

Wasser gelöst und an 0.5 g Palladiummohr mit Wasserstoff katalytisch hydriert. Nach Einengen der vom Katalysator abfiltrierten Lösung bei 30° i. Vak. hinterließ ein brauner glasiger Rückstand, aus dem sich beim Behandeln mit 3 ccm Alkohol feine Kristalle abschieden. Diese wurden nach Abfiltrieren in 50 ccm Alkohol in der Wärme gelöst, die Lösung wurde mit 30 ccm Eisessig versetzt und der Alkohol bei Zimmertemperatur i. Vak. vertrieben. Aus dem Eisessig schieden sich nach dreimaliger Wiederholung der Operation weiße feine Kristalle aus, die sich bei 217° unter Gasentwicklung zersetzen.

$C_7H_8O_6NP$ (233.1) Ber. C 36.06 H 3.46 N 6.01 P 13.29
Gef. C 36.26 H 3.46 N 5.81 P 13.04

R_F -Wert 0.3 (in Partridge-Gemisch, Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:5).

277. Heinrich Hellmann und Edith Folz: Über den Mechanismus der Reaktionen von quartären Ammoniumsalzen mit Alkalicyanid¹⁾

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen]
(Eingegangen am 20. September 1955)

Bei der Synthese von Asparaginsäure nach R. O. Atkinson entsteht als Produkt der Umsetzung des Jodmethylates von Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester nicht Cyanmethyl-acetamino-malonester sondern β -Cyan- α -acetamino-propionsäureester. Die Bildung des β -Cyan- α -acetamino-propionsäureesters ist durch die Michael-Addition des Cyanids an Acetamino-acrylester, welcher aus dem quartären Salz durch Decarbäthoxylierung und Abspaltung von Trimethylamin intermediär hervorgeht, zwanglos zu erklären. Die Bedeutung dieses Befundes für die Interpretation der Mechanismen von Alkylierungen mit quartären Ammoniumsalzen wird erläutert.

Zahlreiche tertiäre Amine, die durch Mannich-Kondensation von nucleophilen Substanzen mit Formaldehyd und sekundären Aminen leicht zugänglich sind, können als freie tertiäre Basen oder als quartäre Ammoniumsalze auf H-acide Verbindungen alkylierend wirken. Die Mechanismen dieser Alkylierungsreaktionen sind in neuerer Zeit weitgehend aufgeklärt worden²⁾, so daß man heute in der Lage ist, mit großer Sicherheit voraussagen zu können, ob eine Mannich-Base oder ihr quartäres Salz prinzipiell zur Alkylierung fähig ist oder nicht. Die wesentlichen Erkenntnisse über den Verlauf der genannten Reaktionen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Tertiäre Mannich-Basen können nur dann direkt alkylierend wirken, wenn sie am C-Atom in β -Stellung zum Amin-Stickstoff noch mindestens ein reaktionsfähiges H-Atom tragen. Sie spalten sekundäres Amin ab unter Ausbildung eines ungesättigten Systems, welches dann die zu alkylierende Substanz nach Art einer Michael-Addition addiert. Tertiäre Basen, denen dieser Eliminierungs-Additions-Mechanismus versperrt ist, weil sie keine additionsfähige Doppelbindung ausbilden können, besitzen keine alkylierende Fähigkeit. Von dieser Regel scheint es eine ganze Reihe von Ausnahmen zu geben. Hierbei handelt es sich jedoch tatsächlich um scheinbare Ausnahmen, deren Mechanismen einwandfrei aufgeklärt werden konnten: So können tertiäre Mannich-

¹⁾ X. Mitteil. der Reihe: Synthesen mit tertiären Mannich-Basen; vergl. IX. Mitteil.: H. Hellmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 87, 940 [1954].

