als papierchromatographisch rein, aber hygroskopisch erwies. R_F 0.15, $[\alpha]_D^{18}$: −4.8° (Wasser, c = 3).

$C_6H_{13}O_5N \cdot HCl$ (215.6) Ber. C 33.41 H 6.54 N 6.49 Gef. C 33.28 H 6.02 N 7.22

Oxydation des L-Gulosamin-hydrochlorids zu L-Gulosaminsäure: Die Lösung von 600 mg *L-Gulosamin-hydrochlorid* in 15 ccm Wasser wurde unter kräftigem Rühren mit 1.65 g gelbem Quecksilberoxyd auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 5—10 Min. war die Suspension grau geworden. Nach 20 Min. wurde warm filtriert, das im Filtrat vorliegende Quecksilber-Salz der L-Gulosaminsäure mit Schwefelwasserstoff in der Wärme zerlegt und das Filtrat vom Quecksilbersulfid i. Vak. eingeengt. Das Ninhydrin-Chromatogramm zeigte neben wenig Ausgangsmaterial das Vorhandensein der Säure (R_F 0.05). Im Silbernitrat-Chromatogramm war eine Vielzahl von Zersetzungsprodukten erkennbar. Aus der Reaktionslösung konnte kein kristallisiertes Produkt gewonnen werden, und auch durch Umfällen mit Lösungsmittel ließ sich keine Reinigung erzielen. Die Säure mußte daher auf papierchromatographischem Wege isoliert werden. Dazu wurde die Reaktionslösung auf 6 Bogen aufgetragen und 5 Tage mit Butanol/Essigsäure/Wasser absteigend chromatographiert. Die durch Leitstreifen mit Ninhydrin markierten L-Gulosaminsäure-haltigen Zonen wurden mit Wasser extrahiert. Die Lösung wurde eingeengt, mit Carboraffin entfärbt und gefriergetrocknet. Es wurden 30 mg eines weißen voluminösen Pulvers erhalten: R_F 0.05, $\alpha]_D^{18}$: −5.2° (c = 2.9, in 0.2n NaOH), $[\alpha]_D^{18}$: +6.0° (c = 2.2, nach Ansäuern mit 0.2n HCl).

$C_6H_{13}O_6N$ (195.2) Ber. N 7.18 Gef. N 7.81

Wegen der papierchromatographischen Abtrennung ist die Säure nicht vollständig analysenrein.

Alle *chromatographischen Untersuchungen* wurden auf Schleicher & Schüll-Papier 602 h:p unter Verwendung von n-Butanol/Eisessig/Wasser (70:7:23) im absteigenden Verfahren durchgeführt.

FRITZ MICHEEL und WOLFGANG BUSSE

UMSETZUNGEN VON 1-FLUOR-BENZOL-TRICARBONSÄURE-(2.4.6) (FLUOR-TRIMESINSÄURE) MIT AMINEN UND AMINOSÄUREN

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

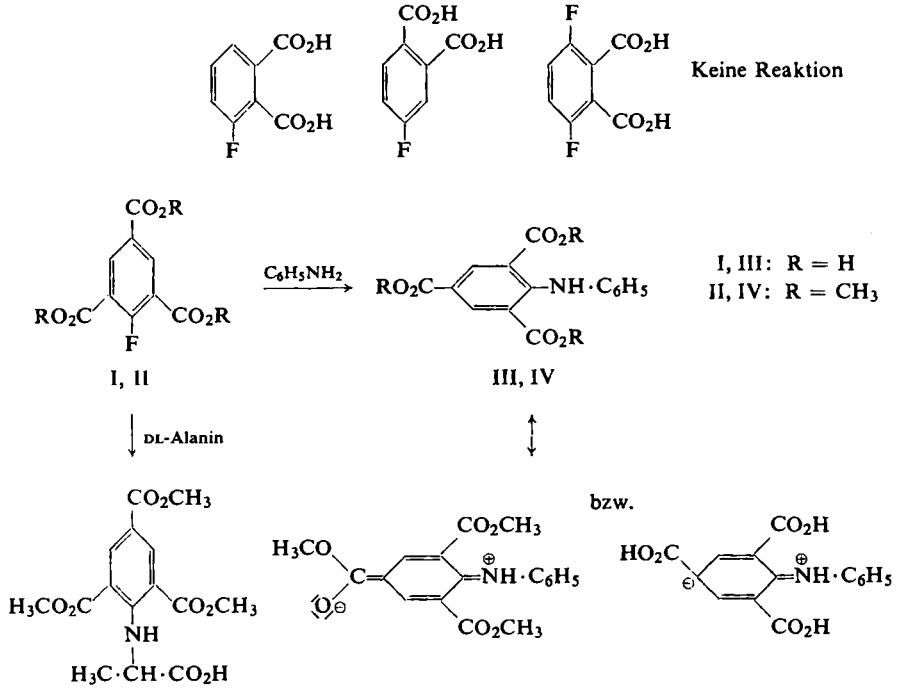
(Eingegangen am 23. April 1957)

