

Acetylen-Aminosäuren

I. Mitt.: Synthetische Studien an Aminosäuren vom Typ des C-Propargylglycins

Von
K. Schlögl

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 18. April 1958)

Monoamino-mono- und Diamino-dicarbonsäuren, die das Kohlenstoffgerüst des C-Propargylglycins enthalten (III, R = H bzw. Phenyl; VIIa bzw. VII d), wurden über C-alkinylsubstituierte Formaminomalonsäureester gewonnen.

An diesen Formaminomalonestern konnten synthetische Möglichkeiten der Acetylenchemie studiert werden: Oxydative Kuppelung führte zu symmetrischen Diacetylderivaten, partielle und Totalhydrierung zu den Alkenyl- bzw. Alkylverbindungen, während Wasseraddition Ketone ergab. Verseifung der Reaktionsprodukte lieferte dann die entsprechenden Aminosäuren, die z. T. (für Vergleichszwecke) auch auf anderen Wegen erhalten wurden.

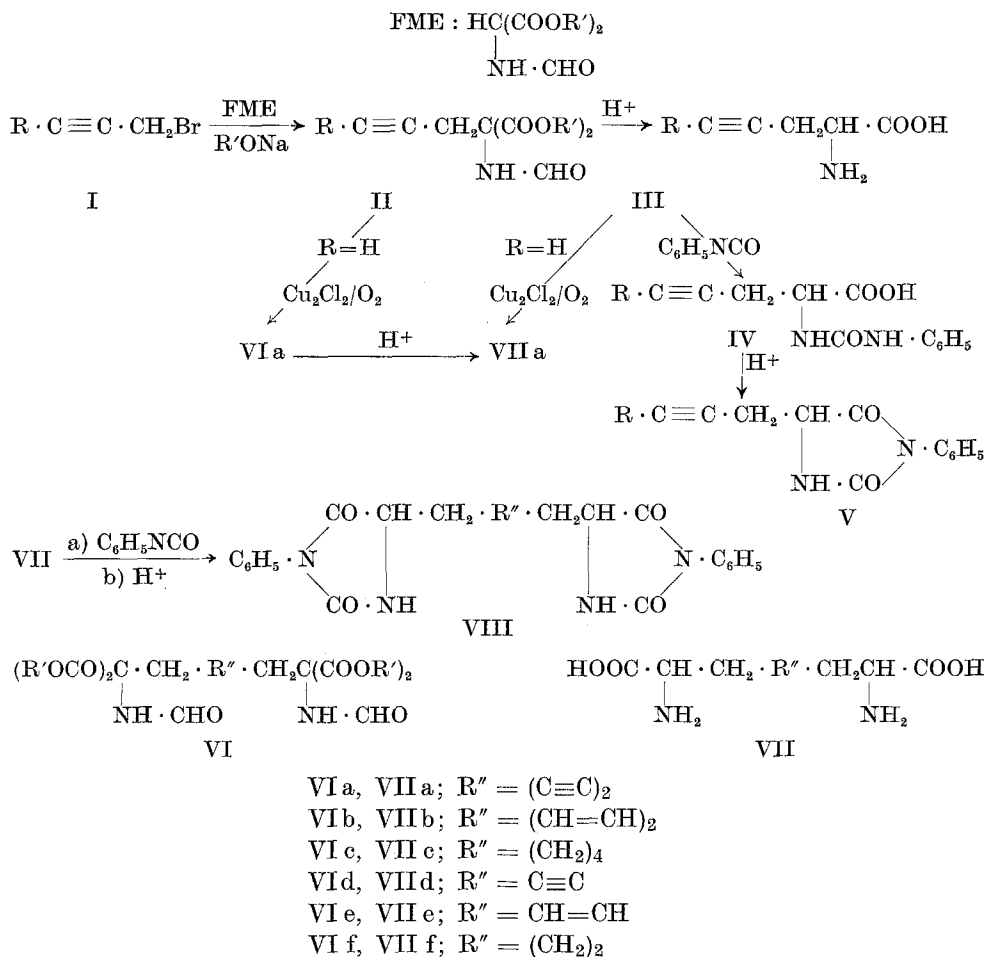
Sterische Fragen werden diskutiert und die R_f -Werte einer größeren Zahl von Aminosäuren angegeben.

In Weiterführung der Arbeiten über „unnatürlich“ substituierte α -Aminosäuren, wie Ferrocen-Aminosäuren¹ oder Allylglycin² wurden Untersuchungen über Synthesen und Reaktionen von Acetylen-Aminosäuren unternommen, unter denen solche α -Aminosäuren verstanden werden sollen, die am α -C-Atom durch Dreifachbindungen enthaltende Reste substituiert sind (z. B. III). Im Hinblick auf die mikrobiologischen Eigenschaften der beiden einzigen, m. W. bisher beschriebenen Aminosäuren dieses Typs, nämlich des C-Propargylglycins (III, R=H) und

¹ K. Schlögl, Mh. Chem. **88**, 601 (1957).

² K. Schlögl und H. Fabitschowitz, Mh. Chem. **85**, 1060 (1954).

eines C-Methylderivates³ und auf die präparativen Möglichkeiten, die sich aus einer Kombination der α -Aminosäuregruppierung mit der reaktionsfähigen Dreifachbindung ergeben mußten, schien eine etwas nähere Untersuchung dieser Stoffklasse von einigem Interesse.