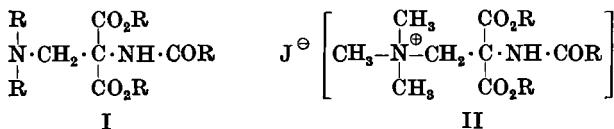
²⁾ Zusammenfassende Darstellungen: H. Hellmann, Angew. Chem. 65, 473 [1953]; J. H. Brewster u. E. L. Eliel, Org. Reactions 7, 99 [1953].

Basen, welche nicht direkt alkylierend wirken, ihre Dialkylaminomethyl-Gruppe durch Transaminomethylierung gegen ein Proton ihres Reaktionspartners austauschen, und wenn durch diesen Austauschprozeß eine neue Mannich-Base gebildet wird, welche die Voraussetzungen für den Eliminierungs-Additions-Mechanismus erfüllt, so kommt es anschließend zur Kondensation^{3,4,5)}; ist jedoch der durch Transaminomethylierung entstandenen Mannich-Base ebenfalls der Eliminierungs-Additions-Mechanismus versperrt, so kommt das Reaktionsgeschehen zum Stillstand und die Kondensation bleibt aus⁶⁾. Andere scheinbare Ausnahmen können auftreten, wenn nichtdirektalkylierende tertiäre Mannich-Basen mit Carbonsäureestern zur Reaktion gebracht werden. Hierbei ist unter Umständen die Bildung von quartären Ammoniumsalzen der betreffenden Carbonsäuren möglich, und die quartären Ammonium-Ionen können nunmehr auf die Carbonsäure-Anionen alkylierend wirken^{7,8)}. Für diese Fälle gelten die im folgenden Absatz dargelegten Regeln für quartäre Ammoniumsalze.

Quartäre Ammonium-Ionen sind unter relativ milden Bedingungen gute Alkylierungsmittel, wenn die Herauslösung des zu übertragenden Alkylrestes aus ihrem Verband durch eine Resonanzstabilisierung dieses Alkylrestes als Carbenium-Ion begünstigt wird. Quartäre Benzyl⁹⁾, N-Methylskatyl¹⁰⁾, Phthalimidomethyl⁵⁾ und Antipyrinomethyl⁸⁾-Ammoniumsalze wirken glatt alkylierend, weil diese Gruppen mesomere Carbenium-Ionen zu bilden vermögen. Unter sehr drastischen Reaktionsbedingungen (hohe Temperatur, Schmelze) bedarf es anscheinend in gewissen Fällen nicht einer solchen Begünstigung der Reaktion durch die erwähnte Mesomerie.

Die tertiären Mannich-Basen von Acylamino-malonestern¹¹⁾ (I) erfüllen nicht die Voraussetzungen für den Eliminierungs-Additions-Mechanismus; sie können infolgedessen nicht direkt alkylierend wirken. Sie neigen aber zur Transaminomethylierung. So setzen sie sich beispielsweise mit Dioxindol⁸⁾, N-Methylindol⁴⁾ und Phthalimid⁵⁾ bis zu einem Gleichgewicht unter Bildung der Mannich-Basen dieser Verbindungen um. Wenn sie dagegen mit Indol oder Malonester zur Reaktion gebracht werden, so geht das Reaktionsgeschehen nach der Transaminomethylierung weiter, weil die neugebildeten tertiären Mannich-Basen des Indols und des Malonesters den freigewordenen Acylamino-malonester nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus alkylieren können³⁾; auf einer solchen Reaktionsfolge beruhen die von uns beschriebenen Synthesen des Tryptophans¹²⁾ und der Glutaminsäure¹³⁾. Die tertiären Mannich-Basen der Acylamino-malonester entsprechen also völlig den oben skizzierten Regeln für die Reaktionsweise aller anderen tertiären Mannich-Basen.

