

# Über einige Phtalylderivate der $\alpha$ -Aminopropionsäure

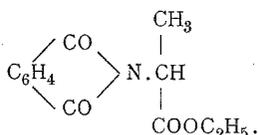
von

Rudolf Andreasch.

(Vorgelegt in der Sitzung am 13. Mai 1904.)

Es sollte durch Versuche festgestellt werden, ob sich in das Molekül der  $\alpha$ -Aminopropionsäure oder des Alanins Halogene oder der Sulfonsäurerest einführen ließe, um so vielleicht zu cystinähnlichen Körpern oder zu der jüngst von E. Friedmann<sup>1</sup> dargestellten Cystinsäure zu gelangen. Da aber das Alanin mit seiner intakten Aminogruppe als solches wenig geeignet schien, wurden die Versuche mit einem in der Aminogruppe substituierten Alanin ausgeführt und zu diesem Zwecke die im folgenden beschriebenen Verbindungen dargestellt.

## Phtalyl- $\alpha$ -Aminopropionsäureäthylester



Diese Verbindung wird leicht durch Einwirkung von Phtalimidkalium auf  $\alpha$ -Brompropionsäureäthylester erhalten.

Zur Darstellung erhitzt man äquimolekulare Mengen beider Körper am Rückflußkühler im Ölbad auf 140°. Bei Verwendung von etwa je 50 g des Ausgangsmaterials ist die

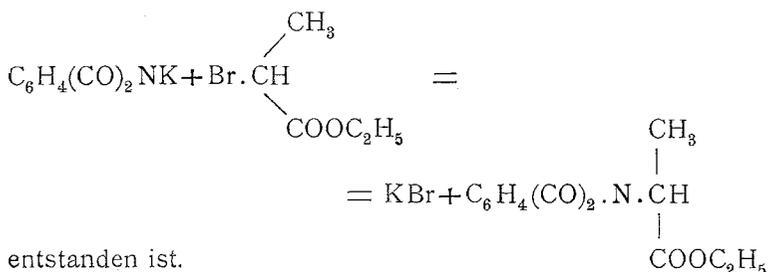
<sup>1</sup> Hofmeister, Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie, 2, 433 bis 434.

Einwirkung nach 5 bis 6 Stunden vollendet. Zur Entfernung des gebildeten Bromkaliums schüttelt man das Einwirkungsprodukt mit Wasser, wobei dasselbe alsbald zu einer krümelig kristallinischen Masse erstarrt; man saugt ab und behandelt das über Schwefelsäure vollkommen getrocknete Rohprodukt mit Schwefelkohlenstoff, der die Hauptmenge auflöst unter Rücklassung eines sandigen, kristallinischen Pulvers (etwa 5g), welches nichts anderes als unreines Phtalimid ist.

Die Schwefelkohlenstofflösung wird zum größten Teil abdestilliert und der Rückstand in einer bedeckten Schale der freiwilligen Verdunstung überlassen, wodurch die neue Verbindung in großen, tafelförmigen Kristallen, die meist noch etwas gelblich gefärbt sind, anschießt. Man bringt die Masse auf Tonplatten und kristallisiert unter Zuhilfenahme von Tierkohle aus Schwefelkohlenstoff oder auch aus heißem Alkohol um.

Die Substanz bildet oft mehrere quadratzentimetergroße Tafeln (aus Schwefelkohlenstoff) oder auch derbe Nadeln (aus Alkohol), ist auch in Benzol, Äther, Eisessig besonders in der Wärme leicht löslich, etwas weniger leicht in Petroläther, unlöslich in Wasser. Der Schmelzpunkt liegt bei 65°.

Die untenstehende Analyse weist aus, daß der gesuchte Ester vorlag, der nach der Gleichung



#### Analyse.

- I. 0·2779 g im Vakuum getrockneter Substanz gaben, im Murmann'schen Schiffchen<sup>1</sup> verbrannt, 0·6417 g CO<sub>2</sub> und 0·135 g H<sub>2</sub>O, entsprechend 0·175 g Kohlenstoff und 0·0151 g Wasserstoff.

<sup>1</sup> Für so leicht schmelzbare Verbindungen wie die vorliegende, hat sich mir die Verwendung des Murmann'schen Schiffchens bestens bewährt; vergl. Zeitschrift für analyt. Chemie, 36, 380.