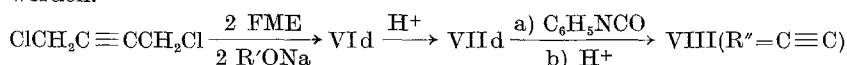
Synthesen der Acetylen-Aminosäuren

Alle in dieser Arbeit beschriebenen Monoamino-mono- und Diamino-dicarbonsäuren lassen sich formal vom Propargylglycin (III, R=H) durch Ersatz des Acetylen-Wasserstoffs (Variation des Restes R in III) ableiten und besitzen also dessen Kohlenstoffgerüst.

³ H. Gershon, J. Shapira, J. S. Meek und K. Dittmer, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 3484 (1954).

Die Synthese des bereits bekannten Propargylglycins³ und des Phenylpropargylglycins (III, R=Phenyl) erfolgte durch Umsetzung der entsprechenden Propargylbromide (I, R = H bzw. Phenyl) mit Formaminomalon säure-dimethyl- oder -diäthylester (FME) zu den Propargyl-FME (II), deren Hydrolyse zu den freien Aminosäuren (III) führte. Diese wurden dann, wie auch die später zu erwähnenden Diamino-dicarbonsäuren (VII), als Phenylureido-derivate (IV), also durch Umsetzung mit Phenylisocyanat, und weiter (durch Ringschluß) als 3-Phenylhydantoine (V) charakterisiert. Besonders letztere (V) wurden herangezogen, wenn es galt, zusätzlich zum papierchromatographischen Vergleich die Identität zweier, auf verschiedenen Wegen gewonnener Aminosäuren zu beweisen.

Von den beiden Diamino-dicarbonsäuren, deren eine (VII a) durch oxydative Kupplung aus Propargylglycin erhalten wurde (siehe unten), konnte die 1,6-Diamino-hex-3-in-1,6-dicarbonsäure (VII d) über den substituierten FME (VI d) aus 1,4-Dichlorbut-2-in und FME dargestellt werden.



Obwohl bei Reaktionen mit Propargylhalogeniden die Möglichkeit einer Isomerisierung zu Allenverbindungen besteht, dürfen wir dies in den vorliegenden Fällen auf Grund bereits bekannter Ergebnisse³ und eigener IR-Befunde (Fehlen von Allen-Banden, siehe auch S. 387) ausschließen.

Reaktionen der Acetylen-Aminosäuren

1. Oxydative Kupplung

Die Verknüpfung zweier Moleküle des Propargyl-FME (II, R = H) durch Oxydation der Kupfer(I)-salze (oxydative Kupplung)⁴ zu der symmetrischen Diacetylenverbindung (VI a) verlief beim Dimethyl- und Diäthylester glatt und bot somit die Möglichkeit, nach Hydrolyse der symmetrischen Ester auf einfache Weise zu symmetrischen Diamino-dicarbonsäuren zu gelangen (siehe auch unter Hydrierung). Im vorliegenden Fall erhielt man also die 1,8-Diamino-octa-3,5-diin-1,8-dicarbonsäure (VII a), die auch direkt aus dem Propargyl-glycin selbst durch oxydative Kupplung zugänglich war.

Wie auch bei allen anderen im Zuge dieser Arbeit dargestellten symmetrischen Diamino-dicarbonsäuren (auch den gesättigten und den Äthylenderivaten) wurden, soweit dies aus den Zersetzungspunkten der Aminosäuren, aus den Schmelzpunkten ihrer Derivate (und evtl. aus den *R_f*-Werten) feststellbar war, einheitliche Verbindungen erhalten, während man ja — von rac. Ausgangsmaterialien ausgehend — zwei Formen,

⁴ R. A. Raphael: Acetylenic Compounds in Organic Synthesis, London, 1955.

nämlich Meso- und Racemform erwarten konnte. Da die Trennung in optische Antipoden vorläufig noch nicht näher untersucht wurde, kann auch noch keine sichere Zuordnung der vorliegenden Verbindungen getroffen werden. In Analogie zu verwandten Stoffen jedoch, wo, wie bei der α, α' -Diaminobornsteinsäure, eine eindeutige Identifizierung der Meso- und Racemform erfolgte⁵, kann jedoch eher das Vorliegen der Mesoformen angenommen werden, da sich die rac. Diaminobornsteinsäure unter Bedingungen, unter denen die untersuchten Aminosäuren zum größten Teil gewonnen wurden (saure Hydrolyse der FME), in beträchtlichem Maß in die Mesoform umwandelt⁵. Durch die unten besprochene Hydrierung ergab sich die Möglichkeit, zu bekannten gesättigten Diamino-dicarbon-säuren zu gelangen (Diaminokork- und Diaminosebaccinsäure; VII f bzw. VII c), doch waren auch hier die sterischen Verhältnisse nur in einem Fall, und zwar bei der Diamino-korksäure (erhalten aus Dibromkorksäure) diskutiert worden; es war *Abderhalden* und *Zeisset*⁶ nicht gelungen, sie in Antipoden zu spalten, so daß also auch in diesem Fall die Mesoform vorlag.

2. Hydrierung

a) *Totalhydrierung*: In allen Fällen führte die (katalytische) Totalhydrierung der alkinyl-substituierten FME zu den gesättigten Verbindungen (Alkylderivate IX) und damit nach Hydrolyse zu den gesättigten Aminosäuren: Norvalin, α -Amino- δ -phenyl-n-valeriansäure (X, R = H bzw. Phenyl), Diamino-kork- und Diaminosebaccinsäure (VII f, VII c), von denen alle auch durch katalytische Hydrierung der freien Acetylen-aminosäuren mit PtO₂ in HCl erhalten werden können. Für Vergleichszwecke wurden die noch nicht bekannten n-Propyl- und γ -Phenyl-n-propyl-FME (IX, R = H bzw. Phenyl) auch durch Kondensation des Propyl- bzw. Phenylpropyl-bromides mit Na-FME dargestellt; sie waren mit den durch Hydrierung erhaltenen Verbindungen identisch. Dort, wo die Struktur der Acetylen- oder Äthylen-aminosäuren zu beweisen war, wurden auch noch ihre 3-Phenyl-hydantoine (z. B. V und VIII) aushydriert und mit den aus den gesättigten Aminosäuren erhaltenen Hydantoinen verglichen.

