

Polyamino-Polycarbonsäuren. I. Über ein „Polyphenylalanin“ auf Polystyrolbasis.

Von

K. Schlögl und H. Fabitschowitz.

Mit 1 Abbildung.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 17. September 1954.)

Durch Chlormethylierung einer Polystyrolfraktion vom mittleren Molgewicht zirka 500000, Umsetzung des Polychloromethylstyrols (II) mit Kalium-Formaminomalonester und saure decarboxylierende Verseifung des Polyformaminomalonesters (III) konnte eine Poly- α -aminopolycarbonsäure erhalten werden, die ihrer Struktur nach als „Polyphenylalanin“ mit dem Grundgerüst des Polystyrols anzusprechen ist.

Es ist dies unseres Wissens der erste derartige synthetische Polyelektrolyt mit Ampholyteigenschaften auf Kunststoffbasis.

Als Modellsubstanzen wurden die ersten beiden Glieder der polymerhomologen Reihe, die Monoamino-monocarbonsäure β -(p-Äthylphenyl)-alanin (V), die Diamino-dicarbonsäure 1,3-Di- $[\beta$ -(p-phenylen)-alanin]-butan (VI) sowie auch die Triaminotricarbonsäure 1,2,3-Tri- $[\beta$ -(p-phenylen)-alanin]-propan (VII) dargestellt und ihre UV-Absorptionsspektren aufgenommen.

Hochmolekulare synthetische Polyelektrolyte¹ beanspruchen in steigendem Maße das Interesse von Forschung und Technik. Abgesehen von der überragenden Bedeutung der synthetischen Ionenaustauscher haben Polyelektrolyte sowohl auf Kunststoffbasis — wie etwa Polyacrylsäure oder Polyvinylamin — als auch auf Polypeptidbasis² — wie etwa Polylysin, Polyglutamin- und Asparaginsäure — stärkste Beachtung von biochemischer und physikochemischer Seite gefunden¹. Es sei hier nur an die Ausfällung von Bakterien durch Polylysin infolge Salzbildung

¹ A. Katchalsky, Endeavour 12, 90 (1953).

² E. Katchalski, Adv. Prot. Chem. 6, 123 (1951).

der sauren Bakterienhülle mit dem basischen Polypeptid, an die Studien der Chemomechanik^{1, 3} polyelektrolytischer Systeme im Vergleich zur Muskelkontraktion³ und als erste praktische Anwendung an die Verwendung von löslichen Salzen der Polyacryl- und Methacrylsäure als Krümelbildner zur Bodenlockerung erinnert.

Besonders interessant mußten nach dem Gesagten auch ampholytische Polyelektrolyte sein, die also in einem Makromolekül eine große Zahl freier Carboxyl- und Aminogruppen in äquivalentem Verhältnis enthalten. Von solchen Polyamino-polycarbonsäuren — wie wir solche Ampholyte nennen wollen (der Ausdruck Polyaminosäuren soll nach dem Gebrauch durch *Katchalski*² für synthetische Polypeptide reserviert bleiben) — wurden bisher unseres Wissens nur 2 Verbindungen, und zwar auf Polypeptidbasis beschrieben. *Tani* und Mitarbeiter⁴ hatten ein Copolymeres aus Lysin und Glutaminsäure und ein dreidimensional vernetztes Copolymeres aus Lysin, Glutaminsäure und Cystin durch Copolymerisation der entsprechenden α -Amino-N-carbonsäureanhydride dargestellt.

Versuche von *M. Frankel* und *M. E. Reichmann*⁵ einerseits und *R. Adams* und Mitarbeitern⁶ andererseits, eine Polyaminoacrylsäure darzustellen, waren an der Schwierigkeit gescheitert, daß sich die zum Schutz der Aminogruppe im Monomeren verwendeten Carbobenzoxy-, Carboäthoxy-, Formyl- und Acetylgruppen nach erfolgter Polymerisation nicht wieder abspalten ließen.

Unser Ziel war es, hochmolekulare Polyamino-polycarbonsäuren sowohl auf Kunststoff- als auch auf Polypeptidbasis darzustellen und in der vorliegenden Arbeit soll über die Synthese einer solchen Verbindung auf Polystyrolgrundlage berichtet werden, während die Darstellung von Polyamino-polycarbonsäuren auf Polypeptidbasis mit periodischer Anordnung der Carboxyl- und Aminogruppen Gegenstand einer folgenden Mitteilung sein wird.

