

## 225. Franz Knoop und Hans Hoessli: Zur Synthese von $\alpha$ -Aminosäuren.

[Aus der med. Abth. des chem. Universitätslaboratoriums zu Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 6. April 1906.)

Emil Fischer hat 1904 eine Methode zur Synthese von  $\alpha$ -Aminosäuren mittels Malonsäureester angegeben<sup>1)</sup>, die ihm zur Darstellung von Phenylalanin gute Dienste leistete. Vor kurzem haben nun Fischer und Schmitz auch das nächste Homologon, die  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$  aminobuttersäure, darzustellen gesucht<sup>2)</sup>, indem sie Aethylbenzol chlorirten und mit Malonester in Reaction brachten. Wir hatten uns schon vor Fischer's Publication zu physiologischen Zwecken die Säure nach einem Verfahren dargestellt, das der Eine von uns<sup>3)</sup> schon vor zwei Jahren zur Synthese des Phenylalanins empfohlen hat, nämlich durch Reduction des Oxims der entsprechenden  $\alpha$ -Ketonsäure. Aber während die Methode uns dort vor anderen Verfahren nur den Vorzug grösserer Einfachheit zu haben schien, sind wir in diesem Falle zu einer Substanz gekommen, die ganz andere Eigenschaften aufwies, als die Säure von Fischer und Schmitz. Da wir die  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -ketobuttersäure Fittig's<sup>4)</sup> in der Kälte in das Oxim überführten und dieses in neutraler, ätherischer Lösung mit Aluminiumamalgam reduciren konnten, so kann an der Structur unserer Säure wohl kein Zweifel bestehen, wenn die Constitution der Fittig'schen Säure einwandfrei feststand. Dieses war nun bisher nicht der Fall. Fittig erhielt seine Substanz aus der  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -oxycrotonsäure durch zweistündiges Kochen mit 5-proc. Natronlauge:



Sein Constitutionsbeweis war indirect. Die Säure war sicher eine Ketonsäure, denn sie lieferte ein Phenylhydrazon und, wie wir nachwiesen, ein Oxim. Sie konnte keine  $\gamma$ -Ketonsäure sein, weil die Benzoylpropionsäure andere Eigenschaften hat und durch ihre Beziehung zum Phenylbutyrolacton als  $\gamma$ -Ketonsäure sichergestellt ist. Die Constitution einer  $\beta$ -Ketonsäure schloss Fittig aus, weil die Substanz beim Kochen mit Wasser keine Kohlensäure abspaltete. Dieser Beweis einer  $\alpha$ -Ketonsäure per exclusionem erscheint ungenügend. Auf Grund der Verschiedenheit unseres Präparates von dem Fischer's haben wir die Constitution der Fittig'schen Säure auf directem Wege dadurch zu beweisen gesucht, dass wir sie nach

<sup>1)</sup> Diese Berichte **37**, 3062 [1904].      <sup>2)</sup> Diese Berichte **39**, 351 [1906].

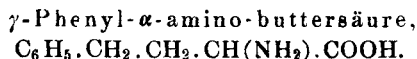
<sup>3)</sup> Knoop, Beitr. chem. Physiol. Pathol. **6**, 150 [1904/5].

<sup>4)</sup> Fittig und Petkow, Ann. d. Chem. **299**, 28.

Hollemann<sup>1)</sup> mit der berechneten Menge Wasserstoffsuperoxyd oxydiren. Dabei gehen  $\alpha$ -Ketonsäuren unter Kohlensäureabspaltung in die nächst niederen, gesättigten Säuren über. Nach diesem Verfahren erhielten wir in der That in unserem Falle  $\beta$ -Phenyl-propionsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ .

Darnach müssen wir unserer Substanz die Constitution  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$  zuschreiben, und der Säure von Fischer und Schmitz muss also eine andere Structur zukommen. Ob in diesem Falle die Malonsäuresynthese einen anomalen Verlauf genommen hat, oder ob entsprechend den Angaben Schramm's<sup>2)</sup> das Ausgangsmaterial Fischer's, das Chloräthylbenzol, nicht die angenommene Constitution aufwies, das wird Hr. Emil Fischer selbst untersuchen. Selbst wenn es aber gelänge, mit der Malonsäuremethode unter anderen Bedingungen zu dem gleichen Product zu kommen, wie wir es hier beschreiben, so erscheint unser Darstellungsverfahren doch als das bei weitem einfachere, zumal wenn man von der käuflichen Phenylloxycrotonsäure ausgeht. Da die Umlagerung in die  $\alpha$ -Ketonsäure nach Fittig annähernd quantitativ verläuft, die Oximierung mindestens 75 pCt. Ausbeute giebt und die Reduction mit Aluminiumamalgam die theoretische Menge liefert, so kann man leicht beliebige Mengen der Säure darstellen und zwar in 2—3 Tagen, mit Natriumamalgam sogar noch rascher.

Da auch die Phenyl-brenztraubensäure jetzt bei Schuchardt käuflich ist und auch dort die Reactionen entsprechend günstig verlaufen, so gilt das Gleiche für die Synthese des Phenylalanins. Wir glauben deshalb die Synthese von  $\alpha$ -Aminosäuren durch Reduction der entsprechenden Oxime überall dort als den einfachsten Weg empfehlen zu können, wo die zugehörigen  $\alpha$ -Ketonsäuren leicht zugänglich sind.



