

# Untersuchungen über $\alpha$ -Amino-N-carbonsäureanhydride, IV.

Von

Fritz Wessely und Maria John

Aus dem II. chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 20. Jänner 1927)

In den  $\alpha$ -Amino-N-carbonsäureanhydriden liegen sehr reaktionsfähige Abkömmlinge der Aminosäuren vor, die die Synthese verschiedenartiger Aminosäurederivate ermöglichen. In früheren Mitteilungen<sup>1</sup> wurde darüber berichtet, daß man durch Einwirkung von Basen der Form  $\text{NH}_2\text{R}$  oder  $\text{NHRR}'$  (letzteres mit gewissen Einschränkungen) unter einfachen Bedingungen zu Amidderivaten der Form  $\text{NH}_2\cdot\text{CHR}\cdot\text{CO}\cdot\text{NHR}$ , respektive  $-\text{NRR}'$  nach der Reaktion I gelangen kann.

Ohne nennenswerte Nebenreaktionen entsteht mit allen Aminen, die zersetzend auf Carbonsäureanhydride wirken, das einfache Substitutionsprodukt nach der Reaktion I nur beim N-Phenylglycin-N-carbonsäureanhydrid. Bei anderen Anhydriden nimmt die Reaktion teilweise einen komplizierteren Verlauf.

Beim Phenylalanin-N-carbonsäureanhydrid wurde neben der Reaktion I durch die Darstellung des Phenylalanyl-phenylalaninilids eine Abart der Reaktion I sichergestellt, die es ermöglicht, durch eine Reaktion sofort zu einem Dipeptidderivat zu gelangen. Außer diesen Reaktionen, die nebeneinander noch nicht nachgewiesen wurden, spielen sich noch andere ab, die in ihrer Natur noch nicht aufgeklärt sind, bei denen höhermolekulare, höchstwahrscheinlich anhydridartig konstituierte Körper entstehen.

Auch die noch nicht abgeschlossenen Versuche mit Glycin- und Sarkosin-N-carbonsäureanhydrid lassen erkennen, daß auch diesen die Fähigkeit, unter allen Umständen nach I zu reagieren, fehlt.

Durch den Befund, daß N-Phenylglycin-N-carbonsäureanhydrid immer die Reaktion I gibt und daß nur die Substitution durch Phenyl, das auf die Basizität des Stickstoffs abschwächend wirkt, daran Schuld tragen kann, wurden wir dazu gebracht, in der relativen Stärke der Basizität des Stickstoffs in den aus dem Anhydrid bei der Zersetzung entstehenden Produkten, den entscheidenden Faktor für die Art des Reaktionsablaufes zu suchen. Auch die in der ersten Mitteilung beschriebenen Zersetzungsversuche mit wässriger Salzsäure zeigen, daß durch steigenden Zusatz dieses sauren Stoffes

<sup>1</sup> F. Wessely, Zeitschr. physiol. Chem., Bd. 146, p. 72 (1925).

F. Sigmund und F. Wessely, Zeitschr. physiol. Chem., Bd. 157, p. 91 (1926).

durch Absättigung der basischen Gruppen die Reaktion I begünstigt wird und die Nebenreaktionen wegfallen.

Wir versuchten vor allem durch Einwirkung schwacher Basen wie Anilin und Methylanilin die entsprechenden Amidderivate nach der Reaktion I darzustellen, was bis jetzt bei den meisten Carbonsäureanhydriden noch nicht gelungen war.

Zur Erreichung dieses Zieles mußten wir einen Reaktionsregulator zufügen, der die im Laufe der Reaktion entstehenden basischen Gruppen, die zu Nebenreaktionen Anlaß geben, absättigt und als Endprodukt das einfache Amidderivat stabilisiert, ohne mit dem zersetzenden Amin eine feste, unzerlegbare Verbindung zu bilden.

In den Pikraten von Anilin und Methylanilin liegen derartige Stoffe vor, die es uns ermöglichten, die Anilide und Methylanilide von Glykokoll, Sarkosin und Phenylalanin in Form ihrer Pikrate in einer Ausbeute von 60 bis 95% der Theorie darzustellen. Da bei Vorversuchen die Isolierung der freien Amidderivate des Glykokolls und Sarkosins mit schlechten Ausbeuten verlief, und wir nur kleine Mengen von diesen zur Verfügung hatten, erbrachten wir den Beweis, daß die Reaktion nach I verläuft, nur durch die Isolierung des Anilids und Methylanilids des Phenylalanins. Ersteres unterscheidet sich in seinen Eigenschaften völlig von dem von Curtius<sup>1</sup> beschriebenen. Dieses dürfte nach der Darstellung und den Eigenschaften verunreinigtes Phenylalanylphenylalaninanilid sein. Wegen der ungünstigen Eigenschaften des aus dem Pikrat in Freiheit gesetzten Methylanilids haben wir nicht dieses, sondern sein  $\beta$ -Naphthalinsulfoderivat zur Analyse gebracht.

