

Nach kurzem, kräftigem Schütteln wurde der Kolben in den Thermostaten gestellt. Die nach geeigneten Zeitabständen entnommenen 10-ccm-Proben wurden in einem Scheidetrichter zu einer Mischung von 50 ccm Wasser und 30 ccm Petroläther gegeben. Nach kräftigem Schütteln wurde die untere Schicht abgetrennt, und die Petrolätherschicht noch zweimal mit je 20 ccm Wasser gewaschen. Durch Titration der vereinigten wäßrigen Schichten mit 0.05 *n* NaOH gegen Phenolphthalein wurde die noch nicht verbrauchte Essigsäure bestimmt.

KURT HEYNS, KLAUS MOLGE und WOLFGANG WALTER

**β -Cyclobutyl-alanin, β -[Δ^1 -Cyclobutenyl-(1)]-alanin und
 β -[Δ^2 -Butenyl-(2)]-alanin**

Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg

(Eingegangen am 5. Oktober 1960)

Darstellung und Eigenschaften der im Titel genannten β -Alanine werden beschrieben. Für ein Zwischenprodukt wird die Struktur als Cyclobutenylcarbinol bewiesen.

Während Cyclopentyl-¹⁾ und Cyclopropyl-alanin²⁾ sowie Derivate dieser Ringsysteme wie Hypoglycin³⁾, synthetisiert und in verschiedener Hinsicht auf ihr biochemisches Verhalten untersucht worden sind, waren entsprechende Aminosäuren, die sich vom Cyclobutan ableiten, bisher unbekannt.

Es war das Ziel dieser Untersuchung, diese Lücke durch die Synthese des Cyclobutyl-alanins, sowie des Cyclobutenyl-alanins, eines Isomeren des Hypoglycins, zu schließen. Bei der Darstellung des ersteren wurde nebenher das Ausgangsmaterial für die Darstellung von β -[Δ^2 -Butenyl-(2)]-alanin zugänglich, so daß auch dieses acyclische Isomere des Hypoglycins dargestellt werden konnte.

Alle drei Aminosäuren wurden durch Umsetzung von Acetaminomalonester bzw. Acetaminocyanessigester mit den entsprechenden Cycloalkyl- oder Alkylhalogeniden bzw. Tosylverbindungen erhalten.

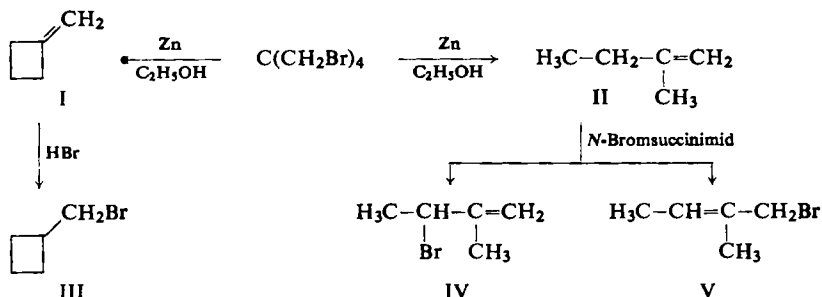
¹⁾ P. R. PAL, C. G. SKINNER, R. L. DENNIS und W. SHIVE, J. Amer. chem. Soc. **78**, 5116 [1956]; J. EDELSON, P. R. PAL, C. G. SKINNER und W. SHIVE, ebenda **79**, 5209 [1957].

²⁾ J. S. MEEK und J. W. ROWE, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6675 [1955].

³⁾ J. A. CARBON, W. B. MARTIN und L. R. SWETT, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1002 [1958].

A. DARSTELLUNG DER CYCLOALKYL- BZW. ALKYLVERBINDUNGEN

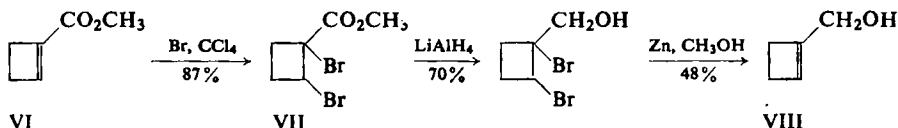
Brommethyl-cyclobutan (III) und 1-Brom-2-methyl-buten-(2) (V) wurden auf dem folgenden Wege erhalten:



Aus dem bei der Umsetzung von Pentaerythryltetrabromid mit Zinkstaub in verd. Äthanol entstehenden Kohlenwasserstoffgemisch, dessen Zusammensetzung von V. A. SLABEY⁴⁾ aufgeklärt wurde, konnte das Methylencyclobutan (I) in guter Ausbeute isoliert werden, aus dem dann nach R. C. KRUG, L. W. SMITH und C. E. FRY⁵⁾ das Cyclobutylmethylbromid III erhalten wurde. Das in dem Kohlenwasserstoffgemisch in geringer Menge enthaltene 2-Methyl-buten-(1) (II) wurde nach WOHL-ZIEGLER⁶⁾ mit *N*-Brom-succinimid umgesetzt. Bei dieser Reaktion war außer der normalen Substitution an der Methylengruppe von II zu 3-Brom-2-methyl-buten-(1) (IV) auch eine Umsetzung unter Allylumlagerung zu V möglich. Aus der auf einem unabhängigen Wege bewiesenen Konstitution der aus dem isolierten Pentenylbromid und Acetaminomalonesther erhaltenen Aminosäure ergab sich, daß die Reaktion nahezu vollständig unter Allylumlagerung verlaufen war.

Zur Gewinnung eines für die beabsichtigte Aminosäuresynthese geeigneten Derivates des Methylcyclobutens versuchten wir zunächst, durch Umsetzung von 1-Methyl-cyclobuten-(1)⁷⁾ mit *N*-Brom-succinimid unter vorherrschender Bromierung in der Seitenkette zu Cyclobutenyl-methylbromid zu gelangen, erhielten aber in geringer Ausbeute ein Gemisch, in dem von den fünf durch Allylumlagerungen erhältlichen Isomeren mindestens drei vorhanden waren, so daß dieser Weg aufgegeben werden mußte.