Die Synthese der Polystyrol-polyamino-polycarbonsäure (IV), die also ein „Polyphenylalanin“ darstellt, dessen Phenylreste in p-Stellung durch eine Polyäthylenkette verknüpft sind, gelang auf folgendem Weg:

Das Polystyrol⁷ (I) wurde durch Fraktionieren aus Toluol-Äthanol gereinigt und die Hauptfraktion zur weiteren Umsetzung verwendet. Die Grundviskosität dieser Fraktion war in Toluol bei 20° zu $[\eta] = 0,18$ bestimmt worden, woraus sich nach der Grundviskosität-Molekular-

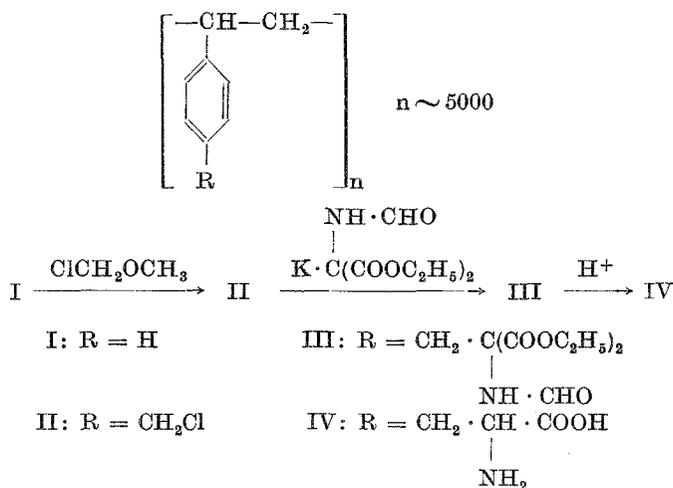
³ *W. Kuhn*, Exper. 5, 318 (1949). — *W. Kuhn* und Mitarb., Nature 165, 514 (1950).

⁴ *S. Akabori*, *H. Tani* und *J. Noguchi*, Nature 167, 159 (1951). — *H. Tani*, *H. Yuki*, *S. Sakakibara* und *T. Taki*, J. Amer. Chem. Soc. 75, 3042 (1953).

⁵ J. Chem. Soc. London 1952, 289.

⁶ *R. Adams*, *J. L. Johnson* und *B. Englund*, J. Amer. Chem. Soc. 72, 5080 (1950).

⁷ Für die Überlassung sind wir Herrn Prof. Dr. *J. W. Breitenbach* zu großem Dank verpflichtet.



gewichtsbeziehung von *Frank* und *Breitenbach*⁸ ein mittleres Molekulargewicht von etwa 500000 berechnete ($n \sim 5000$).

Die Chlormethylierung des so gereinigten Polystyrols erfolgte nach *G. D. Jones*⁹ mit Chlormethyläther und ZnCl_2 . Wurde SnCl_4 als Kondensationsmittel verwendet, dann erhielten wir entsprechend den Angaben von *Jones* nur mehr ein unlösliches Gel, was auf weitgehende Vernetzung der Polystyrolketten durch Methylenbrücken zurückzuführen ist. Auch bei der Umsetzung mit ZnCl_2 ist zu lange Reaktionsdauer zu vermeiden, da dann zwar Polychlormethylstyrole mit höherem Chlorgehalt erhalten werden, die aber — auch wieder infolge Vernetzung — weitgehend unlöslich und daher für die weitere Umsetzung nicht mehr geeignet sind. Im Optimalfall konnten wir nach 6stündiger Umsetzung ein Produkt vom Chlorgehalt 19,36% (78%ige Umsetzung) gewinnen, das durch Gießen in Methanol ausgefällt, durch Umfällen aus Dioxan-Wasser gereinigt und chloridfrei erhalten worden war und kurz nach der Darstellung in Dioxan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid nach vorangehender Quellung glatt löslich war, während es in Toluol nur mehr quoll. Nach längerer Lagerung verschlechtern sich die Löslichkeitseigenschaften zusehends. Vielleicht tritt dabei eine weitergehende Quervernetzung ein. Schon im frisch dargestellten Polychlormethylprodukt sind einzelne Phenylgruppen höchstwahrscheinlich durch Methylenbrücken verknüpft; dies geht auch aus der starken Viskositätszunahme der Chlormethylätherlösung während der Umsetzung hervor.

Zur Überführung in den „Polyformaminomalonester“ (III) wurde die Lösung von II in Dimethylformamid mit dem K-Salz des Form-

⁸ *H. P. Frank* und *J. W. Breitenbach*, *Mh. Chem.* **81**, 570 (1950).

