

WERNER TITTELBACH-HELMRICH

Notiz über Derivate der DL-Asparaginsäure

Aus dem Institut für Organische Katalyseforschung Rostock
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

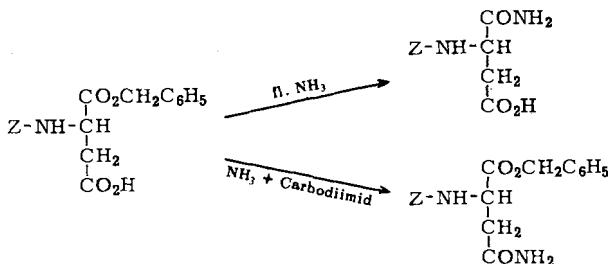
(Eingegangen am 17. Dezember 1964)

Bei der Darstellung der Monobenzylester der Benzoyloxycarbonyl(Z)-DL-asparaginsäure traten überraschend Schwierigkeiten auf: Die Schmelzpunkte des α - und β -Benzylesters liegen — anders als bei den entsprechenden Estern von Z-L-Asparaginsäure — sehr dicht beieinander. Die Synthese, Trennung und Charakterisierung sollen deswegen kurz beschrieben werden.

DL-Asparaginsäure lässt sich nach M. BERGMANN und L. ZERVAS¹⁾ mit Chlorameisensäurebenzylester quantitativ umsetzen, wenn man frisches, reaktionsfähiges MgO verwendet und unter Kühlung längere Zeit röhrt. Ebenfalls quantitativ ist die Bildung des Anhydrides aus Z-DL-Asparaginsäure²⁾.

Im Gegensatz zum α -Benzylester der L-Verbindung³⁾ entstehen beim Erwärmen von Z-DL-Asparaginsäureanhydrid mit Benzylalkohol gleiche Mengen α - und β -Monobenzylester. Der α -Benzylester schmilzt bei 104—105°. Neben dem β -Benzylester, der in flachen Spießen mit Schmp. 107—108° kristallisiert, scheint wie bei Z-L-Asparaginsäureanhydrid⁴⁾ eine zweite Modifikation zu existieren, die in Nadeln kristallisiert, bei 71—77° schmilzt und sich beim Umkristallisieren aus Äther/Petroläther in die höher schmelzende Form umlagert.

Die Monobenzylester lassen sich entweder mit flüssigem Ammoniak oder durch Umsetzen mit NH₃ und Carbodiimid in Chloroform⁵⁾ in die Monosäureamide überführen:



Das Formelschema gilt analog für den β -Benzylester.

Man gelangt so durch eindeutige Reaktion auf zwei verschiedenen Wegen wahlweise vom α - oder β -Benzylester zum Z-DL-Isoasparagin oder Z-DL-Asparagin. Die Schmelzpunkte der erhaltenen Verbindungen liegen rund 20° über den Werten, die GHELARDONI und Mitarb.^{6,7)}

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1192 [1932].

²⁾ V. BRUCKNER, T. VAJDA und L. KOVÁCS: Acta chim. Acad. Sci. hung. **6**, 209 [1955].

³⁾ M. BERGMANN, L. ZERVAS und L. SALZMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 1288 [1933].

⁴⁾ W. D. JOHN und G. T. YOUNG, J. chem. Soc. [London] **1954**, 2870.

⁵⁾ I. C. SHEEHAN, Amer. Pat. 2938892, C. A. **54**, 24434a [1960].

⁶⁾ S. BERLINGOZZI, G. ADEMBRI und M. GHELARDONI, Gazz. chim. ital. **88**, 9 [1958], C. A. **53**, 3080 c [1959].

⁷⁾ G. ADEMBRI und M. GHELARDONI, Gazz. chim. ital. **89**, 1763 [1959], C. A. **55**, 4371c [1961].

nach Einführen des Benzyloxycarbonyl-Restes in **D,L-Asparagin** und **D,L-Isoasparagin** festgestellt haben.

D,L-Asparagin und **D,L-Isoasparagin** erhält man durch Hydrieren mit Palladium/Kohle.

Auf diesem Wege ließen sich auch durch papierchromatographischen Vergleich mit **L-Asparagin** und **L-Isoasparagin** die **Z-Benzylester** identifizieren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

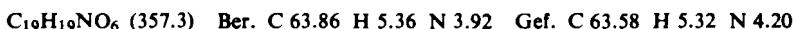
Z-DL-Asparaginsäure: 32.0 g **D,L-Asparaginsäure** werden nach **BERGMANN** und **ZERVAS¹⁾** unter Verwendung von reaktionsfähigem Magnesiumoxid umgesetzt und unter Eiskühlung über Nacht gerührt. Ausb. 61.3 g (96 %), Schmp. 112°. Aus Essigester/Petroläther Schmp. 116°.

Z-DL-Asparaginsäureanhydrid: 10.0 g **Z-DL-Asparaginsäure** werden mit 30 ccm *Acetanhydrid* bis zur Lösung geschüttelt²⁾, wobei bis etwa 30° erwärmt wird. Nach kurzem Stehenlassen kristallisiert das *Anhydrid* aus. Ausb. 8.0 g (86 %), Schmp. 129°. Aus der Mutterlauge werden weitere 1.3 g mit Schmp. 122–124° gewonnen, so daß die Ausb. quantitativ ist. Aus Essigester/Petroläther Nadeln, Schmp. 129° (Lit.²⁾: 125–126°).