Die Synthese des Cyclobutenylcarbinols erfolgte dann auf folgendem Wege:



Nach H. N. RYDON und A. CAMPBELL⁸⁾ dargestellte Cyclobuten-carbonsäure-(1) wurde mit Diazomethan verestert. Bei dem Versuch, diesen Ester direkt mit Lithium-aluminiumhydrid zu VIII zu reduzieren, wurden ausschließlich Polymerisate erzeugt.

4) J. Amer. chem. Soc. **68**, 1335 [1946].

5) J. Amer. chem. Soc. **76**, 3222 [1954].

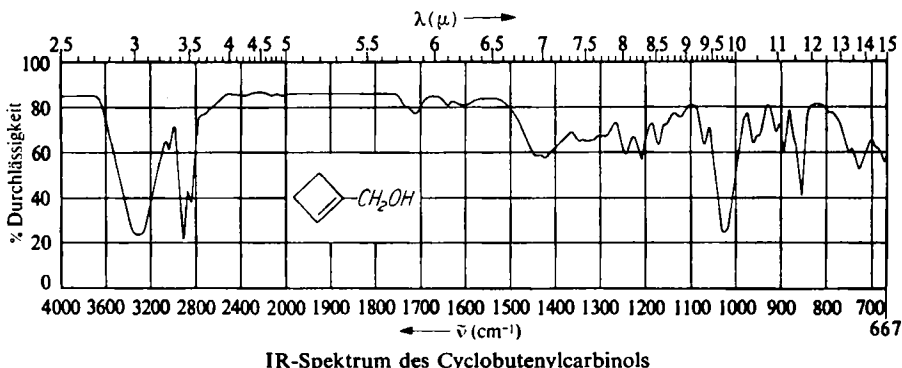
6) E. R. BUCHMAN und D. R. HOWTON, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2517 [1948].

7) W. SHAND JR., V. SCHOMAKER und J. R. FISCHER, J. Amer. chem. Soc. **66**, 636 [1944].

8) J. chem. Soc. [London] **1953**, 3006.

Der Methylester selbst polymerisierte sich bereits spontan bei -20° ; er wurde daher zum Schutz der Doppelbindung mit Brom umgesetzt. Das Dibromid VII konnte nun ohne Schwierigkeiten mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und durch anschließende Abspaltung des Broms mit Zinkstaub in Methanol in Cyclobutenylcarbinol VIII verwandelt werden. Dieses entfärbt Brom in Tetrachlorkohlenstoff und Kaliumpermanganat sofort und gibt ein kristallisiertes *p*-Nitrobenzoat.

Bei der letzten Stufe der Synthese wurden erhebliche Mengen von nicht umgesetztem Cyclobutencarbonsäure-methylester (VI) zurückgewonnen; dies zeigt, daß der Cyclobutenring unter den gewählten Reaktionsbedingungen die Bromanlagerung und -abspaltung ohne Strukturänderung überstehen kann. Elementaranalyse und Molrefraktion stimmten mit den für VIII berechneten Werten überein.



Das IR-Spektrum enthält die für die Struktur VIII zu erwartenden Banden. Die OH-Valenzschwingung ist, wie bei fast allen ungesättigten Alkoholen, durch Bildung intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen nach $3.0\ \mu$ ($3330/\text{cm}$) verschoben; während die Gruppierung $>\text{C}=\text{CH}$ offenbar Anlaß zu den Banden bei 3.29 , 5.86 , 6.09 und $11.2\ \mu$ (3039 , 1706 , 1642 und $893/\text{cm}$) gibt. Die $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingung bei $6.09\ \mu$ ist erwartungsgemäß von geringer Intensität.

Wesentliche Argumente für die Struktur lieferte das Kernresonanzspektrum^{*)}. Es zeigte 4 Signale, deren Lage und Intensität mit der Konstitution VIII vollkommen im Einklang stehen.

Nach J. WERTZ⁹⁾ ergibt sich folgende Zuordnung:

Protonenart	Chemische Verschiebung ^{**) (in $\delta \times 10^6$)}	Intensität (Fläche)
Hydroxylgruppe	-0.73	1
Ring-CH, ungesättigt	-0.18	1
Seitenketten-Methylen	$+1.19$	2
Ring-Methylen, gesättigt	$+2.07$	4

^{**) bezogen auf Wasser}

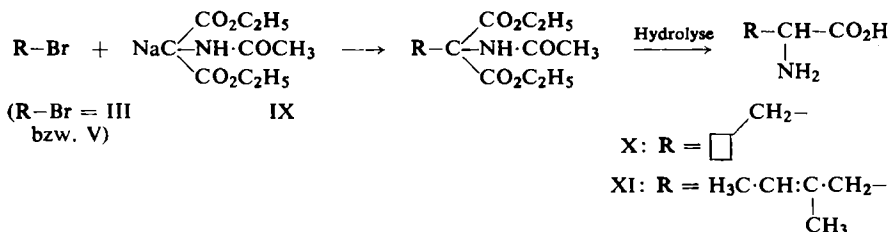
^{*)} Herrn Priv.-Doz. Dr. H. G. HERTZ danken wir für das im Institut für Physikalische Chemie der Universität Hamburg aufgenommene Kernresonanzspektrum und für die Deutung des Spektrums.

⁹⁾ Chem. Reviews 55, 849 [1955].