II. 0·2536 g im Vakuum getrockneter Substanz lieferten 13·2  $cm^3$  trockenen Stickstoff bei 16° C. und 728·8 mm Druck, entsprechend 0·01471 g Stickstoff.

In 100 Teilen:

	Berechnet für		Gefunden	
	$C_{13}H_{13}O_4N$		I.	II.
$C_{13}$ . . . . .	153·83	62·97	62·98	—
$H_{13}$ . . . . .	13·00	5·22	5·43	—
$O_4$ . . . . .	63·52	26·01	—	—
$N$ . . . . .	13·93	5·70	—	5·80
Mol. . . . .	244·28	100·00		

Verschiedene Versuche, diesen Ester durch Einwirkung von Brom in Schwefelkohlenstoff- oder Chloroformlösung im Sonnenlicht oder bei höherer Temperatur zu bromieren, gelangen vorläufig nicht, mindestens konnten faßbare Einwirkungsprodukte nicht erhalten werden.

Ebensowenig Erfolg hatte die Einwirkung von Chlorsulfonsäure. Als äquimolekulare Mengen beider Körper am Wasserbad erwärmt wurden, löste sich der Ester unter starker Gasentwicklung zu einer honiggelben Masse auf; nach dem Aufhören der Gasentwicklung wurde in Wasser gegossen, wodurch eine ölige, rasch kristallinisch erstarrende Abscheidung erfolgte, die nach wiederholtem Umkristallisieren sich als Phtalsäure auswies. Das wässrige Filtrat wurde zur Isolierung einer eventuell entstandenen Sulfonsäure mit Baryumcarbonat neutralisiert, das ausgeschiedene Sulfat abfiltriert und das baryumhaltige Filtrat eingeengt. Dabei schied sich ein Barytsalz in Krusten und Häuten aus, welches aber schwefelfrei war und sich als ein Barytsalz der Phtalsäure erwies, von der komplizierten Zusammensetzung, wie sie von Th. Hermann<sup>1</sup> für das unter solchen Umständen entstehende Barytsalz der Phtalsäure angegeben wird.

<sup>1</sup> Annal. Chem. Pharm., 171, 78.

## Analyse.

0·2265 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·1578 g Ba SO<sub>4</sub>, entsprechend 0·09287 g Baryum.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $5\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4\text{Ba} + \text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$	Gefunden
Ba . . . . .	41·07	41·00

Durch Umsetzung mit Kupfersulfat und Einengen wurde das Kupfersalz der Phtalsäure in blauen Krusten und Körnern erhalten.

## Analyse.

0·1963 g Substanz gaben, im Schiffchen verbrannt, 0·2816 g Kohlensäure, 0·0438 g Wasser und 0·063 g Kupferoxyd, entsprechend 0·07657 g Kohlenstoff, 0·00489 g Wasserstoff und 0·0503 g Kupfer.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_4\text{CuO}_4 + \text{H}_2\text{O}$	Gefunden
C . . . . .	39·08	39·01
H . . . . .	2·46	2·49
Cu . . . . .	25·88	25·64

Es wird also der Ester durch die Chlorsulfonsäure in Alanin und Phtalsäure gespalten; ersteres schien vollständig zersetzt zu werden, denn es konnten außer Ammoniak keine Umsetzungsprodukte nachgewiesen werden.

Wird der Phtalylalaninester im Rohre mit verdünnter Schwefelsäure auf 120° erhitzt, so wird er in Phtalsäure, welche zum größten Teil auskristallisiert, und in Alanin (nebst Alkohol) gespalten; das Alanin wurde aus dem Einwirkungsprodukt als Kupfersalz abgeschieden.

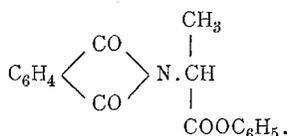
## Analyse.

- I. 0·1946 g der bei 120° getrockneten Substanz gaben 0·0648 g Kupferoxyd, entsprechend 0·05178 g Kupfer.
- II. 0·2415 g Substanz gaben 0·080 g Kupferoxyd, entsprechend 0·0639 g Kupfer.

In 100 Teilen:

Formel	Gefunden	
$C_3H_6 \frac{Cu}{2} O_2N$	I.	II.
verlangt	-----	
Cu . . . . . 26·52	26·61	26·46

### Phtalyl- $\alpha$ -Aminopropionsäurephenylester.



Von der Annahme ausgehend, daß sich der Phenylester zur Substitution besser eignen würde, wurde auch diese Verbindung aus dem untenstehend beschriebenen Phtalylalanin dargestellt.