Obwohl die Isolierung der freien Amidderivate beim Glykokoll und Sarkosin noch nicht durchgeführt wurde, ist doch aus der Analyse der Pikrate mit ziemlicher Sicherheit darauf zu schließen, daß die Reaktion auch in diesen Fällen nach I verläuft.

Dafür spricht auch der gleichartige Verlauf der Reaktion mit pikrinsäurehaltigem Alkohol, bei der aus den drei untersuchten Carbonsäureanhydriden die entsprechenden Esterpikrate in sehr guter Ausbeute entstehen. Die Bildung der sonst, mit Ausnahme des N-Phenylglycin-N-carbonsäureanhydrids, in der Hauptmenge entstehenden amorphen, schwer löslichen Produkte unterbleibt völlig.

Durch Molekulargewichtsbestimmungen des verwendeten Anilinpikrats in siedendem Essigester, in welchem auch sonst die Reaktionen mit den Aminpikraten durchgeführt wurden, konnte festgestellt werden, daß dieses nach der Gleichung Anilinpikrat  $\rightleftharpoons$  Anilin + Pikrinsäure in beträchtlichem Maße gespalten sein muß.<sup>2</sup>

Wir glauben, daß vor allem diese Dissoziation für den Eintritt der Reaktion mit dem Carbonsäureanhydrid notwendig ist, da diesem freies Amin zur Verfügung stehen muß. Die gleichzeitig entstehende Pikrinsäure sorgt für die Absättigung der basischen Gruppen.

<sup>1</sup> Th. Curtius und W. Sieber, Chem. Ber., Bd. 55, p. 1553 (1922).

<sup>2</sup> Es würde ein Mol.-Gew. von ungefähr 210 gefunden (her 322).

Es wäre auch möglich, daß teilweise die primäre Reaktion zwischen Pikrat und Carbonsäureanhydrid so verläuft, daß letzteres, dem ja saure Eigenschaften zugesprochen werden können, aus dem Salz der Base die Säure verdrängt.

Ob neben der auf der Dissoziation der Pikrate begründeten Reaktionsweise auch die letzterwähnte zutrifft, sollen weitere Versuche entscheiden.

Uns interessierten die beschriebenen Versuche insoweit, als wir die Mittel kennen lernten, die bei der Zersetzung der  $\alpha$ -Amino-N-carbonsäureanhydride durch Basen die Bildung der amorphen, höhermolekularen Produkte verhindern. Aus den Ergebnissen sind Schlüsse auf die Bildungsbedingungen letzterer zu gewinnen, worauf wir später eingehen wollen.

## Versuche.

### I. Synthese der Pikrate der Anilide und Methylanilide.

Im allgemeinen wurde so verfahren, daß 1 Mol des Amidpikrats in heißem Essigester gelöst, mit einem Mol des Carbonsäureanhydrids versetzt wurde. Nach 20 bis 30 Minuten Erhitzens auf dem Wasserbade, wobei  $\text{CO}_2$ -Entwicklung festzustellen war, wurde der Essigester bei niedrigerer Temperatur im Vakuum verdampft und der verbleibende Rückstand aus dem angegebenen Lösungsmittel umkrystallisiert.

#### a) Derivate des Phenylalanins.

##### Anilidpikrat.

Angewandt wurden 0.1 g Carbonsäureanhydrid und 0.17 g Anilinpikrat in 6  $\text{cm}^3$  Essigester. Es war deutliche Abspaltung von Kohlensäure zu beobachten und im weiteren Verlauf der Reaktion fielen gelbe Nadeln aus, die aus Alkohol umkrystallisiert wurden. Nach einmaligem Umkrystallisieren färbten sich die Krystalle von 225° an braun und waren bei 233° (unkorr.) unter Zersetzung geschmolzen. Nach neuerlichem Umlösen wurde der konstante Zersetzungspunkt von 242° erreicht. Die Ausbeute an diesem Produkt betrug 77% der Theorie.

4.756 mg Substanz gaben 9.375 mg  $\text{CO}_2$  und 1.910 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

2.360 » » » 0.302  $\text{cm}^3$  N-Gas bei 21° und 749 mm.

Ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{N}_5$ : C 53.72%, H 4.08%, N 14.93%;

gef.: C 53.75%, H 4.49%, N 14.65%.

Ebenso, nur langsamer, verläuft die Reaktion bei Zimmertemperatur. Aus einer kalt gesättigten Lösung von 0.1 g Anhydrid und 0.17 g Anilinpikrat in Essigester begann nach 4 Stunden die Abscheidung gelber Nadeln, die nach zweitägigem Stehen abfiltriert wurden. Sie zeigten ohne weitere Reinigung den Zersetzungspunkt

242° und den N-Gehalt des Anilidpikrats. Ihre Menge betrug 80<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der Theorie.

2·317 mg Substanz gaben 0·304 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 23° und 747 mm.

Gef.: N 14·87<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Aus der Mutterlauge dieser Fraktion fiel nach einem Tag noch ein etwas unreineres Produkt vom Zersetzungspunkt 239° aus, das die Ausbeute auf 95<sup>0</sup>/<sub>0</sub> erhöhte.

### Anilid.

1 g Phenylalaninanilidpikrat wurde in 25 cm<sup>3</sup> Benzol suspendiert und zweimal mit konzentriertem wässrigem Ammoniak durchgeschüttelt. Die schwach gelbgefärbte benzolische Lösung wurde einmal mit verdünntem Ammoniak und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abdampfen im Vakuum blieb ein Öl zurück, das beim Anreiben zu fast farblosen Krystallen erstarrte. Ausbeute 0·4 g. Die Substanz sinterte bei 76° und war bei 79° klar geschmolzen. Sie wurde in heißem Alkohol gelöst und mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Beim Abkühlen schied sich zuerst ein Öl ab, das beim Verreiben zu weißen plättchen- und stäbchenförmigen Krystallen erstarrte. Die Substanz sintert bei 79° und ist bei 80·5° (korr.) klar geschmolzen. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Benzol, Toluol, Bromoform, etwas schwerer in Äther, schwer in Petroläther und Wasser.

5·111 mg Substanz gaben 14·11 mg CO<sub>2</sub> und 3·20 mg H<sub>2</sub>O.

2·519 » » » 0·260 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 22° und 747 mm.

Ber. für C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub>: C 75·0<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, H 6·72<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, N 11·67<sup>0</sup>/<sub>0</sub>;

gef.: C 75·31<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, H 7·01<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, N 11·74<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

0·0486 g Substanz in 38·84 g Bromoform (K=14400) gelöst, ergaben eine Gefrierpunktserniedrigung von 0·069°.

Mol.-Gewicht ber.: 240; gef.: 261·2.

Das aus dieser Substanz in alkoholischer Lösung dargestellte Pikrat zeigte den Zersetzungspunkt 238° und den richtigen N-Wert.

3·135 mg Substanz gaben 0·408 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 21·5° und 748 mm.

Gef.: N 14·85<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Das Chlorhydrat wurde aus dem Anilid durch alkoholische Salzsäure dargestellt. Es bildet weiße Krystalle, die bei 212° schmelzen.

4·410 mg Substanz gaben 0·384 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 22° und 751 mm.

Ber. für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ON<sub>2</sub>Cl: N 10·13<sup>0</sup>/<sub>0</sub>;

gef.: N 9·96<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

### Methylanilidpikrat.

Zur Erzielung eines reinen Rohprodukts, wurde das bei diesem und den Methylaniliden der anderen Aminosäuren verwendete Methylanilin im Kohlensäurestrom über Zinkstaub destilliert. Es wurde

in Essigesterlösung je 1 Mol von Methylanilin, Pikrinsäure und Carbonsäureanhydrid gelöst. Beim Kochen der Lösung fielen gelbe Nadeln aus, die aus wässrigem Alkohol umkrystallisiert wurden. Beim Erhitzen im Kapillarrohr färbte sich die Substanz von 220° an braun und war bei 231° (unkorr.) unter Zersetzung geschmolzen. Die Ausbeute an diesem Produkt betrug 83% der Theorie.

5·010 mg Substanz gaben 10·10 mg CO<sub>2</sub> und 2·06 mg H<sub>2</sub>O.

2·105 » » » 0·269 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 24° und 747 mm.

Ber. für C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>8</sub>N<sub>5</sub>: C 54·63%, H 4·38%, N 14·49%;

gef.: C 55·0%, H 4·60%, N 14·43%.