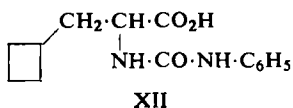
Auf Grund dieser Tatsachen muß die Struktur unseres Cyclobutenyl-carbinols als gesichert angesehen werden, so daß die Abgrenzung gegenüber einer Verbindung möglich ist, für die vor kurzem von S. SEARLES und E. F. LUTZ¹⁰⁾ die Formel VIII in Anspruch genommen wurde. Diese Autoren destillierten ihre Verbindung bei Normaldruck (Sdp. 148–160°) und fanden einen anderen Brechungsindex (n 1.4407). Wir hatten inzwischen die Möglichkeit, das uns von SEARLES und LUTZ freundlicherweise überlassene IR-Spektrum ihrer Verbindung mit dem in der Abbildung wiedergegebenen zu vergleichen, und fanden keine Übereinstimmung. Auf Grund der angeführten Strukturbeweise für unsere Verbindung VIII, die im folgenden noch um einen weiteren vermehrt werden, schließen wir, daß die von SEARLES und LUTZ beschriebene Verbindung eine andere Struktur als die von den Verfassern angenommene besitzt.

B. SYNTHESEN DER SUBSTITUIERTEN ALANINE

Die Synthesen von Cyclobutylalanin und von β -[Δ^2 -Butenyl-(2)]-alanin verliefen nach dem allgemeinen Schema:



Die Umsetzung von III mit Acetaminomalonester und Natriumalkoholat in Alkohol verlief unbefriedigend. Zum Ziel führte das Verfahren von J. SHAPIRA und K. DITTMER¹¹⁾, bei dem aus dem Acetaminomalonester durch Umsetzung mit Natriumhydrid in Dimethylformamid die Natriumverbindung IX dargestellt wird, welche in diesem Lösungsmittel leicht löslich ist. Das Dimethylformamid hat weiterhin einen fördernden Einfluß auf die Kondensation zwischen III bzw. V und IX. Durch Verseifung des Kondensationsproduktes mit Salzsäure wurde das Cyclobutylalanin X gewonnen.



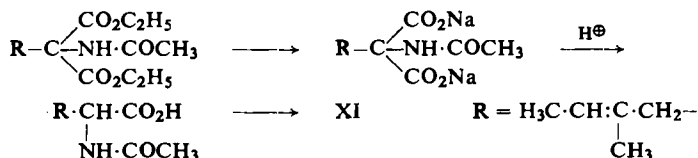
Das IR-Spektrum der Verbindung weist eine in vielen Verbindungen des Cyclobutans gefundene Bande bei 10.72 μ auf. Durch Umsetzung des Cyclobutylalanins mit Phenylisocyanat wurde die schwerlösliche Hydantonsäure XII dargestellt.

Bei der entsprechenden Synthese, ausgehend von V, erhielt man eine höhere Ausbeute, wenn die Lösungsmittelmenge verdoppelt und der Reaktionsverlauf durch acidimetrische Titrations verfolgt wurde.

¹⁰⁾ J. Amer. chem. Soc. **81**, 3674 [1959].

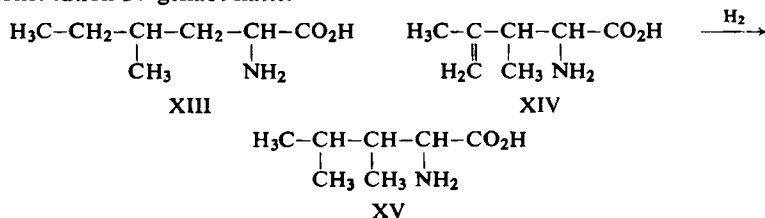
¹¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **75**, 3655 [1953]; **76**, 3484 [1954].

Die γ,δ -ungesättigten Aminosäuren zeigen die Eigenschaft, in saurer Lösung in die entsprechenden γ -Lactone überzugehen¹²⁾. Zur Vermeidung dieser Reaktion wurde der [2-Methyl- Δ^2 -butenyl]-acetamino-malonester nach einem von H. R. SNYDER¹³⁾ angegebenen Verfahren in drei Stufen alkalisch in die Aminosäure übergeführt.

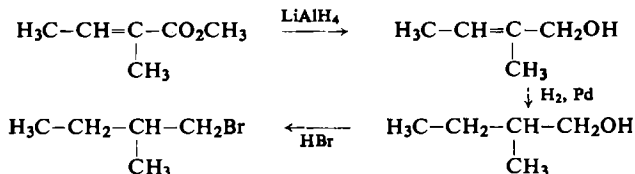


Die Vorschrift von SNYDER wurde in der zweiten Stufe mit Vorteil insofern geändert, als nicht mit Salzsäure angesäuert wurde, sondern die OH^\ominus -Ionen mit Lewatit S 100 entfernt wurden. Durch das lange Kochen mit konz. Natronlauge waren erhebliche Mengen Kieselsäure aus dem Gerätéglass herausgelöst worden; aus dem mit Lewatit S 100 neutralisierten Ansatz konnte die Aminosäure jedoch durch Extraktion mit Isopropylalkohol weitgehend von der Kieselsäure getrennt werden, während in einem Ansatz, der mit Essigsäure neutralisiert worden war, eine chromatographische Reinigung an einer Cellulosesäule notwendig war.

Da bei der Bromierung von 2-Methyl-buten-(1) (II) zwei Bromide (IV und V) entstehen konnten und zunächst nicht erkennbar war, welche Konstitution dem erhaltenen einheitlichen Reaktionsprodukt zukommt, mußte die Konstitution von XI durch weitere Reaktionen gesichert werden. Durch Hydrierung von XI wurde β -[Butyl-(2)]-alanin (XIII) und nicht γ -Methyl-isoleucin (XV) erhalten, das aus γ -Methylen-isoleucin (XIV) hätte entstehen müssen, wenn die Ausgangsverbindung die Konstitution IV gehabt hätte.



