

**59. Emil Fischer und Wilhelm Schmitz:
Synthese der α -Aminosäuren mittels der Bromfettsäuren.**

[Aus dem I. chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 24. Januar 1906.)

Von allen Methoden zur Bereitung der α -Aminosäuren ist sicherlich die Behandlung der α -Halogenfettsäuren mit Ammoniak die einfachste, und man wird sie überall dort anwenden, wo die Halogen-säure leicht zugänglich ist.

Einen bequemen Weg für die Gewinnung der Letzteren bildet nun die Bromirung der Monoalkylmalonsäuren, denn die hierbei fast quantitativ entstehenden Brommalonsäuren gehen durch Erhitzen ebenfalls ziemlich glatt in α -Bromfettsäuren über. Das Verfahren wurde zuerst für die Gewinnung der noch unbekanntenen α -Bromhydrozimmtsäure benutzt¹⁾.

Wir haben jetzt auf dem gleichen Wege die α -Bromisocapro-säure (Isobutylessigsäure), die bekanntlich durch Ammoniak in Leucin verwandelt wird, und ferner die noch unbekanntene γ -Phenyl- α -brombuttersäure, nebst der dazugehörigen Aminosäure dargestellt. Unsere Erfahrungen sind auch in diesen beiden Fällen so günstig, dass wir die Methode für ähnliche Zwecke empfehlen können.

Isobutyl-brom-malonsäure.

Die Isobutyl-malonsäure, sowie ihr Aethylester sind von Guthzeit beschrieben²⁾. Da wir grössere Mengen beider Verbindungen dargestellt haben, so können wir seine kurzen Angaben durch einige Daten ergänzen.

Zur Bereitung des Esters wurden 14.5 g Natrium in der 10-fachen Menge absolutem Alkohol gelöst, 100 g Malonester und 90 g Isobutylbromid (an Stelle des theuren Jodids) zugegeben, und die Mischung 4—5 Stunden am Rückflusskühler bis zur neutralen Reaction gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und nach dem Verdunsten des Aethers das Oel unter vermindertem Druck destillirt. Der Siedepunkt unseres Präparates lag bei 12 mm Druck zwischen 112—114° und bei 34 mm bei 133—134° (corr.). Die Ausbeute betrug 105 g oder 77 pCt. der Theorie. Das Präparat war nicht ganz rein, denn es enthielt eine kleine Menge eines durch Alkali sehr schwer verseifbaren Productes.

¹⁾ E. Fischer, diese Berichte 37, 3062 [1904].

²⁾ Ann. d. Chem. 209, 236.

Die Verseifung des Esters gelingt nach unseren Erfahrungen am besten durch einen sehr grossen Ueberschuss concentrirter Kalilauge. 100 g Ester werden bei Zimmertemperatur auf Kalilauge gegossen, die aus 208 g Aetzkali (8 Mol.) und 167 g Wasser bereitet ist. Beim Umschütteln tritt Aufkochen ein, und es entsteht eine gelbliche Lösung, in der nur wenig unverseiftes Product (sehr wahrscheinlich Diisobutylmalonester) als Oel suspendirt ist. Nach dem Erkalten wird die Flüssigkeit mit 170 g Wasser versetzt und unter starker Kühlung mit der berechneten Menge ebenfalls gekühlter, concentrirter Salzsäure neutralisirt. Die Isobutylmalonsäure wird dann mit viel Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und die nach dem Abdunsten des Aethers krystallisirende Säure auf Thonplatten getrocknet. Die Ausbeute betrug 80 pCt. der Theorie. Aus heissem Benzol umkrystallisirt, zeigte sie den von Guthzeit angegebenen Schmelzpunkt 107° (corr. 108°).

Die Bromirung wurde genau so wie bei der Benzylmalonsäure¹⁾ ausgeführt, und die Ausbeute war auch hier fast quantitativ. Zur Reinigung wurde die Isobutylbrommalonsäure aus heissem Benzol zwei Mal umkrystallisirt und im Vacuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.1926 g Sbst.: 0.2486 g CO_2 , 0.0823 g H_2O . — 0.1001 g Sbst.: 0.0797 g Ag Br.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4\text{Br}$. Ber. C 35.1, H 4.6, Br 33.5.

Gef. » 35.2, » 4.8, » 33.9.

