

Ovalen (XXXII): 1.) 1 Tl. Ovalen-dicarbon säureanhydrid (XXX) wird mit 5 Tln. Natronkalk feinst verrieben und dann bei 1 Torr auf etwa 400° erhitzt; das Ovalen sublimiert in schönen hellorangefarbenen, langen Nadeln.

2.) 1 g Bisanthen (XXVII) wird mit 5 g Maleinsäureanhydrid und 60 ccm Nitrobenzol zum Sieden erhitzt; die erst blaue Lösung wird sofort violettrot und dann im Verlauf einer Stunde braungelb. Das beim Erkalten ausgefallene Tetracarbon säure-dianhydrid XXXI gibt im Gegensatz zu XXX ein in Wasser leicht lösliches Natriumsalz. Die mit Salzsäure ausgefällte Tetracarbon säure wird beim Kochen mit Essigsäureanhydrid ohne in Lösung zu gehen wieder in das dunkelbraune, kupferglänzende Dianhydrid verwandelt, das sich in konz. Schwefelsäure braun löst.

Um Aufschluß über den Verlauf der Kondensation zu erhalten, wurde das Rohprodukt wie oben mit Natronkalk decarboxyliert. Es wurde wieder Ovalen erhalten. 1.4-Benz-bisanthen (XXIX) konnte dabei nicht gefunden werden.

Ovalen kristallisiert aus 1-Methyl-naphthalin in sehr langen, dunkelgelben Nadeln, die im evak. Röhrchen bei 473° (unkorr.) schmelzen und sich in konz. Schwefelsäure erst violett, dann braun lösen; die sehr verd. Lösung in Benzol fluoresciert orangefarben. Beim Oxydieren mit Selendioxyd in siedendem Nitrobenzol gibt Ovalen ein sehr schwer lösliches Chinon, das Baumwolle aus carminroter Natriumhydrosulfit-Küpe braungelb anfärbt.

$C_{32}H_{34}$ (398.4) Ber. C 96.46 H 3.54 Gef. C 96.61 H 3.72.

10. Gustav Ehrhart: Synthesen von α -Aminosäuren.

[Aus dem Pharmazeutisch-wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke Höchst, Frankfurt a.M.-Höchst.]

(Eingegangen am 23. Juli 1948.)

Es werden eine Darstellungsweise für Acylaminoacetessigester und Acylaminocyanessigester und die Verfahren, nach welchen aus diesen α -Aminosäuren hergestellt werden können, beschrieben.

Die Durchsicht der uns teilweise erst kürzlich zugänglich gewordenen Arbeiten der amerikanischen Literatur über die Darstellung von α -Aminosäuren veranlaßt uns, eigene Arbeiten auf diesem Gebiet, die bereits Ende 1945 ausgeführt worden sind, zu veröffentlichen, soweit sich noch neue Gesichtspunkte ergeben¹⁾.

Die Reduktion des Isonitroso-acetessigesters in saurer Lösung führt zum Aminoacetessigester, der sich aber schon beim Neutralisieren leicht kondensiert²⁾. Es hat sich nun gezeigt, daß man den Aminoacetessigester in Form seiner Acylverbindungen festlegen und isolieren kann, wenn man nach vollendeter Reduktion des Isonitroso-acetessigesters mit Natriumacetat abstumpft und dann ein Säurechlorid zusetzt, wobei aus besonderen Gründen der Weiterverarbeitung zunächst fast durchweg mit Phenylessigsäurechlorid gearbeitet wurde. Der Phenacetyl-amino-acetessigester entsteht dabei in fast theoretischer Ausbeute. Er zeigt, wie zu erwarten, normale Ketonreaktion und gibt z.B. ein Phenylhydrazon, das erst bei weiterem Erwärmen in das entsprechende Pyrazolon übergeht. Albertson und Mitarbeiter reduzieren den Isonitroso-acetessigester in Essigsäureanhydrid und gelangen so zu Acetyl-amino-acetessigester³⁾.

¹⁾ Diese Arbeiten wurden im Zusammenhang mit anderen erstmals bei der Vortrags-ragung der Gesellschaft deutscher Chemiker in Wiesbaden vom 19.-22. Mai 1948 im Rahmen eines Vortrags des Verfassers „Studien in der Penicillin-Reihe“ erwähnt.

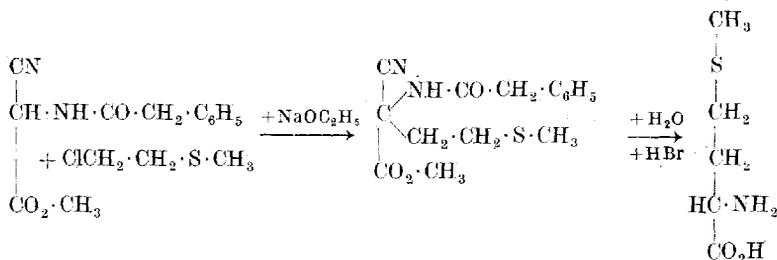
²⁾ S. Gabriel u. Th. Posner, B. 27, 1141 [1894], A. 236, 318 [1886]; L. Knorr u. K. Hess, B. 45, 2629 [1912].

³⁾ N. F. Albertson, B. F. Tullar, J. A. King, B. B. Fishburn u. S. Archer, Journ. Amer. chem. Soc. 70, 1150 [1948].

Der Phenacetyl-amino-acetessigester ist ein ausgezeichnetes Ausgangsmaterial für viele synthetische Versuche. So führt z. B. seine Hydrierung zum α -Phenacetyl-amino- β -oxy-*n*-buttersäureester, aus dem bei der sauren Verseifung, zweckmäßig mit Bromwasserstoffsäure, *d,l*-Threonin im Gemisch mit *d,l*-Allothreonin entsteht. Da dabei die Ausbeuten recht gute sind, dürfte dieses einfache Verfahren zur Darstellung des Threonins bzw. Allothreonins besonders empfehlenswert sein. *d,l*-Threonin wurde zuerst von E. Abderhalden und K. Heyns, ausgehend von Crotonsäureäthylester, synthetisch dargestellt und eine Reihe weiterer Synthesen sind gefolgt⁴⁾.

Auch auf den Isonitroso-cyanessigester läßt sich das Reduktions-Verfahren übertragen, sofern man, um Selbstkondensation zu vermeiden, auch hier den Aminocyanessigester unmittelbar nach seiner Bildung durch ein Säurechlorid als Acylamino-cyanessigester festlegt. Der Acylamino-cyanessigester kann ebenfalls als Ausgangsmaterial für viele weitere Umsetzungen von Nutzen sein. So hat sich z. B. gezeigt, daß er sich sehr leicht alkylieren und aralkylieren läßt und daß die entstandenen alkylierten bzw. aralkylierten Phenacetyl-amino-cyanessigester zweckmäßig mit Bromwasserstoffsäure zu den entsprechenden α -Aminosäuren aufgespalten werden können. Albertson hat in analoger Weise sowohl den Acetyl-amino-malonester als auch den Acetyl-amino-cyanessigester nach der Umsetzung mit primären Halogeniden für die Darstellung von α -Aminosäuren benutzt⁵⁾.

Für die Darstellung des *d,l*-Methionins ist der Weg recht vorteilhaft:



Im Versuchsteil sind noch als Beispiele die Darstellung von *d,l*-Phenylalanin, *d,l*-Leucin, *d,l*-Valin und *d,l-p*-Methoxy-phenylalanin beschrieben.

Beschreibung der Versuche.

Phenacetyl-amino-acetessigester: 500 g Acetessigester werden in 600 cm Eisessig gelöst und bei 0–10° eine konz. Lösung von 300 g Natriumnitrit in Wasser zutropft. Nach etwa 1-stdg. Stehenlassen werden 6 kg 30-proz. Schwefelsäure und 6 kg Eis zugesetzt und unter starker Kühlung und kräftigem Rühren 800 g Zinkstaub auf einmal zugefügt. Nach etwa 10 Min. wird vom unverbrauchten Zinkstaub abfiltriert und das klare Filtrat unter kräftigem Rühren mit 3.6 kg krystall. Natriumacetat und 600 g Phenylessigsäurechlorid versetzt. Nach etwa 2 Stdn. wird mit Methylenchlorid aus-

⁴⁾ Eine Zusammenstellung der Literatur gibt L. Birkofer bei Beschreibung seiner Threonin-Synthese aus Acetyldiazoessigester (B. 80, 83 [1947]).

⁵⁾ N. F. Albertson, Journ. Amer. chem. Soc. 68, 450 [1946]; H. Erlenmeyer u. W. Grubenmann, Helv. chim. Acta 30, 297 [1947].

gerührt, die Methylenchlorid-Lösung mit Natriumcarbonat und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids hinterbleiben 660 g Phenacetylamino-acetessigester, der nach mehrtägigem Stehen vollständig krystallin erstarrt.

$C_{14}H_{17}O_4N$ (263.2) Ber. N 5.32 Gef. N 5.42, 5.46.

Phenylhydrazon: Hellgelbe Nadelchen aus wenig Alkohol; Schmp. 120–121°.

$C_{20}H_{29}O_3N_3$ (353.3) Ber. N 11.89 Gef. N 11.78, 11.88.

Semicarbazon: Schmp. 160°.

26.3 g Phenacetylamino-acetessigester werden mit 400 ccm Isopropylalkohol versetzt und mit Raney-Nickel bei 100° mit Wasserstoff hydriert. Dann wird die Lösung vom Nickel befreit und i.Vak. eingedampft. Es hinterbleiben 26 g eines dicken Öls, die mit 125 cem 40-proz. Bromwasserstoffsäure 10 Min. unter Rückfluß gekocht und nun i.Vak. trocken gedampft werden. Man löst in Wasser, filtriert von wenig Unlöslichem ab und dampft wieder i.Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 cem Alkohol gelöst und so viel konz. Ammoniak-Lösung zugegeben, daß die Lösung eben gegen Deltapapier alkalisch reagiert; man läßt auskrystallisieren, saugt ab, löst zur weiteren Reinigung nochmals in wenig Wasser, setzt die 7-fache Menge Alkohol zu und läßt krystallisieren. Erhalten werden 10–12 g *d,l*-Threonin, dem *d,l*-Allothreonin beigemischt ist; Schmp. 235–236°.

$C_4H_9O_3N$ (119.1) Ber. N 11.75 Gef. N 11.72, 11.55.

Phenacetylamino-cyanessigsäuremethylester: 20 g Isonitroso-cyanessigsäuremethylester werden in einer Mischung von 70 cem Eisessig und 300 g Eis gelöst und unter Kühlen und lebhaftem Rühren 20 g Zinkstaub auf einmal zugegeben. Nach 10 Min. werden 22 g Phenylessigsäurechlorid zugesetzt, wobei sich nach kurzer Zeit der Kolbeninhalt zu einem dicken Krystallbrei verwandelt. Man saugt ab und wäscht mit Wasser. Nach dem Umlösen aus Essigester (1 : 3) schmilzt der Phenacetylamino-cyanessigsäuremethylester bei 143°; Ausb. 21 g.

Die Reduktion läßt sich auch mit Natriumdithionit durchführen.

$C_{12}H_{12}O_3N_2$ (232.2) Ber. C 62.20 H 5.17 N 12.06 Gef. C 62.14 H 5.25 N 12.05, 12.12.

d,l-Methionin: 4.6 g Natrium werden in 80 cem absol. Alkohol gelöst, 46.4 g Phenacetylamino-cyanessigester zugegeben und zu der Lösung 22 g Chloräthylmethylsulfid zugefügt; nach etwa 2-stdg. Kochen unter Rückfluß reagiert der Kolbeninhalt neutral. Man saugt vom abgeschiedenen Natriumchlorid ab und entfernt den Alkohol im Vakuum. Der Rückstand wird, mit Wasser verrieben, fest und zeigt, aus 110 cem Alkohol umgelöst, den Schmp. 135–136°; Ausb. 45–48 g.

$C_{15}H_{18}O_3SN_2$ (306.3) Ber. S 10.45 N 9.15 Gef. S 10.32, 10.25 N 8.76, 8.79.

15 g des erhaltenen Phenacetylamino-methylsulfäthyl-cyanessigsäuremethylesters werden mit 75 cem 2 *n* NaOH so lange auf dem Dampfbad erwärmt, bis (in einigen Minuten) Lösung eingetreten ist, dann 100 cem 2 *n* HCl zugegeben, wobei sich die Säure etwas klebrig abscheidet. Die Flüssigkeit wird abgegossen und der Rückstand direkt mit 75 cem 46-proz. Bromwasserstoffsäure $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht. Dann wird die Bromwasserstoffsäure i.Vak. abdestilliert, der Rückstand mit der eben notwendigen Menge (einigen cem) Wasser in Lösung gebracht, so viel Natriumacetat zugegeben, daß die kongosäure Reaktion verschwindet, und dann mit der 10-fachen Menge Alkohol versetzt. Das *d,l*-Methionin krystallisiert aus; man saugt ab und wäscht mit Alkohol; erhalten werden 6–7 g *d,l*-Methionin vom Schmp. 275° (Zers.).

$C_5H_{11}O_2SN$ (149.2) Ber. S 21.45 N 9.39 Gef. S 21.20 N 9.16.

d,l-Phenylalanin: 2.3 g Natrium werden in 40 cem absol. Alkohol gelöst, zuerst 23.2 g Phenacetylamino-cyanessigester, dann 12.7 g Benzylchlorid zugegeben und bis zur neutralen Reaktion unter Rückfluß gekocht (etwa 1 Stde.). Man versetzt mit Wasser und saugt den abgeschiedenen Phenacetylamino-benzyl-cyanessigsäuremethylester ab. Aus Methanol umgelöst schmilzt er bei 176–177°.

$C_{19}H_{18}O_3N_2 + 1H_2O$ (340.4) Ber. N 8.24 Gef. N 8.15, 8.43.

Wird die Substanz bis zur Gewichtskonstanz bei 80° i.Vak. getrocknet, so ergeben sich folgende Analysenwerte:

$C_{19}H_{18}O_3N_2$ (322.3) Ber. C 70.80 H 5.58 N 8.70

Gef. C 71.22, 71.03 H 5.85, 5.66 N 8.58, 8.59.

5 g Phenacetylamino-benzyl-cyanessigsäuremethylester werden mit 25 cem 45-proz. Bromwasserstoffsäure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Dann wird mit Wasser versetzt und die Phenylessigsäure mit Äther ausgeschüttelt. Der wäsr. Anteil wird i.Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird in wenig warmem Wasser gelöst und so

lange mit konz. Natriumacetat-Lösung versetzt, bis die kongosaure Reaktion verschwunden ist. Nach kurzer Zeit krystallisiert das Phenylalanin aus. Erhalten werden 2.1 g; Schmp. 263° (Zers.).

$C_9H_{11}ON$ (165.2) Ber. N 8.48 Gef. N 8.47, 8.48.

d,l-Leucin: Aus Phenacetyl-amino-cyanessigester und Isobutyljodid wird der Phenacetyl-amino-isobutyl-cyanessigester erhalten; aus Alkohol umgelöst Schmp. 158–159°.

$C_{10}H_{20}O_3N_2 + 2H_2O$ (324.3) Ber. N 8.64 Gef. N 8.53, 8.70.

Die Hydrolyse mit Bromwasserstoffsäure liefert *d,l*-Leucin.

$C_6H_{13}O_2N$ (131.2) Ber. N 10.68 Gef. N 10.30.

d,l-Valin: Aus Phenacetyl-amino-cyanessigester und Isopropyljodid erhält man den Phenacetyl-amino-isopropyl-cyanessigester; aus Methanol umgelöst Schmp. 174–174.5°.

$C_{15}H_{18}O_3N_2 + 1H_2O$ (292.3) Ber. N 9.60 Gef. N 9.60, 9.82.

Nach der Hydrolyse mit Bromwasserstoffsäure, wie beim Phenylalanin beschrieben, wird das Valinhydrobromid in möglichst wenig Wasser gelöst und mit konz. Natriumacetat-Lösung versetzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich das *d,l*-Valin krystallin ab.

$C_5H_{11}O_2N$ (117.06) Ber. N 11.95 Gef. N 11.89, 11.96.

d,l-p-Methoxy-phenyl-alanin: Aus Phenacetyl-amino-cyanessigester und *p*-Methoxy-benzylchlorid erhält man den Phenacetyl-amino-*p*-methoxy-benzyl-cyanessigäuremethylester vom Schmp. 165–166°.

$C_{20}H_{20}O_4N_2$ (352.4) Ber. N 7.95 Gef. N 7.64, 7.80.

Durch Hydrolyse entsteht daraus *d,l-p*-Methoxy-phenyl-alanin.

$C_{10}H_{13}O_3N$ (195.2) Ber. N 7.18 Gef. N 7.19, 7.36.

11. Emil Buchta und Sofie Dauner: Versuche zur Synthese von Steroiden, IV. Mitteil.*): Über eine dimere α -Cyclopentadienyl- β -benzoyl-propionsäure.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 7. August 1948.)

Cyclopentadien-kalium wird mit α -Chlor- β -benzoyl-propionsäure zur α -Cyclopentadienyl- β -benzoyl-propionsäure umgesetzt. Die Säure liegt in dimerer Form vor. Die Darstellung von α -Chlor- und α -Brom- β -benzoyl-propionsäure konnte verbessert werden.

Tetralon-(1)-Derivate, die in 2-Stellung durch einen carbocyclischen Fünfring und in 6-Stellung durch eine Methoxygruppe substituiert sind, haben für unsere Versuche zur Synthese von Steroiden und von anderen einfacheren Verbindungen mit möglicher oestrogener Wirkung als Zwischenprodukte ein besonderes Interesse. In der I. Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Darstellung des 2-Cyclopentyl-, 2- Δ^2 -Cyclopentenyl- und 2-[2'-Methyl-cyclopentyl]-tetralons-(1); der Zweck vorliegender Arbeit war, zu untersuchen, inwieweit das leicht zugängliche Cyclopentadien für den Aufbau derartiger Tetralon-(1)-Derivate brauchbar ist. Der Plan war, Cyclopentadien-kalium mit einer α -Halogen- β -benzoyl-propionsäure (II) zur α -Cyclopentadienyl- β -benzoyl-propionsäure (III) zu kondensieren, um nach Ersatz der CO-Gruppe durch die CH₂-Gruppe und anschließender Wasserabspaltung zum 2-Cyclopentadienyl-tetralon-(1) zu gelangen.

*) III. Mitteil.: B. 81, 254 [1948].

¹⁾ B. 81, 247 [1948].