1-Fluor-benzol-tricarbonsäure-(2.4.6) (Fluor-trimesinsäure) wird hergestellt. Sie selbst und noch leichter ihr Trimethylester setzen sich mit primären Aminen und Aminosäuren unter Abspaltung von Fluorwasserstoff zu *N*-[2.4.6-Tricarboxy- (bzw. -Tris-carbomethoxy)-phenyl]-aminen bzw. -aminosäuren um.

In früheren Mitteilungen [1] wurde gezeigt, daß sich 1-Fluor-2-nitro-benzol-carbonsäure-(4) und 1-Fluor-2-nitro-benzol-sulfonsäure-(4)[2] wie das bekannte 1-Fluor-2.4-dinitro-benzol mit Aminen und Aminosäuren umsetzen. Auch der 1-Fluor-

[1] F. MICHEEL und K. WEICHBRODT, Angew. Chem. **64**, 397 [1952]; Chem. Ber. **88**, 468 [1955].
[2] F. MICHEEL, K. WEICHBRODT und J. PLENIKOWSKI, Liebigs Ann. Chem. **581**, 238 [1953]; Diplomarbeit J. PLENIKOWSKI, Münster 1953.

2-nitro-benzaldehyd-(4)[3] ist in der Lage, analog zu reagieren. Vermögen also *eine* Carboxyl-, Sulfo- oder Aldehydgruppe an geeigneter Stelle in ihrer Wirkung eine Nitrogruppe zu ersetzen, so schien dies jedoch nicht der Fall zu sein, wenn keine Nitrogruppen mehr, sondern nur Carboxylgruppen im Molekül vorhanden sind. Die 3-Fluor-, die 4-Fluor- und die 3.6-Difluor-*o*-phthalsäure, die zu diesem Zweck hergestellt wurden[4], reagieren nicht mit Aminen; jedoch ist zu berücksichtigen, daß in diesen nur jeweils *eine* Carboxylgruppe in *o*- oder *p*-Stellung zum Fluoratom steht, der mesomere Effekt also relativ schwach ist. Wir haben deshalb die 1-Fluor-benzoltricarbonsäure-(2.4.6) (Fluor-trimesinsäure) (I) synthetisiert und in ihr einen Stoff gefunden, der leicht, besonders als Trimethylester (II), mit primären Aminen und Aminosäuren zur Reaktion zu bringen ist.

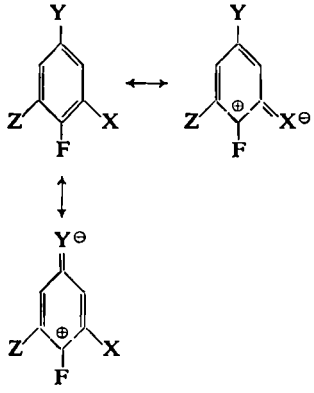


Die Reaktionsfähigkeit des Fluoratoms ist so groß, daß man sie zu seiner quantitativen Bestimmung verwenden kann. Die Fluorbestimmung nach H. OST[5] versagt nämlich hier, weil auch bei Temperaturen bis über 250° die Einwirkung von konz. Schwefelsäure nicht zur Bildung von Fluorwasserstoff führt. Kocht man jedoch I oder II mit DL-Alanin bei Gegenwart von $NaHCO_3$ in Dioxan-Wasser und dampft anschließend die Lösung ab, so kann man in dem Rückstand nach seiner Überführung in einen Platintiegel den Fluorwasserstoff quantitativ bestimmen.

