

Blättchen um, die nach Sintern von 218° bei 224—226° unter geringer Entgasung schmolzen. Sie sind in Äther schwer, in Chloroform ziemlich leicht löslich.

$C_{18}H_{19}ON_3$ (293). Ber. C 73.72, H 6.48, N 14.33. Gef. C 73.78, H 6.60, N 14.45.

β -Benzyl- α -tetralon aus α -Tetralon- β -carbonsäureester.
(Bearbeitet von Gerhard Grunow.)

β -Benzyl- α -tetralon- β -carbonsäureester.

2.18 g Tetralon-carbonester⁵⁾ in 3 ccm absol. Alkohol versetzte man mit 0.23 g Natrium in 7 ccm und die erstarrte Masse mit 1.4 g Benzylchlorid in 5 ccm. Nach 1-stdg. Kochen lieferte Verwässern farblose Krystalle, die aus wenig heißem Methanol als feine, verfilzte Nadeln kamen: 1.9 g.

$C_{20}H_{20}O_3$ (308). Ber. C 77.92, H 6.49, OC_2H_5 14.6.
Gef. „ 77.94, 78.35, „ 6.47, 6.58, „ 14.9.

Der Ester schmilzt bei 76—77°. Er ist meist sehr leicht löslich, ziemlich leicht in Petroläther und den Alkoholen.

Zur Verseifung kochte man 0.72 g Ester 1 Stde. mit 5 ccm Methanol und 15 ccm Methanol-Kali von 10%, wobei Carbonat ausfiel. Man behandelte mit Wasser und Äther, dessen Rückstand erstarrte (0.45 g) und aus warmem Petroläther harte, derbe, glänzende Prismen vom Schmp. 53—54.5° lieferte.

$C_{17}H_{16}O$ (236). Ber. C 86.43, H 6.77. Gef. C 86.30, H 6.72.

Die Mischprobe bestätigte die Identität mit dem Keton aus Phenäthylbenzyl-essigsäurechlorid.

21. Hidenosuke Ueda: Über die Kondensation des Glycinanhydrids mit *o*-, *m*- und *p*-Nitro-benzaldehyd; Bildung von 3-Amino-hydrocarbostyryl aus 3.6-Bis-[*o*-nitro-benzal]-2.5-diketo-piperazin.

(Eingegangen am 9. Dezember 1927.)

Bei der Synthese des *d,l*-Tyrosins haben früher E. Erlenmeyer und A. Lipp¹⁾ durch Nitrierung und Reduktion des Phenyl-alanins als Zwischenprodukt das *p*-Aminophenyl-alanin erhalten, dessen kernständige Aminogruppe sich auffallend leichter als die der Seitenkette diazotieren und somit glatt gegen eine Hydroxylgruppe austauschen ließ. Die entsprechende *ortho*- und *meta*-Verbindung sind dagegen bisher weder synthetisch, noch auch aus Naturprodukten dargestellt worden. Wenn auch das *p*-Aminophenyl-alanin bei der Einverleibung in einen Alkaptonuriker eine geringe Vermehrung der Homogentisinsäure im Harn verursacht²⁾, so ist die Zunahme doch auffallend geringer als bei Versuchen mit Phenyl-alanin und Tyrosin.

Beim *o*- und *m*-Aminophenyl-alanin ist die Aussicht, ihnen in Naturprodukten zu begegnen, noch weit geringer. Dies war vielleicht der Grund, daß man ihnen bis heute kein Interesse zuwandte. Hervorzuheben ist aber,

⁵⁾ B. 57, 1288 [1924].

¹⁾ E. Erlenmeyer und A. Lipp, A. 219, 219 [1883].

²⁾ L. Blum, Ztschr. physiol. Chem. 67, 192 [1910].

daß die drei Aminophenyl-alanine in Bezug auf die Giftigkeit³⁾ nicht so ganz indifferent sind, wie Tyrosin bzw. Phenyl-alanin.