γ -Methyl-isoleucin (XV) war von P. E. GAGNON, P. A. BOIVIN und H. M. CRAIG¹⁴⁾ dargestellt worden; es bildet eine Phenylhydantoinssäure vom Schmp. 168°. Die Hydrierung von XI lieferte aber eine Aminosäure, deren Phenylhydantoinssäure bei 148° schmilzt. Das Butyl-(2)-alanin XIII wurde nun auf einem unabhängigen Wege aus Tiglinsäure-methylester in der folgenden Weise dargestellt *):



*) Herrn Dipl.-Chem. HORST GOTTSCHALCK danken wir für die Darstellung.

¹²⁾ J. FILLMAN und N. ALBERTSON, J. Amer. chem. Soc. 70, 171 [1948]; H. L. GOERING, S. J. CUSTOL und K. DITTMER, ebenda 70, 3310 [1948].

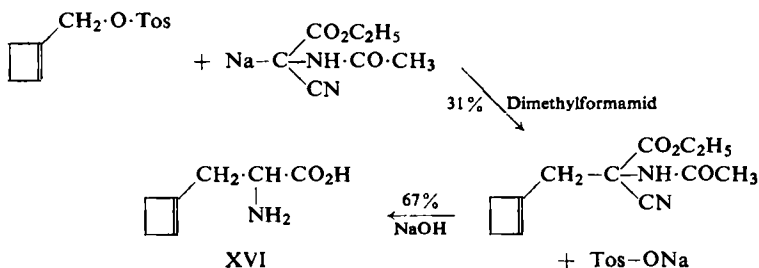
¹³⁾ H. R. SNYDER und C. W. SMITH, J. Amer. chem. Soc. 66, 351 [1944].

¹⁴⁾ Canad. J. Chem. 29, 70 [1951]; C. 1955, 5055.

Auf dem angegebenen Wege ist das 1-Brom-2-methyl-butan in guter Ausbeute zugänglich, es wurde in der beim Cyclobutylalanin beschriebenen Weise zu XIII umgesetzt, das in geringer Ausbeute rein erhalten wurde. Die durch Hydrierung aus XI gewonnene Aminosäure wurde papierchromatographisch, durch Misch-Schmelzpunkt der Phenylhydantoinensäuren und durch die Übereinstimmung der IR-Spektren eindeutig mit XIII identifiziert. Damit ist die Konstitution von XI bewiesen¹⁵⁾.

Das auf S. 1017 beschriebene Cyclobutenylcarbinol VIII setzte uns in die Lage, statt des Bromids den Toluolsulfonsäureester der Verbindung als Alkylierungsmittel verwenden zu können, womit erhebliche präparative Vorteile verbunden sind¹⁶⁾. Der Toluolsulfonsäureester wurde durch Umsetzung von VIII mit *p*-Toluolsulfochlorid in 60-proz. Ausbeute erhalten. Alle Reaktionen mit Substanzen, die die Cyclobutenstruktur enthalten, wurden unter möglichst weitgehendem Ausschluß von Luft ausgeführt.

Um die bei der Darstellung des Δ^2 -Butenyl-(2)-alanins angewendete dreistufige alkalische Verseifung des Malonesters zu umgehen, wurde statt des Malonesters der Acetaminocyanessigester verwendet, der sich in der gleichen Weise als Natriumsalz in Dimethylformamid zur Reaktion bringen ließ:



Die bei der Darstellung von XI aufgetretene Störung durch Kieselsäure, die bei der alkalischen Hydrolyse in Glaskolben das Reaktionsgemisch verunreinigte, wurde in diesem Falle durch alkalische Verseifung im Nickelgefäß vermieden. Das Cyclobutenylalanin entfärbt sofort Permanganatlösung, die entsprechende Phenylhydantoinensäure schmilzt bei 143° . Das IR-Spektrum von XVI enthält die für Cyclobutenylverbindungen charakteristische Bande bei $11.0 - 11.2 \mu$ ($909 - 833/\text{cm}$).

Das Cyclobutenylalanin gab, mit Platin und Wasserstoff hydriert, ein Produkt, das in allen Eigenschaften: R_F -Wert, Misch-Schmp. der Hydantoinensäure (XII), IR-Spektrum der Aminosäure und der Hydantoinensäure mit X identisch war. Dieser Strukturbeweis für XVI enthält eine weitere Sicherung der Struktur des Cyclobutenylcarbinols (VIII).

Die beiden hier beschriebenen ungesättigten Aminosäuren haben nach unseren Erfahrungen mit den anderen γ,δ -ungesättigten Aminosäuren die Eigenschaft gemeinsam, mit Ninhydrin auf dem Papierchromatogramm als gelbbraune Flecken hervor-

¹⁵⁾ Nach Abschluß der Synthese des β -[Δ^2 -Butenyl-(2)]-alanins erschien eine Arbeit von J. EDELSON, C. G. SKINNER, J. M. RAVEL und W. SHIVE, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5150 [1959], in der die Darstellung dieser Verbindung auf einem etwas anderen Wege beschrieben wird.

¹⁶⁾ D. L. TABERN und E. H. VOLWILER, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1140 [1934]; W. BRAKER, E. J. PRIBYL und W. A. LOTT, ebenda **69**, 866 [1947].

zutreten, die erst nach längerer Zeit violett werden. Die Aminosäuren sowie die ungesättigten Zwischenprodukte lassen sich auch durch natriumcarbonatalkalische Permanganatlösung papierchromatographisch gut nachweisen.

Die wichtigsten Charakterisierungsmerkmale der neu dargestellten Aminosäuren zeigt die folgende Tabelle.