Der Schmp. der aus der 2,7-Diaminokorksäure erhaltenen Diphenylureidoverbindung differierte stark von dem von *Neuberg*⁷ angegebenen (223° gegen 250°), stimmte aber mit dem von anderer Seite⁸ mitgeteilten (221°) gut überein. Der von uns gefundene Schmp. der Diphenylureidoverbindung

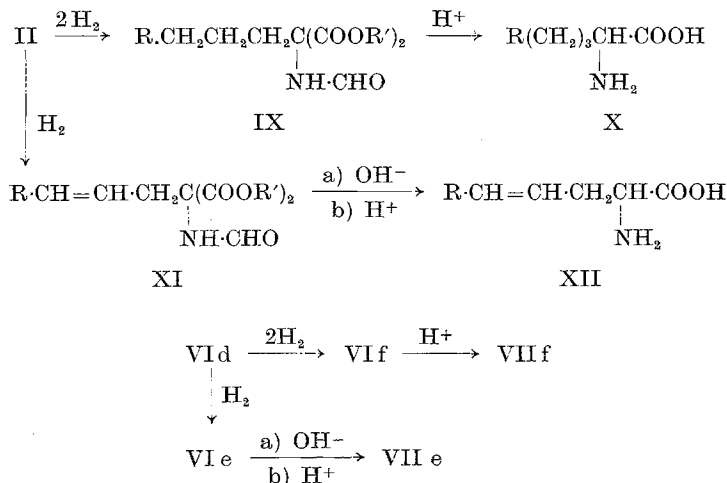
⁵ *R. Kuhn* und *F. Zumstein*, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 1429 (1925); **59**, 479 (1926).

⁶ *E. Abderhalden* und *W. Zeisset*, Fermentforschung **9**, 336 (1928). — Chem. Zbl. **1928**, II, 572.

⁷ *C. Neuberg*, Z. physiol. Chem. **45**, 92 (1905).

⁸ *S. Ouchi*, J. pharm. Soc. Japan **72**, 437 (1952); Chem. Abstr. **47**, 6348 (1953).

sowohl einer durch Hydrierung als auch einer aus der Dibromverbindung gewonnenen Diaminosebacinsäure differierte ebenfalls von der Literaturangabe⁷ (194° gegen 210°). Da aber die Schmp. der entsprechenden symmetrischen 3-Phenylhydantoine (VIII) bei 254° bzw. bei 212° liegen, liegt die Vermutung nahe, daß *Neuberg* diese Derivate in Händen gehabt hat (250° bzw. 210°!).

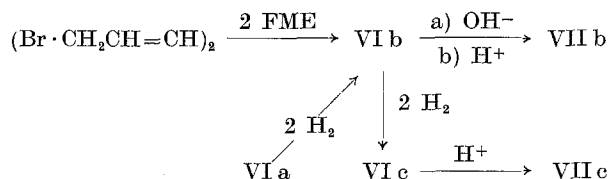


b) *Partielle Hydrierung*: Interessantere Aspekte als von der Totalhydrierung waren von der partiellen Hydrierung der Dreifachbindung zu erwarten, da man damit m. W. erstmalig die Möglichkeit besaß, systematisch cis-trans-isomere Aminosäuren aufzubauen. Die partielle Hydrierung wurde an den FME unter Verwendung des Lindlar-Katalysators⁴ ausgeführt. Die Propargylverbindung ging dabei in den bereits bekannten Allyl-FME² über (XI, R = H). Der Phenylpropargyl-FME lieferte den cis-Phenylallyl-FME (XI, R = Phenyl) vom Schmp. 46°, während Reaktion von Na-FME mit trans-Phenallylchlorid (aus trans-Zimtalkohol) das trans-Isomere vom Schmp. 99—101° gab, das noch als Dibromadditionsverbindung charakterisiert wurde.

Hydrolyse, die bei den Alkenyl-FME wegen der Möglichkeit einer Laktonebildung² durch alkalische Verseifung und darauffolgendes kurzzeitiges Erwärmen mit verd. Salzsäure ausgeführt wurde, ergab beim trans-FME eine Aminosäure (XII, R = Phenyl) vom Zers.-pkt. 215°, während die rohe cis(?) -Aminosäure unscharf von 180—190° (Zers.) schmolz und nach zweimaligem Umkristallisieren den Schmp. der trans-Verbindung besaß. Papierchromatographie und Überführung der rohen cis-Aminosäure in die Phenylureidoverbindung bzw. in das 3-Phenylhydantoin lieferten ebenfalls Ergebnisse, die auf eine Umlagerung in die trans-Form schließen lassen. Wenn, wie üblich, die trans-Verbindung die schwerer lösliche Form darstellt, dann wären die Ergebnisse beim Um-

kristallisieren (bevorzugtes Auskristallisieren der trans-Form, evtl. nach Verschiebung des Gleichgewichtes) erklärlich. Stuart-Briegleb-Modelle zeigen, daß bei der cis-Aminosäure verhältnismäßig starke sterische Hinderung auftritt, so daß schon bei der Verseifung (HCl!) partielle, wenn nicht weitgehende Umlagerung in die trans-Form zu erwarten ist. Es ist also anzunehmen, daß in der Aminosäure vom Zers.-pkt. 180—190° wahrscheinlich ein cis-trans-Gemisch vorliegt, aus dem dann bei den weiteren Operationen die trans-Derivate angereichert werden, bzw. weitere cis/trans-Umlagerung stattfindet.

