

Über die Reaktion von polymerem Asparaginsäuremethylester mit Aminen.

(Kurze Mitteilung.)

Von

H. Tompa*.

Courtaulds Limited, Research Laboratory, Maidenhead, Berks, England.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 12. April 1955.)

Es erschien uns interessant, die Reaktion einer Estergruppe in der Seitenkette eines Polypeptides mit verschiedenen Aminen zu verfolgen; wir haben hierfür das Polymere und Kopolymere von Asparaginsäuremethylester gewählt, da sie durch die *Leuchs*-Reaktion verhältnismäßig leicht hergestellt werden können¹.

Die Kinetik der Reaktion von monomerem Ester mit Ammoniak oder Amin ist öfters untersucht worden²⁻⁸. Hierbei wurde unter anderem gefunden, daß die Reaktion ohne Katalysator kaum merklich fortschreitet; hydroxylhaltige Verbindungen, insbesondere Wasser und Äthylenglykol, sind gute Katalysatoren, die Wirksamkeit von Alkoholen jedoch ist nicht klargestellt. *Day* und Mitarbeiter haben ein kinetisches Schema aufgestellt, das die wichtigsten Züge der Reaktionen erklärt.

Es war nicht leicht, ein geeignetes Lösungsmittel zu finden: ein solches mußte, da Wasser als Katalysator in Aussicht genommen war, sowohl das Polypeptid als auch eine geringe Menge Wasser auflösen; ferner mußte es gegen Amine neutral sein und den Fortschritt der Reaktion zu messen gestatten. Metakresol wäre geeignet, verfärbt sich aber bei höheren Temperaturen in alkalischer Lösung und wurde daher nur gemischt mit einem gleichen Volumen Toluol verwendet, um vergleichbare Werte für Polyasparaginsäure-

* Gegenwärtige Adresse: European Research Associates, S. A., 95, rue Gatti de Gamond, Brüssel.

¹ *W. E. Hanby, S. G. Waley und L. Watson, J. Chem. Soc. London* 1950, 3009.

² *G. H. Grant und C. N. Hinshelwood, J. Chem. Soc. London* 1933, 1351.

³ *P. K. Glasoe, L. D. Scott und L. F. Audrieth, J. Amer. Chem. Soc.* 63, 2965 (1941).

⁴ *M. Gordon, J. G. Miller und A. R. Day, J. Amer. Chem. Soc.* 70, 1946 (1948); 71, 1245 (1949).

⁵ *E. McC. Arnett, J. G. Miller und A. R. Day, J. Amer. Chem. Soc.* 72, 5635 (1950); 73, 5393 (1951).

⁶ *T. A. Koch, J. G. Miller und A. R. Day, J. Amer. Chem. Soc.* 75, 953 (1953).

⁷ *F. H. Wetzel, J. G. Miller und A. R. Day, J. Amer. Chem. Soc.* 75, 1150 (1953).

⁸ *M. M. Joullie und A. R. Day, J. Amer. Chem. Soc.* 76, 2990 (1954).

methylester und ein Kopolymeres mit Leucin im Verhältnis 1:1 zu bekommen. Sonst wurde Toluol mit einem Zusatz von 20 Volumprozenten Isopropylalkohol (Lsgm. I) oder Pyridin (Lsgm. II) verwendet.

Der Fortschritt der Reaktion konnte im Lösungsmittel I durch Titration der Aminkonzentration mit Perchlorsäure in Eisessig gegen Methylviolett^{9, 10} und in beiden Medien I und II durch Messung der Viskosität verfolgt werden.

Im letzteren Falle ließ man die Reaktion in langen, dünnen Glasröhren vor sich gehen; die Viskosität wurde mit der Methode der fallenden Kugel bestimmt. Diese Methode war in erster Linie zu Vergleichszwecken nützlich. Die wesentliche Rolle des Wassers wurde bestätigt und es wurde gefunden, daß primäre Amine etwa zehnmal so rasch reagieren als sekundäre, während tertiäre nicht mehr meßbar reagieren. Indem die Lösungsmittel am Ende der Versuche einander angeglichen wurden, wurde in Vergleichsversuchen gefunden, daß die Reaktion im Lösungsmittel II rascher vor sich geht als in I.