Aminosäure	Bu/E *)	R_F P/A *)	Schmp. der Hy- dantoinsäure
Cyclobutylalanin (X)	0.54		157°
Cyclobutenylalanin (XVI)	0.45	0.35	143°
Butenyl-(2)-alanin (XI)	0.45		
Butyl-(2)-alanin (XIII)	0.64		148°

*) Bu/E = 7 Butanol, 0.7 Eisessig, 2.3 Wasser; P/A = 3.5 Amylalkohol, 3.5 Pyridin, 3 Wasser

Auch das Cyclobutenylalanin weist die für γ,δ -ungesättigte Aminosäuren charakteristische Eigenschaft auf, sich unter den Bedingungen der sauren Hydrolyse zu verändern, wobei die olefinische Doppelbindung verschwindet. Nach Behandlung mit Salzsäure war eine neue Substanz vom R_F -Wert (P/A) 0.72 entstanden, die Kaliumpermanganat nicht mehr entfärbte und die wahrscheinlich das Lacton darstellt. Wurde eine Lösung der Aminosäure unter Luftzutritt gekocht, so traten auf dem Papierchromatogramm zwei neue, mit Ninhydrin reagierende Flecke auf.

Der PFIZER FOUNDATION danken wir für die Förderung dieser Untersuchung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Methylencyclobutan (I) und 2-Methyl-buten-(1) (II)*: 550 g (1.4 Mol) *Pentaerythryltetrabromid*¹⁷⁾, nach V. A. SLABEY⁴⁾ mit Zinkstaub in wäßrigem Äthanol umgesetzt, ergaben 71 g Kohlenwasserstoffgemisch, aus dem durch zweimalige Fraktionierung über eine 150-cm-Füllkörperkolonne 9.2% II, Sdp. 31.1–31.8°, und 67% I, Sdp. 42.0°, isoliert werden konnten.

2. *Brommethyl-cyclobutan (III)* wurde nach R. C. KRUG, L. W. SMITH und C. E. FRY⁵⁾ in 73-proz. Ausb. erhalten. Sdp. 123–125°; n_D^{20} 1.4695.

3. *1-Brom-2-methyl-buten-(2) (V)*: In Anlehnung an Versuche von E. R. BUCHMAN und D. R. HOWTON⁶⁾ wurden 5.1 g (75 mMol) II, 0.17 g Benzoylperoxyd und 12 g *N-Bromsuccinimid* 3 1/2 Std. bei 75–85° in 50 ccm Benzol erhitzt. Beim Abkühlen wurden 5.7 g Succinimid (85% d. Th.), Schmp. 122–125°, und beim Abdampfen des Benzols noch ein geringer Kristallanteil gewonnen. Aus dem Filtrat wurden durch zweimalige Fraktionierung 2.1 g V (18% d. Th.) erhalten. V siedet bei 50°/65 Torr, entfärbt Kaliumpermanganat in Aceton sowie Brom in Tetrachlorkohlenstoff sofort und weist im IR-Spektrum eine mittelstarke Bande bei 12.14 μ (824/cm) und eine starke Bande bei 8.32 μ (1203/cm) auf.

4. *Cyclobuten-carbonsäure-(1)-methylester (VI)*: Nach dem Verfahren von R. P. MARIELLA und R. R. RAUBE¹⁸⁾ dargestellter Cyclobutan-dicarbonsäure-(1,1)-diäthylester wurde nach J. CASON und C. F. ALLEN¹⁹⁾ in Cyclobutancarbonsäure übergeführt. Aus dieser wurde nach A. CAMPBELL und H. N. RYDON⁸⁾ Cyclobuten-(1)-carbonsäure-(1) erhalten, wobei die erste Stufe

¹⁷⁾ a) Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 476; b) M. J. MURRAY und E. H. STEVENSON, J. Amer. chem. Soc. 66, 812 [1944].

¹⁸⁾ Org. Syntheses 33, 23.

¹⁹⁾ J. CASON und C. F. ALLEN, J. org. Chemistry 14, 1036 [1949].

nicht über den Äthyl-, sondern über den *Methylester der 1-Brom-cyclobutan-carbonsäure-(1)* (Ausb. 91 % d. Th.) führte. (Sdp.₁₁ 69°; n_D^{20} 1.4777; d_4^{20} 1.446; MR_D gef. 37.65; MR_D ber. 37.64).

36 g (0.38 Mol) *Cyclobuten-(1)-carbonsäure-(1)* wurden in 200 ccm Äther gelöst und nach Zusatz von Hydrochinon mit *Diazomethan*-Ätherlösung umgesetzt. Durch Destillation wurden 28 g (67 % d. Th.) *VI* gewonnen. Sdp.₁₂ 39°; n_D^{20} 1.4558; d_4^{20} 1.0237; MR_D gef. 29.70; MR_D ber. 29.38; opt. Exaltation +0.32. Die Verbindung muß vor dem Aufbewahren mit Hydrochinon stabilisiert werden.

5. *1,2-Dibrom-cyclobutan-carbonsäure-(1)-methylester (VII)*: Einer Lösung von 48.0 g (0.43 Mol) *VI* und 0.5 g Hydrochinon in 90 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurden innerhalb einer Stunde bei -10 bis 0° 23.0 g *Brom* (0.90 Mol) in 25 ccm Tetrachlorkohlenstoff zugefügt. Darauf wurden so lange *Brom* und Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, bis eine hellgelbe Lösung zurückblieb, die nach dem Waschen mit Hydrogencarbonat und Wasser getrocknet und destilliert wurde. Der dabei gewonnene Hauptlauf war leicht gelblich und von mentholartigem Geruch. Ausb. 101.5 g (87 % d. Th.). Sdp.₁ 71–76°; n_D^{20} 1.5242; d_4^{20} 1.835; MR_D gef. 45.31; MR_D ber. 45.37.