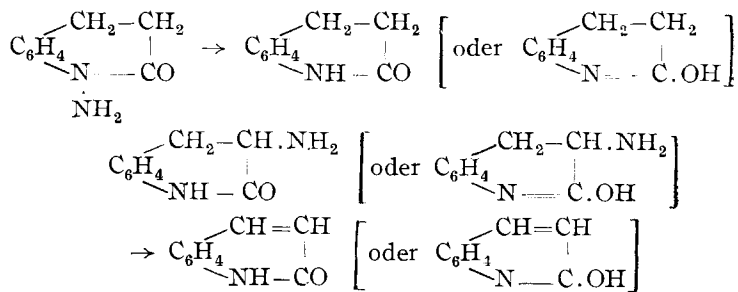
Da wir dieser Verbindungen bei einer biologischen Untersuchung im hiesigen Laboratorium bedurften, wurde die Synthese der drei Aminophenyl-alanine unter Verwendung der Glycin-anhydrid-Methode⁴⁾ unternommen. Aus dem ersten Kondensationsprodukt des Glycin-anhydrids mit *o*-Nitro-benzaldehyd läßt sich kein freies *o*-Aminophenyl-alanin durch Reduktion und Aufspaltung mit Jodwasserstoffsäure gewinnen; vielmehr erhält man es hierbei hauptsächlich in Form des Azlactons, d. h. als 3-Amino-hydrocarbostyryl.

Über Amino-hydrocarbostyryle enthält die Literatur nur ganz wenige Angaben. Als ein wahres Aminoderivat des in die Klasse der Lactame gehörenden Hydrocarbostyryls hat einmal E. Fischer⁵⁾ das 1-substituierte Aminoderivat aus dem hydrazin-zimtsauren Natrium dargestellt. Ferner haben auch S. Gabriel und J. Zimmermann⁶⁾ aus der *o,p*-Dinitro-zimtsäure ein Amino-hydrocarbostyryl gewonnen, bei welchem jedoch die Aminogruppe im Benzolkern, und zwar in 7-Stellung, steht. Mithin dürfte die letztere Substanz sich sowohl chemisch als auch biologisch ganz anders verhalten als die eigentlichen Aminoderivate.

In Anbetracht der glatten Bildung des *o*-Oxyphenyl- α -alanins (statt des Amino-hydrocumarins) aus dem 3,6-Bis-[*o*-oxy-benzal]-2,5-diketopiperazin und Jodwasserstoffsäure ist die leichte Anhydrierung der *o*-Aminosäure bei derselben Behandlung bemerkenswert.

Das Ergebnis ist ein experimenteller Beitrag dafür, daß die Aminogruppe sich mit der Carboxylgruppe unter denselben Bedingungen weit fester kuppelt als die Hydroxylgruppe. Wenn auch die Tatsache theoretisch a priori zu verstehen ist, so dürfte sie doch bei der Überlegung der Eiweiß-Struktur usw., z. B. hinsichtlich des Verhaltens der Oxy-amino-säuren in Amino-säure-Komplexen, von gewisser Bedeutung sein.

Das 3-Amino-hydrocarbostyryl wurde durch Darstellung seines Jodhydrats und Pikrats, sowie der Benzoylverbindung charakterisiert. Es läßt sich leicht diazotieren und glatt in Carbostyryl umwandeln. Da das *N*-Amino-hydrocarbostyryl durch Diazotieren in Hydrocarbostyryl übergeht⁷⁾, ist diese Umwandlung des 3-, d. h. eines C-Amino-Derivates in Carbostyryl auch theoretisch von Interesse.



³⁾ Noch nicht publiziert.

⁴⁾ T. Sasaki, B. 54, 163 [1921].

⁵⁾ E. Fischer und H. Kuzel, A. 221, 282 [1883].

⁶⁾ S. Gabriel und J. Zimmermann, B. 12, 602 [1879].

⁷⁾ E. Fischer und H. Kuzel, l. c.