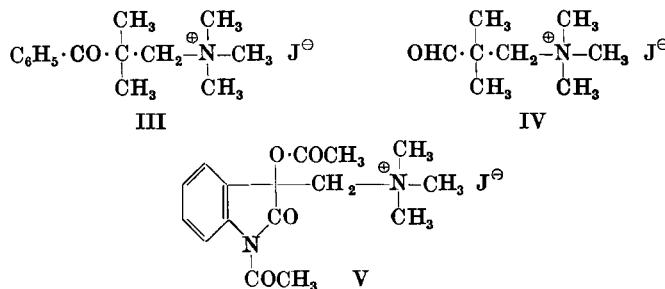
Die quartären Salze der Mannich-Basen von Acylamino-malonestern (II) sollten nach dem oben gesagten schlechte Alkylierungsmittel



- ³⁾ H. Hellmann, G. Hallmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 86, 1346 [1953].
- ⁴⁾ H. Hellmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 87, 940 [1954].
- ⁵⁾ H. Hellmann, I. Löschermann u. F. Lingens, Chem. Ber. 87, 1690 [1954].
- ⁶⁾ H. Hellmann u. E. Renz, Chem. Ber. 84, 901 [1951].
- ⁷⁾ H. R. Snyder, E. L. Eliel u. R. E. Carnahan, J. Amer. chem. Soc. 72, 2958 [1950].
- ⁸⁾ H. Hellmann u. O. Schumacher, unveröffentlicht.
- ⁹⁾ H. R. Snyder, C. W. Smith u. J. M. Stewart, J. Amer. chem. Soc. 66, 200 [1944].
- ¹⁰⁾ H. R. Snyder u. E. L. Eliel, J. Amer. chem. Soc. 70, 1857, 3855 [1948]; 71, 663 [1949].
- ¹¹⁾ A. Butenandt u. H. Hellmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 168 [1949].
- ¹²⁾ A. Butenandt, H. Hellmann u. E. Renz, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 175 [1949].
- ¹³⁾ H. Hellmann u. E. Brendle, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 287, 235 [1951].

sein, weil sie nicht imstande sind, ein resonanzstabilisiertes Carbenium-Ion zu bilden. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die Versuche, diese quartären Salze mit den Natrium-Verbindungen H-acider Substanzen zur Reaktion zu bringen, zu unbefriedigenden Ergebnissen führten¹⁴⁾. Um so mehr mußte der Befund von R. O. Atkinson¹⁵⁾ überraschen, daß diese quartären Salze lebhaft mit Alkalicyanid reagieren, unter Bildung eines Produktes, welches bei der Totalhydrolyse in guter Ausbeute Asparaginsäure liefert. Dieses Ergebnis erweckt den Anschein, als ob quartäre Ammoniumsalze unter gewissen Bedingungen und mit bestimmten Reaktionspartnern doch zur *C*-Alkylierung gebracht werden können, ohne daß die Reaktion durch eine Mesomerie des zu übertragenden Alkylrestes begünstigt wird. Solange keine Anhaltspunkte über den Reaktionsverlauf vorliegen, muß der Atkinson'sche Befund demnach die Allgemeingültigkeit der oben formulierten Gesetzmäßigkeiten in Zweifel ziehen und damit ihren Wert für die Praxis des Synthetikers einschränken. Aus diesem Grunde haben wir uns mit den Umsetzungen von quartären Ammoniumsalzen mit Alkalicyaniden und speziell mit dem Reaktionsverlauf der Asparaginsäure-Synthese von Atkinson näher befaßt.

Erwärmte man das Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-formamino-malonesters nach Atkinson mit Natriumcyanid in wäßriger Lösung auf dem Wasserbad, so setzt nach wenigen Sekunden eine stürmische Reaktion mit Entwicklung von Trimethylamin ein. Man könnte vermuten, daß diese Reaktion, obwohl nicht begünstigt durch Mesomerie eines Alkylrestes, so glatt vonstatten geht, weil der Reaktionspartner, das Cyanid-Anion, im Gegensatz zu den Carbenat-Anionen bei anderen *C*-Alkylierungen, vollständig als Ion vorgebildet in die Reaktion eingeht, und weil ferner das Lösungsmittel Wasser stark polar ist. Dann sollten aber grundsätzlich alle quartären Ammoniumsalze, gleichgültig ob sie mesomere Carbenium-Ionen bilden können