Ähnliche Verhältnisse dürften auch bei der partiellen Hydrierung der beiden Diamino-dicarbonsäuren (d. h. ihrer FME VI d bzw. VI a) auftreten. Im ersten Fall (Monoacetylen) wurde ein einheitlicher cis-FME (VI e) erhalten, der nicht nur mit dem Lindlar-Katalysator, sondern auch mit Palladium-Tierkohle entstand, da hier in allen Fällen nach Aufnahme eines Mols H₂ die Hydrierungsgeschwindigkeit sehr stark abnahm. Die Diacetylenverbindung (VI a) lieferte ein Gemisch nicht kristallisierender Verbindungen, aus dem allerdings durch Chromatographie wenig einer definierten Substanz isoliert wurde, die mit einem synthetischen trans-trans-FME (VI b) aus trans-trans-1,6-Dibromhexadien-2,4⁹ und FME identisch war. Überraschenderweise gaben weder das rohe Isomeren-gemisch (cis-cis, cis-trans, trans-trans?) noch die sterisch einheitliche trans-trans-Verbindung unter den üblichen Bedingungen ein Addukt mit Maleinsäureanhydrid (sterische Hinderung?).



Hydrolyse der symmetrischen FME mit der Äthylen- bzw. Butadienbrücke (VI e bzw. VI b) führte zu den freien Aminosäuren; aus dem cis-FME mit *einer* Doppelbindung (VI e) resultierte eine ungesättigte Diamino-dicarbonsäure (VII e), der auf Grund der oben diskutierten Ergebnisse ebenfalls trans-Konfiguration zugeschrieben werden kann.

Alle Alkenyl-FME gingen bei Hydrierung unter Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff in die schon oben erwähnten gesättigten Verbindungen über (IX bzw. VI c, VI f).

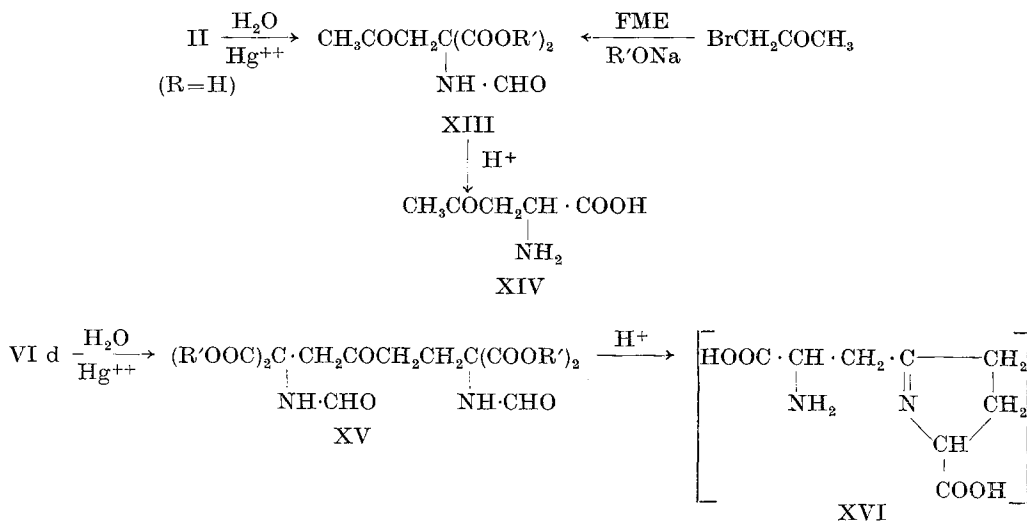
3. Wasseraddition

Wasseranlagerung an die Dreifachbindung unter der Katalyse von Quecksilbersalzen⁴ gab beim Propargyl-FME (II, R = H) das Keton

⁹ P. Karrer und W. Ringli, Helv. Chim. Acta **30**, 863, 1771 (1947).

(XIII), dessen Konstitution durch Synthese aus Bromaceton und FME gesichert wurde. Saure Hydrolyse lieferte glatt das bereits bekannte β -Acetyl- α -alanin (XIV)¹⁰.

Eindeutige Ergebnisse bezüglich der Stellung der Ketogruppe waren auch bei Wasseraddition an die symmetrische Monoacetylenverbindung (VI d) zu erwarten. Verseifung des dabei erhaltenen kristallisierten Di-FME (XV) führte aber nur zur Verharzung und starken Verfärbung, was zweifellos auf intramolekulare Wasserabspaltung zwischen Amino- und Ketogruppe zurückzuführen ist, die bei der hier intermediär entstehenden δ -Keto- α -aminosäure zu Pyrrolin-derivaten (XVI) führen kann, die ihrerseits Sekundärreaktionen eingehen können.