Die Säure schmilzt nicht ganz constant bei $130-141^{\circ}$ (corr.) unter Zersetzung. Sie ist in Wasser, Alkohol, Aether leicht, in kaltem Benzol aber schwer löslich und in Petroläther fast unlöslich.

Verwandlung in α -Brom-isocaprone Säure. Beim Schmelzen giebt die Isobutylbrommalonsäure schnell Kohlensäure ab, und die Reaction verläuft am glattesten, wenn man durch stark verminderten Druck dafür sorgt, dass die α -Bromisocaprone Säure gleichzeitig destillirt. Wir haben deshalb die sorgfältig getrocknete Brommalonsäure in einem Fractionirkolben bei 12 mm Druck bis zum Schmelzen erhitzt, wobei mit der Entwicklung der Kohlensäure gleichzeitig die Destillation der α -Bromisocaprone Säure stattfand. Die Ausbeute an letzterer betrug 86 pCt. der Theorie. Bei nochmaliger Rectification bei 9 mm Druck ging der allergrösste Theil von $126.5-128.5^{\circ}$ (Thermometer ganz im Dampf) über, und die Analyse des Präparates gab folgende Zahlen.

0.1847 g Sbst.: 0.2516 g CO_2 , 0.0960 g H_2O . — 0.1882 g Sbst.: 0.1820 g Ag Br.

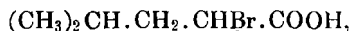
¹⁾ E. Fischer, diese Berichte 37, 3063 [1904].

$C_6H_{11}O_2Br$. Ber. C 36.9, H 5.6, Br 41.0.

Gef. » 37.2, » 5.8, » 41.2.

Da seine Structur nach der Synthese nicht zweifelhaft ist, so haben wir es benutzt, um die Structur der früher auf anderem Wege dargestellten und zu Synthesen benutzten α -Bromisocaprönsäure¹⁾ zu controlliren. Zu dem Zweck haben wir einerseits aus dem neuen Präparate mit Phosphorpentachlorid das Chlorid bereitet, dessen Siedepunkt diesmal bei 16 mm Druck zwischen 74° und 76° lag, und andererseits die Bromsäure selbst durch Ammoniak in Leucin übergeführt, das alle Eigenschaften des racemischen Leucins zeigte.

Es scheint uns demnach zweifellos, dass die früher beschriebene Bromisocaprönsäure, die aus der bei Kahlbaum käuflichen und aus Isoamyleyanid bereiteten Isocaprönsäure durch Brom und Phosphor dargestellt war, bei weitem der Hauptmenge nach oder vielleicht auch ganz aus α -Bromisocaprönsäure,



bestand.

Da sie auf dem ersten Wege leichter zugänglich ist, so hat die neue Synthese aus der Isobutylmalönsäure vorläufig kein praktisches Interesse.

β -Phenyläthyl-malöner, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(COO C_2H_5)_2$.

Das für die Synthese des Esters erforderliche ω -Chloräthylbenzol wurde nach Fittig und Kiesow²⁾ dargestellt und nach Anschütz³⁾ unter vermindertem Druck fractionirt. Wie Letzterer angiebt, destillirt es bei 17 mm von 90—95°, bei 10 mm fanden wir 84—87° (corr.). Die Ausbeute betrug 50 pCt. der Theorie.

Um das werthvolle Chlorid möglichst auszunutzen, haben wir für die Kuppelung einen Ueberschuss ($1\frac{1}{2}$ Mol.) Malöner verwendet. 7.5 g Natrium wurden in der 10 fachen Menge Alkohol gelöst, 51.5 g Malöner und 30 g Chlorid zugegeben und das Gemisch 10 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Die Isolirung des neuen Esters geschah in der üblichen Weise durch Verdampfen der alkoholischen Lösung, Versetzen mit Wasser, Ausäthern, Trocknen mit Kaliumcarbonat und Fractioniren unter geringem Druck. Der Phenyläthyl-malöner ging unter 24 mm Druck bei 185—187° über. Analysirt wurde er nicht.

1) E. Fischer, diese Berichte 36, 2988 [1903]; 37, 2492 [1904].

2) Ann. d. Chem. 156, 246.

3) Ann. d. Chem. 235, 329.

β -Phenyläthyl-malonsäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(COOH)_2$.