Man erhitzt 10 g Phtalylalanin mit 4·4 g Phenol (ein Molekül) und 8 g Phosphoroxchlorid am Wasserbade, zuletzt kurze Zeit vorsichtig über freier Flamme, gießt das gelblich gefärbte, dickflüssige Einwirkungsprodukt in Wasser und wäscht einige Zeit damit. Nach einigem Stehen ist die abgeschiedene harzartige Masse kristallinisch geworden und wird nun aus siedendem Alkohol umkristallisiert. Man erhält feine, weiße Nadeln vom Schmelzpunkte 99° C.

#### Analyse.

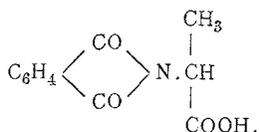
- I. 0·3003 g im Vakuum getrockneter Substanz gaben 0·7598 g Kohlensäure und 0·1199 g Wasser, entsprechend 0·20721 g Kohlenstoff und 0·01341 g Wasserstoff.
- II. 0·469 g Substanz gaben 20·8 cm<sup>3</sup> trockenen Stickstoff bei 17° C. und 725·5 mm Druck, entsprechend 0·023 g Stickstoff.
- III. 0·228 g im Vakuum getrockneter Substanz gaben 0·5765 g Kohlensäure und 0·0949 g Wasser, entsprechend 0·15723 g Kohlenstoff und 0·0106 g Wasserstoff.

In 100 Teilen:

	Formel	Gefunden		
	$C_{17}H_{13}O_4N$ verlangt	I.	II.	III.
C .....	69·12	69·00	—	68·96
H .....	4·44	4·47	—	4·65
N .....	4·76	—	4·91	—

Der Phenylester ist in Äther, Benzol, Eisessig und heißem Alkohol sehr leicht löslich und wird auch von kaltem Alkohol in reichlicher Menge aufgenommen; wird diese Lösung mit Wasser versetzt, so entsteht eine weiße Trübung, die sich nach kurzem in feine Nadelchen verwandelt. Petroläther löst den Körper auch in der Siedehitze fast gar nicht auf.

### Phtalyl- $\alpha$ -Aminopropionsäure, Phtalylalanin.



Diesen Körper erhält man leicht und in vorzüglicher Ausbeute nach dem von Drechsel<sup>1</sup> respektive Reese<sup>2</sup> für das Phtalylglycin angewandte Verfahren.

Man erhitzt 18 g Alanin mit der äquivalenten Menge (30 g) Phtalsäureanhydrid durch einige Stunden im Ölbad auf 160° bis 170°, bis die Gasentwicklung, welche von entweichendem Wasserdampfe herrührt, nachgelassen hat. Im Halse des Rundkolbens hat sich gewöhnlich eine kleine Menge wegsublimierten Phtalsäureanhydrids angesetzt. Man gießt zum Schlusse das honiggelbe, dickliche Einwirkungsprodukt in Wasser und kocht die abgeschiedene, pflasterartige Masse wiederholt mit Wasser aus. Beim Erkalten der filtrierten Auszüge scheidet sich die Verbindung in mehreren zentimeterlangen, lebhaft

<sup>1</sup> Journal für prakt. Chemie [2] 27, 418.

<sup>2</sup> Annal. Chem. Pharm. 242, 1.

glänzenden, mitunter zu lockern Büscheln vereinigten Nadeln aus; durch Umkristallisieren aus siedendem Wasser unter Zuhilfenahme von Tierkohle wird der Körper vollkommen weiß und rein erhalten.

## Analyse.

- I. 0.270 g Substanz, im Vakuum getrocknet, gaben 0.5949 g Kohlensäure und 0.1012 g Wasser, entsprechend 0.16227 g Kohlenstoff und 0.01132 g Wasserstoff.
- II. 0.475 g Substanz lieferten 27.6 cm<sup>3</sup> trockenen Stickstoff bei 17° C. und 732.2 mm Druck, entsprechend 0.03087 g Stickstoff.
- III. 0.315 g Substanz gaben 0.6949 g Kohlensäure und 0.1219 g Wasser, entsprechend 0.18951 g Kohlenstoff und 0.0136 g Wasserstoff.