Bei hinreichendem Fortschritt der Reaktion bildet sich ein Gel, das jedoch durch Zusatz von Metakresol immer, durch Temperaturerhöhung manchmal zum Verschwinden gebracht werden kann. Da Metakresol ausgezeichnet Wasserstoffbrücken bildet, liegt es nahe anzunehmen, daß das Gel durch die Vernetzung der Polypeptidmoleküle durch Wasserstoffbrücken zustande kommt.

Bei der Reaktion eines Esters mit einem Amin bildet sich die Peptidgruppe CO—NH, die ebenfalls Wasserstoffbrücken bildet. Da die Peptidgruppen der Hauptkette bereits an Wasserstoffbrücken teilnehmen, stehen den in den Seitenketten neugebildeten Peptidgruppen nur eben solche Gruppen als Partner zur Verfügung; dies führt durch die Aneinanderknüpfung der Moleküle zur Erhöhung der Viskosität und, wenn pro Molekül mindestens eine effektive Bindung vorliegt, zur Gelbildung. Die Energie der Brücken kann aus sterischen Gründen nicht groß sein und daraus dürfte sich die Temperaturabhängigkeit erklären: ein bei 25° C gerade gebildetes Gel verschwindet bei Erwärmung und bildet sich wieder bei Abkühlung; das Gel ist also thermisch reversibel. Dies weist auf eine Energie der Brücken von einigen kT hin, so daß sich nur ein von der jeweiligen Temperatur abhängiger Bruchteil aller überhaupt möglichen Wasserstoffbrücken ausbilden kann.

In den kinetischen Versuchen wurde der Fortschritt der Reaktion durch Titration von Proben der Reaktionsmischung in bestimmten Zeitintervallen verfolgt. Abb. 1 zeigt als Beispiel den zeitlichen Verlauf der Konzentration an n-Hexylamin einer Lösung, welche 90 g/l des 1:1-Kopolymeren mit 1, 4 bzw. 12 g/l Wasser bei 65° C enthielt. Eine Lösung

⁹ R. T. Keen und J. S. Fritz, *Analyt. Chemistry* 24, 564 (1952).

¹⁰ H. N. Wilson, *J. Soc. Chem. Ind.* 67, 237 (1948).

mit höherem Wassergehalt reagiert anfangs schneller, aber die Reaktionsgeschwindigkeit vermindert sich rascher und die Aminkonzentration ist am Ende höher als die einer wasserärmeren Lösung. Wir konnten für dieses Überschreiten der Kurven keine zufriedenstellende Erklärung finden. Es wäre denkbar, daß nur ein Teil des Amins in aminolytischer Reaktion Peptidgruppen bildet, während ein anderer zur Neutralisation der hydrolytisch gebildeten Säure verbraucht wird; dieser letztere Anteil würde bei der Titration mit Perchlorsäure mittitriert. Wir haben jedoch mehrere Hinweise gefunden, daß Hydrolyse unter den gegebenen Versuchs-

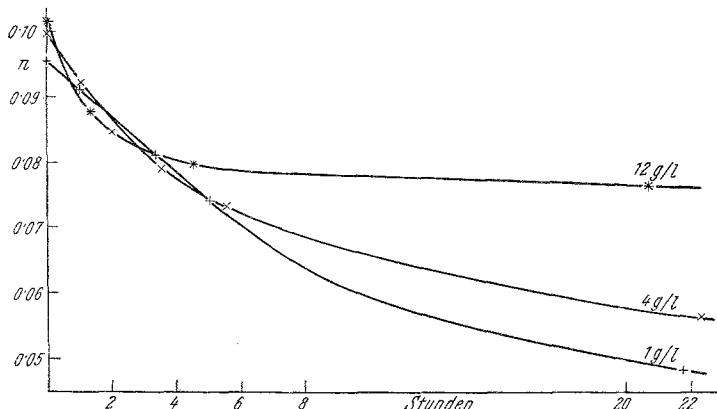


Abb. 1. Zeitlicher Verlauf der n-Hexylamin-Normalität einer 90 g/l-Lösung des 1:1-Leucin-Asparaginsäuremethylester-Kopolymeren in einer 80:20-Toluol-Isopropylalkohol-Mischung bei 65°C, mit dem angegebenen Wassergehalt.