$C_6H_8Br_2O_2$ (272.1) Ber. C 26.47 H 2.96 Br 58.81 Gef. C 26.70 H 2.93 Br 58.64

6. *1,2-Dibrom-cyclobutylcarbinol-(1)*: Einer Lösung von 50 g *VII* (0.184 Mol) in 150 ccm Äther ließ man in trockener Stickstoffatmosphäre und unter Rühren bei -15 bis -5° eine Lösung von 3.8 g Lithiumaluminiumhydrid (0.10 Mol) in 300 ccm Äther zutropfen. Die Reaktion war stark exotherm; gegen Ende der Zugabe (1 Stde.) zeigte sich eine weiße Ausscheidung. Nach einer weiteren Stunde wurden langsam 200 ccm 10-proz. Schwefelsäure zugegeben, wobei sich die Ausscheidung auflöste. Die wäbr. Schicht wurde mehrmals mit Äther bei 0° extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge mit Hydrogencarbonat und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und destilliert. Es wurde ein farbloses Öl vom Sdp._{0.5} 82–88°, d_4^{20} 0.9570, n_D^{20} 1.4690 gewonnen, bei dem es sich laut IR-Spektrum und Elementaranalyse um ein Substanzgemisch handelt. Die eine Komponente ist für die Carbonyl-Absorption bei 5.75 μ im IR-Spektrum verantwortlich, liefert aber keinen Niederschlag mit Dinitrophenylhydrazin und konnte im weiteren Verlauf der Synthese als *VII* identifiziert werden. Die andere Komponente wies sich im IR-Spektrum durch starke Alkoholbanden bei 2.93, 7.23 und 9.5 μ (3413, 1383 und 1052/cm) aus und lieferte ein *p*-Nitrobenzoat vom Schmp. 83–84°.

$C_{12}H_{11}Br_2NO_4$ (393.1) Ber. C 36.63 H 2.82 Br 40.70 N 3.56
Gef. C 36.54 H 2.88 Br 40.68 N 3.68

Eine weitere Trennung des Substanzgemisches durch Destillation wurde nicht erreicht; vielleicht läßt es sich durch Kristallisation reinigen, da Destillatproben bei längerem Aufbewahren bei -20° auskristallisierten. Ausb. 31.5 g Rohprodukt (70 % d. Th.).

7. *Cyclobuten-(1)-yl-carbinol-(1) (VIII)*: In Anlehnung an die Darstellung von Cyclobuten-Verbindungen durch E. VOGEL²⁰⁾ ließ man in eine Aufschlämmung von 120 g Zinkstaub und 4 g Natriumjodid in 250 ccm Methanol eine Lösung von 60 g *VII* (0.25 Mol) in 200 ccm Methanol unter Rühren bei 30° eintropfen. Nach 1½ stdg. Nachrühren bei 30–50° wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand bei 0° mit Wasser und Äther getrennt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit gesätt. Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. destilliert. Das dabei gewonnene Rohprodukt (9.9 g; 48 % d. Th.) wurde bei 10 Torr nochmals mit einer 800-mm-Drehbandkolonne fraktioniert:

a) 35.0–36.5° 1.5 g; b) 36.5–48.5° 1.5 g; c) 48.5–49.6° 5.1 g; d_4^{20} 0.957; n_D^{20} 1.4690. Rückstand bzw. Rücklauf 0.7 g.

²⁰⁾ Angew. Chem. 66, 640 [1954].

Der Vorlauf wurde auf Grund des IR-Spektrums als *Cyclobuten-(1)-carbonsäure-(1)-methylester* identifiziert (Frakt. a). Der Hauptlauf (Frakt. c) reduziert sofort Brom in Tetrachlorkohlenstoff sowie Kaliumpermanganat in Aceton.

Frakt. c): C_5H_8O (84.1) Ber. C 71.38 H 9.59 MR_D 24.63
Gef. C 70.42 H 9.66 MR_D 24.45

Das Spektrum der magnetischen Protonenresonanz und das IR-Spektrum werden im allgemeinen Teil erörtert. Frakt. c) lieferte ein *p*-Nitrobenzoat vom Schmp. 38.0–38.8°. Durch Umsetzung mit Phosphortribromid bei –80° wurde ein Alkylbromid erhalten, aus dem in Anlehnung an BUCHMAN und HOWTON⁶⁾ folgende Derivate abgeleitet wurden: *Cyclobuten-(1)-yl-methyl-triäthyl-ammoniumbromid*, Schmp. 164°. *Cyclobuten-(1)-yl-methyl-triäthyl-ammoniumpikrat*, Schmp. 98°.

8. β -Cyclobutyl-alanin (X): In eine Aufschlammung von 1.0 g Natriumhydrid in 20 ccm Dimethylformamid wurden portionsweise 7.8 g *Acetaminomalonest* eingetragen. Nach 1 stdg. Einwirkung wurde unter Feuchtigkeitsabschluß abgesaugt und das grünlich-braune Filtrat 1 Stde. mit 5.4 g III und wenig tert.-Butanol auf 135° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde i. Vak. eingedampft, mit 80 ccm Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die äther. Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 5 g Rückstand hinterblieben.

Nach Zusatz von 80 ccm 5 *n* HCl wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann i. Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde noch zweimal mit wenig Äther zur Trockne gedampft, in 25 ccm Wasser gelöst und mit Kohle filtriert. Das beim Neutralstellen mit konz. Ammoniak erhaltene Rohprodukt, welches laut Chromatogramm noch viel Glycin enthielt, wurde in 30 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und unter Zusatz von 30 ccm Äthanol umkristallisiert. Es schieden sich rein weiße, blättrige Kristalle ab, die im Papierchromatogramm einen Fleck vom R_F -Wert 0.54 (Butanol/Eisessig) lieferten.

$C_7H_{13}NO_2$ (143.1) Ber. C 58.76 H 9.15 N 9.77 Gef. C 57.56 H 8.92 N 9.89

Durch Umsetzung mit Phenylisocyanat in verd. Natronlauge wurde als schwerlösliches Derivat eine *Phenylhydantoinsäure* (XII) vom Schmp. 157° gewonnen.