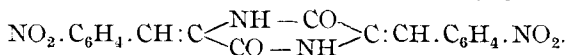
Die ätherische Lösung des rohen Amino-hydrocarbostyrils roch beim Abdestillieren stark nach Indol. Deshalb wurde das Filtrat vom Kondensationsprodukt nach Entfernen des größten Teils der Jodwasserstoffsäure unter Zusatz von Kaliumcarbonat der Wasserdampf-Destillation unterworfen. Das Destillat roch wiederum nach Indol und gab mit Dinethylamino-benzaldehyd eine starke positive Farbenreaktion. Für die Bildung von Indol aus Chinolin-Derivaten infolge Aufspaltung und Wiederschließung des Ringes fehlt es nicht an experimentellen Belegen⁸⁾.

Bemerkenswert ist ferner, daß die Kondensationsprodukte der drei Nitro-benzaldehyde nach Befeuchten mit Alkohol durch Zutropfen von Ätzkali verschiedene schöne Farbenumschläge geben: Die *ortho*-Verbindung bräunlich-rot, die *para*-Verbindung violettrot und die *meta*-Verbindung schön citronengelb. Das Phänomen könnte eventuell für die farbenchemische Interpretation von Nutzen sein.

Das *m*-Aminophenyl-alanin verhält sich beim Diazotieren ganz wie die *para*-Verbindung, so daß man auch auf diesem Wege leicht *m*-Tyrosin synthetisieren kann.

Beschreibung der Versuche.

Kondensation des Glycin-anhydrids mit *o*-Nitro-benzaldehyd zu 3,6-Bis-[*o*-nitro-benzal]-2,5-diketo-piperazin,



5.7 g Glycin-anhydrid wurden mit 17 g *o*-Nitro-benzaldehyd, 15 g wasserfreiem Natriumacetat und 20 g Essigsäure-anhydrid versetzt und 5 Stdn. im Ölbad auf 115–125° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit heißem Eisessig behandelt und sorgfältig ausgewaschen, bis der Wasch-Eisessig fast keine Färbung mehr zeigte. Da die Substanz in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich ist, wurde sie schließlich mit heißem Wasser und sodann mit heißem Alkohol gewaschen. Das so gewonnene, analysenreine, schwach bräunlich-gelbe Krystallpulver wog trocken 10.5 g, entspr. 55% d. Th.

Die Substanz schmilzt noch nicht bei 300° und zersetzt sich bei ca. 334–336°. Mit wenig verd. Alkohol befeuchtet, färbt sie sich beim Zutropfen von Kalilauge bräunlich-rot.

0.1111 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.2318 g CO₂, 0.0338 g H₂O. — 0.0967 g Sbst.: 11.9 ccm N (12°, 763 mm).

C₁₈H₁₂O₆N₄ (380.13). Ber. C 56.82, H 3.18, N 14.74. Gef. C 56.90, H 3.38, N 14.84.

Bildung von 3-Amino-hydrocarbostyril, $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{NH} - \text{CO} \\ \text{CH}_2 - \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \end{array}$

5 g Kondensationsprodukt wurden mit 50 ccm Jodwasserstoffsäure (*d* = 1.7) und 5 g rotem Phosphor 6 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Die Reaktionsmasse wurde sodann unter Zusatz von warmem Wasser heiß filtriert. Nach dem Abdestillieren des Filtrates unter vermindertem Druck schied sich 7.2 g gelbe Krystalle aus. Nach dem Umkrystallisieren aus warmem Wasser schmolzen die gelben Krystallnadeln bei 291° unt. Zers.

0.4050 g Sbst.: 0.3261 g AgJ. — C₉H₁₀ON₂, HJ. Ber. J 44.10. Gef. J 43.87.

⁸⁾ N. N. Kizner, C. 1897, II 345; W. Markownikoff, B. 30, 1214, 1225 [1897]; M. Padoa und A. Carughi, C. 1906, II 4011; P. Sabatier, B. 44, 1986 [1911]

Die konz. wäßrige Lösung von 14 g des jodwasserstoffsäuren Salzes wurde unter Zusatz von überschüssiger konz. Kaliumcarbonat-Lösung mit Äther extrahiert. Die so gewonnenen farblosen, mikroskopischen Krystalle wogen 5.8 g. Die Ausbeute betrug mithin, auf das Kondensationsprodukt berechnet, 70% der Theorie.