Zur Verseifung wird der Ester mit dem gleichen Gewicht concentrirter Kalilauge (spec. Gewicht 1.32) emulgirt und unter Zusatz von einigen Tropfen Alkohol auf dem Wasserbade erhitzt, wobei er nach kurzer Zeit in Lösung geht. Nach weiterem $\frac{1}{4}$ -stündigem Erhitzen ist die Reaction beendet. Man übersättigt dann die erkaltete Lösung unter Kühlung mit Salzsäure und extrahirt mit Aether. Beim Verdunsten bleibt die Säure krystallinisch zurück. Die Ausbeute beträgt 80—85 pCt. der Theorie, berechnet auf den Ester. Zur Reinigung wird die Säure aus heissem Toluol rasch umkrystallisirt; sie bildet dann farblose, glänzende Blättchen, welche für die Analyse im Vacuum-Excicator getrocknet wurden.

0.1900 g Sbst.: 0.4428 g CO_2 , 0.1017 g H_2O .

$C_{11}H_{12}O_4$. Ber. C 63.5, H 5.80.

Gef. » 63.6, » 5.95.

Sie schmilzt nicht ganz constant unter Kohlensäureentwicklung gegen $142 - 144^{\circ}$ (corr.). Sie ist in warmem Wasser, Alkohol und Aether sehr leicht löslich. Aus der concentrirten, heissen, wässrigen Lösung krystallisirt sie beim Erkalten ziemlich rasch in sehr feinen vier- oder sechs-seitigen Blättchen aus. Aus heissem Toluol scheiden sich ähnliche glänzende Blättchen ab.

 β -Phenyläthyl-brom-malonsäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CBr(COOH)_2$.

Die Bromirung der vorhergehenden Säure wurde genau so ausgeführt wie diejenige der Benzylmalonsäure und die Bromverbindung aus heissem Toluol umkrystallisirt. Für die Analyse wurde bei 60° getrocknet.

0.1677 g Sbst.: 0.2852 g CO_2 , 0.0598 g H_2O . — 0.1683 g Sbst.: 0.1094 g AgBr.

$C_{11}H_{11}O_4Br$. Ber. C 46.0, H 3.8, Br 27.9.

Gef. » 46.4, » 3.95, » 27.7.

Sie schmilzt unter Zersetzung und deshalb nicht constant bei $116 - 118^{\circ}$ (corr.).

In warmem Wasser ist sie sehr leicht löslich und scheidet sich bei guter Abkühlung nur langsam in mikroskopisch kleinen Nadeln oder dünnen Prismen ab. Sie ist ebenfalls leicht löslich in Aether und Alkohol, ziemlich schwer in kaltem, viel leichter in heissem Benzol und krystallisirt hieraus in kleinen, warzenförmigen Krystallaggregaten; fast unlöslich in Petroläther.

 γ -Phenyl- α -brom-buttersäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHBr \cdot COOH$.

Wie zuvor erwähnt, schmilzt die gebromte Malonsäure unter Zersetzung. Sie verliert dabei Kohlensäure und verwandelt sich in die

Phenylbrombuttersäure, die sich unter geringem Druck destilliren lässt. Man kann deshalb Zersetzung der Malonsäure und Destillation des Spaltproductes in einer Operation unter einem Druck von 10 mm mit freier Flamme vornehmen. Es ist dabei vortheilhaft, rasch zu destilliren, um Zersetzung der Phenylbrombuttersäure möglichst zu vermeiden. Zur Reinigung wird das Destillat aus heissem Toluol umkrystallisirt. Die Ausbeute an krystallisirtem Product betrug 75 pCt. der Theorie.

Die Säure löst sich in Wasser selbst in der Siedehitze schwer und krystallisirt daraus beim Erkalten in sehr dünnen Blättchen. In Alkohol, Aether und heissem Benzol ist sie leicht löslich und krystallisirt aus letzterem beim Erkalten sehr rasch in kleinen, scheinbar rechteckigen, sehr dünnen Platten; schon in ganz verdünntem Ammoniak ist sie leicht löslich.

Die Säure schmilzt bei 188—190° (corr.) ohne Zersetzung. Für die Analyse wurde im Vacuumexsiccator getrocknet.

0.1873 g Sbst.: 0.3379 g CO₂, 0.0769 g H₂O. — 0.1738 g Sbst.: 0.1349 g AgBr.

C₁₀H₁₁O₂Br. Ber. C 49.4, H 4.5, Br 32.9.
Gef. » 49.2, » 4.6, » 33.0.

γ -Phenyl- α -amino-buttersäure, C₆H₅.CH₂.CH₂.CH(NH₂).COOH.