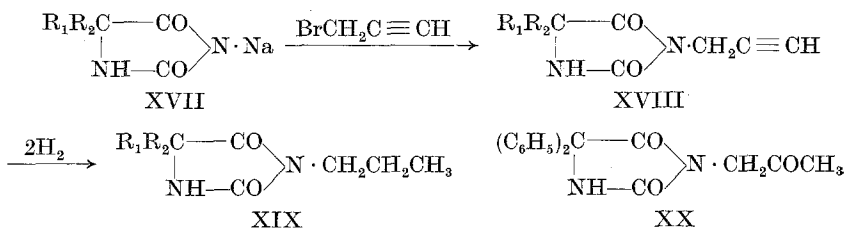
Aus dem Wasseranlagerungsprodukt des Phenylpropargyl-FME (II, R = Phenyl) ließ sich keine kristallisierte Verbindung isolieren, jedoch konnte ein kristallisiertes 2,4-Dinitrophenylhydrazon erhalten werden. Über die Stellung der Ketogruppe (γ oder δ) können keine sicheren Aussagen gemacht werden. Nach der Theorie (Polarisierung der Dreifachbindung durch die Phenylgruppe!)⁴ wäre eher eine γ -Ketosäure zu erwarten gewesen; ein β -Benzoyl-alanin (γ -Keto- α -aminosäure!) ist aber bekannt und säurestabil¹⁰. Bei der sauren Verseifung des rohen Wasseradduktes hingegen trat wieder starke Verharzung ein und es konnte keine definierte Aminosäure isoliert werden, ebensowenig wie bei Versuchen, die beiden Acetylen-FME (II, R = Phenyl und VI d) direkt mit verd. Schwefelsäure unter Zusatz von Quecksilbersulfat zu den Keto-

¹⁰ O. Wiss und H. Fuchs, *Helv. Chim. Acta* **35**, 407 (1952).

aminosäuren zu verseifen. Es mußte also wie beim symmetrischen Di-FME auch beim Phenylpropargyl-FME (zumindest in überwiegender Menge) wieder die δ -Ketoverbindung entstanden sein.

Versuche, die im Propargyl-FME (II, R = H) vorliegende endständige Acetylenbindung für Umsetzungen⁴ wie Mannichreaktion, Reaktion der Li- oder Na-Salze in flüssigem Ammoniak mit CO₂ oder Benzaldehyd zu verwenden und damit (über die entsprechenden Acetylderivate) zu Diamino-mono-, Monoamino-dicarbonensäuren bzw. Hydroxy-amino-carbonsäuren zu gelangen, haben bisher unter verschiedenen Versuchsbedingungen noch zu keinen konkreten Ergebnissen geführt.

Im Zusammenhang mit den Acetylen-aminosäuren und den daraus erhaltenen 5-substituierten 3-Phenyl-hydantoinen (z. B. V, VIII) soll noch die Darstellung verwandter Stoffe, nämlich der in 3-Stellung durch den Propargylrest substituierten Hydantoin (XVIII) erwähnt werden, von denen zwei Vertreter aus dem 5,5-Diphenyl- und 5-Methyl-hydantoin (XVII, R₁ = R₂ = Phenyl bzw. R₁ = H, R₂ = Methyl) durch Reaktion ihrer Na-Salze mit Propargylbromid erhalten wurden. Totalhydrierung lieferte die 3-n-Propylhydantoin (XIX) und Wasseranlagerung gab beim Diphenylderivat das 5,5-Diphenyl-3-acetonyl-hydantoin (XX).



Die zur Identifizierung und Charakterisierung der in dieser Arbeit dargestellten Aminosäuren herangezogenen R_f -Werte sind in der folgenden Tabelle 1 enthalten.

Es wurde absteigend auf Schleicher & Schüll 2043 a (glatt) mit drei Lösungsmittelgemischen (A: Butanol-Äthanol-konz. Ammoniak-Wasser 4:4:1:1; B: Dasselbe 4:4:1:3 und C: Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:1) chromatographiert und mit Ninhydrin entwickelt. Für die Diamino-dicarbonensäuren lagen die R_f -Werte mit den Gemischen A und C unter 0,1, weshalb für diese Stoffklasse Gemisch B verwendet wurde. Die ungesättigten Aminosäuren gaben mit Ninhydrin gelbbraune Farbreaktion, nach einigem Lagern wurden die Flecke z. T. violett bis braunviolett.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Doz. Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt. Die Aufnahme der IR-Spektren verdanke ich Herrn Dr. J. Derkosch.

Dieser Arbeit kam eine Subvention der Österreichischen Akademie der Wissenschaften aus den Mitteln der math.-naturwiss. Klasse zugute, wofür ich auch an dieser Stelle bestens danke.

Mein Dank gilt ferner der Badischen Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen, und den Farbwerken Hoechst für die freundliche Überlassung von Ausgangsmaterialien.

Zur Durchführung dieser Arbeit standen mir Geräte zur Verfügung, die aus Mitteln der *Rockefeller*-Foundation beschafft wurden.

Tabelle 1. R_f -Werte

Aminosäure $R_2 \cdot CH_2CH(NH_2)COOH$	R_3	Lösungsmittelgemisch		
		A	B	C
	$HC \equiv C$	0,27	—	0,20
	$H_2C=CH$	0,36	—	0,35
	$H_3C \cdot CH_2$	0,40	—	0,42
	$H_3C \cdot CO$	0,30*	—	0,18
	$C_6H_5 \cdot C \equiv C$	0,54	—	0,57
	$C_6H_5 \cdot CH=CH$	0,56	—	0,60
	$C_6H_5 \cdot CH_2CH_2$	0,57	—	0,64
$R''[CH_2CH(NH_2)COOH]_2$	R''			
	$(C \equiv C)_2$	—	0,23	0,03
	$(CH=CH)_2$	—	0,23	0,05
	$(CH_2)_4$	—	0,24*)	0,07
	$C \equiv C$	—	0,22	0,05
	$CH=CH$	—	0,20	0,03
	$(CH_2)_2$	—	0,14	0,02

* schwache Streifenbildung.

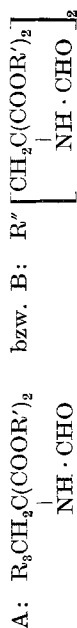
Experimenteller Teil

Darstellung der Mono- und Bis-formaminomalonsäure-dimethyl ($R' = CH_3$) und -diäthylester ($R' = C_2H_5$) (Tabelle 2).

a) Durch Substitution mit Alkynyl-(Alkenyl-, Alkyl)-halogeniden.