Das 3-Amino-hydrocarbostyryl ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform, ziemlich löslich auch in Äther und Benzol; es schmilzt bei 149–150°.

0.0717 g Sbst. (aus warmem Wasser unkrystallisiert und bei 100° getrocknet): 0.1747 g CO₂, 0.0417 g H₂O. — 0.0730 g Sbst.: 10.7 ccm N (14.5°, 758.4 mm).

C₉H₁₀ON₂ (162.10). Ber. C 66.63, H 6.22, N 17.29. Gef. C 66.45, H 6.51, N 17.39.

Das salzsaure Salz krystallisiert in farblosen Säulen und schmilzt bei ca. 310° unter Zersetzung.

0.4677 g Sbst.: 0.3371 g AgCl. — C₉H₁₀ON₂, HCl. Ber. Cl 17.86. Gef. Cl 17.83.

Das Pikrat des Amino-hydrocarbostyryls fällt aus der wäßrigen Lösung auf Zusatz von gesättigter, wäßriger Pikrinsäure-Lösung aus. Aus warmem Wasser krystallisiert es in gelben, mikroskopischen, langen Tafelchen; es enthält 2 Mol. Wasser und schmilzt bei 214° unter Zersetzung.

0.4203 g Sbst. (bei 120° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet): 0.0353 g Wasser.

C₁₅H₁₃O₈N₅ + 2 H₂O. Ber. H₂O 8.43. Gef. H₂O 8.40.

0.1002 g Sbst.: 0.1677 g CO₂, 0.0285 g H₂O. — 0.0809 g Sbst.: 12.7 ccm N (22°, 762 mm).

C₁₅H₁₃O₈N₅ (391.14). Ber. C 46.02, H 3.35, N 17.91. Gef. C 45.64, H 3.16, N 18.06.

3-[Benzoyl-amino]-hydrocarbostyryl: 1.5 g 3-Amino-hydrocarbostyryl-Jodhydrat wurden mit 3 g Benzoylchlorid unter Zusatz von Kalilauge wie üblich benzoyliert. Die Ausbeute betrug 1.3 g. Die aus heißem Alkohol umkrystallisierten, farblosen, seidenglänzenden, feinen Krystalle schmolzen bei 205°.

0.0925 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.2440 g CO₂, 0.0450 g H₂O. — 0.1334 g Sbst.: 11.3 ccm N (10°, 764.3 mm).

C₁₆H₁₄O₂N₂ (266.13). Ber. C 72.15, H 5.30, N 10.53. Gef. C 71.94, H 5.45, N 10.25.

Einwirkung von salpetriger Säure: 1.8 g 3-Amino-hydrocarbostyryl wurden in 100 ccm Wasser + 10 ccm 10-proz. Schwefelsäure aufgelöst; dann wurde bei 0° tropfenweise mit Kaliumnitrit-Lösung (1.2 g in 20 ccm Wasser) versetzt. Unter Entwicklung von Stickstoff-Gas schied sich eine bräunliche Substanz aus. Nach dem Abnutschen ließen sich durch Einengen der Mutterlauge auf dem Wasserbade noch weitere Mengen derselben Substanz gewinnen. Das Rohprodukt wog trocken 1.2 g. Beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle schied sich die Substanz in feinen, farblosen, seidenglänzenden Krystallen vom Schmp. 194–195° aus. Sie sublimierte beim Erhitzen und löste sich in Alkohol und Äther. Beim Zusammenschmelzen mit Ätzalkali war deutlicher Geruch nach Indol wahrzunehmen.

0.0853 g Sbst. (bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet): 0.2326 g CO₂, 0.0385 g H₂O. — 0.1317 g Sbst.: 10.3 ccm N (15°, 768.3 mm).

C₉H₇ON (145.06). Ber. C 74.45, H 4.86, N 9.66. Gef. C 74.37, H 5.02, N 9.44.

Nach den physikalischen Eigenschaften und der Analyse der Substanz handelt es sich um Carbostyryl. Auch bei der Mischprobe mit aus *o*-Nitrozimtsäure-ester dargestelltem⁹⁾ Carbostyryl zeigte sich keine Schmelzpunkts-Depression.

