

KARL-DIETRICH GUNDERMANN, GERHARD HOLTmann,
HANS-JOACHIM ROSE und HELMUT SCHULZE

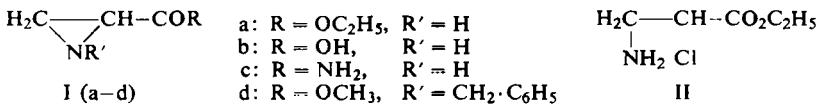
**Bildung, Ringspaltung und Isomerisierung
von Äthylenimin-carbonsäure-(2)-Derivaten**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.).
(Eingegangen am 29. März 1960)

*Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Fritz Micheel,
zum 60. Geburtstag gewidmet. K. D. Gundermann*

Die kinetische Untersuchung der HCl-Abspaltung aus α -Chlor- β -amino- und α -Amino- β -chlor-propionsäure in Gegenwart von Natronlauge zeigt, daß beide Äthylenimin-carbonsäure-(2) bilden. Entsprechend führt die bei p_{H} 6 durchgeführte Hydrolyse der beiden Isomeren zu einem Serin-Isoserin-Gemisch gleicher Zusammensetzung. Bei der Aufspaltung des Ringes der Äthylenimin-carbonsäure-(2) nimmt die Tendenz zur Bildung der β -substituierten α -Aminosäure mit wachsender Nucleophilie des ringspaltenden Agens ab. — *N*-Benzyl-äthylenimin-carbonsäure-(2)-nitril lagert sich thermisch in α -*N*-Benzylimino- und α -*N*-Benzalamino-propionitril um.

In einer früheren Mitteil.¹⁾ war die Darstellung von Äthylenimin-carbonsäure-(2)-äthylester (Ia) als des ersten am N-Atom unsubstituierten Derivates der Äthylenimin-carbonsäure-(2) (Ib) sowie die Bildung von DL-Serin als Hauptprodukt der Hydrolyse von α -Chlor- β -amino-propionsäure beschrieben worden, wobei man Ib als die Umlagerung der Aminogruppe vermittelnde Zwischenstufe annahm.



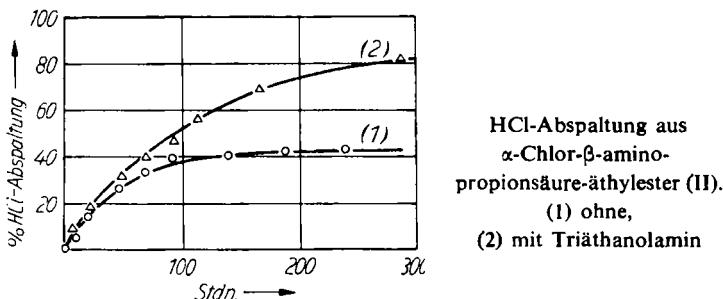
Die weiteren Untersuchungen befaßten sich zunächst mit der Bildung und Aufspaltung des Äthylenimin-Ringes in Verbindungen vom Typ I. Um die Ausbeute an Ia, die bei direkter Umsetzung des Hydrochlorids von II zu Ia¹⁾ nur mäßig ist, zu verbessern, wurde versucht, zuerst den freien Ester II in bekannter Weise²⁾ aus seinem Hydrochlorid darzustellen.

II erwies sich als auch bei normaler Temperatur sehr unbeständige Verbindung: in wenigen Minuten ging sie unter Selbsterwärmung und Abspaltung von Chlor-ion in ein dunkelgefäßtes Gemisch von Polymerisationsprodukten über; II konnte daher nicht analysenrein erhalten werden. Nahm man II jedoch sogleich in absol. Äthanol auf, so konnte die HCl-Abspaltung zu Ia quantitativ verfolgt werden (vgl. die Abbild.).

¹⁾ K.-D. GUNDERMANN und G. HOLTmann, Chem. Ber. 91, 160 [1958].

²⁾ E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 433 [1901].

Wie zu erwarten, kommt die HCl-Abspaltung ohne Zusatz eines säurebindenden Mittels zum Stillstand, wenn etwa die Hälfte des Cl-Gehaltes von II abgespalten ist, weil II selbst als Säureacceptor fungieren muß. In Gegenwart von Triäthanolamin z. B. verläuft die HCl-Abspaltung nahezu vollständig.



Der Ester Ia wurde durch Titration mit Natriumthiosulfat nach J. E. EARLEY u. a.³⁾ bestimmt; die Gehalte an Ia entsprachen dem Grad der HCl-Abspaltung aus II. Versuchte man, Ia aus äthanolischen Lösungen zu gewinnen, die durch Umsetzung des Hydrochlorids von II mit Triäthanolamin erhalten wurden, so gelang die Trennung von Ia und Äthanol auch mittels Kolonne nicht, jedoch konnten die durch Destillation erhaltenen alkoholischen Lösungen von Ia für präparative Zwecke, z. B. zur Darstellung des Amids Ic, Verwendung finden. So wurde die Ausbeute von Ia auf ca. 50% d. Th. gesteigert.

Durch Hydrolyse von Ia mit der berechneten Menge Lithiumhydroxyd wurde das Lithiumsalz und durch dessen Umsetzung mit Silbernitrat das krist. Silbersalz von Ib dargestellt. Beim vorsichtigen Versetzen der Lösung des Silbersalzes mit Salzsäure bis zum Äquivalenzpunkt konnte man Lösungen der freien Äthylenimin-carbonsäure-(2) gewinnen, jedoch gelang es nicht, sie hieraus kristallin zu isolieren, denn schon beim Einengen der Lösungen begann sich DL-Serin zu bilden. Versuchte man dagegen, Ib mittels Kationenaustauscher aus dem Lithiumsalz in Freiheit zu setzen, so fand ebenfalls Ringspaltung statt, die in diesem Falle hauptsächlich zum DL-Isoserin führte.

Die merklich größere Stabilität des Azetidin-Vierringes im Vergleich zum Aziridin-Dreiring zeigt sich u. a. am Verhalten der erstmalig von A. J. VIRTANEN und P. LINKO⁴⁾ sowie von L. FOWDEN⁵⁾ isolierten Azetidin-carbonsäure-(2), die von den genannten Autoren mittels Kationenaustauscher gewonnen wurde.