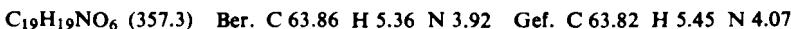


Z-DL-Asparaginsäure-*a*- bzw. -*β*-benzylester: Das vorstehende *Anhydrid* wird wie die entsprechende **L-Verbindung**³⁾ mit *Benzylalkohol* umgesetzt. Da das Reaktionsprodukt nicht einheitlich erscheint, wird eine Probe mit flüssigem Ammoniak zum Amid umgesetzt und dieses hydriert. Auf dem Papierchromatogramm erscheinen zwei gleichgroße Flecke. Das Reaktionsprodukt besteht also aus annähernd gleichen Teilen *α*- und *β*-Benzylester.

88 g Estergemisch werden in 1.5/Äther gelöst, 10 mal mit je 75 ccm 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und die wässr. Phasen getrennt aufgearbeitet. Dabei geht infolge der größeren Acidität zunächst der *β*-Ester in Lösung. Die Fraktionen 1–3 (41.8 g) kristallisieren langsam und haben Schmp. von 83–93°, die folgenden Fraktionen (43.0 g) kristallisieren gut und schmelzen zwischen 100–105°. Die Fraktionen 1–3 werden erneut 10 mal mit je $2/10$ der zur Salzbildung notwendigen Menge 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und die Operation mit den dabei resultierenden Fraktionen mit Schmp. unter 100° ein drittes Mal durchgeführt. Die vereinigten Fraktionen des *α*-**Benzylesters** (Schmp. über 100°, 59.5 g) werden mehrmals aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 104–105°.

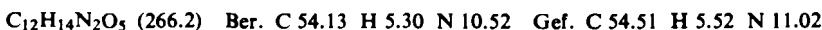


Die Fraktionen des *β*-**Esters** (Schmp. 69–83°, 26.8 g) werden aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Zuerst kristallisieren in Drusen flache Spieße (Schmp. 106.5–108°), dann Nadeln mit unscharfem Schmp. von 71–77°. Bei weiterem Umkristallisieren der Nadeln steigt der Schmp., und es entstehen ebenfalls flache Spieße. Schmp. 107–108°.



Der Misch-Schmp. des *α*- und *β*-Benzylesters liegt bei 88–92°.

Z-DL-Asparagin: 1.0 g *β*-**Benzylester** läßt man im Bombenrohr mit flüssigem *Ammoniak* 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Dabei kristallisieren lange Prismen. Das Ammoniak wird abgedampft und **Z-DL-Asparagin** aus der heißen wässr. Lösung des Rückstandes durch Ansäuern mit wenig Salzsäure gefällt. Ausb. quantitativ. Aus Wasser Prismen, Schmp. 165°.



DL-Asparagin

a) Vorstehende Verbindung wird in wäßr. Methanol (1:1) mit Palladium/Kohle hydriert. Nach Filtrieren und Einengen wird der feste Rückstand zweimal aus Wasser/Methanol umkristallisiert. Kleine Tafeln, Schmp. 218° (Zers.) (in abgeschmolzener Kapillare).

$C_4H_8N_2O_3$ (132.1) Ber. C 36.36 H 6.10 N 21.20 Gef. C 36.47 H 5.77 N 21.39

b) 360 mg *Z-DL-Asparaginsäure- α -benzylester* werden in Chloroform gelöst und *ammoniak*-gesätt. Chloroform und dann *Dicyclohexylcarbodiimid* in der ber. Menge zugesetzt. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Einengen wird in Methanol aufgenommen und mit Palladium/Kohle hydriert. Die filtrierte Lösung wird auf Papier sowohl mit n-Butanol/Eisessig/Wasser (40:10:50) als auch mit Phenol chromatographiert. Auf beiden Chromatogrammen erscheint mit Ninhydrin nur je ein Fleck mit der für *Asparagin* charakteristischen blauen Farbe⁴⁾. L-Asparagin war als Vergleichssubstanz mitgelaufen und hatte die gleiche Lage.

Z-DL-Isoasparagin: Aus 1.0 g *α -Benzylester* analog *Z-DL-Asparagin*. Im Gegensatz dazu tritt im Bombenrohr keine Kristallisation ein. Ausb. quantitativ. Aus Wasser Nadeln, Schmp. 168°.

$C_{12}H_{14}N_2O_5$ (266.2) Ber. C 54.13 H 5.30 N 10.52 Gef. C 54.53 H 5.51 N 10.60

DL-Isoasparagin (vgl. I. c.^{8,9)}): Darstellung nach a) und b) analog *DL-Asparagin*. Aus Wasser/Methanol Nadeln. Beim Erhitzen entweicht bei 100° Wasser, bei 204–205° erfolgt Zersetzung.

$C_4H_8N_2O_3 \cdot H_2O$ (150.1) Ber. C 32.00 H 6.71 N 18.65 Gef. C 32.22 H 6.79 N 18.40

Im Ansatz mit *Carbodiimid* (Methode b) zeigen die Chromatogramme nur einen Fleck mit der für *Isoasparagin* charakteristischen violetten Farbe⁴⁾. L-Isoasparagin war als Vergleichssubstanz mitgelaufen.

[572/64]

8) vgl. A. PIUTTI, Gazz. chim. ital. **18**, 463 [1888], C. **1888**, 1459.

9) L. ARSENJEVIC, V. ARSENJEVIC und A. F. DAMANSKI, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **256**, 4039 [1963], C. A. **59**, 6510 g [1963].