Wird die Phenylbrombuttersäure mit der 10-fachen Menge wässrigem Ammoniak von 25 pCt. 1½ Stunden auf 100° erhitzt, so ist alles Brom abgespalten. Dasselbe erreicht man durch mehrtägiges Stehenlassen bei Bruttemperatur. Die ammoniakalische Lösung wird dann auf dem Wasserbade verdampft und der Rückstand zur Entfernung des Bromammoniums entweder mit wenig ganz kaltem Wasser behandelt oder mit nicht zu viel Alkohol ausgekocht. Die zurückbleibende Aminosäure, deren Menge ungefähr 70 pCt. der Theorie beträgt, löst man in der 6—7-fachen Menge kochendem Wasser. Beim Abkühlen scheidet sie sich in glänzenden Nadeln oder ganz schmalen, bretterähnlichen Formen ab, die vielfach stern- oder auch büschelförmig verwachsen sind. Sie enthält 1 Mol. Krystallwasser, das im Exsiccator nicht entweicht.

0.1790 g Sbst.: 0.400 g CO₂, 0.1240 g H₂O.

C₁₀H₁₃O₂N + H₂O. Ber. C 60.91, H 7.61.
Gef. » 60.94, » 7.70.

Das Wasser entweicht bei 80° im Vacuum beim 4-stündigen Erhitzen.

0.1245 g Sbst. verloren 0.0115 g.

Ber. H₂O 9.13. Gef. H₂O 9.23.

Die Analyse der wasserfreien Substanz gab folgende Zahlen:

0.1760 g Sbst.: 0.4308 g CO₂, 0.1167 g H₂O. — 0.1599 g Sbst.: 11 ccm N (17°, 768 mm).

C₁₀H₁₃O₂N. Ber. C 67.04, H 7.26, N 7.82.

Gef. » 66.75, » 7.37, » 8.08.

Die trockne Aminosäure färbt sich beim raschen Erhitzen im Capillarrohr gegen 247° gelb und schmilzt nicht ganz constant gegen 252° (corr.) unter Zersetzung. Sie hat einen unangenehmen, in's Bittere gehenden Geschmack. In heissem Wasser ist sie leicht löslich. Im Gegensatz zu den meisten anderen α -Aminosäuren wird sie auch von kochendem, absolutem Alkohol in nicht unerheblicher Menge aufgenommen und scheidet sich aus der eingeengten Lösung krystallinisch ab. Das Hydrochlorat ist in kalter, starker Salzsäure ziemlich schwer löslich und krystallisirt aus warmer Salzsäure in glänzenden Blättchen. Die wässrige Lösung der Base nimmt beim Kochen reichliche Mengen von Kupferoxyd mit blauer Farbe auf. Das Kupfersalz ist in kaltem Wasser schwer löslich und krystallisirt in mikroskopisch kleinen, hellblauen Nadeln oder ganz schmalen, langen Prismen.

60. Fritz Ullmann und J. Broido:

Ueber Chlor-dinitro-benzophenon und dessen Umwandlung in Dinitro-phenyl-acridinderivate.

[Aus dem Techn.-chem. Institut der Königl.-Techn. Hochschule zu Berlin.]
(Eingeg. am 15. Januar 1906; vorgetr. in der Sitzung vom 15. Jan. von Hrn. F. Ullmann.)

F. Ullmann und H. W. Ernst¹⁾ haben gezeigt, dass durch Behandeln von Chlornitrobenzophenon mit aromatischen Aminen Nitroarylamino-benzophenonderivate erhalten werden können. Diese *o*-Anilidobenzophenone spalten unter gewissen Bedingungen leicht Wasser ab und gehen in Phenylacridine über. Wir haben nun die allgemeine Anwendbarkeit dieser Reaction mit Hülfe des 2-Chlor-3.5-dinitrobenzophenons geprüft und bestätigt gefunden.

Das Keton selbst bildet sich in vorzüglicher Ausbeute aus der, im D. R.-P. No. 106510 von Kalle & Co. beschriebenen 2-Chlor-3.5-dinitrobenzoesäure nach der Friedel-Crafts'schen Synthese. Da es ein ausserordentlich labiles Chloratom enthält, so verlaufen die Umsetzungen mit aromatischen Aminen rasch, bei niederer Temperatur

¹⁾ Vergl. diese Berichte 39, 298 [1906].