oder nicht, mit Alkalicyanid in wäßrigem Lösungsmittel reagieren. Das trifft nicht zu. R. H. Snyder und J. H. Brewster¹⁶⁾ haben festgestellt, daß das Jodmethylat des β -Dimethylamino-pivalophenons (III) nicht mit Alkalicyanid reagiert, und wir haben uns vergeblich bemüht, die Jodmethylate der Mannich-Basen von Isobutyraldehyd (IV) und von *O,N*-Diacetyl-dioxindol mit Kaliumcyanid in wäßrigem Medium zur Reaktion zu bringen; es wurde

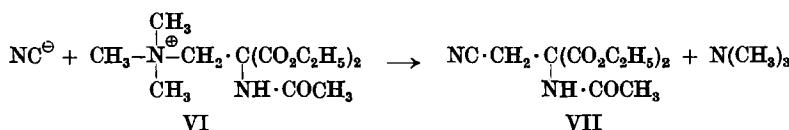
¹⁴⁾ H. Hellmann u. F. Lingens, unveröffentlicht.

¹⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 3317.

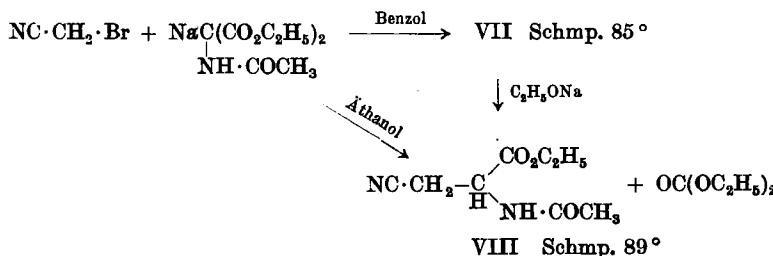
¹⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 1061 [1949].

keine Spur von Trimethylamin entwickelt. Das mangelnde Reaktionsvermögen der quartären Ammoniumsalze III–V ist verständlich; eine Substitution nach S_N1 ist nicht möglich, weil die Konstitution der Ammonium-Ionen keine Bildung von mesomeren Carbenium-Ionen zuläßt. Eine Substitution mit nucleophilem Angriff des Cyanid-Anions nach S_N2 ist sterisch gehindert; die Beispiele können zur Behinderung der substitutiven Verdrängung nach S_N2 bei Neopentylhlogeniden in Parallelle gesetzt werden. Die gleichen Argumente treffen jedoch auch auf das Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-formamino-malonesters (II) zu. Wenn es sich grundsätzlich anders verhält und sogar noch lebhafter reagiert als die quartären Salze der Mannich-Basen von *N*-Methylindol¹⁷) und Antipyrin¹⁸), welche mesomere Carbenium-Ionen bilden können, so muß der Atkinson schen Asparaginsäure-Synthese ein anderer Mechanismus zu Grunde liegen. Um Anhaltspunkte für den Reaktionsverlauf zu gewinnen, haben wir versucht, Zwischenprodukte der Synthese zu fassen; Atkinson selbst hat das aus der Umsetzung des Jodmethylats (II) mit Natriumcyanid erhaltene dunkelrote Öl ohne weitere Reinigung und Charakterisierung unmittelbar mit Salzsäure zu Asparaginsäure hydrolysiert.

Als erstes Zwischenprodukt bei der Umsetzung des Jodmethylates von Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester (VI) mit Natriumcyanid wurde der Cyanmethyl-acetamino-malonester (VII) erwartet; es war auch damit zu rechnen, daß die Nitril-Gruppe in dem wäßrig-alkalischen Medium zum Amid verseift würde, zumal bei anderen gleichartigen Cyanid-Alkylierungen die Amide an Stelle der Nitrile gefaßt wurden.