### $\beta$ -Naphthalinsulfophenylalaninmethylanilid.

Aus dem Pikrat wurde das freie Methylanilid wie das Anilid isoliert. Es stellt ein auch bei längerem Stehen nicht krystallisierendes Öl dar. Dieses wurde in Benzol gelöst, mit gasförmiger Salzsäure gesättigt, und die Lösung mit Petroläther versetzt. Das Chlorhydrat fiel als Öl aus, das beim Stehen zu weißen Krystallen erstarrte.

0·434 g dieses Chlorhydrats wurden mit 1·45 cm<sup>3</sup> 0·1 norm. NaOH versetzt und mit einer ätherischen Lösung von 0·22 g  $\beta$ -Naphthalinsulfochlorid 1 Stunde geschüttelt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden aus 80prozentigem heißem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 0·22 g = 35% der Theorie. Tafelförmige Krystalle, die bei 189° sintern und bei 190° (korr.) klar geschmolzen waren.

5·114 mg Substanz gaben 13·15 mg CO<sub>2</sub> und 2·46 mg H<sub>2</sub>O.

3·393 » » » 0·191 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 20° und 748 mm.

Ber. für C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S: C 70·22%, H 5·45%, N 6·31%;

gef.: C 70·15%, H 5·38%, N 6·46%.

Versetzt man die alkoholische Lösung des Chlorhydrats mit Pikrinsäure, so fällt ein nadelförmig krystallisierendes Pikrat aus, das sich nach dem Zersetzungspunkt (226·5°) und dem N-Gehalt (gef.: 14·6% N) als identisch mit dem Ausgangsmaterial erwies.

## b) Derivate des Sarkosins.

### Methylanilidpikrat.

Angewandt 0·1 g Sarkosin-N-carbonsäureanhydrid, 0·2 g Pikrinsäure und 0·09 g Methylanilin. Im übrigen wurde wie bei der Darstellung des entsprechenden Derivats des Phenylalanins verfahren. Das Pikrat wurde aus Essigester umkrystallisiert. Die Ausbeute an reinem Produkt vom Fp. 163° (unkorr. unter Verfärbung ab 160°) betrug 84% der Theorie.

5·353 mg Substanz gaben 9·20 mg CO<sub>2</sub> und 2·07 mg H<sub>2</sub>O.

2·515 » » » 0·376 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 19·5° und 745 mm.

Ber. für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>: C 47·15%, H 4·21%, N 17·24%;

gef.: C 46·89%, H 4·33%, N 17·10%.

## c) Derivate des Glykokolls.

## Methylanilidpikrat.

Angewandt 0·1 g Glycin-N-carbonsäureanhydrid, 0·105 g Methylanilin und 0·226 g Pikrinsäure. Darstellung wie oben. Das Produkt, einmal aus Wasser, einmal aus Essigester umkrystallisiert, zeigte den Zersetzungspunkt 184° (unkorr. ab 175° Dunkelfärbung).

4·807 mg Substanz gaben 8·065 mg CO<sub>2</sub> und 1·78 mg H<sub>2</sub>O.  
2·400 » » » 0·372 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 23° und 743 mm.

Ber. für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>: C 45·780/0, H 3·850/0, N 17·820/0;

gef.: C 45·800/0, H 4·140/0, N 17·480/0.

## Anilidpikrat.

0·1 g Carbonsäureanhydrid und 0·32 g Anilidpikrat gaben 0·37 g eines in gelben Nadeln krystallisierenden Pikrats vom Fp. 180°. Aus Alkohol umkrystallisiert wurden 67·40/0 an analysenreinem Produkt vom Fp. 182·5° (unkorr. unter Dunkelfärbung) erhalten.

5·358 mg Substanz gaben 8·715 mg CO<sub>2</sub> und 1·89 mg H<sub>2</sub>O.  
2·030 » » » 0·323 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 23° und 746 mm.

Ber. für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>8</sub>N<sub>5</sub>: C 44·30/0, H 3·450/0, N 18·470/0;

gef.: C 44·380/0, H 3·950/0, N 18·010/0.

## d) Pikrate der Äthylester von Phenylalanin.

0·1 g Carbonsäureanhydrid (1 Mol) wurde mit 2·5 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol, welcher 0·13 g (1 Mol) Pikrinsäure gelöst enthielt, eine Viertelstunde gekocht. Es trat CO<sub>2</sub>-Abspaltung, aber nie eine Trübung ein. Der nach dem Abdampfen des Alkohols zurückbleibende Rückstand, dessen Menge 97·60/0 der Theorie (auf Esterpikrat berechnet) betrug, zeigte den Fp. 144 bis 148°. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhielten wir in einer Ausbeute von 600/0 eine Substanz vom Fp. 154° (korr.).<sup>1</sup>

3·038 mg Substanz gaben 0·343 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 20° und 750 cm.