⁹ *Ind. Eng. Chem.* **44**, 2686 (1952).

aminomalonesters mehrere Stunden erhitzt und das Reaktionsprodukt durch Ausfällen mit Wasser erhalten. Die wäßrige Lösung zeigte stark positive Cl⁻-Reaktion. Nach dem Trocknen handelte es sich bei III um ein helles sprödes Produkt, das sich gut pulvern ließ, weitgehend unlöslich war und kein Chlor mehr enthielt. Aus der Gewichtszunahme und den Analysenwerten (Äthoxyl, Stickstoff) ließ sich ableiten, daß etwa 80%ige Umsetzung (von II nach III) stattgefunden hatte, das heißt, daß also bei III ein Produkt vorlag, in dem etwa 60% der Phenylreste durch den Formylaminomalonesterrest substituiert waren. Demnach hätte der Polymalonester (III) aber noch etwa 3% Chlor enthalten müssen. Da aber auch beim Polychlormethylprodukt (II) beim bloßen Erhitzen mit Dimethylformamid ein Chlorverlust von 5% eintrat (von 19,36 auf 14,53%), wird der fehlende Chlorbetrag erklärlich.

Daß eine Umsetzung mit Kalium-Formaminomalonester in Dimethylformamid möglich ist, konnten wir im Modellversuch durch die Synthese des p-Äthylphenylalanins (V) aus p-Äthyl-benzylbromid und Kaliumformaminomalonester in Dimethylformamid zeigen. Diese Aminosäure, die schon von *Gagnon* und Mitarbeitern¹⁰ auf relativ umständlichem Weg in nur 17%iger Ausbeute erhalten worden war, konnten wir auch noch in der üblichen Weise durch Umsetzung von Na-Formaminomalonester mit p-Äthyl-benzylbromid in Äthanol und saure Verseifung des substituierten Malonesters in guter Ausbeute darstellen.

Die letzte Stufe zur Synthese der gewünschten Polyamino-polycarbonsäure (IV) bestand in der Verseifung und Decarboxylierung von III. Da aber — wie erwähnt — III in praktisch allen Lösungsmitteln unlöslich war, waren wir auf die Verseifung im heterogenen Medium angewiesen. Diese ließ sich verhältnismäßig glatt durch 12stündiges Kochen mit Schwefelsäure (1 : 5) erreichen, wobei das anfänglich sandige Pulver unter lebhaftem Schäumen quoll. Versuche, die Verseifung quantitativ durch Messung des bei der gleichzeitigen Decarboxylierung entstandenen CO₂ zu verfolgen, schlugen fehl. Die gefundene CO₂-Menge war immer erheblich größer (etwa 70%) als die theoretisch zu erwartende. Wohl konnte aber das Ende der Verseifung durch Feststellung der Beendigung der CO₂-Entwicklung bestimmt werden. Der Mehrgehalt an CO₂ läßt sich durch partiellen Zerfall der bei der Abspaltung der Formylgruppe gebildeten Ameisensäure erklären. Auch bei der im Testversuch durchgeführten Verseifung von reinem Formaminomalonester wurden immer übertheoretische Mengen — etwa im gleichen Maße wie bei der Verseifung von III — entbunden.

Nach der beendeten Verseifung von III wurde das gebildete Produkt

¹⁰ *P. E. Gagnon, P. A. Boivin und H. M. Craig, Canad. J. Chem.* **29**, 70 (1951); *Chem. Abstr.* **45**, 8453a (1951).

(IV) durch Waschen von anhaftender Schwefelsäure befreit. Dazu sind bis zur SO_4^- -Freiheit des Filtrats große Mengen an Wasser erforderlich, was leicht durch die Bindung von Sulfationen an die Aminogruppen des als Austauscher wirkenden modifizierten Polystyrols (IV) erklärlich ist; diese Sulfationen sind dann wahrscheinlich infolge Hydrolyse erst nach andauerndem Waschen entfernbare. Das auf diese Weise erhaltene Produkt verbraucht in wäßriger Suspension Lauge nur sehr langsam.

Wird aber eine gewogene Menge von IV in 0,1 n NaOH suspendiert, nach 24 Std. filtriert und eine äquivalente Menge des Filtrats mit 0,1 n HCl zurücktitriert, so läßt sich daraus das Äquivalentgewicht zu 265 bestimmen, was in guter Übereinstimmung mit der Annahme steht, daß 60% der Phenylreste durch den Alaninrest (IV) substituiert sind. Kürzere Umsetzungszeiten mit der Lauge lieferten in wechselndem Maße höhere Äquivalentgewichtswerte. Zweifellos ist also die Bindung von Na-Ionen aus der Lauge durch die Polyamino-polycarbonsäure IV eine Zeitreaktion.

