H_{13}O_6N \cdot HCl$ (225.5) Ber. C 37.62 H 5.48 N 5.48 Gef. C 37.76 H 5.76 N 5.48

19. β -Amino-tricarballylsäure-diäthylester-hydrochlorid: 1.90 g (0.01 Mol) β -Amino-tricarballylsäure werden analog 18. mit Äthanol und Chlorwasserstoff behandelt. Schmp. 162–164°. Ausb. 1.65 g (58% d.Th.).

$C_{10}H_{17}O_6N \cdot HCl$ (283.5) Ber. C 42.30 H 6.34 N 4.93 Cl 12.52

Gef. C 42.20 H 6.16 N 4.96 Cl 12.81

189. Alfred Dornow und Ernst Fleischmann: Über die Darstellung der Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover]

(Eingegangen am 16. Mai 1955)

Nach einem Rückblick auf die bisherigen Synthesen wird über eine neue Darstellung dieser Ketosäure berichtet. Durch thermische Zersetzung der Cyanhydrine von Cyclohexanon-Mannich-Basen wird zunächst das Cyclohexanon-(2)-acetonitril-(1) erhalten, das leicht zur Säure verseift werden kann.

Die Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) wurde bisher auf folgenden Wegen dargestellt:

1. Die nach anderen Verfahren gewonnene Cyclohexanol-(2)-essigsäure-(1) wird mit alkalischer Natriumhypobromit- bzw. Kaliumpermanganat-Lösung oder mit Chromtrioxyd zur Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) oxydiert¹⁾.

2. Die Natriumverbindung des Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-esters-(1) wird mit Halogen-essigsäure-estern umgesetzt und entstandener Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-ester-(1)-essigester-(1) zur Cyclohexanon-essigsäure verseift. Ausbeute-Angaben findet man nur für einzelne Stufen²⁾. Nach eigenen Versuchen dürfte die auf Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-ester-(1) bezogene Ausbeute 28% nicht überschreiten.

3. 2-Chlor-cyclohexanon wird mit Natriummalonat umgesetzt. Der Cyclohexanon-(2)-malonester-(1) wird verseift und aus der freien Säure mit Acetanhydrid unter Decarboxylierung das ungesättigte Lacton erhalten, das beim Erwärmen mit Natriummethylat die Cyclohexanon-essigsäure³⁾ liefert.

4. Bei einer 1954 aufgefundenen Synthese wird das Pyrrolidin-enamin des Cyclohexanons mit Brom-essigester umgesetzt. Nach der Hydrolyse des gebildeten Salzes erhält man den Ester der Cyclohexanon-essigsäure. Die Autoren schreiben von einer guten Ausbeute; doch wird die experimentelle Durchführung der einzelnen Stufen nicht mitgeteilt⁴⁾.

¹⁾ S. Coffey, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 42, 387 [1923]. Dtsch. Reichs-Pat. 590238; C. 1934 II, 1162. M. Mousseron u. M. Canet, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 232, 637 [1951]; J. A. McRae u. Mitarbb., Canad. J. Res., Sect. B 21, [1943]; M. S. Newman u. C. A. Vander Werf, J. Amer. chem. Soc. 67, 233 [1945].

²⁾ C. Chuang u. C. Ma, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 870 [1935]; N. Chatterjee, J. Indian chem. Soc. 12, 591 [1935]; R. Ghosh, ebenda 12, 601 [1935]; E. Charlesworth, J. McRae u. H. MacFaubane, Canad. J. Res., Sect. B 21, 37 [1943]; F. Kuehl, jun., R. Linstead u. B. Orkin, J. chem. Soc. [London] 1950, 2213.

³⁾ W. Cocker u. S. Hornsby, J. chem. Soc. [London] 1947, 1157.

⁴⁾ G. Storck, R. Terrell u. J. Szmuszkowicz, J. Amer. chem. Soc. 76, 2029 [1954].