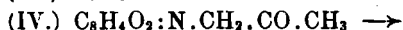
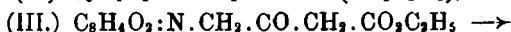
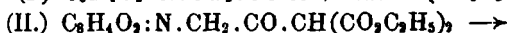
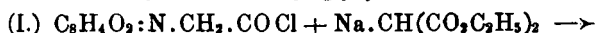


### 418. S. Gabriel: Phthalyl-glycylchlorid und Natrium-malonester.

[Aus dem Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 26. Oktober 1914.)

Vor 5 Jahren<sup>1)</sup> habe ich einige Verfahren zur Gewinnung aliphatischer Aminoketone beschrieben. Eines derselben besteht darin, daß man Phthalyl-acylchloride mit Natrium-malonester umsetzt<sup>2)</sup> und das Produkt verseift, wobei die Reaktionen nach folgendem Schema, z. B. bei Anwendung von Phthalyl-glycylchlorid, verlaufen:



Damals wurde die Malonester-Verbindung (II.) nicht isoliert, da sie bei der Aufarbeitung — Behandlung mit Wasserdampf — eine Spaltung zum Acetessigsäure-Derivat (III.) erlitt. Dagegen ist sie bald danach von Ernst Pfähler<sup>3)</sup> rein dargestellt worden gelegentlich einer längeren Untersuchung, die ich zur Ausarbeitung meines Verfahrens angestellt und im vorigen Jahre<sup>4)</sup> unter dem Titel: »Einwirkung von Acyl-aminosäurechloriden auf Natrium-Malon- und -Cyanessigester« publiziert habe.

Inzwischen hat sich Ch. Weizmann<sup>5)</sup> mit einigen Mitarbeitern (H. Stephen, G. S. Agashe) veranlaßt gesehen, denselben Gegenstand, d. h. die Einwirkung des Phthalyl-glycylchlorids auf Natrium-malonester, zu bearbeiten, anscheinend mit demselben Endergebnis.

Weizmann gibt nämlich an, daß äquimolare Mengen Phthalyl-glycylchlorid und Natrium-malonester in Benzol bei 3-stündigem Erhitzen (nach 12-stündigem Stehen) und Ansäuern mit Schwefelsäure Nadeln vom Schmp. 119° ergeben, die er für Phthalimido-acetessigester (III.) anspricht, dessen Schmelzpunkt von S. Gabriel und J. Colman indessen zu 110° bestimmt worden ist; er hält ferner seine bei 119° schmelzende Verbindung für die Ketoform,  $C_8H_4O_2:N.CH_2.CO.CH_2.CO_2C_2H_5$ , weil sie sich mit Eisenchlorid nicht färbt<sup>6)</sup>; sie gehe aber mit Kaliumäthylat in die isomere Enolform vom Schmp. 70° über, die mit Eisenchlorid Purpurfärbung zeigt.

<sup>1)</sup> B. 42, 1238 [1909]. <sup>2)</sup> B. 42, 1243 [1909]. <sup>3)</sup> B. 46, 1702 [1913].

<sup>4)</sup> B. 46, 1319 [1913]. <sup>5)</sup> C. 1914, I, 342.

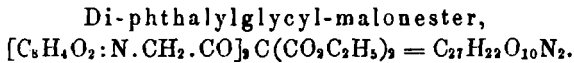
<sup>6)</sup> Die von Gabriel und Colman erhaltene Verbindung färbt sich dagegen mit  $FeCl_3$  rot.

Bei der Nachprüfung hat sich nun ergeben, daß Weizmanns und seiner Mitarbeiter Angaben wie folgt zu korrigieren sind:

1. Die bei 119° schmelzende Verbindung ist nicht Phthalimidacetessigester (Phthalylglycyl-essigester), sondern Di-phthalylglycyl-malonester,  $[C_8H_4O_2:N.CH_2.CO]_2C(CO_2C_2H_5)_2$ .