⁹⁾ P. Friedländer und H. Ostermaier, B. 14, 1916 [1881].

Kondensation des Glycin-anhydrids mit *m*-Nitro-benzaldehyd zu 3.6-Bis-[*m*-nitro-benzal]-2.5-diketo-piperazin.

5.7 g Glycin-anhydrid, 17 g *m*-Nitro-benzaldehyd, 30 g Essigsäure-anhydrid und 15 g Natriumacetat (wasser-frei) wurden genau wie bei der *o*-Verbindung kondensiert. Die Ausbeute an schwach gelblichem Krystallpulver betrug 10.7 g = 56% der Theorie.

Die Substanz ist unlöslich in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Mit verd. Alkohol befeuchtet, zeigt sie beim Zutropfen von Kalilauge eine schön citronengelbe Färbung. Sie zersetzt sich bei ca. 313°.

0.0951 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.1973 g CO₂, 0.0283 g H₂O. — 0.0874 g Sbst.: 10.8 ccm N (13°, 765.5 mm).

C₁₈H₁₂O₆N₄ (380.13). Ber. C 56.82, H 3.18, N 14.74. Gef. C 56.58, H 3.31, N 14.89.

Reduktion und Aufspaltung des 3.6-Bis-[*m*-nitro-benzal]-2.5-diketo-piperazins zu *m*-Aminophenyl- α -alanin.

5 g Kondensationsprodukt wurden mit 50 ccm Jodwasserstoffsäure (*d* = 1.7) und 2.5 g rotem Phosphor 5 Std. am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmasse nach Zusatz von Wasser abfiltriert. Beim Abdestillieren des Filtrats unter vermindertem Druck schied sich 10.5 g gelbe Krystalle ab, die aus Eisessig umkrystallisiert wurden.

0.3642 g Sbst.: 0.3883 g AgJ. — C₉H₁₂O₂N₂, 2 HJ. Ber. J 58.22. Gef. J 57.63.

3.5 g dieses Dijodhydrats wurden in Wasser aufgelöst, mit 10 g Bleicarbonat-Pulver behandelt und abfiltriert. Das mit Schwefelwasserstoff entbleite Filtrat wurde nach Entfärben mittels Tierkohle unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Ausbeute an schwach gelben, blattförmigen Krystallen betrug 1.2 g, mithin 76% der Theorie.

Die Substanz zersetzt sich bei 260°; sie ist leicht löslich in warmem Wasser, fast unlöslich in Alkohol. Ihre wäßrige Lösung färbt sich beim Stehen allmählich dunkelbräunlich. Sie ist fällbar durch wäßrige Sublimat-Lösung.

0.1264 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.2767 g CO₂, 0.0759 g H₂O. — 0.0913 g Sbst.: 11.6 ccm N (14.5°, 773 mm).

C₉H₁₂O₂N₂ (180.12). Ber. C 59.96, H 6.73, N 15.56. Gef. C 59.69, H 6.67, N 15.37.

Das durch Aufkochen der wäßrigen Lösung mit frisch gefälltem Kupferoxyd dargestellte Kupfersalz ist indigoblau und schmilzt bei 245° unter Zersetzung.

1.7 g *m*-Aminophenyl-alanin wurden mit 2.5 g Phenylisocyanat wie üblich behandelt. Die farblosen, reinen Krystalle wogen 3.8 g und zersetzten sich bei 204°.

0.0880 g Sbst. (aus verd. Alkohol umkrystallisiert und bei 100° getrocknet): 0.2129 g CO₂, 0.0438 g H₂O. — 0.1001 g Sbst.: 11.5 ccm N (14°, 760 mm).

C₂₃H₂₂O₄N₄ (418.21). Ber. C 66.03, H 5.26, N 13.39. Gef. C 65.98, H 5.53, N 13.62.