Nachdem es nicht gelungen war, aus der nach ATKINSONS Originalvorschrift erhaltenen braunen Schmiede ein kristallisiertes Produkt zu isolieren, wurde der als erstes Reaktionsprodukt vermutete Cyanmethyl-acetamino-malonester (VII) durch Umsetzung von Bromacetonitril mit Natrium-acetamino-malonester nach dem Prinzip der Sörensen'schen Aminosäure-Synthesen dargestellt, um seine Eigenschaften kennen zu lernen.



¹⁷⁾ H. R. Snyder u. E. L. Eliel, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1857 [1948].

¹⁸⁾ H. Hellmann u. O. Schumacher, unveröffentlicht.

Der bei 85° schmelzende Ester (VII) wird in 75-proz. Ausbeute erhalten, wenn man Natrium-acetamino-malonester und Bromacetonitril in absol. Benzol 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad röhrt. Führt man die Synthese in absol. Äthanol durch, so erhält man das decarbäthoxylierte Produkt VIII mit einem Schmp. von 89° in 52-proz. Ausbeute. Kühlt man bei diesem zuletzt genannten Versuch die Vorlage, so läßt sich im Destillat Kohlensäure-diäthylester durch Geruch und Bariumcarbonat leicht nachweisen. Analoge Decarbäthoxylierungen sind bei Dialkylierung von Malonestern schon häufiger beobachtet worden¹⁹⁾; es handelt sich dabei um eine Umkehrung der Esterkondensation, in diesem Falle also um die Umkehr der Malonester-Synthese aus Essigester und Kohlensäureester²⁰⁾. Die Decarbäthoxylierung hat uns in diesem Falle dennoch überrascht, weil wir bei früheren Aminosäure-Synthesen nach dem Sörensen'schen Prinzip in alkoholischem Medium wohl hin und wieder Umesterungen, aber keine Decarbäthoxylierungen beobachtet haben²¹⁾. Der Cyanmethyl-acetamino-malonester (VII) kann durch kurzes Aufkochen in absol. Äthanol mit katalytischen Mengen von Natrium-alkoholat in 70-proz. Ausbeute in sehr reinen β -Cyan- α -acetamino-propionsäureester (VIII) und Kohlensäureester gespalten werden. Beide Ester (VII und VIII) gehen bei der Totalhydrolyse in Asparaginsäure über.

Um die Isolierung eines definierten Zwischenproduktes bei der Atkinson'schen Asparaginsäure-Synthese zu erleichtern, wurde das Lösungsmittel variiert. Die Ansätze in Dimethylformamid, absol. Äthanol und Methanol führten zu keinem befriedigenden Ergebnis, vermutlich weil beide Salze in den angeführten Lösungsmitteln schwer löslich sind. Trotz 20 stdg. Versuchsdauer wurde praktisch kein Amin entwickelt. Dagegen erwies sich 90-proz. Äthanol als günstig, in welchem sich die Reaktionspartner bei Siedehitze gerade eben lösen. Schon bei schwachem Erwärmen ist starker Amin-Geruch wahrnehmbar, und innerhalb von 45 Min. sind 60 % der theoret. Menge an Trimethylamin als Pikrat nachweisbar. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittelgemisches i. Vak. wurde der feste Rückstand mit Benzol ausgezogen. Aus der benzolischen Lösung konnte durch Anspritzen mit Hexan eine nadelförmig kristallisierende Substanz erhalten werden, welche in analysenreinem Zustand bei 89° schmilzt. Sie erwies sich als identisch mit dem β -Cyan- α -acetamino-propionsäureester (VIII), dessen Synthese oben beschrieben wurde. Sie gibt mit diesem Ester keine Schmp.-Depression, dagegen mit Cyanmethyl-acetamino-malonester (VII), und beide Verbindungen zeigen übereinstimmende IR-Spektren.