In 100 Teilen:

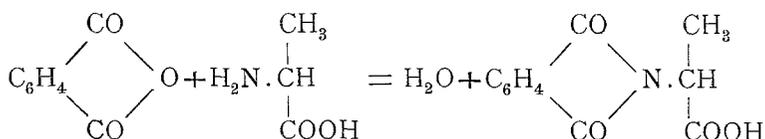
	Formel C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N verlangt		Gefunden		
	I.	II.	I.	II.	III.
C <sub>11</sub> .....	131.01	60.25	60.10	—	60.16
H <sub>9</sub> .....	9.00	4.14	4.19	—	4.32
O <sub>4</sub> .....	63.52	29.20	—	—	—
N.....	13.93	6.41	—	6.50	—
Mol.....	217.46	100.00			

Eine Molekulargewichtsbestimmung nach der kryoskopischen Methode unter Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel ergab:

0.5425 g Substanz in 21.18 g Eisessig ergaben eine Gefrierpunktserniedrigung von 0.45° C.

	Berechnet für C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N	Gefunden
Molekulargewicht....	217.5	222

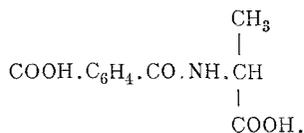
Es hat sich also das Phtalsäureanhydrid mit dem Alanin gemäß dem Schema:



zum Phtalylalanin oder zur Phtalyl- $\alpha$ -Aminopropionsäure umgesetzt.

Die neue Verbindung löst sich außer in siedendem Wasser sehr leicht in Alkohol, Aceton, Äther, etwas weniger leicht in kaltem Eisessig und fast gar nicht in Petroläther. Der Schmelzpunkt liegt bei 164° C.

### 2-Carboxylbenzoyl- $\alpha$ -Aminopropionsäure.



Diese Substanz, welche man auch als Phtaloylalanin bezeichnen kann, wurde zuerst durch Verseifung des Phtalylalaninäthylesters darzustellen versucht.

Wird der Ester kurze Zeit mit überschüssigem Barytwasser unter Zusatz von etwas Alkohol, um die Löslichkeit des Esters zu erhöhen, gekocht, der Barytüberschuß durch Kohlendioxyd entfernt und das Filtrat eingeeengt, so scheidet sich, besonders beim Reiben mit einem Glasstab, ein pulverförmiges, kristallinisches Barytsalz ab, welches durch Umkristallisieren aus siedendem Wasser in glänzenden, zu Krusten vereinigten Schüppchen erhalten wird.

Die neutral reagierende Lösung des Barytsalzes gibt mit Silbernitrat einen gelblichweißen, flockigen Niederschlag, der am Lichte bald violett und später schwarz wird.

Das Barytsalz enthält Kristallwasser, das schon beim Liegen an der Luft teilweise entweicht, weshalb auch die Kristallwasserbestimmungen keine genaue Übereinstimmung zeigen.

Die Analyse weist aus, daß das Barytsalz des Phtaloylalanins vorlag; es wurde also beim Kochen mit Barythydrat

der Ester nicht nur verseift, sondern auch der Phtalimidring unter Wasseraufnahme aufgespalten.

### Analyse.

- I. 0·2867 *g* Substanz verloren bei 120° 0·045 *g* Wasser und gaben 0·1515 *g* Baryumsulfat, entsprechend 0·08916 *g* Baryum.  
 II. 0·3084 *g* Substanz verloren 0·0489 *g* Wasser und gaben 0·1615 *g* Baryumsulfat, entsprechend 0·095 *g* Baryum.  
 III. 0·3374 *g* Substanz verloren 0·0535 *g* Wasser und gaben 0·1783 *g* Baryumsulfat, entsprechend 0·1049 *g* Baryum.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{11}H_9BaO_5N+4H_2O$	Gefunden		
		I.	II.	III.
Ba . . . . .	30·91	31·10	30·82	31·09
H <sub>2</sub> O . . . . .	16·19	16·01	15·86	15·86

Die Versuche, aus dem phtaloylaminopropionsauren Baryum durch Zersetzen mit der berechneten Menge Schwefelsäure zur freien Säure zu gelangen, schlugen fehl, indem sich letztere bereits beim Einengen auf dem Wasserbad in Phtalsäure und Alanin spaltete.