bedingungen keine nennenswerte Rolle spielt: potentiometrische Titration zeigte keine Spuren hydrolytischer Produkte und die Reaktionsgeschwindigkeit primärer und sekundärer Amine ist sehr verschieden, während tertiäre Amine, wie schon erwähnt, praktisch nicht reagieren. Der Befund von *Day*⁶, extrapoliert auf die gegenwärtigen Versuchsbedingungen, weist auch darauf hin, daß Hydrolyse vernachlässigbar ist.

Wir beschränkten daher die Auswertung auf die Anfangsgeschwindigkeiten. Diese sind in mehrerer Hinsicht mit dem von *Day* und Mitarbeitern postulierten Reaktionsschema vereinbar. Der erste Reaktionsschritt ist die Bildung eines Komplexes entsprechend



dementsprechend ist die Abhängigkeit der Anfangsgeschwindigkeit vom Wassergehalt linear. Bei verschwindendem Wassergehalt verbleibt ein kleiner Grenzwert, der wahrscheinlich auf eine geringe katalytische Aktivität des Isopropylalkohols zurückzuführen ist. Äthylenglykol ist etwa ebenso wirksam wie Wasser. Die Anfangsgeschwindigkeit hängt

nicht nur von der Konzentration des reagierenden Amins, sondern auch von der totalen Basenkonzentration ab, wie es durch Versuche mit Zusätzen von tertiärem Amin bestätigt wurde. Dies ist im Einklang mit der postulierten Existenz einer ionisierten Form des Komplexes.

Day fand für monomere Ester lineare Abhängigkeit von der Esterkonzentration entsprechend dem Reaktionsschema. Wir fanden, daß die Anfangsgeschwindigkeit stärker als linear von der Polymerkonzentration abhängt, und es besteht auch eine starke Abhängigkeit vom Kopolymerverhältnis. Dies letztere ist wahrscheinlich auf eine abschirmende Wirkung der Leucingruppen zurückzuführen; ein solcher Effekt ist besonders plausibel, wenn das Polypeptidmolekül sich in der *Paulingschen* α -Konfiguration befindet, da die gegenseitige Beweglichkeit der Seitenketten in einem starren Molekül stark beeinträchtigt ist. Dieser Effekt wurde beobachtet sowohl beim Vergleich von Polyasparaginsäuremethylester mit 1:1-Kopolymerem von Leucin und Asparaginsäuremethylester als auch beim Vergleich der 1:1- und 3:1-Kopolymeren. Die starke Konzentrationsabhängigkeit ist ohne Zweifel ein Konfigurationseffekt und deutet auf eine bessere Zugänglichkeit der reagierenden Gruppen bei höherer Konzentration hin. Wenn dem wirklich so ist, so müßte der Effekt bei Reaktionen anderer Polymerer beobachtbar sein; dem Verfasser sind keine diesbezüglichen kinetischen Studien bekannt und weitere diesbezügliche experimentelle Arbeiten wären sehr erwünscht.

Ich bin Herrn Dr. *C. H. Bamford* für die Anregung zu dieser Arbeit und für wertvolle Ratschläge zu Dank verpflichtet, Frau Dr. *D. M. Yates*, Herrn *W. E. Hanby* und Herrn Dr. *F. J. Weymouth* für die Herstellung der Polypeptide und hilfreiche Diskussionen, schließlich meinen Assistentinnen, Frau *B. M. Waller* und Frl. *J. M. Trethewey*, für ihre Hilfe bei der experimentellen Arbeit.

Über koordinativ ungesättigte Nickelkomplexe der Formazylreihe.

(Kurze Mitteilung.)

Von

Muvaffak Seyhan.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Istanbul.

(Eingelangt am 18. April 1955.)

Es wird die Darstellung einiger koordinativ ungesättigter Nickelkomplexe der heterocyclischen Formazylreihe beschrieben.

Nickel betätigt in der Regel die Koordinationszahl vier und sechs. Es wurden allerdings in wenigen Fällen einige Nickelkomplexe isoliert,