Bei den in Lauge suspendierten Proben trat immer starke Quellung ein, eine Tatsache, die aus der Ionisierung des Polymeren und die dadurch bedingte Gestaltsänderung der Kettenmoleküle verständlich wird und die auch bei der Ionisierung anderer Polyelektrolyte immer wieder als Quellung bzw. starke Viskositätszunahme (bei löslichen Polyelektrolyten) beobachtet wird¹.

Konnten so die Carboxylgruppen quantitativ bestimmt werden, ließen sich die Aminogruppen nach *van Slyke* in der von *G. Kainz*¹¹ modifizierten Apparatur erfassen; der gefundene Wert stimmte ebenfalls mit dem für 60%ige Substitution der Phenylgruppen berechneten sehr gut überein. Ferner konnte das Vorliegen der freien Aminogruppen auch präparativ durch Schütteln einer Suspension von IV in wäßr. Bikarbonatlösung mit einer äthanolischen Lösung von Dinitrofluorbenzol nachgewiesen werden. Das gelbe Poly-DNP-produkt entstand in einer Menge, die der erwarteten Gewichtszunahme entsprach. Auch hier konnte das Äquivalentgewicht wie beim unsubstituierten Produkt (IV) durch Suspendieren in Lauge, Filtrieren und Zurücktitrieren ermittelt werden und stimmte mit dem berechneten gut überein.

Im Zusammenhang mit der vom Polystyrol abgeleiteten Polyamino-polycarbonsäure (IV) schien es wünschenswert, auch die einfachsten Glieder der polymerhomologen Reihe (IV), nämlich die Monoaminomonocarbonsäure β -(p-Äthylphenyl)-alanin (V), sowie die Diaminodicarbonsäure 1,3-Di- $[\beta$ -(p-phenylen)-alanin]-butan (VI) darzustellen. Da die Darstellung des für die Synthese des 3. Gliedes der Reihe notwendigen Kohlenwasserstoffes 1,3,5-Triphenylhexan wenig erfolgver-

¹¹ Mikrochim. Acta [Wien] 1953, 349.

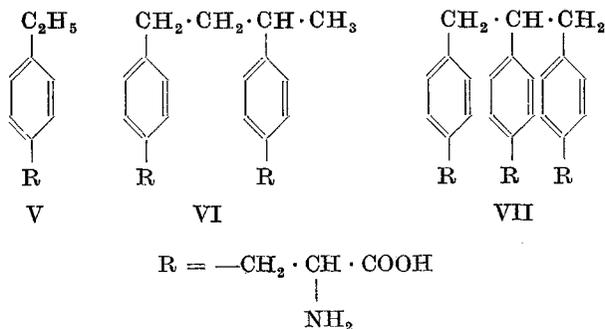
sprechend schien, wurde in Vereinfachung als Triamino-tricarbonsäure das 1,2,3-Tri- $[\beta$ -(p-phenylen)-alanin]-propan (VII) dargestellt.

Bei allen drei Aminosäuren gingen wir von den entsprechenden Kohlenwasserstoffen p-Äthylbenzol, 1,3-Diphenylbutan bzw. 1,2,3-Triphenylpropan aus, die in den beiden ersten Fällen brommethyliert, im dritten Fall (analog dem Polystyrol) chlormethyliert, darauf mit K-Formaminomalonestern zu den substituierten Malonestern umgesetzt und schließlich durch saure decarboxylierende Verseifung in die gewünschten Aminosäuren übergeführt wurden.

Im ersten Falle verlief — wie oben bereits erwähnt — die Darstellung des p-Äthyl-phenylalanins (V) ohne Schwierigkeiten.

Das 1,3-Diphenylbutan¹² lieferte bei der Brommethylierung mit HBr-Phosphorsäure¹³ ein nicht kristallisierendes Brommethylprodukt, das den erwarteten Bromgehalt besaß. Die Umsetzung mit K-Formaminomalonestern führte zu einem wieder nicht kristallinen Produkt, das roh weiter verseift wurde und eine Aminosäure ergab, die in Wasser praktisch unlöslich war und bis 340° nur braun wurde, ohne zu schmelzen.

Brommethylierung des Triphenylpropan¹⁴ hatte zu einem Produkt geführt, das nur etwa die Hälfte des erwarteten Bromgehaltes aufwies, während Chlormethylierung mit Chlormethyläther und ZnCl₂ zu einem sehr zähen, jedoch noch destillierbaren Öl führte, das annähernd den richtigen Chlorgehalt besaß. Die weitere Umsetzung mit K-Formaminomalonestern und anschließende Verseifung lieferte in mäßiger Ausbeute die gewünschte Aminosäure (VII).