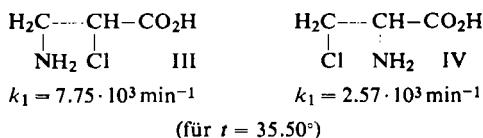
Wie beschrieben¹⁾, war bei der durch einfaches Erhitzen der freien α -Amino- β -chlor-propionsäure (IV) in wäßriger Lösung bewirkten Hydrolyse nur DL-Serin gefunden worden, während die ebenso durchgeführte Hydrolyse der isomeren α -Chlor- β -amino-propionsäure (III) ein Gemisch von DL-Isoserin und DL-Serin ca. 1:2 ergab. Die kinetische Verfolgung der Halogenwasserstoff-Abspaltung aus den Säuren III und IV zeigte nun, daß sich diese doch weitgehend gleich verhalten: in Gegenwart von

³⁾ J. E. EARLEY, CH. O'ROURKE, L. B. CLAPP, J. B. EDWARDS und B. C. LAWES, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3458 [1958].

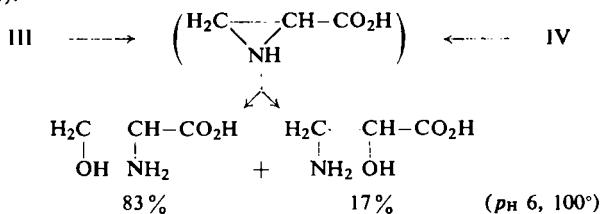
⁴⁾ Acta chem. scand. **9**, 551 [1955].

⁵⁾ Nature [London] **176**, 347 [1955].

überschüssiger Natronlauge spalten beide nach einem Zeitgesetz 1. Ordnung Chlorion ab:



Dies deutet darauf hin, daß aus beiden Isomeren Äthylenimin-carbonsäure-(2) entsteht. Im Einklang mit der gemeinsamen Zwischenstufe erhielten wir bei der Hydrolyse bei p_{H} 6 aus III und IV Gemische von DL-Serin und DL-Isoserin gleicher Zusammensetzung (Tab. 1).



Zur quantitativen Ermittlung des Mengenverhältnisses DL-Serin: DL-Isoserin erwies sich die colorimetrische Bestimmung des Gemisches der Kupfer-Komplexsalze dieser beiden Aminosäuren als die einfachste Methode. Während das Maximum im UV-Bereich (vgl. J. R. SPIES und D. CHAMBERS⁶⁾) beim Serin-Kupferkomplex und bei dem des Isoserins praktisch bei der gleichen Wellenlänge (ca. 235 m μ) liegt, findet sich das Absorptionsmaximum im sichtbaren Bereich beim Serin bei 620 m μ , beim Isoserin bei 710 m μ . Aus den Quotienten der Gesamtintinktionen E_{710}/E_{620} konnte mittels einer Eichkurve das Mengenverhältnis Serin: Isoserin aus den Mischungen direkt abgelesen werden. Zur Berechnung vgl. J. BRÜCKNER⁷⁾.

Tab. 1. Hydrolysenprodukte von Halogen-amino-propionsäuren und von äthylenimin-carbonsaurem Lithium

Ausgangsprodukt	p_{H}	Temp. °C	Gesamtausbeute Serin + Isoserin % d. Th.	davon DL-Serin %
III	6	100	ca. 80	83
	6	60		86 - 88
	5	100		80
	2*)	100		53
IV	6	100	75	83
I, R' = H, R = OLi	< 1	20	90	92
(15-proz. Schwefelsäure)				

* p_{H} -Wert nach Beendigung der Hydrolyse ohne Zugabe von Natronlauge.

Während somit bei der Hydrolyse der Äthylenimin-carbonsäure-(2), die wie gezeigt bei den obigen Umsetzungen in jedem Falle als Zwischenstufe durchlaufen bzw. gleich als solche eingesetzt wird, bevorzugt die Bildung der β -substituierten α -Amino-

⁶⁾ J. biol. Chemistry 191, 787 [1951].

⁷⁾ Biochem. J. 60, 200 [1955]; s. dort weitere Lit.

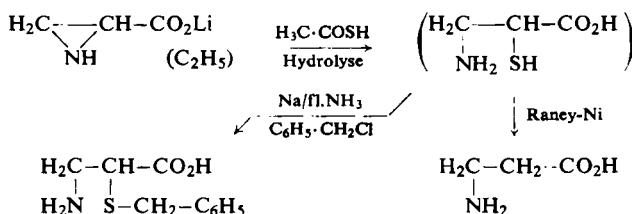
säure erfolgt, ist dies bei der Acidolyse von Derivaten der Äthylenimin-carbonsäure-(2) mit Halogenwasserstoffsäuren nicht mehr so ausgeprägt der Fall:

Tab. 2. Acidolyse von Ib-Derivaten mit Halogenwasserstoffsäuren

Ausgangsprodukt	Spaltung durch	Temp. °C	Gesamtausb. an Halogen-amino-propionsäuren % d. Th.	davon α -Halogen- β -amino-propionsäure %
I, R' = H, R = ONa ^{a)}	ca. n HCl	20°	83	31
	ca. n HCl	-4°	80	38
	ca. 6n HCl	20°	78	31
	ca. n HBr	20°	70	51 - 54
	ca. n HCl	-4°	90	39
Ia	HCl in Aceton/Äther	-4°	75	58 ^{b)}

^{a)} Gemisch aus 1 Mol. äthylenimin-carbonsaurem Natrium und 2 Moll. Natriumchlorid, erhalten durch Umsetzung von III-HCl mit 3 Moll. Natronlauge (vgl. Versuchsteil). Pro Mol. Ib-Derivat wurden bei den Spaltungsversuchen in 1n HCl- bzw. HBr-Lösung 15 Moll. Säure, bei dem mit 6n HCl 90 Moll. HCl angesetzt.