Angesichts der Bedingungen bei der Durchführung der Versuche und bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes ist anzunehmen, daß der erste Schritt der Atkinson'schen Asparaginsäure-Synthese eine rückläufige Esterkondensation darstellt. Es bleibe dahingestellt, ob bei der C-C-Spaltung im alkoholisch-wässrigen alkalischen Milieu der Kohlensäure-halbester direkt abge-

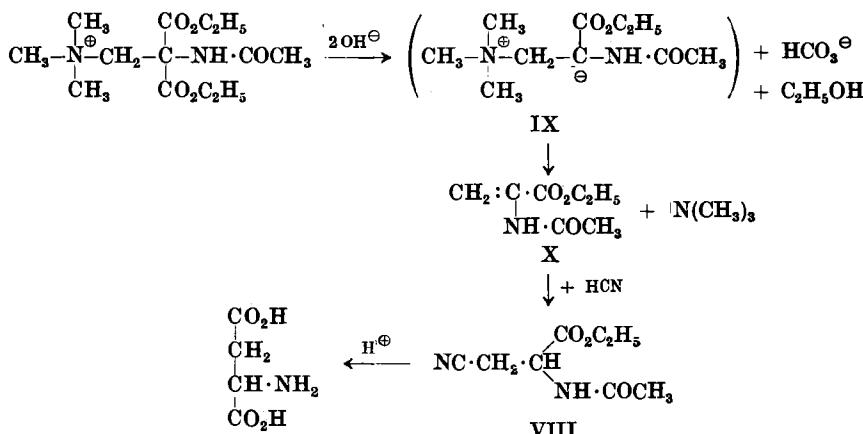
¹⁹⁾ A. C. Cope u. S. M. McElvain, J. Amer. chem. Soc. **54**, 4319 [1932].

²⁰⁾ H. Lux, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 1824 [1929].

²¹⁾ H. Hellmann u. F. Lingens, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **297**, 283 [1954].

spalten wird, ob vorher Verseifung und Abspaltung von Carbonat-Ion oder ob beides nebeneinander eintritt. Für den Mechanismus ist das belanglos. Mit der Annahme, daß die C-C-Spaltung den ersten Reaktionsschritt darstellt, läßt sich der Mechanismus zwanglos in die theoretischen Vorstellungen eingliedern:

Der nach der Decarbäthoxylierung verbleibende Molekülrest (IX) entspricht dem Produkt des ersten Reaktionsschrittes beim normalen Hofmannschen Aminabbau. Er stellt ein Zwitterion dar. Man darf annehmen, daß die Eliminierung des Trimethylamins aus der Carbeniatform im Zuge der kationischen Ablösung der Estergruppe heraus erfolgt. Die Amin-Abspaltung führt zum Acetamino-acrylester (X). Dieser im Reaktionsknäuel entstehende ungesättigte Ester kann nach Art der Michael-Addition mit

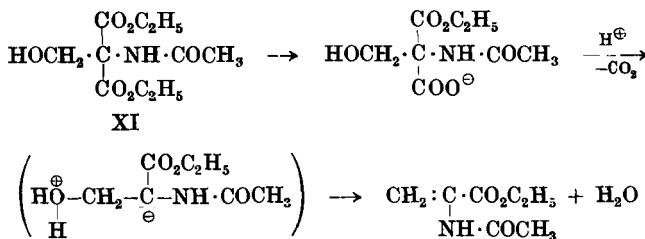


in der Lösung vorhandenen nucleophilen Stoffen reagieren. Prinzipiell kann sowohl H_2O als auch CN^- addiert werden. Den Vorrang hat das mit dem größeren nucleophilen Potential ausgestattete Cyanid. Diese Tatsache wird durch das Papierchromatogramm des hydrolysierten Reaktionsproduktes bewiesen, in welchem neben der stark vertretenen Asparaginsäure nur andeutungsweise Serin zu erkennen ist. Die Überlegungen werden gestützt durch den Befund, daß Acetamino-acrylester unter den Bedingungen der Synthese vorzugsweise Cyanid und nur sehr wenig Wasser addiert. Der Beweis wurde am Hydrolysat papierchromatographisch erbracht. Die Deutung der Chromatogramms ließ keinen Zweifel zu.