Die Formaminomalonester (FME) wurden zu einer Na-methylat- bzw. äthylatlösung (je nachdem, ob Dimethyl- oder Diäthylester), die durch Lösen der ber. Mengen Na in absol. Methanol oder Äthanol bereitet worden war, gegeben und durch kurzes Erwärmen in die Na-Salze übergeführt. Nach Zugabe der entsprechenden Halogenide (1 Mol bei Mono-, $\frac{1}{2}$ Mol bei Di-halogeniden) wurde solange erhitzt (2—6 Stdn.), bis eine Probe der Reaktionsmischung, mit Wasser verdünnt, neutral oder nur mehr schwach alkalisch reagierte (p_H 7—8). Die Aufarbeitung erfolgte durch Einengen der alkohol. Lösung und Verdünnen mit Wasser. Dort, wo die substituierten FME (evtl. nach Kühlen und Kratzen) kristallin ausfielen, wurden sie abgesaugt, ml. Wasser gewaschen und aus dem in der Tabelle 2 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Blieben sie ölig, wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen abgedampft. Der Rückstand kristallisierte auf Zusatz von Petroläther, evtl. nach einigem Stehen

Tabelle 2. Substituierte Formaminomalonester (FME)



FME	Best.- Methode	R ₃ (A) bzw. R' (B)	R'	Verbdg. Nr.	Aus- beute %	Umkristallis. aus ¹¹	Schmp. ¹² °C	Formel	Ber. C	H	Analyse Gef. C	H
A	a	HC≡C	CH ₃	II	73	H ₂ O	95—96	C ₃ H ₁₁ NO ₅	50,71	5,20	50,50	5,20
A	c	H ₂ C=CH	C ₂ H ₅	XI	95	Äthanol-H ₂ O	69—71	C ₁₁ H ₁₇ NO ₅	bekannt ²		—	
A	a, c	CH ₃ CH ₂	C ₂ H ₅	IX	65 (a)	Äthanol-H ₂ O	98—99	C ₁₁ H ₁₉ NO ₅	53,86	7,81	53,38	7,58
A	a, d	CH ₃ CO	CH ₃	XIII	40 (a)	Äthan.-Ä.PÄ	112—115	C ₉ H ₁₃ NO ₆	46,76	5,67	47,05	5,83
A	a	C ₆ H ₅ C≡C	C ₂ H ₅	II	62	Ä.PÄ	60—62	C ₁₇ H ₁₉ NO ₅	64,34	6,04	63,61	5,60
A	c	C ₆ H ₅ CH=CH (cis)	C ₂ H ₅	XI	60	Ä.PÄ	44—46	C ₁₇ H ₂₁ NO ₅	63,93	6,63	63,52	6,39
A	a	C ₆ H ₅ CH=CH (trans)	C ₂ H ₅	XI	63	Ä.PÄ	99—101	C ₁₇ H ₂₁ NO ₅	63,93	6,63	63,41	6,45
A	a, c	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	IX	78 (a)	Ä.PÄ	45—50	C ₁₇ H ₂₃ NO ₅	63,53	7,21	63,09	6,93
A	d	C ₆ H ₅ COCH ₂	C ₂ H ₅	—	40	Äthanol ¹³	221—223	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₉	N 13,60		N 13,96	
B	b	(C≡C) ₂	CH ₃	VI a	71	Äthanol-H ₂ O	160—161	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₁₀	50,95	4,75	51,12	5,00
B	b	(C≡C) ₂	C ₂ H ₅	VI a	63	Äthanol-H ₂ O	143—144	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₁₀	54,99	5,87	55,06	6,30
B	a	(CH=CH) ₂	C ₂ H ₅	VI b	80	Äthanol-H ₂ O	140—142	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₁₀	54,54	6,66	55,08	7,11
B	c	(CH ₂) ₄	CH ₃	VI c	90	Äthanol	185—188	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₁₀	50,00	6,53	49,74	6,39
B	c	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	VI c	95	Äthanol-H ₂ O	152—155	C ₂₂ H ₃₆ N ₂ O ₁₀	54,09	7,43	53,86	7,52
B	a	C≡C	C ₂ H ₅	VI d	50	Benzol-PÄ	111—112	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₁₀	52,62	6,19	53,04	6,33
B	c	CH=CH (cis)	C ₂ H ₅	VI e	92	Methanol-H ₂ O	112—114	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₁₀	52,39	6,60	52,03	6,32
B	c	(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	VI f	95	Äthanol	149—151	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₁₀	52,16	7,01	51,94	6,75
B	d	COCH ₂	C ₂ H ₅	XV	60	Methanol-H ₂ O	113—115	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₁₁	50,62	6,37	50,64	6,22

¹¹ Ä: Äther, ; PÄ: Petroläther (60—70°).¹² Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Schmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt.¹³ Identifiziert als 2,4-Dinitrophenylhydrazon; Schmp. und Analyse des Dinitrophenylhydrazons.

auf Eis. Der Bis-FME (VI d) kristallisierte erst nach chromatographischer Reinigung (Benzol/ Al_2O_3).

b) Durch oxydative Kupplung⁴.