Eine ganz ausgeprägte Vorzugsrichtung der Ringaufspaltung ergab wieder die Umsetzung von Ia oder von äthylenimin-carbonsaurem Lithium mit Thioessigsäure: man erhielt praktisch nur Derivate des Isocysteins, dagegen nur Spuren Cystein-Derivat:



Dem entspricht auch, daß A. SCHÖBERL und H. BRAUN⁸⁾ bei der Umsetzung von III mit Natriumdisulfid nur Isocystin, und daß G. HOLTMANN⁹⁾ bei der von III mit Natrium-benzylmercaptid nur S-Benzyl-isocystein fanden: auch wenn sich bei den eben genannten Umsetzungen im alkalischen Milieu zunächst Ib-Ion bildet, tritt im Endeffekt doch keine Umlagerung der Aminogruppe ein, weil der Äthylenimin-Ring wahrscheinlich durch das Disulfid-Ion bzw. das Mercaptid-Ion ebenso aufgespalten wird wie durch das Thioacetat-Ion, also unter Bildung der β -Aminosäure.

Zusammenfassend läßt sich bezüglich der hier untersuchten Ringöffnungsreaktionen feststellen, daß offenbar mit wachsender Nucleophilität des den Ring angreifenden Agens die Tendenz zur Bildung der β -substituierten α -Aminosäure abnimmt, entsprechend der Reihe



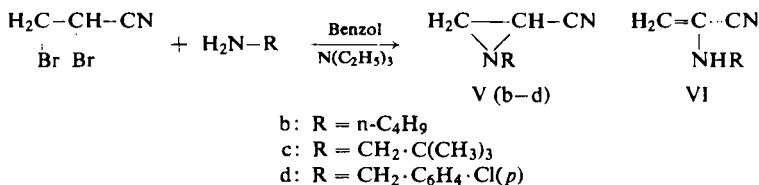
⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 542, 274 [1939].

⁹⁾ Diplomarb. Univ. Münster (Westf.) 1956.

(vgl. hierzu die Geschwindigkeitskonstanten der Ringöffnung von substituierten Äthyleniminien durch verschiedene Agenzien³⁾).

Schließlich wurde ein neuer Typ der Umwandlung von Ib-Derivaten, nämlich die Isomerisierung von Äthylenimin-nitrilen zu α -Imino-nitrilen, aufgefunden. Kürzlich waren Hinweise auf das Äthylenimin-carbonsäure-(2)-nitril (Va) als Zwischenprodukt bei der Reaktion von Ammoniak mit α,β -Dichlor-propionitril und mit α -Chlor- β -methoxy-propionitril gefunden worden¹⁰⁾. Da alle Versuche, Va zu synthetisieren, bisher erfolglos verliefen, setzte man α,β -Dibrom-propionitril mit primären Aminen analog dem Verfahren von T. WAGNER-JAUREGG und Mitarbb.¹¹⁾ für Ester vom Typ Id um, in der Annahme, daß auch bei den Äthylenimin-nitrilen die Substitution des H-Atoms am Stickstoff zur Erhöhung der Stabilität führen würde.

In der Tat konnten die Verbindungen Vb-d in recht guten Ausbeuten nach



dargestellt werden, wobei das *p*-Chlorbenzyl-Derivat Vd spontan kristallisierte. Die Äthylenimin-Struktur von Vb-d ergibt sich aus dem IR-Spektrum (keine C=C- oder C=N-Doppelbindungsbanden, keine NH-Banden⁴⁾). Ferner reagieren Vb und c mit Natriumthiosulfat und mit Kaliumrhodanid in wäßrig-acetonischer Lösung unter Freiwerden von Alkali¹²⁾, mit Chlorwasserstoff erfolgt sowohl in wäßriger als auch in acetonisch-ätherischer Lösung Ringaufspaltung unter Bildung von Chloralkylamino-propionitril-hydrochloriden; Vb gibt mit alkoholischer Kalilauge *N*-Butyl-äthylenimin-carbonsäure-(2)-amid, das dem weiter unten erwähnten X entspricht.

Die Reaktion von Benzylamin mit α,β -Dibrom-propionitril hingegen lieferte ein im Bereich von 113–120°/0.7 Torr siedendes Produkt der Formel $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$ mit folgenden Eigenschaften:

Im IR-Spektrum findet sich bei 1650/cm eine starke C=N-Doppelbindungsbande; auch hier fehlt eine Bande um 3300/cm. Der Bereich um 1090/cm zeigt keine deutliche Bande, die auf ein Äthylenimin-System hinweisen würde (vgl. das IR-Spektrum von Id¹²⁾).

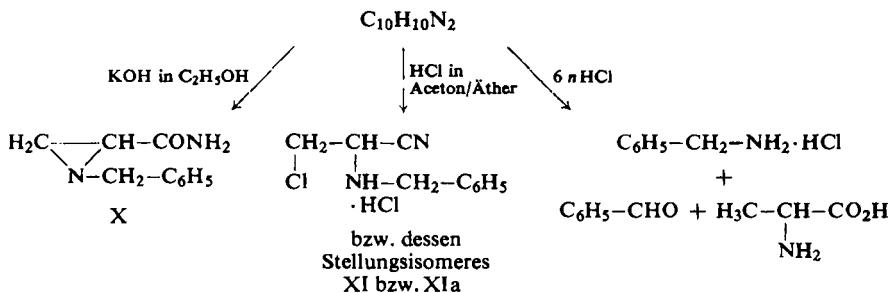
Das folgende Formelbild zeigt die chemischen Umsetzungen von frisch dargestelltem, möglichst wenig höheren Temperaturen (vgl. weiter unten) unterworfenem Produkt $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$:

¹⁰⁾ K.-D. GUNDERMANN und H. J. ROSE, Chem. Ber. **92**, 1081 [1959].

¹¹⁾ M. A. STOLBERG, J. O'NEILL und T. WAGNER-JAUREGG, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5045 [1953].

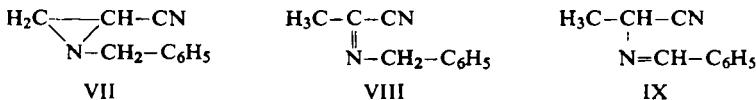
¹²⁾ R. v. CAPELLER, R. GRIOT, M. HÄRING und T. WAGNER-JAUREGG, Helv. chim. Acta **40**, 1652 [1957].