Im Zusammenhang mit der hier gegebenen Deutung des Reaktionsverlaufs bei der Umsetzung von Cyanid mit dem Jodmethylest von Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester ist die Deutung von J. A. King²²⁾ für die saure Hydrolyse des Methylol-acetamino-malonesters (XI) von Interesse. Bei dieser Hydrolyse wurden nur CO_2 , Essigsäure und Ammoniumchlorid gefaßt. King erklärt diese Tatsache mit einer Bildung von Acetamino-acrylester (X), welcher mit starken Säuren in die genannten Produkte zerfällt.

²²⁾ J. Amer. chem. Soc. 69, 2738 [1947].

Die Bildung des Acrylesters aus der Methylol-Verbindung entspricht in ihren einzelnen Reaktionsschritten völlig derjenigen aus dem Jodmethylest des Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester; statt des Ammonium-Ions tritt hier ein Oxonium-Ion auf.



Abschließend sei das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zusammengefaßt in der Feststellung, daß die *C*-Alkylierung von Cyanid durch das Jodmethylest von Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester auf dem Wege einer Michael-Addition des Cyanids an den intermediär entstehenden Acetamino-acrylester erfolgt. Die quartären Salze der Mannich-Basen von Acylamino-malonestern wirken also nicht unmittelbar alkylierend, offenbar weil sie den zu übertragenden Alkylrest nicht als mesomeres Carbenium-Ion zu stabilisieren vermögen. Die experimentellen Befunde stehen im Einklang mit den eingangs erläuterten Gesetzmäßigkeiten.

Hrn. Prof. Dr. A. Butenandt danken wir herzlich für die Unterstützung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Auf eine Wiedergabe der ergebnislos verlaufenen Versuche zur Umsetzung der Jodmethylate der Mannich-Basen von Isobutyraldehyd und *O,N*-Diacetyl-dioxindol mit Kaliumcyanid wird hier verzichtet.

Cyanmethyl-acetamino-malonester (VII): 0.23 g (0.01 Mol) Natrium werden in 20 ccm Äthanol gelöst und mit 2.2 g (0.012 Mol) Acetamino-malonester versetzt. Der Alkohol wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand zweimal mit je 20 ccm Benzol versetzt und wieder zur Trockne gedampft. Der so erhaltene Natrium-acetamino-malonester wird 3 Stdn. bei 15 Torr auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und dann in 25 ccm absol. Benzol in einem Dreihalskolben, der einen Kühler, einen Rührer und einen Tropftrichter trägt, aufgeschlämmt. Unter Rühren tropft man 1 ccm Bromacetonitril zu. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad gerüht. Schon nach kurzer Zeit fällt Natriumbromid aus. Man filtriert vom Rückstand, dampft das Benzol bis auf ein Volumen von 5 ccm ab und gibt Petroläther zur Lösung. Beim kräftigen Anreiben fallen 1.8 g (75% d. Th.) Cyanmethyl-acetamino-malonester aus. Schmp. 85° (Isopropylalkohol).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_2$ (256.3) Ber. C 51.56 H 6.25 N 10.85 Gef. C 51.56 H 6.39 N 10.97

0.05 g des Nitrils wurden mit 4 ccm konz. Salzsäure 6 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Hydrolysat ergab bei der aufsteigenden Papierchromatographie mit wasser-gesättigtem Kollidin-Lutidin oder wassergesättigtem Phenol nur einen diskreten Fleck, welcher nach Entwicklung mit Ninhydrin die gleiche Farbe und die gleichen R_F -Werte zeigte wie die zum Vergleich mitgelaufene Asparaginsäure.