Aus 1.8 g *m*-Aminophenyl-alanin in salzsaurer Lösung ließen sich 1.5 g *d,l*-*m*-Oxyphenyl-alanin wie üblich bei 0° unter Zutropfen von Kaliumnitrit-Lösung (0.9 g) gewinnen. Nach ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften erwies sich die Substanz als völlig identisch mit *d,l*-*m*-Oxyphenyl-alanin, das bereits aus Glycin-anhydrid und *m*-Oxy-benzaldehyd dargestellt worden ist.

0.1400 g Sbst.: 9 ccm N (12°, 765.8 mm).

C₉H₁₁O₃N. Ber. N 7.74. Gef. N 7.70.

Kondensation des Glycin-anhydrids mit *p*-Nitro-benzaldehyd zu 3,6-Bis-[*p*-nitro-benzal]-2,5-diketo-piperazin.

5.7 g Glycin-anhydrid, 17 g *p*-Nitro-benzaldehyd, 30 g Essigsäure-anhydrid und 15 g Natriumacetat (wasser-frei) wurden genau wie oben bei der *o*- und *m*-Verbindung kondensiert. Die Ausbeute an schwach braunem Krystallpulver betrug 10.3 g = 54% d. Th. Die Substanz ist unlöslich in allen gebräuchlichen, organischen Lösungsmitteln.

0.1472 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.3065 g CO₂, 0.0459 g H₂O. — 0.0865 g Sbst.: 11.1 ccm N (23°, 764 mm).

C₁₈H₁₂O₆N₄ (380.13). Ber. C 56.82, H 3.18, N 14.74. Gef. C 56.79, H 3.46, N 14.72.

Die mit wenig verd. Alkohol befeuchtete Substanz zeigt beim Zutropfen von Kalilauge eine schöne violette Färbung.

Reduktion und Aufspaltung des Kondensationsproduktes zu *d, l*-*p*-Aminophenyl- α -alanin.

5 g Kondensationsprodukt wurden mit 50 ccm Jodwasserstoffsäure (*d* = 1.7) und 2.5 g rotem Phosphor 5 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmasse nach Zusatz von Wasser abfiltriert. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wurde das Filtrat mit einem Überschuß an Ammoniakwasser versetzt und stehen gelassen. Nach und nach schieden sich dann farblose Krystallnadeln aus; der Zusatz von wenig Alkohol beschleunigte die Abscheidung der Krystalle. Die Ausbeute betrug 3.9 g = 75% der Theorie.

Die Substanz enthält 1 Mol. Wasser und schmilzt bei 256° unt. Zers. Das Kupfersalz ist schwach violett gefärbt.

Nach der Analyse, sowie ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften ist die Verbindung völlig identisch mit der Substanz, die Erlensmeyer und Lipp (l. c.) durch Nitrierung und Reduktion des Phenyl-alanins gewonnen haben.

Aus 1 g Substanz und 1.5 g Phenylisocyanat wurden bei der üblichen Arbeitsweise 1.5 g farblose, schuppenförmige Krystalle gewonnen, die bei 236° unt. Zers. schmolzen.

Zur Analyse wurde die Phenylisocyanat-Verbindung aus verd. Alkohol umkrystallisiert und dann bei 100° getrocknet. 0.0856 g Sbst.: 0.2072 g CO₂, 0.0426 g H₂O. — 0.1022 g Sbst.: 11.7 ccm N (15.8°, 764 mm).

C₂₃H₂₂O₄N₄ (419.21). Ber. C 66.03, H 5.26, N 13.39. Gef. C 66.02, H 5.53, N 13.55.

Tokio, Sasaki-Laboratorium, November 1927.

22. H. Remy und Th. Wagner: Bemerkungen zu der Arbeit von H. Gall und G. Lehmann: Über zweiwertiges Ruthenium¹⁾.

[Aus d. Chem. Staatsinstitut, Hamburg, Universität.]

(Eingegangen am 13. Dezember 1927.)

Der allgemeine Teil der Arbeit von Gall und Lehmann: Über zweiwertiges Ruthenium¹⁾ schließt mit dem Satz: „Da die Mitteilung von H. Remy und Th. Wagner vollkommen in Widerspruch zu unseren Ergeb-

¹⁾ B. 60, 2491 [1927].