⁴⁾ somit Fortfall des Strukturtyps VI.



Das mit äthanolischer Kalilauge zu 30–60% d. Th. erhaltene kristalline X erwies sich als das von T. WAGNER-JAUREGG und Mitarbb.¹²⁾ aus Id und Ammoniak dargestellte Amid. Ebenfalls auf das teilweise Vorliegen einer Äthylenimin-Struktur in $C_{10}H_{10}N_2$ weisen XI bzw. XIa hin.

Die Bildung von Benzylamin sowie vor allem die von Alanin und Benzaldehyd erklärt sich in Verbindung mit dem IR-Spektrum am einfachsten dadurch, daß in dem Produkt $C_{10}H_{10}N_2$ neben *N*-Benzyl-äthylenimin-carbonsäure-(2)-nitril (VII) auch α -*N*-Benzylimino-propionitril (VIII) und α -*N*-Benzylidenamino-propionitril (IX) enthalten sind, die schon während der Darstellung durch Umlagerung aus VII entstanden und deren Siedepunkte so nahe bei dem von VII liegen, daß das Gemisch nicht zu trennen ist.



Die Umlagerung VII → IX wird durch Erwärmen des Reaktionsproduktes $C_{10}H_{10}N_2$ auf etwa 100° begünstigt: so stieg die Ausbeute an Alanin von ca. 25% d. Th. auf über 50% d. Th., wenn man das frisch dargestellte, einmal fraktionierte Isomerengemisch zunächst 3 Stdn. auf 100° erhielt, wobei sich die analytische Zusammensetzung nicht änderte, und erst dann der Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure unterwarf. Hieraus erklärt sich auch, daß die Ausbeuten an den verschiedenen Umsetzungsprodukten von $C_{10}H_{10}N_2$ (X, XI usw.) stark von der thermischen Vorbehandlung des letzteren abhängig sind.

Analoge Verhältnisse wie beim Umsetzungsprodukt von Benzylamin mit α,β -Dibrom-propionitril wurden auch bei dem entsprechenden mit *p*-Methoxy-benzylamin (Alanin-Ausbeute bei Hydrolyse des frisch dargestellten Produktes bereits 50% d. Th.) sowie dem aus Benzylamin und α,β -Dibrom-butryonitril beobachtet; in letzterem Falle konnten nach der Hydrolyse allerdings nur 5% d. Th. an α -Amino-buttersäure isoliert werden. Das krist. *p*-Chlorbenzyl-Derivat Vd lieferte bei der Hydrolyse keine Spur Alanin; erhielt man Vd jedoch vor der Hydrolyse einige Zeit auf 150°, so ließ sich im Hydrolysat Alanin nachweisen. Strukturelle Voraussetzung der hier erstmalig beobachteten Äthylenimin-Imin-Umlagerung ist offenbar, daß am N-Atom des Äthylenimin-Derivates ein Aralkyl-Rest sitzt, so daß, wie beim Übergang VII zu IX, schließlich ein konjugiertes System aus C—N-Doppelbindung und aromatischem Ring gebildet wird. Man muß dazu allerdings ein Gleichgewicht VII ⇌ VIII postulieren. Die am N-Atom rein aliphatisch substituierten Nitrile Vb und c geben auch

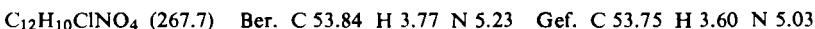
nach längerem Erhitzen kein Alanin bei der Hydrolyse (vgl. hierzu auch die Untersuchungen von R. OSSORI und E. J. HUGHES über Methylen-azomethine¹³⁾).

Dem KULTUSMINISTERIUM DES LANDES NORDRHEIN-WESTFALEN und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir sehr für die Förderung dieser Untersuchungen.

Die BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen, die CHEMISCHEN WERKE HÜLS und die FARBENFABRIKEN BAYER, Leverkusen, stellten freundlicherweise Chemikalien zur Verfügung, wofür wir sehr zu Dank verpflichtet sind.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α-Chlor-β-phthalimido-propionsäure-methylester: Aus 76 g *α-Chlor-acrylsäure-methylester* (stabilisiert mit 0.5 % tert.-Butyl-brenzcatechin)*), 88 g *Phthalimid* und 200 ccm Benzol durch Zugabe einer Lösung von 2.4 g Natrium in 176 ccm absol. Methanol unter den für *α-Chlor-β-phthalimido-propionitril* angegebenen Bedingungen¹⁾. Nach Zugabe der Methylatlösung wurde noch 30 Min. weiter erhitzt. Die Hauptmenge des Additionsproduktes kristallisierte beim Erkalten aus; man saugte nach einigen Stdn. ab und wusch mit wenig Methanol. Die Mutterlauge sowie die Waschflüssigkeit wurden i. Vak. zur Trockne gedampft; man nahm den Rückstand in Chloroform auf, wusch 3 mal mit je 200–300 ccm 0.2 n NaOH, danach mit Wasser und trocknete mit Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Chloroforms erhielt man eine weitere Menge. Gesamtausbeute 120–123 g (ca. 72% d. Th.). Nach Umkrist. aus Methanol Schmp. 125°.



Durch 5 stdg., rückfließendes Erhitzen mit der 10fachen Menge 20-proz. Salzsäure wurde der Ester verseift. Man saugte nach dem Erkalten des Hydrolysates von der auskristallisierten Phthalsäure ab, dampfte das Filtrat i. Vak. zur Trockne, nahm in Wasser auf, entfärbte mit Kohle und dampfte erneut i. Vak. zur Trockne. Der Rückstand wurde in heißem Propanol-(2) aufgenommen, die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt und durch Zugabe von absolutem Äther *α-Chlor-β-amino-propionsäure-hydrochlorid* (Ausb. 80% d. Th.) zur Kristallisation gebracht.

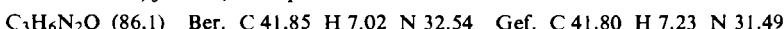
Äthylenimin-carbonsäure-(2)-äthylester (Ia)

a) Die Bestimmung des Äthylenimin-Gehalts in dem nach l. c.¹⁾ dargestellten Ester mit Natriumthiosulfat nach J. E. EARLEY und anderen³⁾ ergab 36.1% $\text{H}_2\text{C}=\text{NH}-$ (ber. 36.5%).