Ber. für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>: 13·270/0;

gef.: 12·980/0.

## Glykokoll.

Darstellung wie oben. Auch hier wurde nie eine Abscheidung der amorphen unlöslichen Produkte beobachtet. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Wasser wurde der Fp. 155° (korr.) gefunden, während E. Fischer den Fp. 157° (korr.) angibt.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> E. Fischer, Chem. Ber., Bd. 34, p. 452 (1901).

<sup>2</sup> a. a. O. Die bei den Esterpikraten beobachteten Differenzen im Fp. sind wohl auf verschieden rasches Erhitzen zurückzuführen, da von uns aus Glycinesterchlorhydrat dargestelltes Pikrat den Fp. 155° und mit dem aus dem Carbonsäureanhydrid dargestellten den Mischschmelzpunkt 155° (beides korr.) zeigte.

5·126 mg Substanz gaben 6·820 mg CO<sub>2</sub> und 1·80 mg H<sub>2</sub>O.  
 2·202 » » » 0·923 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 20° und 747 mm.  
 Ber. für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub>: C 36·130/0, H 3·640/0, N 16·870/0;  
 gef.: C 36·290/0, H 3·930/0, N 16·80/0.

### Sarkosin.

Darstellung wie oben. Es wurden 96·70/0 der Theorie an Pikrat vom Fp. 143·5 erhalten. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz die Substanz bei 149·5 (korr.).<sup>1</sup>

2·649 mg Substanz gaben 0·377 cm<sup>3</sup> N-Gas bei 23° und 753 mm.  
 Ber. für C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub>: 16·190/0;  
 gef.: 16·260/0.

### Molekulargewichtsbestimmungen von Anilinpikrat.

Das Anilinpikrat war durch Zusammenbringen von 1 Mol Anilin mit 1 Mol Pikrinsäure in alkoholischer Lösung dargestellt und durch Analyse auf seine Reinheit geprüft worden. Der Essigester wurde nacheinander mit CaCl<sub>2</sub>-Lösung und mit Wasser geschüttelt, dann tagelang mit festem CaCl<sub>2</sub> geschüttelt und zum Schluß über metallischem Calcium destilliert.

Bei Testbestimmungen fanden wir unter Benutzung der Konstanten 2510 für Benzil als Mittelwert aus vier Bestimmungen das Mol.-Gewicht 216·4 (berechnet 210), für Acetanilid das Mol.-Gewicht 141·6 (berechnet 135).

I. In 17·81 g Essigester gelöst, ergaben:

0·1868 g Pikrat, eine Erhöhung des Siedepunktes von 0·111°, Mol.-Gewicht 237,
0·3760 » » » » » » » 0·233°, » 227
0·5418 » » » » » » » 0·358°, » 213.

II. In 17·81 g Essigester gelöst, ergaben:

0·3046 g Pikrat, eine Erhöhung des Siedepunktes von 0·233°, Mol.-Gewicht 184,
0·5077 » » » » » » » 0·363°, » 197.

III. In 17·81 g Essigester gelöst, ergaben:

0·1929 g Pikrat, eine Erhöhung des Siedepunktes von 0·140°, Mol.-Gewicht 194,
0·3959 » » » » » » » 0·315°, » 179.

IV. In 17·81 g Essigester gelöst, ergaben:

0·2009 g Pikrat, eine Erhöhung des Siedepunktes von 0·130°, Mol.-Gewicht 217,
0·4139 » » » » » » » 0·273°, » 216,
0·6122 » » » » » » » 0·383°, » 225.

Als Mittelwert ergibt sich ein Mol.-Gewicht von 209. Berechnet ist für C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> 322. Es ergibt sich somit ein Dissoziationsgrad von 54/0. Diesem Wert kommt keine strenge quantitative Gültigkeit zu, sondern die Aussage, zu der das Resultat berechtigt, ist dahin zu fassen, daß ein Großteil des Pikrats in der Lösung zerfallen ist. Der Verlauf der Reaktion mit Anilinpikrat bei Zimmertemperatur spricht dafür, daß auch bei dieser Temperatur ein, wenn auch geringerer Teil des Pikrats dissoziiert ist.

<sup>1</sup> E. Fischer, Chem. Ber., Bd. 34, p. 452 (1901).