Leichter gelangt man zur Phtaloylaminopropionsäure, wenn man vom Phtalylalanin ausgeht und dieses durch Erwärmen mit Kalilauge zunächst in das Kalisalz der gewünschten Säure verwandelt, aus welchem sich die freie Säure durch Zusatz von Salzsäure zur Abscheidung bringen läßt.

Man löst einige Gramm Phtalylalanin in der 2 Molekülen genau entsprechenden Menge Kalilauge auf, erhitzt zum Sieden und fällt die neutral gewordene Lösung nach dem Abkühlen mit starker Salzsäure, wobei nach Verlauf von einigen Stunden der größte Teil der Phtaloylaminopropionsäure auskristallisiert, sofern man nicht in zu verdünnter Lösung gearbeitet hat.

Die Säure bildet weiße Kristallkrusten, welche sich mit der nötigen Vorsicht auch aus warmem Wasser umkristallisieren lassen; längeres Erwärmen muß vermieden werden,

weil sonst Zerfall in die Komponenten eintritt; übrigens wurde auch eine Rückverwandlung in Phenylalanin wahrgenommen, besonders wenn die Proben längere Zeit in höherer Temperatur getrocknet wurden.

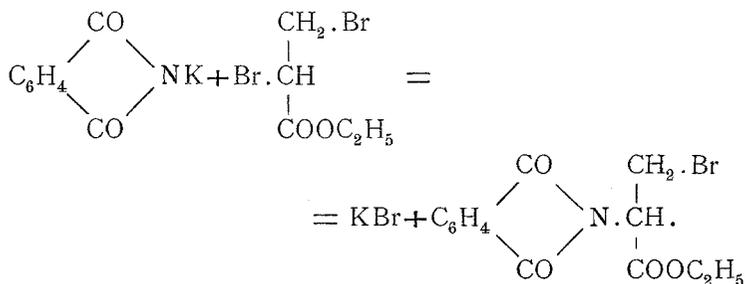
- I. 0·232 *g* im Vakuum getrockneter Substanz gaben 0·4423 *g* Kohlensäure und 0·104 *g* Wasser, entsprechend 0·1206 *g* Kohlenstoff und 0·01163 *g* Wasserstoff.
- II. 0·211 *g* Substanz lieferten 10·5 *cm*<sup>3</sup> Stickstoff bei 15° C. und 724 *mm* Druck, entsprechend 0·01186 *g* Stickstoff.
- III. 0·2251 *g* Substanz verloren 0·0172 *g* Kristallwasser bei 90°.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{11}H_{11}O_5N+H_2O$	Gefunden		
		I.	II.	III.
C . . . . .	51·74	52·00	—	—
H . . . . .	5·13	5·01	—	—
N . . . . .	5·50	—	5·62	—
H <sub>2</sub> O . . . . .	17·60	—	—	7·64

Die Säure ist in Alkohol, Äther, Eisessig besonders in der Wärme leicht löslich, Petroläther nimmt sie auch in der Wärme nicht auf. Der Schmelzpunkt liegt bei 129° C.

Es wurde auch die Einwirkung von  $\alpha$ - $\beta$ -Dibrompropionsäureäthylester auf Phthalimidkalium versucht, in der Hoffnung, daß sich die Reaktion nach folgender Gleichung vollziehen würde:



Als aber beide Körper in äquimolekularen Mengen für sich oder in Gegenwart von Alkohol erhitzt wurden, konnte

neben Bromkalium als kristallinisches Umsetzungsprodukt nur Phtalimid erhalten werden, während die Mutterlaugen, die einen äußerst stechenden, zu Tränen reizenden Geruch aufwiesen, nach Abdestillieren des Alkohols ein öliges Liquidum übergehen ließen, welches nach einiger Zeit zu einer durchsichtigen, äußerst dickflüssigen Masse erstarrte. Dieser Körper war bromhaltig, aber stickstofffrei und dürfte ein Kondensationsprodukt eines Bromakrylsäureesters sein, wozu auch der Bromgehalt annähernd stimmte.

## Analyse.

0·3134 g Substanz gaben nach Carius 0·324 g AgBr, entsprechend 0·13789 g Brom.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_5H_7BrO_2$	Gefunden
Br . . . . .	44·67	44·00

Es wirkt also das Phtalimidkalium auf den Dibrompropionsäureester anscheinend wie ein Alkali ein, indem es unter Rückbildung von Phtalimid Bromwasserstoff entzieht und Bromakrylsäureester bildet.