Von den genannten Aminosäuren haben wir außer der Bestimmung der R_F -Werte (siehe exper. Teil) auch ihre UV-Absorptionsspektren in 0,1 n HCl aufgenommen, die in der Abb. 1 enthalten sind. Die

¹² Dargestellt nach A. Müller und G. Spinosa-Stöckel, Österr. Chem.-Ztg. 49, 130 (1948).

¹³ Nach J. A. Goodson und Mitarb., Brit. J. Pharmacol. 3, 62 (1948); Chem. Abstr. 43, 3382a (1949).

¹⁴ Dargestellt nach R. C. Fuson, J. Amer. Chem. Soc. 48, 2937 (1926).

Konzentrationen wurden nicht auf die Molekulargewichte (M), sondern auf die Äquivalentgewichte bezogen (für V: M , für VI: $M/2$ und für VII: $M/3$), so daß sich die Werte für ϵ jeweils auf die Absorption eines

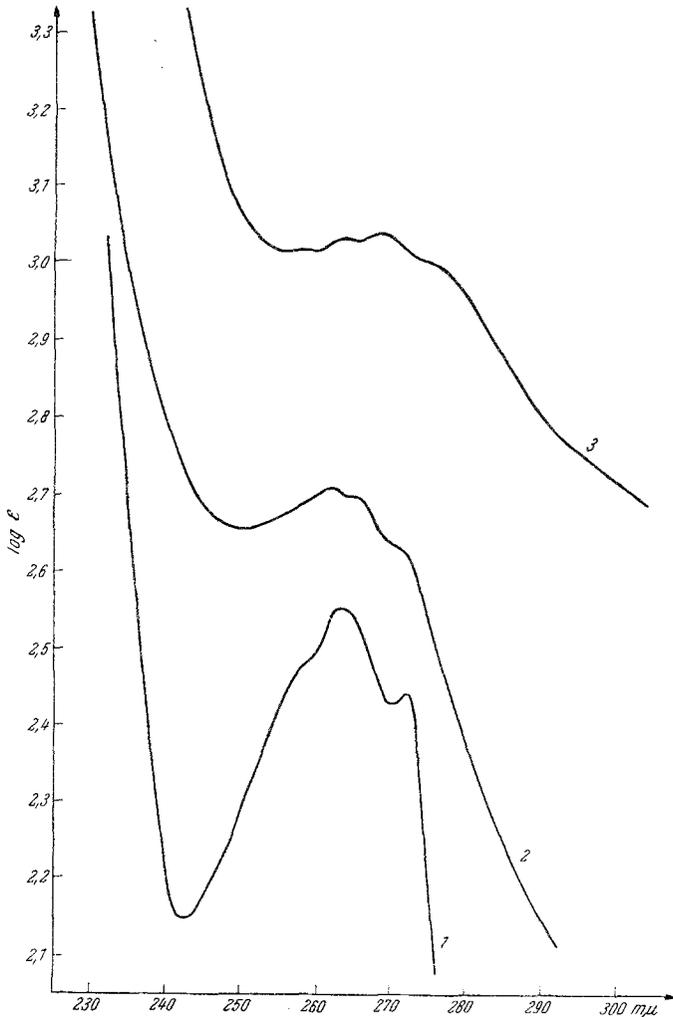


Abb. 1. UV-Spektren der Aminosäuren V–VII (aufgenommen in 0,1 n HCl mit dem Beckman-Spektrophotometer, Modell DU). 1 *p*-Äthylphenylalanin (V); 2 Di-(*p*-phenylen-alanin)-butan (VI); 3 Tri-(*p*-phenylen-alanin)-propan (VII).

Phenylen-alaninrestes beziehen. Die Maxima sind gegenüber dem Phenylalanin¹⁵ — wie das aus den Spektren für *p*-substituierte Benzolkerne

¹⁵ G. H. Beaven und E. R. Holiday, Adv. Protein Chem. 7, 319 (1952). — F. Wessely, K. Schlögl und G. Karger, Mh. Chem. 82, 671 (1951).

(etwa p-Xylol) zu erwarten war — ins längerwellige Gebiet verschoben und werden gleichzeitig mit zunehmender Häufung von Phenylalaninresten von V nach VII verwaschen. In gleicher Richtung nimmt der $\log \epsilon$ -Wert für die Maxima zu, die Minima verschieben sich nach längerwelligeren Gebieten und verflachen zusehends. Bei V tritt auch noch bei 272 $m\mu$ deutlich das beim p-Xylol auftretende 2. Maximum in Erscheinung.

Experimenteller Teil.

Reinigung des Polystyrols (I).