2. Das aus letzterem durch Einwirkung von Kaliumäthylat hervorgehende Produkt vom Schmp. 70° ist nicht die Enolform des Phthalylglycyl-essigesters, sondern durch Abspaltung eines Phthalylglycyl-Restes entstanden, d. h. Phthalylglycyl-malonester, der nach Pfähler bei 68—68.5° schmilzt.

Nachstehend die experimentellen Einzelheiten:



Die nach der oben zitierten Vorschrift Weizmanns und seiner Mitarbeiter bereitete Substanz schmolz bei 118—119° und gab bei der Analyse folgende Zahlen:

0.1370 g Sbst.: 0.3055 g CO<sub>2</sub>, 0.0512 g H<sub>2</sub>O. — 0.1428 g Sbst.: 7.1 ccm N (21.5°, 763 mm). — 0.1503 g Sbst.: 0.3343 g CO<sub>2</sub>, 0.0568 g H<sub>2</sub>O. — 0.1503 g Sbst.: 7.2 ccm N (23°, 760 mm).

Zum Vergleich sind die Werte für obige Formel =  $C_{27}H_{22}O_{10}N_2 = 534$  und für Phthalylglycyl-malonester =  $C_{14}H_{13}O_5N = 275$  nebeneinander gestellt:

	Berechnet für		Gefunden:	
	$C_{14}H_{13}O_5N$ :	$C_{27}H_{22}O_{10}N_2$ :		
C	61.09	60.67	60.81	60.66
H	4.73	4.12	4.15	4.23
N	5.09	5.25	5.70	5.43

Da der Unterschied zwar deutlich, aber doch nicht erheblich nur im Wasserstoffgehalt (0.61 %) hervortritt<sup>1)</sup>, wurde das Molekulargewicht ermittelt, für das sehr differierende Werte: 534 und 275 in Frage kommen:

0.6118 g Sbst.: 22.24 g Aceton,  $d$  0.08°. — 0.6174 g Sbst.: 13.2 g Aceton,  $d$  0.168°.

Mol.-Gew. Ber. 275 resp. 534. Gef. 587, 534.

War hiernach die Zusammensetzung des fraglichen Körpers analytisch ermittelt, so schien es doch auch erwünscht, ihn auf einem neuen Wege synthetisch aufzubauen: Zu dem Ende wurde Pfählers Natrium-phthalylglycyl-malonester,  $C_8H_4O_2:N.CH_2.CO.CNa(CO_2C_2H_5)_2$

<sup>1)</sup> Auch der von Weizmann, Stephen und Agashe gefundene Wasserstoffgehalt (4.30%) spricht für die zweite Formel.

(1.85 g), fein gepulvert mit einer Lösung von 1.12 g Phthalylglycylchlorid in 12 ccm Benzol 3 Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann das Benzol verdampft und der Rückstand mit Alkohol ausgekocht: beim Erkalten des letzteren schoß ein Produkt an, welches durch Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem nach Weizmann erhaltenen (Schmp. 119°) völlig übereinstimmte und mit Eisenchlorid keine Färbung gab. Also auch nach diesem Ergebnis liegt ein Diphthalylglycyl-Derivat vor.

Eine *Wiederabspaltung* eines Phthalylglycyl-Restes aus dem Diphthalyl-Derivat wird herbeigeführt, wenn man 0.8 g in 20 ccm 30° warmem Alkohol mit 6 ccm einer 2-prozentigen Lösung von Kalium in Alkohol vermischt. Die Flüssigkeit wird braun und scheidet einen Brei feiner Nadeln ab; letztere wurden abgesaugt, in kaltem Wasser gelöst und dann mit Essigsäure versetzt, worauf Pfählers Phthalylglycyl-malonester vom Schmp. 68—68,5° ausfiel. Er gibt mit Eisenchlorid eine Dunkelrotfärbung und ist offenbar mit Weizmanns angeblicher Enolform des Phthalylglycyl-essigesters identisch, der dieselbe Farbreaktion zeigt und bei 70° schmelzen soll.