9. [2-Methyl- Δ^2 -butenyl-(1)]-acetamino-malonest: In eine Aufschlammung von 0.4 g Natriumhydrid (15 mMol) in 15 ccm Dimethylformamid wurden portionsweise 3.0 g *Acetaminomalonest* (13.6 mMol) eingetragen. Nach 1 stdg. Stehenlassen wurde unter Feuchtigkeitsabschluß abgesaugt und das Filtrat mit 2.0 g V (13.6 mMol) und wenig tert.-Butanol versetzt. Die Lösung wurde handwarm und wurde zur Beendigung der Reaktion noch 4 Stdn. bei 70° erhitzt. Durch acidimetrische Kontrolle konnte die Abnahme der Alkalität während der Reaktion verfolgt werden. Nach dem Abkühlen wurde i. Vak. eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Beim Eindampfen der äther. Lösung blieb ein Sirup zurück, der nach kurzer Zeit vollkommen durchkristallisierte. Der Ätherrückstand (3.0 g; 78% d. Th.) wurde aus 10 ccm Petroläther/Äther (10:1) umkristallisiert; die dabei erhaltenen Kristalle vom Schmp. 55° entfärbten Brom in Tetrachlorkohlenstoff sofort. Ausb. 2.22 g (58% d. Th.).

$C_{14}H_{23}NO_5$ (285.2) Ber. C 58.80 H 8.12 N 4.89 Gef. C 57.96 H 7.97 N 5.12

10. β -[Δ^2 -Butenyl-(2)]-alanin (XI): 0.93 g [2-Methyl- Δ^2 -butenyl-(1)]-acetamino-malonest (3.27 mMol) wurden 5 Stdn. mit 10 ccm 10-proz. Natronlauge, der etwas Berylliumsalz zugesetzt war, um den Angriff auf das Geräteglas zu hemmen, bei einer Badtemperatur von 115° verseift. Die alkalische Verseifungslösung wurde nach dem Verdünnen filtriert und mit 30 g Ionenaustauscher Lewatit S 100 entsalzt. Das Filtrat zeigte bei Erwärmen auf 50–60° Decarboxylierung unter Eigenacidität, wobei der p_H -Wert sich von 2 zu 4 änderte. Der unter Va-

kuumdestillation gewonnene Eindampfrückstand wurde 18 Stdn. mit 33-proz. Natronlauge verseift und die Verseifungslösung nach dem Verdünnen mit Lewatit S 100 auf p_H 6 gebracht. Nachdem i. Vak. zur Trockne eingedampft worden war, wurde der Rückstand zweimal mit heißem Propanol-(2) extrahiert, und aus dem Extrakt wurden durch Einengen 220 mg Kristalle gewonnen.

Die Kristalle zeigten im Papierchromatogramm einen braunen Ninhydrinfleck (R_F 0.45, Butanol/Eisessig); beim Besprühen mit natriumcarbonatalkalischer Permanganatlösung ergaben sich gelbe Flecke auf violettem Untergrund. Die Kristalle entfärbten sowohl Brom in Tetrachlorkohlenstoff als auch wäßr. Permanganatlösung sofort. Ausb. 220 mg (47% d. Th.).

$C_7H_{13}NO_2$ (143.1) Ber. C 58.76 H 9.15 N 9.77 Gef. C 57.11 H 8.57 N 9.66

Daß die Durchführung der alkalischen Hydrolyse gerechtfertigt war, ergab sich bei 3 stdg. Kochen einer Probe der Aminosäure mit 10-proz. Salzsäure. Danach war im Papierchromatogramm kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen, sondern ein neuer Stoff mit dem R_F -Wert 0.75 (Pyridin/Amylalkohol), der lediglich Ninhydrin und nicht mehr natriumcarbonatalkalische Permanganatlösung anfärbt. Sein IR-Spektrum weist eine für γ -Lactone charakteristische Bande bei 5.62μ ($1779/cm$) auf.

11. *Hydrierung des β -[Δ^2 -Butenyl-(2)]-alanins*: 13 mg XI wurden mit 10 mg Adams-Katalysator in 5 ccm Eisessig bei Raumtemperatur hydriert. Das Hydrierungsprodukt liefert im Papierchromatogramm einen violetten Ninhydrinfleck vom gleichen R_F -Wert wie β -Butyl-(2)-alanin (XIII). Weiterhin sind IR-Spektrum sowie Schmp. (148°), Misch-Schmp. und IR-Spektrum des Phenylhydantoinsäure-Derivates mit den entsprechenden Daten von XIII identisch.

12. *β -Butyl-(2)-alanin (XIII)*: In Anlehnung an analoge Reduktionen²¹⁾ wurde zunächst Tiglylalkohol durch Umsetzung von 10 g Lithiumaluminiumhydrid (0.263 Mol) in 300 ccm Äther mit einer Lösung von 50.5 g *Tiglylsäure-methylester* (0.443 Mol) in 100 ccm Äther dargestellt. Das gewonnene Produkt ging bei $138-142^\circ$ über. Ausb. 32 g *Tiglylalkohol* (84% d. Th.); n_D^{20} 1.4415.

5 g *Tiglylalkohol* wurden in 80 ccm Methanol mit 600 ccm Adams-Katalysator innerhalb von 12 Stdn. bei Raumtemperatur hydriert. Ausb. 3.5 g *2-Methyl-butanol-(1)* (67% d. Th.). Sdp. $128-132^\circ$; n_D^{20} 1.4213.