0,01 Mol C-Propargyl-FME (Dimethyl- oder Diäthyl-), in 15 ml Methanol gelöst, gab man zu einer Lösung von 2,5 g (0,025 Mol) Cu_2Cl_2 und 4,0 g (0,075 Mol) NH_4Cl in 25 ml Wasser. Die Lösung wurde mit einigen Tropfen wäbr. Ammoniak auf p_H von ca. 6 gebracht und unter heftigem Rühren wurden während 30 Min. 10 ml H_2O_2 (30%) unter die Oberfläche der Suspension getropft, wobei sich unter Selbsterwärmung und starkem Schäumen ein dichter hellgrüner Niederschlag abschied. Nach weiteren 30 Min. Rühren unter Luftdurchleiten (Zimmertemp.) wurde die gesamte Reaktionsmischung mehrfach mit Essigester ausgeschüttelt und das Lösungsmittel nach dem Trocknen (Na_2SO_4) im Vak. verdampft. Ausbeuten und weitere Eigenschaften der Diacetylen-tetraester siehe Tab. 2.

c) Durch Hydrierung der Alkynyl-FME.

Die Totalhydrierung zu den gesättigten Verbindungen (Alkyl-FME) und partielle Hydrierung zu den Alkenyl-FME erfolgte unter Verwendung von Pd-Tierkohle (10%) bzw. des Lindlar-Katalysators⁴ in Äthanol als Lösungsmittel. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff (2 Mol bzw. 1 Mol pro Dreifachbindung) wurde die Hydrierung unterbrochen und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeuten und Eigenschaften siehe Tab. 2.

d) Durch Wasseraddition an die Alkynyl-FME.

Wasseraddition zu den Keto-FME erfolgte durch 1—2stdg. Schütteln einer Lösung der Alkynyl-FME in 80%iger Ameisensäure unter Zusatz von ca. 10 Gew.-% HgSO_4 . Anschließend wurde in gesättigte wäbr. Ammonsulfatlösung eingegossen, mit Essigester ausgeschüttelt, mit Sodalösung entsäuert und der Abdampfückstand nach dem Trocknen aus den in der Tab. 2 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

(2,3-Dibrom-3-phenyl-n-propyl)-formaminomalonsäure-diäthylester

1,6 g (5 mMol) trans-Phenallyl-FME (XI, $\text{R} = \text{Phenyl}$, $\text{R}' = \text{Äthyl}$) wurden in 6 ml absol. Chloroform gelöst; hierauf wurde eine Lösung von 0,8 g Brom (5 mMol) in 5 ml Chloroform während 15 Min. zugetropft. Nach weiteren 15 Min. (Zimmertemp.) wurde mit viel Äther verdünnt und der ausfallende Niederschlag (1,8 g, d. s. 75% d. Th.) aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 139—141°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NO}_5$. Ber.: Br 33,35. Gef.: Br 33,02.

Die IR-Spektren der substituierten FME standen durchwegs mit den Erwartungen im Einklang. Bei den symmetrischen Bis-FME (z. B. VI d), aber auch beim Phenylpropargyl-FME (II, $\text{R} = \text{Phenyl}$) waren wegen der Symmetrie des Moleküls bzw. wegen der durch zwei große Reste substituierten Acetylenbindung (annähernde Symmetrie) die Dreifachbindungen im Spektrum nicht mehr nachweisbar. Die IR-Spektren der cis-trans-isomeren FME (XI, $\text{R} = \text{Phenyl}$) waren sehr ähnlich und unterschieden sich hauptsächlich durch eine starke Bande bei 965 cm^{-1} im Falle der trans-Verbindung (trans $\text{CH}=\text{CH}!$). Wie bereits erwähnt, konnten Banden, die einer Allengruppierung entsprechen würden, in keinem Fall festgestellt werden.

Darstellung der Monoamino-mono- und Diamino-dicarbon-säuren (Tabelle 3).

Die Hydrolyse der alkyl- und alkenyl-substituierten FME sowie des Acetonyl-FME (Tab. 2) erfolgte durch 4stdg. Kochen mit 6 n Salzsäure. Nach dem Abdampfen der Säure im Vak. und einmaligem Abdampfen mit Wasser wurden wegen der Wasserlöslichkeit im Falle der ersten drei Aminosäuren der Tab. 3 ($R_3 = \text{HC}\equiv\text{C}$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$ und CH_3CO) die Hydrochloride in Äthanol gelöst und die freien Aminosäuren mit Pyridin ausgefällt. Bei allen übrigen Aminosäuren wurde die konzentrierte warme wäßr. Lösung der Hydrochloride mit gesättigter Na-acetat-Lösung versetzt, wobei die freien Aminosäuren sofort oder nach kurzem Kühlen ausfielen. Wegen der Gefahr

Tabelle 3. Monoamino-mono-
 $R_3 \cdot \text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ bzw.

Verbdg. Nr.	R_3	Aus- beute %	Schmp. ¹² (Zers.)	Formel	Ber. N	Gef. N
III ³	$\text{HC}\equiv\text{C}$	75	235—240	$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$	bekannt ³	
XII ²	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$	60	250—255	$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$	bekannt ²	
XIV ¹⁰	CH_3CO	63	135—137	$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3$	10,68	10,75
III	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{C}$	79	215—218	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$	7,40	7,62
XII	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$	70	213—215	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	7,33	7,12
X	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2$	75	206—209	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	7,25	6,96
	R''					
VII a	$(\text{C}\equiv\text{C})_2$	87	> 300	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$	12,50	12,41
VII b	$(\text{CH}=\text{CH})_2$	44	> 300	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	12,27	12,12
VII c ^{7, 14}	$(\text{CH}_2)_4$	81	> 300	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$	12,06	11,83
VII d	$\text{C}\equiv\text{C}$	84	> 300	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$	13,99	13,61
VII e	$\text{CH}=\text{CH}$	70	> 300	$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$	13,86	13,92
VII f ^{7, 14}	$(\text{CH}_2)_2$	82	> 300	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	bekannt ^{7, 14}	

¹⁴ D. H. Simmonds, Biochem. J. **58**, 520 (1954).

einer möglichen Laktonebildung² wurden die Alkenyl-FME (XI; bzw. VI b und VI e) durch 5stdg. Stehen und anschließendes 1stdg. Erhitzen mit der berechneten Menge alkohol.-wäßr. n NaOH verseift; nach Abdampfen des überschüssigen Alkohols und Versetzen mit soviel konz. Salzsäure, daß die Konzentration ca. 2 n betrug, wurde (evtl. nach Zusatz von Eisessig als Lösungsvermittler) noch $\frac{1}{2}$ —1 Std. am Wasserbad erhitzt. Die Isolierung der Aminosäuren erfolgte, wie oben beschrieben.