Der Ester gibt keine Blaufärbung mit Acetaldehyd-Nitroprussidnatrium¹¹⁾; diese Reaktion verläuft auch mit $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NH}-\text{CH}_2$ negativ.

b) 5 g *α-Chlor-β-amino-propionsäure-äthylester-hydrochlorid* (II-HCl)¹⁾ wurden mit 10 g Triäthanolamin in 50 ccm absol. Äthanol 5 Stdn. unter Rühren auf 60–70° erwärmt. Danach saugte man vom Triäthanolamin-hydrochlorid ab und destillierte das Filtrat i. Vak. in eine auf –80° gekühlte Vorlage. Der Gehalt an Äthylenimin-carbonsäure-(2)-äthylester im Destillat wurde nach l. c. ³⁾ bestimmt. Ausb. ca. 50% d. Th.

Durch Versetzen dieser Lösung mit 100 ccm bei 0° gesättigtem methanol. Ammoniak bei Raumtemperatur, Stehenlassen über Nacht, Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und Umkrist. des Rückstandes aus Essigester/Petroläther erhielt man Äthylenimin-carbonsäure-(2)-amid, Ausb. 44–48% d. Th., Schmp. 124°.

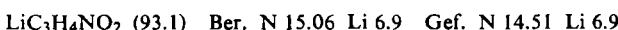


*¹⁾ Techn. Produkt der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen a. Rh.

¹³⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 426.

¹⁴⁾ F. FEIGL und V. ANGER, Mikrochim. Acta [Wien] 1, 138 [1937].

Li- und Ag-Salz der Äthylenimin-carbonsäure-(2): Eine wie oben dargestellte äthanolische Lösung von 1a wurde mit der ca. 50 % d. Th. (bezogen auf II-HCl) entsprechenden Menge carbonatfreiem *n* Lithiumhydroxyd versetzt und 24 Stdn. im Kühlschrank belassen. Man engte i. Vak. zum Sirup ein, trocknete sorgfältig durch 2maliges Abdampfen mit Benzol und nahm mit 50 ccm warmem absol. Äthanol auf, woraus beim Erkalten das Lithiumsalz als farbloses Pulver ausfiel. Man vervollständigte die Fällung durch Zugabe des doppelten Vol. absol. Äthers. Ausb. 0.8 – 1.0 g (30 – 40 % d. Th., bezogen auf zur Herstellung von 1a eingesetztes II-HCl). Schmp. 260 – 270° (Zers.) (LINSTRØM-Block).

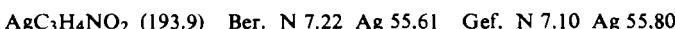


Das Lithiumsalz geht beim rückfließenden Erhitzen in Äthanol teilweise in polymere Produkte über, wie chromatographisch festgestellt wurde.

R_F-Wert 0.73 (Whatman No. 1-Papier, aufsteigend in Pyridin/Wasser 65 : 35). Ninhydrin-Reaktion in wäßriger Lösung nach längerem Erhitzen blauviolett; auf Filterpapier zuerst gelblich, nach einiger Zeit rotbraun.

Versuche, äthylenimin-carbonsaures Lithium direkt aus α -Chlor- β -amino-propionsäure-hydrochlorid durch Umsetzung mit Lithiumhydroxyd zu erhalten, führten zu Präparaten, die noch 10 – 20 % Lithiumchlorid enthielten, das sich bei der fraktionierten Kristallisation mit Äthanol/Äther nicht vollständig abtrennen ließ.

Beim Versetzen einer Lösung von äthylenimin-carbonsaurem Lithium in möglichst wenig Wasser mit der berechneten Menge wäßriger Silbernitratlösung kristallisierte ein Teil des *Silbersalzes* aus; die Kristallisation wurde durch Zugabe von Äthanol vervollständigt.



Blaßgelbe Kristalle, mäßig löslich in kaltem Wasser. Auch beim Aufbewahren im Dunkeln allmählich Braufärbung.

DL-Serin aus äthylenimin-carbonsaurem Lithium: In eine Lösung von 0.9 g Lithiumsalz (aus dem Ester wie oben dargestellt) in 20 ccm Wasser ließ man bei Raumtemperatur unter Röhren 50 ccm 20-proz. Schwefelsäure eintropfen. Nach Stehenlassen über Nacht erhitzte man 1 Stde. zum Sieden, füllte SO_4^{2-} mit Bariumchlorid und isolierte mittels Kationenaustauscher (Lewitit S 100; Elution mit *n* Ammoniak) 0.8 g (90 % d. Th.) rohes *DL-Serin*, das noch geringe Mengen (weniger als 8 %) Isoserin enthielt.

S-Benzyl-DL-isocystein

a) *aus äthylenimin-carbonsaurem Lithium:* Eine Lösung von 1.1 g *Lithiumsalz* in 20 ccm Wasser ließ man langsam unter Röhren in eine eisgekühlte Lösung von 4 g *Thioessigsäure* in 40 ccm Wasser tropfen und erhitzte anschließend 30 Min. zum Sieden. Danach erhitzte man rückfließend 8 Stdn. mit überschüss. 20-proz. Salzsäure und dampfte i. Vak. zur Trockne. Der Rückstand wurde entsprechend dem Verfahren von J. L. WOOD und V. DU VIGNEAUD für die Benzylierung von Cystein¹⁵⁾ durch Lösen in flüss. Ammoniak und Behandeln mit Natrium und *Benzylchlorid* in das *S-Benzyl-DL-isocystein* (35 % d. Th., bezogen auf Li-Salz), Schmp. und Misch-Schmp.¹⁶⁾ 190 – 195° (unkorr.). Weitere Identifizierung durch chromatographischen Vergleich.

b) *aus Äthylenimin-carbonsäure-(2)-äthylester:* Wie bei a) (jedoch unter Kühlung mit Eis-Kochsalzmischung) durch Umsetzung einer wie oben aus 5 g II-HCl hergestellten äthanolischen Lösung von 1a mit 2 g *Thioessigsäure* in 30 ccm absol. Äthanol.