---

[3] F. MICHEEL und D. NOFFZ, Chem. Ber. **90**, 1586 [1957].
[4] Diplomarbeit L. RICKERT, Münster 1953; Dissertat. D. NOFFZ, Münster 1954.
[5] Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 151 [1893].

Über den Reaktionsmechanismus ist generell zu sagen, daß entscheidend der *mesomere* Effekt der Substituenten auf die Elektronen des aromatischen Kerns ist. Dieser führt am C-Atom, das das Fluoratom trägt, zu einer Verarmung an Elektronen.



Reaktion			Keine Reaktion		
X	Y	Z	X	Y	Z
NO_2	NO_2	H	NO_2	CH_2OH[3]	H
NO_2	CO_2H[1]	H	NO_2	$CH(OC_2H_5)_2$[3]	H
NO_2	CO_2R[1]	H			
NO_2	SO_3H[2]	H			
NO_2	CHO[3]	H			
CO_2H	CO_2H	CO_2H			
CO_2R	CO_2R	CO_2R			

Es tritt mit dem N-Atom der NH_2-Gruppe primär nucleophile Substitution ein, gefolgt von Abspaltung von HF. Wichtig ist deshalb die Stellung der Substituenten in *o*- und *p*-Stellung. Dementsprechend wirkt die Nitrogruppe stärker als die Carboxylgruppe, die Carbalkoxy-Gruppe stärker als die freie Carboxylgruppe, die Aldehydgruppe ähnlich wie die Estergruppe. Unwirksam sind deshalb die acetalisierte Aldehydgruppe und die Carbinolgruppe (kein mesomerer Effekt). Bei der Sulfogruppe ist neben dem induktiven Effekt der mesomere Effekt[6] in Betracht zu ziehen (Aufnahme von mehr als 8 Elektronen durch das Schwefelatom).

I wird auf folgendem Wege gewonnen: 1.3.5-Trimethyl-benzol (Mesitylen) wird in sein Mononitroderivat übergeführt und dies mit naszierendem Wasserstoff (Eisen und verd. HCl) zum Aminoderivat (Mesidin) reduziert. Dieses wird diazotiert und über den Bortrifluoridkomplex in Fluor-mesitylen[7] umgewandelt. Letzteres geht bei der Oxydation mit Permanganat in I über. Da die Verbindung I nicht analysenrein erhalten werden konnte, wurde sie mit Methanol/Schwefelsäure oder mit Diazomethan in ihren Trimethylester (II) übergeführt. Die Umsetzungen von II mit aliphatischen primären Aminen verlaufen schon bei Zimmertemperatur im Brutschrank (40°) schnell. Aminosäuren reagieren langsamer. Wesentlich schwerer reagieren aromatische Amine. Es scheint hier eine gewisse sterische Behinderung einzutreten. Mit Anilin wird das 2.4.6-Tris-carbomethoxy-diphenylamin (IV) bzw. das 2.4.6-Tricarboxy-diphenylamin (III) erhalten. Langsamer als der Ester II reagiert die freie Säure I, was wegen des geringeren mesomeren Effektes der Carboxylgruppe zu erwarten ist. Die mit I erhaltenen Produkte sind schwer zu reinigen, lassen sich aber mit Diazomethan gegebenenfalls in die Derivate von II überführen. Wegen der gelben Farbe von III und IV, die bei ähnlichen Verbindungen, wie von uns früher beobachtet wurde[2], mitunter sogar zu roten Farben führt, ist mit mesomeren Strukturen zu rechnen. Benzylamin

[6] M. T. Rogers, G. M. Barrow und F. G. Bordwell, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1790 [1956].
[7] M. T. Rogers, S. M. Barrow und F. G. Bordwell, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1790 [1956]; A. Roe, in Org. Reactions **5**, 193 [1949].

und Tetramethylendiamin reagieren sehr schnell unter Bildung von Benzyl-[2.4.6-tris-carbomethoxy-phenyl]-amin bzw. 1.4-Bis-[2.4.6-tris-carbomethoxy-anilino]-n-butan, die beide farblos sind.