Im Anhang seien einige Umsetzungen des Phthalylglycyl-essigesters beschrieben, der, wie eingangs angegeben, aus dem Phthalylglycyl-malonester durch Wasser bei 100° entsteht.

#### Verseifung des Phthalylglycyl-essigesters.

a) *Durch Schwefelsäure.* Man erwärmt den Ester (3 g) mit 9 ccm konzentrierter Schwefelsäure 25 Minuten lang auf 70—72°, wobei schwaches Perlen eintritt, gießt dann in ca. 90 ccm Wasser, saugt den entstandenen Brei feiner Nadeln ab, deckt ihn mehrmals mit wenig Wasser und trocknet ihn über Schwefelsäure. Die Krystalle lösen sich merklich in Wasser mit saurer Reaktion, geben mit Eisenchlorid eine violett-braunrote Lösung und schießen aus Chloroform, in dem sie schwer löslich sind, beim Einengen in langen, flachen Nadeln an, die von 110° an sintern und bei etwa 123—124° unter Gasentwicklung schmelzen.

Nach der Analyse

0.1530 g Subst.: 0.3259 g CO<sub>2</sub>, 0.0507 g H<sub>2</sub>O.

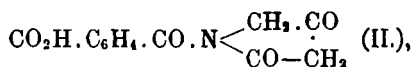
C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 58.30, H 3.64.

Gef. » 58.09, » 3.71,

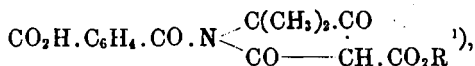
ist die Substanz

Phthalylglycyl-essigsäure, C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>:N.CH<sub>2</sub>.CO.CH<sub>2</sub>.COOH (I.).

Dieselbe Bruttoformel würde ein Tetramsäure-Derivat,

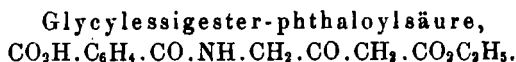


aufweisen und letzteres könnte vorgelegen haben, da ja Phthalimidoisobutyryl-malonester mit Schwefelsäure ein Tetramsäurederivat,



liefert. Allein die Formel I trifft zu, da die Substanz beim Erhitzen über dem Schmelzpunkt quantitativ in Kohlensäure und Phthalimidoaceton zerfällt und bei der Behandlung mit Salzsäuregas und Alkohol in Phthalylglycyl-essigester zurückgeht.

b) *Mit Natronlauge.* 2 g Phthalylglycyl-essigester werden mit 7.3 ccm *n*-Natron über Nacht geschüttelt, die neutrale Lösung vom Ungelösten abfiltriert, mit 7.3 ccm *n*-Salzsäure versetzt und 6-mal ausgeäthert; die Auszüge hinterlassen beim freiwilligen Verdunsten einen krystallinischen Rückstand, der aus wenig Chloroform in zarten Nadeln anschießt; sie schmelzen bei 108.5–109°, lösen sich in Ammoniak und sind nach der Analyse



0.1240 g Subst.: 0.2601 g  $\text{CO}_2$ , 0.0564 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{N}$ . Ber. C 57.33, H 5.12.

Gef. » 57.22, » 5.09.

Hrn. Dr. André Bister bin ich für geschickte Beihilfe zu bestem Dank verpflichtet.

#### 414. S. Gabriel: Einwirkung von Acyl-aminosäurechloriden auf Natrium-malonester. III.<sup>2)</sup>

(Eingegangen am 26. Oktober 1914.)

##### 1. Phthalimido-methyl-pentanon, $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , und Natriummethylat.

Zur Gewinnung der in der Überschrift genannten Verbindung braucht man nicht, wie früher<sup>3)</sup> vorgeschrieben, das freie Amino-methyl-pentanon, man kann vielmehr das Chlorhydrat direkt ver-

<sup>1)</sup> Siehe eine im nächsten Heft erscheinende Abhandlung.

<sup>2)</sup> s. B. 46, 1319, 1792 [1913].

<sup>3)</sup> l. c. 1344; dort ist 60 mm von oben zu lesen:  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  (statt  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ ).