

N-Trifluoracetyl-DL-alanyl-DL-alanin-benzylester: Zu dem aus 5.66 g DL-Alanin mit Thionylchlorid dargestellten Säurechlorid, das in 20 ccm absol. Benzol gelöst ist, gibt man tropfenweise die Lösung von 12 g DL-Alanin-benzylester in 20 ccm Benzol. Nach Stehenlassen über Nacht ist der Kolbeninhalt erstarrt. Nach Verdünnen mit 20 ccm Wasser wird abgesaugt, worauf der Rückstand zweimal mit je 40 ccm 2*n* HCl und dann mit viel Wasser gewaschen wird. Aus der benzolischen Lösung wird nach Waschen mit verd. Salzsäure, Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen noch eine geringe Menge der Verbindung gewonnen. Umkristallisation aus Benzol + Petroläther unter Entfärbung mit Tierkohle. Ausb. 7.15 g (68% d.Th.); Schmp. 115–116°.

$C_{15}H_{17}O_4N_2F_3$ (346.3) Ber. C 52.02 H 4.95 N 8.09 Gef. C 52.91 H 5.26 N 7.78

N-Trifluoracetyl-DL-alanin-amid: Das aus 1.39 g *N*-TFA-DL-Alanin mit Thionylchlorid hergestellte Säurechlorid wird in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran aufgenommen. Darauf kondensiert man bei –70° Ammoniak hinzu und läßt sodann das Ammoniak allmählich unter Feuchtigkeitsausschluß verdunsten. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird erneut in 10 ccm Tetrahydrofuran aufgenommen und das entstandene Ammoniumchlorid abfiltriert. Beim Zusatz von Petroläther kristallisiert das *N*-TFA-DL-Alanin-amid aus. Ausb. 1.13 g (82% d.Th.); Schmp. 172° aus Tetrahydrofuran + Petroläther. Zur Analyse wurde eine Probe i. Vak. sublimiert.

$C_6H_7O_2N_2F_3$ (184.1) Ber. C 32.62 H 3.85 N 15.22 Gef. C 32.95 H 3.98 N 14.78

Glycin-äthylester: 5 g Glycin-äthylester-hydrochlorid werden fein pulverisiert und in den Kolben einer Destillationsapparatur mit kurzer Kolonne gebracht. Nach Zugabe von 7 ccm (0.9 Mol.) Dicyclohexylamin erhitzt man bei 12 Torr auf 110° (Ölbad). Die Vorlage wird mit Eis gekühlt. Ausb. an Glycin-äthylester 3.24 g (98% d.Th., ber. auf die eingesetzten 0.9 Mol. Base); Sdp.₁₂ 43°. Man kann auch 1 Mol. Base verwenden und erhält dann über 90% d.Th. an Glycin-äthylester. Bei größeren Ansätzen muß das Glycin-äthylester-hydrochlorid mit dem Dicyclohexylamin gut vermischt werden.

6. Walter Ried und Heinz Bender: Notiz über einige neue Abkömmlinge des Thionaphthens¹⁾

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 22. Oktober 1954)

Thionaphthen-aldehyd-(2) wird mit Hippursäure zu Thionaphthyl-(2)-alanin, mit Malonsäure zu Thionaphthyl-(2)-acrylsäure und deren Derivaten umgesetzt.

Thionaphthen-aldehyd-(2) und Thionaphthen-carbonsäure-(2) werden bromiert. Das Brom tritt in die 3-Stellung ein.

Thionaphthen-aldehyd-(2)²⁾ kondensiert mit Hippursäure praktisch quantitativ zu dem entsprechenden Azlacton, das sich sowohl mit Jodwasserstoffsäure nach J. Lamb und W. Robson³⁾ als auch nach E. Erlenmeyer jr.⁴⁾ in α -Amino- β -[thionaphthyl-(2)]-propionsäure (Thionaphthyl-(2)-alanin) überführen läßt.

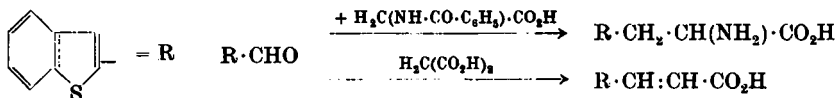
¹⁾ H. Bender, Diplomarb. Frankfurt a. M., 1953.

²⁾ D. A. Shirley u. M. J. Danzig, J. Amer. chem. Soc. 74, 2935 [1952]. Der Thionaphthen-aldehyd-(2) wurde von uns unabhängig von den amerikanischen Autoren auf demselben Wege erhalten. Der Versuch, ihn aus Thionaphthyl-(2)-lithium und Orthoameisensäure-äthylester zu gewinnen, scheiterte.

³⁾ Biochem. J. 25, 1234 [1931].

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 275, 1 [1893].

Die Kondensation von Thionaphthen-aldehyd-(2) mit Malonsäure in Pyridin nach E. Knoevenagel⁵⁾ führt zur β -[Thionaphthyl-(2)]-acrylsäure, die sich zur β -[Thionaphthyl-(2)]-propionsäure hydrieren läßt. Als Hydrierungskatalysatoren sind Edelmetalle zu verwenden, Raney-Nickel nimmt den Schwefel aus dem heterocyclischen Ring heraus⁶⁾. Zur Konstitutionssicherung wurde diese Reaktion bei einzelnen Verbindungen im Laufe dieser Arbeit herangezogen.



Thionaphthen-(3)-Derivate werden bei weiterer elektrophiler Substitution in 2-Stellung substituiert. Um festzustellen, wie sich Thionaphthen-(2)-Derivate in diesem Falle verhalten, bromierten wir den Thionaphthen-aldehyd-(2) und die Thionaphthen-carbonsäure-(2). In beiden Fällen tritt das Brom in die 3-Stellung ein.

Zum Beweis setzten wir 2,3-Dibrom-thionaphthen⁷⁾ mit Butyllithium um. Es tauscht nur das Bromatom in der 2-Stellung gegen Lithium aus, während das in der 3-Stellung befindliche durch den negativen Feldeffekt der metallorganischen Bindung so polarisiert wird, daß es der Halogen-Metall-Austauschreaktion nicht mehr zugänglich ist. Die Carbonisierung der metallorganischen Verbindung liefert 3-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2). Sie ist mit der bei der Bromierung der Thionaphthen-carbonsäure-(2) bzw. mit der bei der Oxydation des bromierten Aldehyds erhaltenen Carbonsäure identisch.

Für die gewissenhafte Anfertigung der Mikroanalysen danken wir Frau H. Spietschka.

Beschreibung der Versuche*)

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Thionaphthen-aldehyds-(2): Aus Pyridin rote Kristalle vom Schmp. 298^o (Zers.).



2-Phenyl-4-[thionaphthyl-(2)-methylen]-oxazolone-(5) (Azlacton des Thionaphthen-aldehyds-(2)): 4.87 g (0.03 Mol) Thionaphthen-aldehyd-(2) werden mit 5.37 g (0.03 Mol) Hippursäure und 2.46 g (0.03 Mol) wasserfreiem Natriumacetat innig vermischt und mit 30 g (0.3 Mol) Acetanhydrid 45 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Das Azlacton wird nach Zusatz von 50 ccm Wasser heiß abfiltriert und aus ungefähr 200 ccm Benzol umkristallisiert. Schöne gelbe Nadelchen vom Schmp. 203^o; Ausb. 8.56 g (95% d. Th.).



α -Amino- β -[thionaphthyl-(2)]-propionsäure (Thionaphthyl-(2)-alanin):

Darstellung nach Lamb und Robson³⁾: 1.5 g (0.005 Mol) des obigen Azlactons werden mit 6 ccm Jodwasserstoffsäure (*d* 1.7) und 0.5 g rotem Phosphor in 10 ccm Eisessig 105 Min. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsprodukt wird vom Phosphor heiß

⁵⁾ Ber. *deutsch. chem. Ges.* **31**, 2596 [1893].

⁶⁾ F. F. Blicke u. D. G. Sheets, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3768 [1948]; **71**, 4010 [1949].

⁷⁾ G. Komppa, *J. prakt. Chem.* [2] **122**, 329 [1929]. Wir konnten die Darstellung des 2,3-Dibrom-thionaphthens wesentlich verbessern. Sie ist im Versuchsteil beschrieben.

*) Schmelzpunkte unkorrigiert.

abfiltriert, dieser mit heißem Eisessig gewaschen, die vereinigten Eisessigfiltrate i. Vak. zur Trockene eingedampft und mit 30 ccm Wasser versetzt, das ebenfalls i. Vak. abgedampft wird. Der Rückstand wird in 100–200 ccm heißem Wasser aufgenommen, worin er vollkommen löslich sein muß. Zur Entfernung der Benzoesäure extrahiert man die wäbr. Lösung viermal mit je 30 ccm Äther. (Sollte hierbei ein in beiden Phasen unlöslicher Niederschlag entstehen, setzt man Wasser bis zu seiner Lösung hinzu.) Die wäbr. Lösung wird i. Vak. etwas eingeeengt und vorsichtig bis zur neutralen Reaktion mit Ammoniak versetzt. Die hierbei ausfallende Aminosäure wird nach einiger Zeit abfiltriert und aus einem Gemisch aus Wasser und Alkohol (1:2) umkristallisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 258° (Zers.). Ausb. 0.8 g (74% d.Th.).

$R_F = 0.79$ (auf Whatman 1 mit einer Lösung von 800 g Phenol + 200 ccm Wasser (KCN) bei 23° aufsteigend chromatographiert).

Die Ninhydrinreaktion dieser Aminosäure ist sehr schwach.

$C_{11}H_{11}O_2NS$ (221.3) Ber. C 59.71 H 5.01 N 6.33 Gef. C 59.95 H 5.00 N 6.33

Stufenweise Aufspaltung des 2-Phenyl-4-[thionaphthyl-(2)-methylene]-oxazolons-(5) zur Gewinnung der einzelnen Zwischenverbindungen

α -*N*-Benzoylamino- β -[thionaphthyl-(2)]-acrylsäure: 2 g des Azlactons werden mit 30 ccm Methanol und 20 ccm 2-proz. wäbr. Natronlauge (1.5 mol. Menge) 20 Min. unter Rückfluß gekocht, das Methanol dann zur Hälfte abdestilliert und die entstandene Säure mit verd. Salzsäure gefällt. Aus Methanol, unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, erhält man weiße Kristalle vom Schmp. 245° (Zers.). Ausb. 1.54 g (73% d.Th.).

$C_{18}H_{13}O_3NS$ (323.2) Ber. N 4.34 Gef. N 4.38

α -*N*-Benzoylamino- β -[thionaphthyl-(2)]-propionsäure: 200 mg α -*N*-Benzoylamino- β -[thionaphthyl-(2)]-acrylsäure werden in 80-proz. Methanol gelöst und mit einer Spatelspitze Palladium-Tierkohle bis zur Sättigung hydriert. Beim Eindampfen fällt die gesuchte Verbindung aus. Ausb. 190 mg (95% d.Th.). Aus Methanol umkristallisiert erhält man feine weiße Nadelchen vom Schmp. 178.5–179°.

$C_{18}H_{15}O_3NS$ (325.2) Ber. N 4.30 Gef. N 4.19

α -*N*-Benzoylamino- δ -phenyl-valeriansäure: Diese bis jetzt unbekanntete Verbindung erhielten wir durch Entschwefelung der α -*N*-Benzoylamino- β -[thionaphthyl-(2)]-acrylsäure mit Raney-Nickel.

Eine wäbr. Lösung von 200 mg dieser Verbindung und 1 g Natriumcarbonat wird mit 4 g (feuchtem und mit Wasserstoff gesättigtem) Raney-Nickel unter häufigem Umschütteln 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt. Aus dem Filtrat vom Raney-Nickel wird die α -*N*-Benzoylamino- δ -phenyl-valeriansäure durch Zusatz von verd. Salzsäure gefällt und aus Methanol umkristallisiert. Weiße Blättchen vom Schmp. 187.5°.

$C_{18}H_{19}O_3N$ (297.3) Ber. C 72.80 H 6.43 N 4.72 Gef. C 72.53 H 6.49 N 4.65

β -[Thionaphthyl-(2)]-acrylsäure: Ein Gemisch aus 9.72 g (0.06 Mol) Thionaphthen-aldehyd-(2), 6.24 g (0.06 Mol) Malonsäure und 6 ccm reinem trockenem Pyridin wird 4 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird in einen 1-l-Kolben übergeführt, 100 ccm konz. Natriumcarbonatlösung hinzugegeben und nicht umgesetzter Aldehyd und das Pyridin mit Wasserdampf abgeblasen. Die zurückbleibende Säure bzw. ihr Salz ist nur zu einem geringen Teil in Lösung. Man säuert daher den ganzen Rückstand der Wasserdampfdestillation mit konz. Salzsäure an, filtriert ab, wäscht säurefrei und kristallisiert unter Zusatz von Tierkohle um. Rein weiße Blättchen vom Schmp. 231°; Ausb. 8.9 g (73% d.Th.).

$C_{11}H_9O_2S$ (204.2) Ber. C 64.70 H 3.95 Gef. C 64.57 H 4.07

β -[Thionaphthyl-(2)]-propionsäure: 400 mg β -[Thionaphthyl-(2)]-acrylsäure werden in 30 ccm Eisessig unter gelindem Erwärmen gelöst und mit 500 mg Palladium-Tierkohle hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (55 ccm) wird vom Kontakt abfiltriert und der Eisessig i. Vak. abgedampft. Es ist darauf zu achten, daß die Hydrierung vollständig verläuft. Geringe Mengen des Ausgangsproduktes lassen

sich durch Umkristallisieren nicht aus dem Reaktionsprodukt entfernen. (Eine unvollständige Hydrierung erkennt man an dem zu hohen Schmelzpunkt des Rohproduktes.) Aus Methanol feine weiße Nadelchen vom Schmp. 138.5°. Ausb. praktisch quantitativ.

$C_{11}H_{10}O_2S$ (206.3) Ber. C 64.05 H 4.88 Gef. C 64.12 H 4.88

β -[Thionaphthyl-(3)]-acrylsäure: 3.24 g (0.02 Mol) Thionaphthen-aldehyd-(3)⁸⁾, 2.08 g (0.02 Mol) Malonsäure und 2 ccm reines trockenes Pyridin werden 4 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Aufgearbeitet wird wie oben beschrieben. Aus Methanol weiße Nadeln vom Schmp. 225°. Ausb. 3.2 g (78.5% d.Th.).

$C_{11}H_8O_3S$ (204.2) Ber. C 64.69 H 3.65 Gef. C 64.64 H 4.08

Die Hydrierung dieser Verbindung führt zu der bereits von P. Cagniant⁹⁾ auf anderem Wege erhaltenen β -[Thionaphthyl-(3)]-propionsäure. Aus Methanol weiße Kristalle vom Schmp. 145°.

3-Brom-thionaphthen-aldehyd-(2): 6.48 g (0.04 Mol) Thionaphthen-aldehyd-(2) werden in ungefähr 40 ccm Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 2.03 ccm (6.4 g = 0.08 Mol) Brom in 10 ccm Chloroform versetzt; das Gemisch wird 10 Stdn. bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Die Reaktionslösung wird zur Entfernung des entstandenen Bromwasserstoffes mit 1*n*NaOH und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abdestilliert. Aus Eisessig unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, erhält man blaßgelbe, im reinen Zustand rein weiße Nadelchen vom Schmp. 118–118.5°. Ausb. 7.7 g (80% d.Th.).

C_9H_5OBrS (241.1) Ber. C 44.83 H 2.09 Br 33.14 Gef. C 45.05 H 2.13 Br 32.80

3-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2): Durch Oxydation von 3-Brom-thionaphthen-aldehyd-(2): 8.7 g 3-Brom-thionaphthen-aldehyd-(2) werden unter gelindem Erwärmen in einem Gemisch von 300 ccm Aceton und 100 ccm Wasser gelöst und durch einen gut wirkenden Rückflußkühler langsam mit 20 g Kaliumpermanganat versetzt. Es tritt eine lebhaftere Reaktion ein. Um alles Permanganat in Lösung zu bringen, schüttelt man gelegentlich um und läßt das Gemisch 20 Stdn. stehen. Zur Aufarbeitung gibt man solange in kleinen Portionen Hydrogensulfit und Salzsäure zu, bis sich das Reaktionsgemisch vollkommen aufgehellt hat, versetzt mit reichlich Wasser und filtriert die abgeschiedene Säure ab. Sie soll sich in einer kleinen Probe rückstandsfrei in Natronlauge lösen.

Aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, erhält man weiße, mitunter schwach rosa gefärbte Nadelchen vom Schmp. 274–275°; Ausb. 5.5 g (59% d.Th.).

Durch Bromierung der Thionaphthen-carbonsäure-(2): 1.78 g (0.01 Mol) Thionaphthen-carbonsäure-(2)¹⁰⁾ werden in 2*n*NaOH gelöst und mit 2 g (0.64 ccm) (etwas mehr als die äquivalente Menge) Brom versetzt. Man läßt das Reaktionsprodukt 8 Tage an einem hellen Orte stehen, fällt dann mit verd. Salzsäure, filtriert und wäscht den Niederschlag säurefrei. Aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, erhält man weiße Nadeln vom Schmp. 274–275°. Ausb. 400 mg (15.5% d.Th.).

Aus 2,3-Dibrom-thionaphthen mit Butyllithium: Zu einer Lösung von 0.06 Mol Butyllithium¹¹⁾ in absol. Äther werden unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung und starkem Rühren 14.6 g (0.05 Mol) Dibrom-thionaphthen in 50 ccm Äther langsam hinzugefügt. Nach etwa 30 Min. kühlt man das Reaktionsgemisch auf etwa –60° ab und gießt es auf ein Gemisch von Trockeneis und absol. Äther. Alle Operationen sind selbstverständlich in einer Stickstoffatmosphäre durchzuführen. Nach dem Verdampfen des überschüss. Trockeneises nimmt man den Rückstand in 500 ccm Wasser auf, trennt vom Äther ab und schüttelt die wäBr. Lösung nochmals mit Äther durch. Die Säure wird durch Zusatz von verd. Salzsäure gefällt und aus Alkohol umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 274–275°. Ausb. 10 g (79% d.Th.).

$C_9H_5O_2BrS$ (257.1) Ber. C 42.05 H 1.96 Gef. C 42.20 H 2.11

⁸⁾ W. J. King u. F. F. Nord, J. org. Chemistry 18, 635 [1948].

⁹⁾ Bull. Soc. chim. France, 1949, 382.

¹⁰⁾ D. A. Shirley u. M. D. Cameron, J. Amer. chem. Soc. 72, 2788 [1950].

¹¹⁾ H. Gilman u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 71, 1499 [1949].

2,3-Dibrom-thionaphthen: Zu einer Lösung von 26.8 g (0.2 Mol) Thionaphthen in 150 ccm Chloroform läßt man im Laufe 1 Stde. 64.0 g (0.4 Mol) Brom in 50 ccm Chloroform zutropfen. Nach 12 Stdn. wird die Reaktionslösung mit Natronlauge und Wasser säurefrei gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende Öl läßt sich aus ungefähr 300 ccm Methanol umkristallisieren. Weiße, mitunter schwach rosa gefärbte Nadelchen vom Schmp. 59°. Ausb. 48 g (85 % d. Th.).

Das zur Metallierung bestimmte 2,3-Dibrom-thionaphthen bewahrt man einige Tage über Calciumchlorid i. Vak.-Exsiccator auf.

Thionaphthen-(2)-methylen-diacetat (Esteracetal des Thionaphthen-aldehyd-(2)): 1.6 g (0.01 Mol) Thionaphthen-aldehyd-(2), 1.0 g (0.01 Mol) Acetanhydrid und 100 mg Zinkchlorid werden vermischt und 24 Stdn. stehengelassen. Es scheiden sich große derbe Kristalle ab, die am besten mit ganz wenig Methanol von dem noch anhaftenden öligen Aldehyd befreit werden. Nachdem man sie gut mit Wasser gewaschen und getrocknet hat, werden sie aus Ligroin umkristallisiert. Schmp. 94°.

$C_{13}H_{12}O_4S$ (264.3) Ber. C 59.07 H 4.57 Gef. C 59.39 H 4.55

7. Walter Ried und Kurt Lotterhos¹⁾: Über heterocyclisch substituierte Aminosäuren, II. Mittel.²⁾: Notiz über δ -heterocyclisch substituierte α -Oxy- und α -Hydroxylamino-valeriansäureester

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 22. Oktober 1954)

Die durch Kondensation von 2-Propenyl-benzthiazol- bzw. -benzoxazol mit Oxalester erhältlichen δ -heterocyclisch substituierten α -Keto- γ,δ -pentensäureester geben bei der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel δ -heterocyclisch substituierte α -Oxy-, die Oxime α -Hydroxylamino-valeriansäureester.

In der I. Mittel.²⁾ wurde gezeigt, daß sich heterocyclisch substituierte Brenztraubensäureester-oxime bei der Druckhydrierung mittels Raney-Nickels in β -heterocyclisch substituierte α -Aminosäuren, mittels Raney-Kobalts in α -Iminosäureester umwandeln.

Durch Umsetzung von 2-Propenyl-benzoxazol bzw. -benzthiazol mit Oxalester erhielten wir δ -heterocyclisch substituierte α -Keto- γ,δ -pentensäureester³⁾, deren Oxime durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden δ -heterocyclisch substituierten α -Aminosäuren übergeführt werden sollten.

Die Kondensation von 2-Propenyl-chinolin mit Oxalester konnte unter analogen Bedingungen nicht erreicht werden. Auch gelang es nicht, die freien α -Keto-pentensäuren darzustellen. Diese sind sehr unbeständig und zersetzen sich sofort unter Kohlendioxyd-Abspaltung.

Die beiden dargestellten α -Keto- γ,δ -pentensäureester bilden gut kristallisierte Pikrate. Die Carbonylgruppe läßt sich weder als Phenylhydrazon noch als Semicarbazon nachweisen. Auch die Herstellung der Oxime gelingt nicht auf dem sonst üblichen Wege durch Kochen mit Hydroxylamin. Die gestörten Carbonylreaktionen und die ausgeprägte Eisenchlorid-Reaktion sprechen für

¹⁾ K. Lotterhos, Diplomarb. Frankfurt a. M., 1954.

²⁾ I. Mittel.: W. Ried u. H. Schiller, Chem. Ber. 86, 730 [1953].