

430. Hermann Leuchs und Walter Geiger:
Ueber eine neue Synthese des Serins.

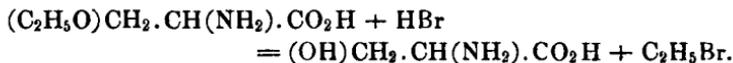
[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 23. Juli 1906.)

Die bisher ausgeführten Synthesen des Serins gingen aus einerseits vom Glykolaldehyd¹⁾, der nach der Strecker'schen Methode durch Einwirkung von Ammoniak und Blausäure in das Nitril der β -Oxy- α -aminopropionsäure und dann durch Spaltung mit Säure in diese selbst verwandelt wurde, andererseits vom Oxymethylenhippursäureester²⁾, dem Condensationsproduct des Hippursäureesters mit Ameisensäureester, das sich durch neutrale Reduction in Benzoylserinester und weiter durch Verseifung in Serin überführen liess.

Keine dieser Methoden eignet sich jedoch für eine präparative Bereitung der Säure; und wir haben deshalb nach einer neuen Darstellungsweise gesucht, die wir auf folgendem Wege gefunden haben.

Als Ausgangsmaterial diente das käufliche Chloracetal, $\text{ClCH}_2\text{.CH(OC}_2\text{H}_5)_2$. Bei der Einwirkung von Natriumäthylat wird, wie schon Pinner³⁾ beim Bromacetal gefunden hat, das Halogen gegen die Aethoxylgruppe ausgetauscht. Das entstehende Aethoxylacetal, $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})\text{CH}_2\text{.CH(OC}_2\text{H}_5)_2$, wurde durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure zum Aethoxylaldehyd, $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})\text{CH}_2\text{.CHO}$, verseift, der, ohne dass eine Isolirung erfolgte, nach der Cyanhydrinreaction durch auf einander folgende Behandlung mit Ammoniak, Blausäure und Salzsäure in das β -Aethoxyl- α -alanin, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O.CH}_2\text{.CH(NH}_2\text{).CO}_2\text{H}$, übergeführt wurde. Die Isolirung dieser Aminosäure war ebenfalls nicht nöthig; vielmehr wurde das Reaktionsgemisch sofort mit concentrirter Bromwasserstoffsäure gekocht und dadurch die Abspaltung der ätherartig gebundenen Aethylgruppe nach folgender Reaktionsgleichung erzielt:



Die Ausbeute an Serin betrug nach all diesen Operationen 35—40 pCt. der Theorie, berechnet auf das angewandte Aethoxylacetal; das selbst in einer Ausbeute von $\frac{2}{3}$ der Theorie aus dem käuflichen Chloracetal gewonnen wird.

Wir haben auch das Zwischenproduct der Synthese, das β -Aethoxyl- α -alanin, isolirt und einige Derivate davon hergestellt, ebenso wie vom

¹⁾ E. Fischer und H. Leuchs, diese Berichte 35, 3788 [1902].

²⁾ E. Erlenmeyer jun., diese Berichte 35, 3769 [1902].

³⁾ Diese Berichte 5, 150 [1872].

Serin und dem Aethoxylacetaldehyd, dessen Reindarstellung indessen nicht möglich war.

Aethoxyl-acetal.

45 g Natrium (1.5 Atome) wurden in 800 ccm absolutem Alkohol gelöst, die Lösung mit 2.0 g Chloracetal vermischt und im Autoclaven je eine Stunde auf 120°, 140° und schliesslich 160° erhitzt.

Nach dem Erkalten wurde ohne Entfernung des abgeschiedenen Kochsalzes nach Zugabe von etwas Methylorange das überschüssige Natriumäthylat durch alkoholische Salzsäure neutralisirt. Das Chlor-natrium wurde durch Filtration entfernt und aus dem Filtrat das Aethoxylacetal durch Fractioniren im Vacuum gewonnen; zuerst ging Alkohol über, der indessen eine geringe Menge (10 pCt.) des Acetals enthielt, das bei einer zweiten Destillation sich noch davon abtrennen liess. Die Hauptmenge destillirte unter 26 mm Druck bei 72—74°. Nach weiterer Rectification bei gewöhnlichem Druck wurden erhalten 141 g Acetal oder 66 pCt. der Theorie. Der Siedepunkt war nicht constant, nämlich 164—168°; auch enthielt das Product noch Chlor, vermuthlich in Form von Chloracetal.

Aethoxyl-acetaldehyd.

100 g Aethoxylacetal werden durch halbstündiges Kochen am Rückflusskühler mit 1.0 ccm Wasser und 10 ccm verdünnter Schwefelsäure verseift. Die Verseifungsflüssigkeit, die starken Aldehydgeruch zeigte, wurde aus dem Oelbade fractionirt. Die Fraction 84—95° (14 g) enthält viel Aldehyd, neben Alkohol und Wasser. Die im Destillirkolben verbleibende Flüssigkeit riecht noch stark nach Aldehyd; durch Sättigen mit Natriumsulfat wird eine Oelschicht abgeschieden, die in Aether aufgenommen, unter theilweiser Zersetzung bei der Destillation noch 16 g Aldehydflüssigkeit liefert.

Wir glauben, dass die Hauptverluste der Synthese in diesem Stadium durch Polymerisation und Condensation des Aldehyds erfolgen.

Synthese des Serins.

Der, wie oben beschrieben, erhaltene Rohaldehyd (130 g) wird mit ca 2 Mol.-Gew. Ammoniak in Methylalkohol (berechnet auf das Acetal) versetzt und bleibt einige Tage stehen (2—5). Dann giebt man zur farblosen Lösung 24 ccm wasserfreie Blausäure (1 Mol.-Gew.). Alsbald tritt eine Färbung auf, und hat sich nach 2—3-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur die Flüssigkeit rothbraun gefärbt, so kann man die Verseifung des nunmehr gebildeten Aminonitrils durch Eingiessen in das gleiche Volumen durch Eis gekühlte, concentrirte Salzsäure (spec. Gew. 1.19) vornehmen. Die Verseifungsflüssigkeit bleibt mindestens

einen Tag lang stehen, dann wird vom ausgeschiedenen Chlorammonium abfiltrirt und dies mit einer Mischung gleicher Theile eiskalter Salzsäure und Alkohol ausgewaschen. Das Filtrat wird im Vacuum eingedampft und der Rückstand eine Stunde lang mit 300 ccm Bromwasserstoffsäure (spec. Gew. 1.49) gekocht. Dadurch wird nicht nur die Aethoxylgruppe abgespalten, sondern auch die Verseifung zur Säure vervollständigt, die Zersetzungsproducte des Aldehyds zerstört und das Ammoniumchlorid in das Bromid verwandelt. Die Säure wird nun durch Abdampfen, danach durch Kochen der wässrigen Lösung mit Thierkohle der Farbstoff entfernt. Der Rückstand von der eingedampften Lösung wird mit absolutem Alkohol übergossen, wobei bromwasserstoff aures Serin und Ammoniak in Lösung gehen, während von ungelöstem Bromammonium abfiltrirt wird. Aus dem Filtrat fällt man durch Zugabe von wässrigem Ammoniak bis zur eben alkalischen Reaction das Serin als krystallinische, fast farblose Masse, die man aus verdünntem Alkohol umlöst. Die Ausbeute beträgt 35—40 pCt. der Theorie, d. s. sind 22.6—25.8 g.

Das so gewonnene Product zeigte den Schmelzpunkt und die sonstigen Eigenschaften des Serins. Bei der Analyse gab es die folgenden Zahlen:

0.1750 g Subst.: 0.2201 g CO₂, 0.1063 g H₂O.

C₃H₇O₃N. Ber. C 34.28, H 6.67.

Gef. » 34.30, » 6.81.

Das nach der Vorschrift von E. Fischer und P. Bergell¹⁾) bereitete *p*-Naphthalinsulfo-serin zeigte nach dem Umlösen aus Alkohol den richtigen Schmp. 210° (corr. 2 4°) und gab folgende Zahlen:

0.1833 g Subst.: 0.3571 g CO₂, 0.0764 g H₂O.

C₁₃H₁₃O₅NS. Ber. C 52.88, H 4.41.

Gef. » 53.12, » 4.67.

α-Oxymethyl-*γ*-phenylhydantoin.

Durch Einwirkung von Phenylisocyanat auf Serin wird die *β*-Oxy-*α*-phenylweidopropionsäure²⁾) erhalten. Bei der Reaction bekommt man die alkalische Lösung dieser Säure, die für die Bereitung des Anhydrids mit verdünnter Salzsäure stark übersättigt und dann auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft wird. Dem festen Rückstand wird das Kochsalz durch kaltes Wasser entzogen und das Rohproduct durch Umkrystallisiren aus der 20-fachen Menge heissem Wasser gereinigt.

Die Ausbeute betrug 80 pCt. der Theorie. Für die Analyse war über Schwefelsäure getrocknet worden.

¹⁾ Diese Berichte 35, 3780 [1902].

²⁾ Diese Berichte 35, 3792 [1902].

0.1965 g Sbst.: 0.4215 g CO₂, 0.0897 g H₂O. — 0.1751 g Sbst.: 20.5 ccm N (18°, 761 mm).

C₁₀H₁₀O₃N₂. Ber. C 58.25, H 4.85, N 13.59.

Gef. » 58.50, » 5.08, » 13.54.

Das Präparat schmilzt bei 166—167° (corr. 168—169°).

Es ist in Aether kaum löslich; in Alkohol und Essigester in der Wärme ziemlich leicht, weniger in der Kälte. Aus Wasser krystallisiert es in kleinen Nadeln.

Carboxymethyl-serinäthylester, CH₃O₂C.NH.CH< $\begin{matrix} \text{CH}_2.\text{OH} \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$.

10 g Serin wurden in 50 ccm absolutem Alkohol suspendirt, dann trockner Chlorwasserstoff eingeleitet, bis Lösung erfolgt war, und noch eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Durch Abdampfen im Vacuum wurden Alkohol und Salzsäure entfernt, und als die letzten Säurereste durch wiederholte Zugabe von Alkohol verjagt waren, erstarrte der salzsaure Serinäthylester zu einem Krystallbrei. Er wurde in 20 ccm Wasser gelöst und bei -20° durch Zugabe von 9.5 ccm 10-fach normaler Natronlauge zerlegt; dann wurden allmählich unter Schütteln 10.8 g chlorkohlensaures Methyl und 6.1 g Natriumcarbonat zugesetzt. Nachdem die Gasentwicklung aufgehört hatte, wurde einige Male mit Aether extrahirt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und das nach dem Verdampfen des Aethers zurückbleibende dicke Oel unter 12 mm Druck destillirt. Es ging bei 181—182° als fast farblose, dicke Flüssigkeit über, die in Wasser, Alkohol und Aether leicht löslich ist.

0.1905 g Sbst.: 0.3062 g CO₂, 0.1197 g H₂O. — 0.1903 g Sbst.: 12 ccm N (17°, 764 mm).

C₇H₁₃NO₅. Ber. C 43.98, H 6.80, N 7.33.

Gef. » 43.84, » 7.05, » 7.36.

β -Aethoxyl- α -aminopropionsäure, (C₂H₅O)CH₂.CH(NH₂).CO₂H.

Das, wie oben beim Serin beschrieben, gewonnene Aminonitril wird in derselben Weise verseift, nur ist es hier nöthig, die salzsaure Lösung vier Tage stehen zu lassen und nach dem Abdampfen des Alkohols noch eine Stunde mit verdünnter Salzsäure zu kochen. Zuvor ist natürlich das Ammoniumchlorid abzufiltriren. Die Salzsäure wird dann im Vacuum möglichst verdampft, der Rückstand, enthaltend das Aminosäurehydrochlorat und Chlorammonium, wird mit überschüssigem Silbersulfat erwärmt und so das Chlor entfernt; geringe Mengen Silber beseitigt man aus dem Filtrat durch Salzsäure, worauf durch Kochen mit Baryumcarbonat die Schwefelsäure niedergeschlagen wird. Nach abermaligem Eindampfen im Vacuum bleibt die Aminosäure als

wenig gefärbte Masse zurück, die mit absolutem Alkohol ausgekocht und dann nach dem Erkalten abfiltrirt wird. Geringe Mengen werden durch Concentriren der alkoholischen Mutterlauge gewonnen. Die Ausbeute beträgt etwa 38 pCt. der Theorie.

Für die Analyse wurde die Substanz aus verdünntem Alkohol umgelöst und bei 110° getrocknet, wobei keine Gewichtsabnahme erfolgte.

0.1839 g Sbst.: 0.3053 g CO₂, 0.1377 g H₂O. — 0.1708 g Sbst.: 15.6 ccm N (19°, 756 mm).

C₅H₁₁O₃N. Ber. C 45.11, H 8.27, N 10.52.

Gef. » 45.27, » 8.40, » 10.45.

Die Aminosäure färbt sich beim Erhitzen im Capillarrohr von 230° an und schmilzt gegen 250° (corr. 256°) unter lebhafter Gasentwicklung. Ihre wässrige Lösung schmeckt süß, reagirt gegen Lackmus schwach sauer und wird durch Kochen mit Kupferoxyd tiefblau gefärbt. Die Säure löst sich sehr leicht in Wasser sehr wenig in absolutem, aber ziemlich leicht in 95-proc. warmem Alkohol und krystallisirt daraus beim Erkalten in Form mikroskopisch kleiner Nadeln. Trocken erhitzt, giebt sie schwache Pyrrolreaction

Das Kupfersalz der Aminosäure stellt man am besten dar, indem man sie in 1 Mol.-Gew. Normalnatronlauge auflöst und Kupfersulfatlösung bis zur neutralen Reaction zufügt. Dabei fällt das hellblaue Salz fast völlig aus.