Durch Destillation von *2-Methyl-butanol-(1)* mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure wurde *1-Brom-2-methyl-butan* erhalten²²⁾, das, wie unter 8. beschrieben, zur Aminosäuresynthese diente. Die gewonnene Aminosäure gab im Papierchromatogramm einen violetten Ninhydrinfleck vom R_F -Wert 0.64 (Butanol/Eisessig). Durch Umsetzung mit Phenylisocyanat in verd. Natronlauge wurde eine schwerlösliche Phenylhydantoinsäure vom Schmp. 148° erhalten.

13. *1-Tosylmethyl-cyclobuten-(1)*: Zu 4.42 g VIII (52.6 mMol) und 12.7 ccm 2.4.6-Kollidin (96 mMol) ließ man bei -15 bis -10° eine Lösung von 9.55 g *p-Toluolsulfochlorid* (50.2 mMol) in 30 ccm Benzol zutropfen und bewahrte nach dem Verdünnen mit 20 ccm Benzol über Nacht bei 0° auf. Darauf wurden 3.8 g Kollidiniumchlorid (48.5%, bezogen auf *p-Toluolsulfochlorid*) abfiltriert, das Filtrat bei 20° bis auf 32 g Rückstand eingedampft und ausgefroren. Dabei wurde eine weitere Kristallfraktion gewonnen, die überraschenderweise vornehmlich aus Kollidinium-tosylat (Schmp. 125°) bestand. Die Konstitution konnte auf Grund des chemischen Verhaltens, der Elementaranalyse und des IR-Spektrums unter Heranziehung der Spektren des Kollidiniumchlorids und des Natriumtosylats wahrscheinlich gemacht werden. Das Filtrat der letzten Kristallisation wurde mit verd. Schwefelsäure und danach mit

²¹⁾ R. F. MYSTROM und W. G. BROWN, J. Amer. chem. Soc. 69, 1198 [1947].

²²⁾ F. v. FALKENHAUSEN, C. 1932 I, 656.

Kaliumcarbonatlösung bei Temperaturen unter 10° ausgeschüttelt, getrocknet und durch Vakuumdestillation von Benzol und anderen leichtflüchtigen Bestandteilen befreit; der Destillationsrückstand wurde bei 40° Badtemperatur vor der Ölpumpe entgast. Ausb. 8.4 g *l*-Tosylmethyl-cyclobuten-(1) (67% d. Th.).

14. *l*-Cyclobutenylmethyl-acetamino-cyanessigester: In eine Aufschlammung von 1.7 g Natriumhydrid (67 mMol) in 60 ccm Dimethylformamid wurden portionsweise 7.0 g Acetaminocyanessigester (41 mMol) eingetragen. Nach 1 stdg. Einwirkung wurde unter Feuchtigkeitsabschluß zentrifugiert und in die klare Lösung eine Mischung von 8.7 g *l*-Tosylmethyl-cyclobuten-(1) (36.6 mMol), 20 ccm Dimethylformamid und 20 mg tert.-Butanol hineinfiltrierte. Die Mischung wurde langsam auf 80° erhitzt und über Nacht bei dieser Temperatur gehalten; der p_H -Wert betrug dann 8.5. Dimethylformamid wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Kaliumcarbonat und verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Beim Eindampfen der getrockneten Ätherlösung hinterblieb ein kristallisierter Rückstand (6.7 g, 78% d. Th.). Dieser wurde unter Erwärmen in 200 ccm Äther gelöst und die Lösung mit 200 ccm Petroläther versetzt. Es kristallisierten 2.28 g, Schmp. 83–85°; beim Eindampfen der Mutterlauge wurde eine zweite Fraktion erhalten. Die Kristalle entfärbten sofort Brom in Tetrachlorkohlenstoff sowie Kaliumpermanganat in Aceton. Ausb. 2.67 g (31% d. Th.).

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236.1) Ber. C 61.00 H 6.83 N 11.85 Gef. C 61.15 H 6.89 N 11.82

15. β -[Δ^1 -Cyclobutenyl-(1)]-alanin (XVI): In einem mit Rückflußkühler versehenen Nickeltiegel wurden 2.24 g Δ^1 -Cyclobutenylmethyl-acetamino-cyanessigester (9.5 mMol) mit 25 g 15-proz. Natronlauge 18 Std. bei 110° unter Stickstoffatmosphäre erhitzt. Die vollkommen klare Verseifungslösung wurde nach dem Verdünnen mit Ionenaustauscher Lewatit S 100 auf p_H 5 gebracht, filtriert und bei 30–40° Badtemperatur eingedampft. Bei 15 ccm Lösungsvolumen traten die ersten Kristalle auf; die Kristallisation setzte sich im Eisschrank fort. Nach Filtration wurden die Mutterlaugen aufgearbeitet. Die blättrigen Kristalle entfärbten sofort Kaliumpermanganat bzw. Bromlösung; im Papierchromatogramm liefern sie einen gelbbraunen Ninhydrinfleck mit den R_F -Werten 0.45 (Butanol/Eisessig) und 0.35 (Pyridin/Amylalkohol). Das IR-Spektrum der Aminosäure enthält eine Absorption bei 11.2 μ (833/cm), die von uns in allen Δ^1 -Cyclobutenylverbindungen gefunden wurde. Ausb. 0.90 g (67% d. Th.).

$C_7H_{11}NO_2$ (141.1) Ber. C 59.53 H 7.86 N 9.92 Gef. C 59.06 H 7.85 N 10.09

Durch Umsetzung mit Phenylisocyanat in verd. Natronlauge wurde eine schwerlösliche Phenylhydantoinsäure vom Schmp. 143° erhalten.

Bei der Hydrierung in Gegenwart von Adams-Katalysator bei Raumtemperatur wurde β -Cyclobutyl-DL-alanin erhalten, wie sich aus dem Papierchromatogramm, dem IR-Spektrum sowie aus Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum der zugehörigen Phenylhydantoinsäure ergab.