Etwas schwieriger gestaltete sich die Darstellung der Aminosäurederivate. Hier mußte in wäßrig-methanolischer Lösung unter Abpuffern mit Natriumhydrogencarbonat erhitzt werden. Da die Estergruppen der Fluor-trimesinsäure bereits unter diesen Bedingungen der partiellen Verseifung unterliegen und diese Reaktionsprodukte nur schwierig zu reinigen waren, mußten die Rohprodukte durch Verestern mit Diazomethan in den Methylester zurückverwandelt werden. Dabei wurden auch die Carboxylgruppen der Aminosäuren verestert. Dargestellt wurden so die *N*-[2.4.6-Tris-carbomethoxy-phenyl]-Derivate des DL-Alanins, des L-Tyrosins und des L-Serins.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

I-Fluor-benzol-tricarbonsäure-(2.4.6) (Fluor-trimesinsäure) (I): 18.8 g *Fluor-mesitylen*[7] (1-Fluor-2.4.6-trimethyl-benzol) werden in 1 *l* siedendem Wasser emulgiert und in Abständen von ca. 12 Stdn. in 5 Portionen ein Gemenge von 100 g Kaliumpermanganat und 80 g Magnesiumsulfat (mit 7 H_2O) eingetragen. Nach 60 Stdn. muß die Lösung violett bleiben. Andernfalls werden nochmals 18 g eines Gemisches, wie oben, zugegeben und 12 Stdn. gekocht. Die Lösung wird sodann i. Vak. auf die Hälfte eingeengt, vom Mangandioxyd abgesaugt und letzteres zweimal mit je 300 ccm Wasser ausgekocht. Die vereinigten Lösungen werden auf 600 ccm eingeengt, über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt und sodann die ausgefallenen anorganischen Salze abgesaugt. Die Lösung wird weiter auf 400 ccm eingeengt und mit konz. Schwefelsäure gegen Kongopapier angesäuert. Beim Aufbewahren im Kühlschrank scheidet sich *I* ab. Die durch Absaugen erhaltene rohe Säure kann weder durch Umkristallisieren noch durch Sublimieren (220–250°) analysenrein erhalten werden. Ausb. ca. 60% d. Th., Schmp. 290–300°. Sie wurde deshalb verestert.

I-Fluor-2.4.6-tris-carbomethoxy-benzol (Fluor-trimesinsäure-trimethylester) (II): 26 g Rohprodukt *I* werden in 300 ccm *Methanol* und 6 ccm konz. Schwefelsäure 6 Stdn. gekocht. Die Lösung wird sodann i. Vak. auf ca. 80 ccm eingeengt, in 3 *l* Wasser gegossen und durch Zugabe von Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Der ausgefallene Ester wird abgesaugt und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol analysenrein erhalten. Ausb. ca. 60% d. Th.; Schmp. 129–131°.

$C_{12}H_{11}O_6F$ (270.2) Ber. C 53.33 H 4.10 F 7.04 CH_3O 34.45
Gef. C 53.03 H 4.35 F 6.35 CH_3O 34.56

Der gleiche Ester kann durch Methylieren mit Diazomethan gewonnen werden.

Bestimmung des Fluors: Der Versuch, das Fluor nach OST[5] zu bestimmen, mißlang, weil II auch beim Erhitzen mit konz. Schwefelsäure über 250° nicht Fluorwasserstoff abspaltete. Deshalb wurde folgendermaßen verfahren:

II, $NaHCO_3$ und DL-Alanin werden im Verhältnis 1:4.5:1.5 mit Wasser-Dioxan (3:1) $2^1/_2$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wird i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand quantitativ in einen Platintiegel übergeführt (die Reste mit wenig Wasser gelöst). Nach dem Abdampfen des Wassers wird wie nach der Methode von OST[5] verfahren. Wir halten es für möglich, daß die Einzelheiten der Methodik sich noch verbessern lassen.