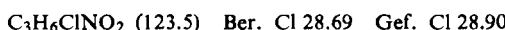
¹⁵⁾ J. biol. Chemistry 130, 109 [1939].

¹⁶⁾ K.-D. GUNDERMANN, Liebigs Ann. Chem. 588, 167 [1954].

Ein Teil des nach Abdampfen der Salzsäure i. Vak. verbleibenden Rückstandes wurde mit Raney-Nickel zu einem Gemisch von β -Alanin und sehr wenig α -Alanin entschwefelt. Ein anderer Teil (0.63 g) ergab durch Umsetzung mit Natrium und *Benzylchlorid* in flüss. Ammoniak nach l. c.¹⁵⁾ ca. 0.20 g *S-Benzyl-DL-isocystein* neben Spuren *S-Benzyl-DL-cystein*.

Acidolyse der Äthylenimin-carbonsäure-(2) mit Halogenwasserstoffsäuren: Jeweils 1.6 g α -Chlor- β -amino-propionsäure-hydrochlorid (10 mMol) wurden in 200 ccm Wasser gelöst und mit 1 n NaOH genau neutralisiert. Danach erhitzte man zum Sieden und erhielt einen p_{H} -Wert von 7–7.5 durch Zugabe von n NaOH mittels eines automatischen Titrigerätes (Radiometer TTT I) aufrecht, bis keine Natronlauge mehr verbraucht wurde. Man engte i. Vak. auf 50 ccm ein und ließ die Lösung von äthylenimin-carbonsaurem Natrium und Natriumchlorid (1:2) unter Röhren in 150 ccm Halogenwasserstoffsäure der jeweils gewählten Konzentration eintropfen. Nach 15 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur und Eindampfen der Lösungen i. Vak. extrahierte man den Rückstand mit absol. Äthanol. In den nach Abdampfen des Äthanols erhaltenen Gemischen der Halogen-amino-propionsäure-hydrohalogenide wurden der Gesamt-Halogengehalt durch Aufschluß mit Natriumperoxyd in der WURTZSCHMITT-Bombe, das ionogene Halogen potentiometrisch mit 0.1 n AgNO₃ (Cl_{gesamt} – Cl_{ionogen} = Cl_{kovalent}) und der Anteil an α -Halogen- β -amino-propionsäure-hydrohalogenid nach der modifizierten¹⁾ Methode von N. CROMWELL und R. A. WANKEL¹⁷⁾ durch Umsetzung mit Kaliumjodid in Dimethylformamid bestimmt. Die Ergebnisse zeigt Tab. 2.

Aus dem mit n HCl und äthylenimin-carbonsaurem Na erhaltenen Gemisch von III-HCl und IV-HCl erhielt man nach Versetzen der konz. wäßr. Lösung mit der zur Neutralisation nötigen Menge Ammoniak durch verlustreiches Umkristallisieren aus Wasser/Äthanol in 10-proz. Ausbeute reine α -Amino- β -chlor-propionsäure; Zers.-P. 142°.



Reduktion mit Natriummangan nach E. FISCHER und K. RASKE¹⁸⁾ ergab reines α -Alanin.

Kinetik der Chlorwasserstoff-Abspaltung

a) aus α -Chlor- β -amino-propionsäure-äthylester-hydrochlorid: 5 g II-HCl wurden unter Eis-Kochsalzkühlung mit einer Lösung von 1.1 g Natriumhydroxyd in 5 ccm Wasser verrieben, wobei das Gemisch mit 50 ccm Äther überschichtet war. Man versetzte die wäßrige Phase mit festem Kaliumcarbonat bis zur Bildung eines Kristallbreis, trennte die Ätherschicht ab und extrahierte noch zweimal mit Äther. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mehrere Stdn. bei –4° mit Natriumsulfat getrocknet. Danach dampfte man den Äther vorsichtig bei Raumtemperatur i. Vak. ab. Roher α -Chlor- β -amino-propionsäure-äthylester (II) (2.8–3 g; 70–75% d. Th.) blieb als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von aminartigem Geruch zurück. Man löste den Ester sofort in absol. Äthanol zu einem Gesamtvol. von 100 ccm. Hierzu wurde in Proben von je 5 ccm von Zeit zu Zeit das Cl[⊖] mit Silbernitrat titriert.

Zur Ermittlung der HCl-Abspaltung in Gegenwart von Triäthanolamin gab man zu der wie oben bereiteten äthanolischen Lösung von II 1 Äquiv. Triäthanolamin (Ergebnisse vgl. die Abbild.).

b) aus α -Chlor- β -amino- bzw. α -Amino- β -chlor-propionsäure (III) bzw. (IV): 4-ccm-Proben von Stammlösungen der Halogen-amino-propionsäuren III bzw. IV, deren Konzentrationen so gewählt waren, daß nach Zugabe der Natronlauge eine 0.03 bis 0.05 molare Lösung entstand, wurden in mit Schliffstopfen verschließbaren Reagenzgläsern mit je 1 ccm 1 n NaOH versetzt und im Thermostaten erwärmt. Nach 15–20 Min. Temperaturausgleich wurde die erste Probe analysiert und alle anderen Proben auf diese als Bezugsprobe bezogen. Die HCl-

¹⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. **70**, 1320 [1948].

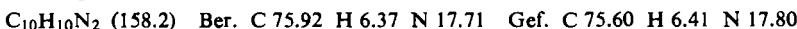
¹⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3717 [1907].

Abspaltungsreaktion wurde durch Eingießen in verd. Salpetersäure abgebrochen und das abgespaltene ionogene Chlor potentiometrisch mit 0.05 n Silbernitrat titriert. Zahlenangaben vgl. l. c.¹⁹⁾.