β -Cyan- α -acetamino-propionsäureester (VIII)

a) durch Umsetzung von Bromacetonitril mit Natrium-acetamino-malonester: Zu einer Lösung von 0.46 g (0.02 Mol) Natrium in 5 ccm absol. Äthanol gibt man

4.34 g (0.02 Mol) Acetamino-malonester und dann 3 g (0.025 Mol) Bromacetoneitril. Das Gemisch wird $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein brauner Rückstand, aus dem das Nitril mit Benzol extrahiert wird. Engt man die benzolische Lösung bis auf ein Volumen von 5 ccm ein, so läßt sich das Nitril mit Hexan ausfällen. Schmp. 89°. Ausb. 1.9 g (52% d.Th.).

$C_8H_{12}O_3N_2$ (184.2) Ber. C 52.16 H 6.57 N 15.21 Gef. C 52.37 H 6.59 N 15.08

b) durch Malonesterspaltung des Cyanmethyl-acetamino-malonesters (VII): 2.56 g (0.01 Mol) Cyanmethyl-acetamino-malonester werden zu der Lösung einer Spur Natriums in 15 ccm absol. Äthanol gegeben. Die Lösung wird $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht. Nach Abdestillieren des Alkohols und des gebildeten Kohlensäureesters, welcher sich durch seinen charakteristischen Geruch zu erkennen gibt, wird der Rückstand 3 mal mit je 10 ccm Benzol extrahiert. Aus dem Benzolextrakt lassen sich 1.2 g β -Cyan- α -acetamino-propionsäureester vom Schmp. 89° isolieren. Der Kohlensäureester im Destillat wurde mit Barytwasser nachgewiesen.

c) durch Umsetzung des Jodmethylats von Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester (VI) mit Kaliumcyanid: 4.14 g (0.01 Mol) Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-acetamino-malonesters werden in 5 ccm Äthanol suspendiert und dann mit einer Lösung von 0.95 g (0.015 Mol) Kaliumcyanid in 0.5 ccm Wasser versetzt. Das Gemisch wird unter Durchleiten eines starken Stickstoffstroms unter Rückfluß gekocht. Die Entwicklung von Trimethylamin setzt sehr bald ein, und bereits nach 45 Min. können 60% des erwarteten Amins als Pikrat nachgewiesen werden. Nach 2 Stdn. wird vom Ungleisten abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Durch dreimalige Extraktion des Rückstandes mit je 7 ccm Benzol, Einengen der benzol. Lösung bis auf 5 ccm und Anspritzen mit Hexan kann das Nitril in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 89° erhalten werden. Ausb. 1.1 g (60% d. Th.).

$C_8H_{12}O_3N_2$ (184.2) Ber. C 52.16 H 6.57 O 26.06 N 15.21

Gef. C 52.32 H 6.60 O 26.08 N 15.20

Die drei auf verschiedene Weise (a-c) gewonnenen Produkte geben untereinander keine Schmp.-Depression. Die Papierchromatographie ihrer Hydrolysate führt zum gleichen Ergebnis wie beim Cyanmethyl-acetamino-malonester.

Umsetzung von α -Acetamino-acrylester mit Kaliumcyanid

0.014 g (0.0001 Mol) α -Acetamino-acrylester²³⁾ wurden mit 0.009 g (0.00015 Mol) Kaliumcyanid in 1 ccm Äthanol nach Zusatz von 1 Tropfen Wasser 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand 6 Stdn. mit 2 ccm konz. Salzsäure auf 100° erhitzt. Die Papierchromatographie des Hydrolysates erbrachte einen kräftigen Nachweis für Asparaginsäure, während Serin und Glykokoll nur andeutungswise zu erkennen waren, womit der Beweis für die erfolgte Michael-Addition des Cyanids an den Acetamino-acrylester erbracht ist.

²³⁾ E. Rothstein, J. chem. Soc. [London] 1949, 1972.