2.4.6-Tris-carbomethoxy-diphenylamin (IV): 200 mg *II* werden zusammen mit 40 ccm frisch dest. *Anilin* in 20 ccm Dioxan gelöst und die Lösung 7 Stdn. gekocht. Dann wird i. Vak.

zur Trockne gedampft, der braune Rückstand mit 15-proz. Salzsäure behandelt und sodann in heißem Methanol gelöst (Behandeln mit Aktivkohle). Man erhält ein gelbes kristallines Produkt, das mehrfach aus Methanol umkristallisiert wird. Ausbeute 300 mg (70% d. Th.). Schmp. 145–147°.

$C_{18}H_{17}O_6N$ (343.3) Ber. C 62.96 H 4.98 N 4.07 CH_3O 27.12
Gef. C 62.93 H 4.90 N 4.03 CH_3O 26.80

2.4.6-Tricarboxy-diphenylamin (III): 420 mg *I* werden mit 3 g frisch dest. *Anilin* in 5 ccm Dioxan, wie bei IV beschrieben, behandelt und aufgearbeitet. Man erhält ein krist. Produkt, das durch Lösen in Alkali und Ausfällen mit Säure oder durch Umkristallisieren aus Methanol gereinigt werden kann. Die Ausbeute ist fast quantitativ; Schmp. über 350°. Da die Substanz jedoch nicht analysenrein zu erhalten ist, wird sie mit *Diazomethan* in IV übergeführt. Man erhält so in üblicher Weise in einer Ausbeute von 80% (nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol) den *Trimethylester IV*. Schmp. und Misch-Schmp. 145–147°.

Benzyl-[2.4.6-tris-carbomethoxy-phenyl]-amin: 0.7 g *II* werden unter Umschütteln in eine Lösung von 1.5 g *Benzylamin* in 5 ccm Dioxan und 10 ccm Methanol eingetragen. Die Lösung wird zur Vervollständigung der Reaktion einige Stunden bei 40° aufbewahrt. Alsdann wird i. Vak. zur Trockne gedampft, der Rückstand zur Entfernung des überschüssigen Benzylamins mit verd. Salzsäure behandelt und dieser Rückstand mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (76% d. Th.); Schmp. 155–157°.

$C_{19}H_{19}O_6N$ (357.3) Ber. C 63.82 H 5.36 N 3.91 Gef. C 63.57 H 5.32 N 4.00

1.4-Bis-[2.4.6-tris-carbomethoxy-anilino]-n-butan: 100 mg *1.4-Diamino-n-butan* werden in 10 ccm Dioxan gelöst und dazu eine Lösung von 600 mg *II* in 5 ccm Dioxan gegeben. Es scheidet sich allmählich ein farbloser Niederschlag ab. Nach 3 stdg. Aufbewahren bei 40° wird die Lösung i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit verd. Salzsäure versetzt und abgesaugt. Das Rohprodukt wird mehrmals aus Nitrobenzol umkristallisiert. Ausb. 280 mg (43% d. Th.); Schmp. 219–220°.

$C_{28}H_{32}O_{12}N_2$ (588.5) Ber. C 57.14 H 5.48 N 4.76 Gef. C 56.50 H 5.47 N 4.33

N-[2.4.6-Tris-carbomethoxy-phenyl]-DL-alanin: Die Lösung von 222 mg *DL-Alanin* und 420 mg $NaHCO_3$ in 4 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 540 mg *II* in 5 ccm Dioxan 4 Stdn. auf 70° erwärmt, wobei ein anfänglich gebildeter Niederschlag in Lösung geht. Dann wird i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand mit 15 ccm Wasser versetzt und anschließend angesäuert. Das Kristallisat wird abgesaugt und getrocknet. Ausb. 580 mg (84% d. Th.); Schmp. 160–170°. Da sich durch Umkristallisieren kein analysenreines Produkt gewinnen läßt, wird wie folgt verestert:

N-[2.4.6-Tris-carbomethoxy-phenyl]-DL-alanin-methylester: 490 mg vorst. Produktes werden in 30 ccm Chloroform gelöst und mit überschüss. *Diazomethan* in Äther versetzt. Der nach dem Abdampfen erhaltene Rückstand wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 250 mg (59% d. Th.); Schmp. 122–124°.

$C_{16}H_{19}O_8N$ (353.3) Ber. C 54.39 H 5.42 N 3.96 CH_3O 35.13
Gef. C 54.29 H 5.41 N 3.66 CH_3O 34.54