Umsetzung von primären Aminen mit α,β -Dibrom-propionitril

Molare Mengen des Amins und von α,β -Dibrom-propionitril wurden nach der Vorschrift von T. WAGNER-JAUREGG und Mitarbb.¹¹⁾ für den Ester I d in Gegenwart von 2 Mol. Triäthylamin in siedendem Benzol 3 Stdn. umgesetzt. Die Isolierung des Reaktionsproduktes erfolgte bis auf die des *p*-Chlorbenzyl-Derivates Vd — das beim Abdampfen des Benzols spontan kristallisierte — durch fraktionierte Destillation.

a) *Umsetzung mit Benzylamin zum Gemisch VII, VIII und IX:* Aus 50 g α,β -Dibrom-propionitril, 25 g Benzylamin, 47 g Triäthylamin und 400 ccm Benzol wurden nach einmaliger Fraktionierung 24–29 g (65–78% d. Th.) Isomerengemisch vom Sdp._{0.7} 113–120°, n_D^{20} 1.5325–1.5415, erhalten. Im Kolben blieb ein beträchtlicher Harzrückstand. Zur Analyse wurde zweimal rektifiziert, wobei keine nennenswerte Verharzung mehr auftrat. Sdp._{0.7} 117–120°, n_D^{20} 1.5415.



Farblose, etwas nach Blausäure riechende Flüssigkeit, die sich beim Stehenlassen langsam bräunlich färbt. Mischbar mit den üblichen organ. Lösungsmitteln.

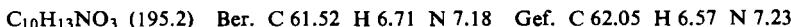
Erhitzte man das wie oben erhaltene Produkt 3 Stdn. auf 100°, so erhielt man durch Destillation ca. 75% der eingesetzten Menge zurück ohne nennenswerte Änderung von Siedepunkt (113–120°/0.7) und Brechungsindex (n_D^{20} 1.5435).



Hydrolyse mit n HCl: 9.6 g frisch hergestelltes Nitrilgemisch wurden mit 610 ccm n HCl bei Raumtemperatur vermischt. Beim Schütteln erfolgte rasch Lösung unter gleichzeitiger Abscheidung von Benzaldehyd. Nach Stehenlassen über Nacht ätherte man aus, engte die wässrige Lösung i. Vak. auf ca. 50 ccm ein, versetzte mit dem gleichen Vol. konz. Salzsäure und erhitzte 5 Stdn. rückfließend auf dem Dampfbad. Nach Abdampfen i. Vak. nahm man nochmals mit Wasser auf, dampfte erneut zur Trockne und versetzte den Rückstand mit 200 ccm Wasser, wobei bis zu 2.8 g farbloser Kristalle ungelöst blieben: *N-Benzyl-DL-serin-hydrochlorid*, (20% d. Th.), Schmp. 152° (Zers.).



Das Filtrat hiervon gab man auf eine Kationen-Austauschersäule (Lewatit S 100); Elution mit n Ammoniak. Der Rückstand des Eluates wurde mit siedendem absolut. Äthanol mehrmals extrahiert (insges. ca. 100 ccm), wobei 1.2 g Alanin ungelöst blieben (Identifizierung durch chromatograph. Vergleich und das *N*-Phthalyllderivat vom Schmp. und Misch-Schmp. 160°). Aus dem alkoholischen Extrakt ließ sich durch Einengen noch eine geringe Menge Alanin isolieren; Gesamtausbeute 23–28% d. Th. Der Eindampfrückstand der Rest-Mutterlaugen enthielt neben Harzen noch wenig Alanin und *N-Benzyl-DL-serin*²⁰⁾, das durch vorsichtiges Versetzen der äthanolischen Lösung mit absolut. Äther teilweise zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausb. ca. 10% d. Th., Schmp. 220° (Zers.) (LINSTRÖM-Block).



Die Hydrolyse von 5 g Isomerengemisch VII–IX, das nachträglich 3 Stdn. auf 100° erhitzt worden war, mit 320 ccm n HCl wie oben lieferte 2.0 g Benzaldehyd (60% d. Th.), identifiziert durch das Semicarbazone vom Schmp. 220°, sowie 1.42 g Alanin (51% d. Th.).

¹⁹⁾ G. HOLTMANN, Dissertat. Univ. Münster (Westf.) 1959.

²⁰⁾ L. VELLUZ, G. AMIARD und R. HEYMÈS, Bull. Soc. chim. France 1954, 1012.

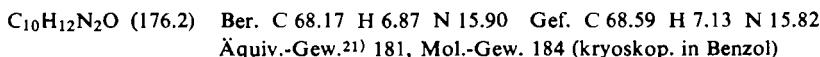
Hydrolyse mit 6 n HCl: 9.4 g frisch hergest. Isomerengemisch wurden in 110 ccm 20-proz. Salzsäure unter Eiskühlung gelöst. Nach mehrstündigem Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde ausgeäthert und die wäßr. Lösung zur Trockne gedampft. Beim Aufnehmen des Rückstandes in Wasser blieben 2–3 g *Benzylamin-hydrochlorid* (23–35% d. Th.), Schmp. 255°, ungelöst; Schmp. des 3,5-Dinitrobenzoates 210°. Aus dem Filtrat vom Benzylamin-hydrochlorid ließ sich wie oben *Alanin* in Ausbeuten bis zu 28% d. Th. gewinnen.

Acidolyse mit Chlorwasserstoff in Aceton/Äther zu XI bzw. XIa: 2.0 g frisch hergest. Isomerengemisch in 10 ccm trockenem Aceton wurden unter Eiskühlung mit 16 ccm ca. 2 n äther. HCl versetzt. Dabei bildete sich ein teilweise kristalliner Niederschlag, der über Nacht im Kühlschrank weiter durchkristallisierte. Man gab noch 100 ccm absol. Äther hinzu und saugte nach einigen Stdn. ab. Nach Umkrist. aus absol. Äthanol/Äther 2.5–2.7 g (85–90% d. Th.). Schmp. 140° (Zers.).

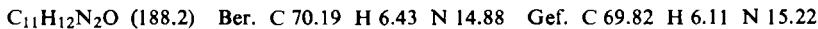


Beim Erhitzen mit Kaliumjodid und Äthanol. Salzsäure in Dimethylformamid wird Jod frei.