Alle Aminosäuren wurden, soweit dies die Löslichkeit zuließ, aus Wasser bzw. aus wäßr. Äthanol umkristallisiert bzw. umgefällt, sonst nur ausgekocht.

Die Phenylureido-derivate bzw. Di-phenylureido-Verbindungen (Tab. 3) wurden aus den Aminosäuren durch Lösen in der äquivalenten Menge n NaOH, Schütteln mit 10proz. Überschuß von Phenylisocyanat (20 Min.), Abfiltrieren von evtl. gebildetem Diphenylharnstoff und Ansäuern des Filtrates erhalten und aus Äthanol oder Äthanol-Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkte siehe Tab. 3.

Die *3-Phenyl-hydantoine* bzw. *Bis-(3-phenyl-hydantoine)* (V, VIII, Tabelle 3) erhielt man aus den Phenylureido-Verbindungen durch Lösen in warmem Eisessig, Versetzen mit dem gleichen Vol. konz. Salzsäure und $\frac{1}{4}$ stdg. Erhitzen am Wasserbad. Der Abdampfrückstand wurde aus Äthanol oder Eisessig-Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkte siehe Tab. 3.

5,5-Diphenyl-3-propargyl-hydantoin (XVIII, $R_1 = R_2 = \text{Phenyl}$).

5,0 g (0,02 Mol) 5,5-Diphenylhydantoin wurden in einer Lösung aus 0,46 g Na in 100 ml absol. Äthanol 30 Min. erhitzt und dann zu der Suspension des Na-Salzes 3,0 g (0,025 Mol) Propargylbromid gegeben. Nach 4 Stdn. Erhitzen am Wasserbad wurde auf die Hälfte eingeeengt und mit 100 ml Wasser versetzt. Der zuerst ölig ausfallende Niederschlag erstarrte nach Reiben

und Diamino-dicarbonsäuren

$R'' [\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$

Phenylureidoderivat			3-Phenylhydantoin			
Schmp. (Zers.)	Äqu.-Gew. Ber.	Gef.	Schmp.	Ber. C H	Gef. C H	
162—164	232	238	128—130	67,28 4,70	66,59 4,59	
159—161 ²	—	—	—	—	—	
143—145 ¹⁰	250	253	—	—	—	
169—171	308	305	162—165	74,47 4,86	74,19 4,63	
168—170	310	314	180—184	73,95 5,52	73,58 5,40	
141—144	312	311	160—162	73,45 6,16	73,26 6,03	
Di-phenylureidoderivat			Di-phenylhydantoin			
213—215	231	234	> 300	67,60 4,25	67,26 4,26	
198—200	233	238	212—214	66,96 5,15	66,42 5,35	
192—194	235	234	210—212	66,34 6,03	66,08 6,02	
172—175	219	227	296—299	65,66 4,51	65,06 4,77	
183—186	220	213	209—212	65,33 4,99	65,64 4,95	
221—223 ⁸	221	218	252—254	65,01 5,46	64,77 5,23	

und Kühlen. Ausbeute: 5,0 g (86% d. Th.). Aus Äthanol-Wasser Nadeln; Schmp. 136—138°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 74,49, H 4,86, C 74,62, H 4,85.

Das *5-Methyl-3-propargyl-hydantoin* (XVIII, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Methyl}$) wurde analog dargestellt, nur mußte nach dem Verdünnen mit Wasser mit Äther extrahiert werden. Das Hydantoin, das in einer Ausbeute von 85% d. Th. anfiel, stellte ein farbloses Öl dar, das sich bei 0,01 Torr und 125—135° Luftbadtemp. im Kugelrohr destillieren ließ.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. N 18,41. Gef. N 18,23.

Die Hydrierung von XVIII zu den *3-n-Propyl-hydantoinen* (XIX) verlief in Äthanol unter Verwendung von Pd-Tierkohle oder Raney-Ni glatt und lieferte nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge in fast theoretischen Ausbeuten das

5,5-Diphenyl-3-propylhydantoin (XIX, $R_1 = R_2 = \text{Phenyl}$) vom Schmp. 144—147° (aus Äthanol-Wasser).

$C_{18}H_{18}N_2O_2$. Ber. C 73,45, H 6,16. Gef. C 73,39, H 6,17

bzw. das *5-Methyl-3-n-propyl-hydantoin* (XIX, $R_1 = H$, $R_2 = \text{Methyl}$) vom Schmp. 51—53° (aus Äther-Petroläther).

$C_7H_{12}N_2O_2$. Ber. C 53,83, H 7,74. Gef. C 54,01, H 7,56.

5,5-Diphenyl-3-acetonyl-hydantoin (XX).

Die Wasseraddition an die Dreifachbindung des 5,5-Diphenyl-3-propargyl-hydantoin erfolgte wie bei den Alkynyl-FME (S. 387) angegeben. Durch Sublimation bei 0,01 Torr und 140—150° konnten aus dem rohen Reaktionsprodukt ca. 40% des Ketons erhalten werden, das bei 190—194° schmolz.

$C_{18}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 70,12, H 5,23. Gef. C 69,94, H 5,28.