40 g Polystyrol⁷ wurden in 1,5 l Toluol durch 2 Tage gelöst und in die klare viskose Lösung unter kräftigem Rühren 1,5 l Äthanol in 10 gleichen Portionen eingetragen. Die Hauptmenge des Polystyrols fiel bei der Zugabe der 4. Portion aus und wurde weiter durch Waschen mit Äthanol, Lösen in 1,5 l Toluol (3 Tage) und Eintropfen der Toluollösung in 2 l Methanol gereinigt. Nach dem Trocknen¹⁶ wog die so gereinigte Fraktion 28 g. Die Grundviskosität wurde in Toluol bei 20° zu 0,18 bestimmt.

Polychlormethylstyrol (II).

6 g Polystyrol (I) wurden über Nacht in 90 ml Chlormethyläther gelöst, mit 1,4 g frisch geschmolzenem und gepulvertem $ZnCl_2$ versetzt und auf der Maschine geschüttelt. Nach 1 Std. wurden weitere 1,4 g $ZnCl_2$ zugesetzt und noch weitere 5 Stdn. bei 20° geschüttelt. Die sehr viskose, schwach grünliche Lösung wurde in 300 ml Methanol gegossen, das ausgefällte Polychlormethylprodukt mehrfach mit Methanol und Wasser durchgeknetet und nochmals aus Dioxan (150 ml)-Wasser (500 ml) umgefällt und schließlich durch Waschen mit Methanol entwässert. Nach dem Trocknen wog das Polymere 8,1 g.

Zur Analyse wurde ein Teil aus Tetrahydrofuran-Wasser umgefällt. Cl gef. 19,36%. Für 78%ige Umsetzung berechnen sich 8,1 g mit einem Chlorgehalt von 19,4%. (Mittleres Molgewicht eines Restes 142,8.)

„Polyformaminomalonester“ (III).

3 g (II) wurden (über Nacht) in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 5,0 g Kalium-formaminomalonester in 80 ml Dimethylformamid (suspendiert) versetzt und 8 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 30 Min. wurde die Lösung weitgehend klar und bei weiterer Umsetzung zunehmend viskoser. Nun wurde die hochviskose Masse mit 150 ml Wasser versetzt und die Fällung mit Wasser durchgeknetet. Die Cl⁻-Reaktion des Waschwassers war positiv. Schließlich wurde die fasrige spröde Masse mit viel Wasser auf der Nutsche gewaschen und nach dem energischen Trocknen (über P_2O_5 bei 100° im Vak.) gepulvert. Das fast farblose Pulver ist in den wichtigsten Lösungsmitteln unlöslich und quillt etwas mit Äthanol.

Ausbeute 4,6 g, ber. für 80%ige Umsetzung 4,9 g.
Ber. (für 80%ige Umsetzung, das heißt 60% der Phenylreste substituiert)

N 3,6, OC_2H_5 23,0.

Gef. N 3,8, OC_2H_5 22,8, Cl 0,09.

(Mittleres Molgewicht eines Restes 234.)

¹⁶ Alle Substanzen wurden im Vak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Der Kalium-formaminomalonester wurde durch Umsetzung von Kalium-äthylat mit der molaren Menge Formaminomalonester in absol. Äthanol erhalten. Schon nach kurzem Erwärmen fiel das schwer lösliche Kaliumsalz aus und stellte nach dem Absaugen und gutem Waschen mit Äther ein schwach gelblich gefärbtes staubiges Pulver dar.

Polyamino-Polycarbonsäure (IV).

3,86 g (III) wurden in 200 ml Schwefelsäure (1 : 5) suspendiert und im Stickstoffstrom 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach kurzer Zeit begann die Lösung stark zu schäumen und die suspendierten Teilchen begannen zu quellen. Nach dem Kühlen wurde abgesaugt und das Polymere auf der Nutsche mit Wasser bis zur SO_4 -Freiheit des Filtrats gewaschen, wozu etwa 4 l in 30 bis 40 Portionen nötig waren.

Ausbeute an trockenem Produkt 2,70 g. Ber. für quantitative Verseifung 2,6 g.

Ber. N_{NH_2} 5,3,

Äqu.-Gew. 261.

Gef. N_{NH_2} 4,91, OC_2H_5 1,13. Äqu.-Gew. (siehe S. 1227) 265.

(Mittleres Molgewicht eines Restes 157.)

Poly-DNP-Verbindung von IV.

0,30 g IV suspendierten wir in 15 ml halbgesättigter NaHCO_3 -Lösung und schüttelten mit einer Lösung von 0,7 g Dinitrofluorbenzol in 20 ml Äthanol 20 Stdn. Nach dem Absaugen wurde mit verd. HCl , Wasser, Äthanol und Äther gewaschen. Ausbeute 0,48 g hellgelbes Pulver. Für quantitative Umsetzung berechnen sich 0,49 g.