N-Benzyl-äthylenimin-carbonsäure-(2)-amid (X): 5.6 g frisch dargest. Isomerengemisch wurden mit einer Lösung von 3.0 g Kaliumhydroxyd in 30 ccm Äthanol 2 Stdn. auf 50–60° erwärmt. Man engte i. Vak. auf etwa 15 ccm ein, versetzte mit 30 ccm Wasser, trennte die Ölschicht ab und schüttelte die wäßr. Phase mehrmals mit Äther aus. Die Ätherextrakte wurden mit dem Öl vereinigt, das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der bald kristallisierende Rückstand wurde aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 3.55 g (57% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. mit nach l. c.¹²⁾ dargestelltem X 112°.



Umsetzungsprodukt aus α,β-Dibrom-propionitril mit Anisylamin: Aus 50 g *Dibrom-propionitril*, 32 g *Anisylamin*, 47 g Triäthylamin und 400 ccm Benzol. Ausb. 15.2 g (35% d. Th.), Sdp._{0.05} 126–127°, n_D^{20} 1.5556.



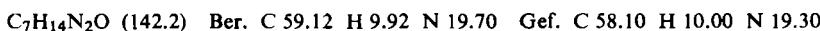
Hydrolyse von 5.4 g frisch hergest. Produkt mit 290 ccm n HCl unter den für das *N-Benzyl*-derivat angegebenen Bedingungen gab 1.3 g (51% d. Th.) *Alanin* neben 1.3 g sirupöser Produkte, in denen sich chromatographisch noch weiteres Alanin nachweisen ließ, ferner wurden 2.1 g roher *Anisaldehyd* (ca. 69% d. Th.) isoliert, die 2.55 g *Anisaldehyd-semicarbazone* vom Schmp. 209–211° lieferten.

N-Alkyl-äthylenimin-nitrile Vb – Vd

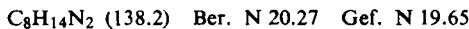
Vb: *N-n-Butyl-*: Ausb. 77% d. Th., Sdp.₁₂ 85–87°, n_D^{20} 1.4430.



3.75 g Vb wurden mit einer Lösung von 2 g Kaliumhydroxyd in 30 ccm Äthanol wie das *N-Benzyl*-derivat zum *N-Butyl-äthylenimin-carbonsäure-(2)-amid* umgesetzt. Schmp. 61° (nach Umkrist. aus Benzol/Petroläther). Ausb. 3.0 g (70% d. Th.).

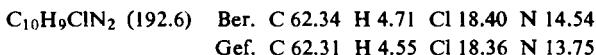


Vc: *N-Neopentyl-*: Ausb. 67% d. Th., Sdp.₁₄ 83–84°, n_D^{20} 1.4428.

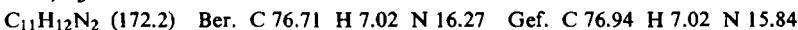


²¹⁾ titriert nach G. F. NADEAU und L. E. BRANCHEN, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1363 [1935].

Vd: *N-p-Chlorbenzyl*: Ausb. 66% d. Th., Schmp. 69° (nach Umkrist. aus Benzin). Farblose Blättchen.



Umsetzung von Benzylamin mit α,β-Dibrom-butyrinonitril: Ausb. 35–36% d. Th., Sdp. 0.2 112–115°, n_D^{20} 1.5319.



Analyse von Serin-Isoserin-Gemischen

Reagenzien zur Herstellung der Kupfer-Komplexsalze: vgl. l. c.⁶⁾. Die photometrische Auswertung erfolgte mittels eines UNICAM Spektrophotometers SP 500; für orientierende Messungen wurde ein BAUSCH & LOMB-Colorimeter „Spectronic 20“ verwandt.

4 ccm einer ca. 0.02 m Lösung des betr. Serin-Isoserin-Gemisches wurden in einem 10-ccm-Meßkölbchen mit 5 ccm Kupferphosphat-Suspension versetzt und mit Boraxpuffer auf 10 ccm aufgefüllt. Man ließ unter öfterem Umschütteln 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen, zentrifugierte vom überschüssigen Kupferphosphat ab und photometrierte die klare blaue Lösung bei 620 m μ und 710 m μ . Gemessen wurde gegen eine zentrifugierte, durch Auffüllen von 4 ccm Aminosäurelösung mit Boraxpuffer auf 10 ccm erhaltene Lösung. Weitere Einzelheiten vgl. l. c.¹⁹⁾.

— — —

ALMUTH KLEMER und KURT HOMBERG

Synthese eines weiteren Trisaccharides mit verzweigter Struktur: 2.3-Bis-[β-D-glucosido(1.5)]-D-glucose(1.5)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)
(Eingegangen am 29. März 1960)

*Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Fritz Micheel
zum 60. Geburtstag gewidmet*

β-Benzyl-4,6-benzal-D-glucosid wird mit 2 Mol. α-Acetobrom-D-glucose umgesetzt. Nach der hydrierenden Abspaltung des Benzyl- und Benzalrestes und Verseifung der Acetylgruppen wird die 2,3-Bis-[β-D-glucosido(1.5)]-D-glucose(1.5) erhalten. Das neue Trisaccharid wird durch einige Derivate und durch Abbau charakterisiert.

Verzweigte Oligosaccharide kommen in der Natur sehr selten vor, während verzweigte Polysaccharide außerordentlich weit verbreitet sind. So wurden aus Frauenmilch einige biologisch interessante fucosehaltige Oligosaccharide dieses Typs isoliert¹⁾. Diese sind 3,4-verzweigt. In Solanumarten kommen u.a. 2,3-verzweigte Oligosaccharide in Form ihrer Alkaloidglykoside^{2,3)} vor.

¹⁾ R. KUHN und A. GAUHE, Chem. Ber. **93**, 647 [1960]; J. MONTREUL, Bull. Soc. Chim. biol. **39**, 395 [1958]; l. c.⁶⁾ sind die älteren Arbeiten zitiert.

²⁾ R. KUHN und I. Löw, Angew. Chem. **66**, 639 [1954]; R. KUHN, I. Löw und H. TRISCHMANN, Chem. Ber. **88**, 1492 [1955].

³⁾ R. KUHN, I. Löw und H. TRISCHMANN, Angew. Chem. **68**, 212 [1956]; Chem. Ber. **90**, 203 [1957].