Zur Reinigung wurde es aus 300 Theilen heissem Wasser umgelöst. An der Luft getrocknet, verlor es bei 110° nichts an Gewicht.

0.2500 g Sbst.: 0.0607 g CuO.

Cu(C₅H₁₀NO₃)₂ Ber. Cu 19.4. Gef. Cu 19.4.

Die Spaltung der Aetheraminosäure zu Serin erfolgte durch concentrirte Salzsäure (spec. Gew. 1.19), weder beim Kochen am Rückflusskühler noch im Rohr bei 100°. Dagegen konnte beim Sieden mit Bromwasserstoffsäure (spec. Gew. 1.49) das Eintreten der Spaltung sofort durch die Entstehung des ölförmigen Bromäthyls festgestellt werden.

Bei einem Versuch, bei dem 1 g Aethoxylalanin und 10 ccm Säure eine Stunde lang gekocht waren, wurden 0.7 g Serin isolirt, das sind etwa $\frac{9}{10}$ der Theorie.

β-Aethoxyl-α-phenylureido-propionsäure,



0.9 g Aethoxylalanin wurden in 6.8 ccm *n*-Natronlauge (1 Mol.-Gew.) gelöst und dann bei 0° allmählich unter Schütteln 0.8 g Phenylisocyanat zugefügt. Nach dem Abfiltriren geringer Mengen von Diphenylharnstoff wurde das Säureäquivalent zugesetzt; dabei fiel die neue Säure als dickes Oel aus, das beim Reiben zur farblosen Krystallmasse erstarrte. Die Ausbeute war sehr gut.

Für die Analyse wurde aus 80 Theilen heissem Wasser umgelöst und über Schwefelsäure getrocknet.

0.1802 g Sbst.: 0.3796 g CO₂, 0.1000 g H₂O. — 0.1786 g Sbst.: 17.2 ccm N (18°, 759 mm).

C₁₂H₁₆O₄N₂. Ber. C 57.14, H 6.35, N 11.11.
Gef. » 57.45, » 6.23, » 11.13.

Das Präparat schmilzt bei 165—166° (corr. 167—168°); es ist in Aether kaum, in Alkohol und Essigester leicht löslich. Aus Wasser krystallisirt die Säure in Form mikroskopisch kleiner, sechseitiger Tafeln.

Aethoxylacetaldehyd-Ammoniak und -Semicarbazon,
C₂H₅O.CH₂.CH:N.NH.CO.NH₂.

Die Darstellung des reinen Aldehyds ist nicht ausgeführt worden.

Die Ammoniakverbindung erhält man, wenn man in den wie beschrieben bereiteten Rohaldehyd bei 0° Ammoniakgas einleitet, dann einige Minuten zum Sieden erhitzt und wieder abkühlt. Dabei scheidet sich aus der Lösung ein Brei verfilzter, farbloser Nadeln aus, die abfiltrirt und über Kalk in einer Ammoniak-Atmosphäre getrocknet werden. Die Ausbeute betrug bis ca. 40 pCt. der Theorie. Das Aldehyd-Ammoniak ist in Wasser und Alkohol sehr leicht, schwerer in Aether löslich. Daraus umgelöst, zeigte es den Schmp. 79—81°. An der Luft zerfällt es sofort in Ammoniak und Aldehyd bezw. gelbes Aldehydharz. Eine Analyse unterblieb deshalb.

Zur Bereitung des Semicarbazons wurden 3.9 g salzsaures Semicarbazid in 10 ccm Wasser gelöst, 3.7 g Aldehyd-Ammoniak zugefügt, aufgeköcht und sofort in Eis gekühlt. Die abgeschiedenen, farblosen Krystalle wurden abfiltrirt, 2 Mal mit Wasser gedeckt und aus möglichst wenig heissem Wasser umgelöst. Die Ausbeute war etwa 2 g. Nach dem Trocknen über Chlorcalcium gab das Präparat folgende Zahlen:

0.1778 g Sbst.: 0.2711 g CO₂, 0.1223 g H₂O. — 0.1106 g Sbst.: 28.6 ccm N (21°, 749 mm).

C₅H₁₁N₃O₂. Ber. C 41.37, H 7.58, N 28.96.
Gef. » 41.58, » 7.72, » 28.99.

Das Semicarbazon schmilzt bei 85—86°; es ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, Essigester und Chloroform, ziemlich in Aether, kaum in Petroläther.

Aus Wasser krystallisirt es in Form von Rhomboëdern.