Ber. Äqu.-Gew. 427. Gef. Äqu.-Gew. 430 (siehe S. 1227).

(Mittleres Molgewicht eines Restes 256.)

p-Äthyl-benzylbromid¹⁷.

Zu einer Mischung von 12 g Äthylbenzol, 4,3 g Paraformaldehyd, 16 g NaBr und 6 ml Eisessig wurden unter heftigem Rühren bei 80° innerhalb 4 Stdn. ein Gemisch von 26 g konz. Schwefelsäure und 14 ml Eisessig zutropft. Nach weiteren 4 Stdn. Rühren wurde mit 250 ml Wasser versetzt, das sich abscheidende Öl in Äther aufgenommen, mit NaHCO_3 -Lösung entsäuert und der Abdampfrückstand im Kugelrohr bei 10 Torr und 125 bis 135° Luftbadtemp. destilliert. (Die Lit.¹⁸ gibt als Sdp. 84° bei 0,8 Torr an.) Ausbeute 15,3 g farbloses, sehr zu Tränen reizendes Öl (68% d. Th.).

p-Äthylbenzyl-formaminomalonester.

a) Eine Lösung von 5,4 g Formaminomalonester in einer Na-Äthylat-lösung (0,6 g Na in 30 ml absol. Äthanol) wurde mit 5,3 g (1 Mol) p-Äthylbenzylbromid (in 20 ml absol. Äthanol) versetzt und die Mischung 4 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdampfen des Äthanol im Vak. wurde mit etwas Wasser versetzt und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Der Ätherrückstand (6,9 g, das sind 80% d. Th.) kristalli-

¹⁷ Brommethylierung nach G. Kubiczek und L. Neugebauer, Mh. Chem. 81, 917 (1950).

¹⁸ J. W. Baker und W. S. Nathan, J. Chem. Soc. London 1935, 1840.

sierte beim Verreiben mit Äther-Petroläther. Aus Äthanol-Wasser Nadeln. Schmp. 103 bis 105^o₁₉.

$C_{17}H_{24}O_5N$. Ber. C 63,33, H 7,50. Gef. C 63,35, H 7,29.

b) Dasselbe Produkt konnte auch in 62%iger Ausbeute durch 5stündiges Erhitzen einer Mischung aus 0,5 g p-Äthylbenzylbromid und 0,6 g K-Formaminomalonester in 10 ml Dimethylformamid gewonnen werden. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnen mit Wasser und Umkristallisieren des ausfallenden Öles aus Äther-Petroläther und Äthanol-Wasser. Schmp. 102 bis 104°. Keine Depression im Mischschmp. mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

β-(p-Äthylphenyl)-alanin (V).

6,4 g p-Äthylbenzyl-formaminomalonester wurden mit 50 ml konz. HCl 7 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei schon nach 2 Stdn. die Hauptmenge in Lösung gegangen war. Beim Kühlen kristallisierte 1,0 g Aminosäurechlorhydrat aus, während weitere 2,0 g durch Abdampfen der Mutterlauge, die vorher einmal mit Äther ausgeschüttelt worden war, gewonnen werden konnten. Gesamtausbeute 3,0 g (66% d. Th.). Aus Äthanol-Äther Schmp. 212 bis 215° (Zers.).

$C_{11}H_{15}O_2N \cdot HCl$. Ber. Cl 15,43. Gef. Cl 14,74.

Zur Darstellung der freien Aminosäure wurden 2,7 g Chlorhydrat in 15 ml Wasser in der Hitze gelöst, von Spuren Ungelöstem filtriert und das Filtrat in der Siedehitze tropfenweise mit Ammoniak versetzt. Ein etwaiger NH_3 -Überschuß wurde weggekocht, wobei schon in der Hitze ein dichter Niederschlag ausfiel, der nach dem Kühlen abgesaugt und mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen wurde. Ausbeute 1,4 g (62% d. Th., bezogen auf Chlorhydrat) farbloses, in Wasser sehr schwer lösliches Pulver. Zur Analyse wurde aus HCl-Ammoniak umgefällt. Schmp. 244 bis 247° (Zers.). Blättchen.

$C_{11}H_{15}O_2N$. Ber. N_{NH_2} 7,24. Gef. N_{NH_2} 7,52.

R_F -Wert (Butanol-Äthanol- NH_3 - H_2O (4 : 4 : 1 : 1), Schleicher-Schüll 2043a): 0,59.

1,3-Di-(p-brommethylphenyl)-butan.

In eine Mischung von 7,5 g 1,3-Diphenylbutan¹², 5 g Paraformaldehyd, 13 ml HBr (d = 1,48), 10 ml Phosphorsäure und 16 ml Eisessig wurde bei 90 bis 110° unter Rühren 7 Stdn. HBr-Gas eingeleitet. Nach weiterem 2stünd. Rühren bei 100° wurde in 200 ml Wasser gegossen, das abgeschiedene braune Öl in Äther aufgenommen und die Ätherlösung gründlich mit Soda-lösung und Wasser gewaschen. Abdampfrückstand 14,0 g (99% d. Th.) zähes braunes Öl. Bei der Destillation im Kugelrohr gingen 8,0 g bei 0,1 Torr und 170 bis 180° Luftbadtemp. über, während der Rest verharzte.

$C_{18}H_{20}Br_2$. Ber. Br 40,34. Gef. Br 40,68.

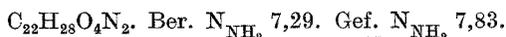
1,3-Di-[β-(p-phenylen)-alanin]-butan (VI).

2,0 g obigen Brommethylproduktes wurden mit 2,5 g Kalium-formaminomalonester (2 Mol) in 50 ml absol. Äthanol 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der

¹⁹ Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt.

halbfeste Abdampfrückstand wurde mit Wasser versetzt, das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und die wäßr. Schicht noch 2mal mit Essigester ausgeschüttelt. Der Äther und Essigester lieferte 2,8 g (86% d. Th.) eines sehr zähen gelblichen Öles, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. *Beilstein*-Probe: negativ.

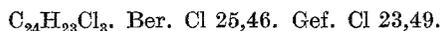
2,1 g dieses Öles wurden mit 50 ml konz. HCl 9 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei fast alles Öl in Lösung gegangen war. Nach dem Ausschütteln mit Essigester lieferte die salzsaure Lösung 1,3 g halbfesten Rückstand, aus dem die freie Aminosäure, wie für V beschrieben, gewonnen wurde. Zur Analyse wurde aus HCl-Ammoniak unter Zusatz von Tierkohle umgefällt. Ausbeute 0,65 g (52% d. Th., bezogen auf 2,1 g subst. Formaminomalonestern). Das weitgehend unlösliche, fast farblose Pulver bräunte sich nur bis 340°, ohne zu schmelzen.



R_F -Wert (Lösungsmittel und Papier wie bei V): 0,25.

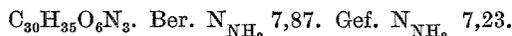
1,2,3-Tri-(p-chlormethylphenyl)-propan.

1,2 g Triphenylpropan¹⁴ lösten wir in 8 ml Chlormethyläther, fügten 0,8 g ZnCl_2 zu und schüttelten 6 Stdn. Die rotbraune homogene Lösung wurde in 100 ml Methanol-Wasser (1 : 1) gegossen, das abgeschiedene hellgelbe, sehr zähe Öl nach dem Abdekantieren in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Soda und Wasser gut gewaschen. Abdampfrückstand 1,8 g (97% d. Th.) zähes Öl, das sich unter starker Verharzung teilweise bei 0,01 Torr und 170 bis 190° Luftbadtemp. destillieren ließ.



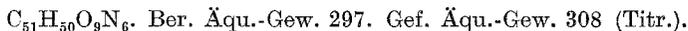
1,2,3-Tri-[\beta-(p-phenylen)-alanin]-propan (VII).

Aus 1,5 g Chlormethyltriphenylpropan und 2,6 g (3 Mol) Kaliumformaminomalonestern wurden, wie für VI beschrieben, 0,25 g (13% d. Th.) der Aminosäure als fast farbloses Pulver erhalten, das sich bis 340° nur verfärbte, ohne zu schmelzen.



R_F -Wert (Lösungsmittel und Papier wie bei V): 0,0.

Zur weiteren Charakterisierung wurde durch Schütteln in alkalischer Lösung (10 Min.) mit 4 Mol Phenylisocyanat das *Phenylureidderivat* dargestellt und durch Filtrieren vom Diphenylharnstoff, Ansäuern des Filtrats mit HCl, Abzentrifugieren des flockigen Niederschlages und Umfällen aus Äthanol-Wasser isoliert und gereinigt. Schwach bräunliches Pulver, das sich bis 340° verfärbte, ohne zu schmelzen.



Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Dem Vorstand unseres Institutes, Herrn Prof. Dr. F. Wessely, sind wir für sein förderndes Interesse an unserer Arbeit zu größtem Dank verpflichtet.