$\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -oxycrotonsäure wurde nach den Angaben von Fittig<sup>3)</sup> mittels der Cyanhydrinsynthese aus Zimmtaldehyd dargestellt. 10 g der Säure wurden mit 100 cem 5-proc. Natronlauge nach Fittig und Petkow<sup>4)</sup> zwei Stunden am Rückflusskühler gekocht und in die alkalische Lösung Kohlensäure eingeleitet. Da Fittig aus dieser Mischung  $\frac{39}{40}$  der theoretischen Menge an  $\alpha$ -Ketonsäure isolirte, so haben wir zuletzt auf die nicht ganz einfache Reinigung der Säure verzichtet, und gleich die berechnete Menge salzsauren Hydroxylamins,

<sup>1)</sup> Rec. des trav. d. Pays-Bas 23, 169 [1904].

<sup>2)</sup> Monatsh. für Chem. 8, 102 und diese Berichte 26, 1707 [1893].

<sup>3)</sup> Ann. d. Chem. 299, 28.

<sup>4)</sup> l. c.

in Soda gelöst, zugegeben. Nach 10—12-stündigem Stehen wurde angesäuert und der Niederschlag aus Chloroform umkrystallisirt. Aus der Mutterlauge liess sich mit Ligroin der Rest des Oxims leicht ausfällen. Die reine Oximsäure krystallisirt in feinen, farblosen Nadeln, die bei 165° schmelzen, in Wasser schwer, in Alkohol, Aether und Chloroform leicht und in Ligroin nicht löslich sind. Ausbeute ca. 8 g.

0.2380 g Subst.: 15 ccm N (16°, 750 mm).

$C_{10}H_{11}O_3N$ . Ber. N 7.26. Gef. N 7.23.

5 g der Oximsäure wurden in wenig Wasser mit überschüssigem Natriumamalgam in der Kälte unter häufigem Abstumpfen des Alkalis mit Salzsäure reducirt. Nach beendeter Reaction wurde das Reductionsproduct durch annähernde Neutralisation ausgefällt, von der schwach alkalischen Mutterlauge abfiltrirt und aus viel heissem Wasser umkrystallisirt, eventuell unter Zusatz von Ammoniak. Aus reinem Wasser krystallisirt die  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -amino-buttersäure in farblosen, feinen Blättchen oder Nadeln, die schnell erhitzt bei 293—295° unter Zersetzung schmelzen.

0.2485 g Subst.: 0.6122 g  $CO_2$ , 0.1626 g  $H_2O$ . 0.1798 g Subst.: 12.6 ccm N (17°, 734 mm).

$C_{10}H_{13}O_2N$ . Ber. C 66.98, H 7.31, N 7.84.

Gef. » 67.19, » 7.32, » 7.82.

Die Substanz enthält kein Krystallwasser, ist geschmacklos, löst sich schwer in kaltem, besser in heissem Wasser, kaum in Alkohol und garnicht in den anderen organischen Lösungsmitteln. Auffällig erscheint, dass die wässrige Lösung auch in der Wärme weder Kupfercarbonat noch Kupferoxyd in nennenswerthen Mengen löst.

Die Gesamtmenge des Reductionsproductes ist aus der salzhaltigen Lösung nur schwer zu isoliren. Wir haben deshalb, um bessere Ausbeuten zu bekommen, die Reduction durch zweitägige Behandlung mit Aluminiumamalgam in wasserhaltigem Aether durchgeführt. Die Methode verläuft quantitativ und hat ausserdem den Vorzug, dass nach Abguss des Aethers, der höchstens unangegriffenes Oxim enthalten kann, beim Auskochen des Gesamtstückstandes mit ammoniakhaltigem Wasser nur die gesuchte Aminosäure in Lösung geht.

Phenyl-alanin,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ .

Wir haben uns zugleich überzeugt, dass die elegante Reduction mit Aluminiumamalgam auch bei der Synthese des Phenylalanins gelingt. Phenyl-brenztraubensäure wurde nach Erlenmeyer jr. aus Benzylcyanid und Oxalester dargestellt, das Oxim aus Aether und Ligroin leicht in farblosen Nadeln gewonnen und 2 Tage mit Aluminiumamalgam behandelt. Beim Auskochen des Rückstandes mit

ammoniakhaltigem Wasser krystallisirte beim Eindampfen reines Phenyl-alanin. Aus der Mutterlauge fällt Alkohol den Rest farblos aus.

Oxydation der  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -ketobuttersäure,  
 $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{COOH}$ .

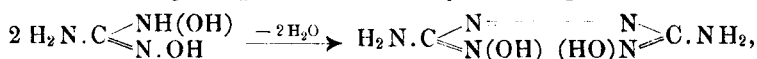
$\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -ketobuttersäure wurde mit wenig mehr als der berechneten Menge Wasserstoffsuperoxyd in 50-proc. Essigsäure bei Zimmertemperatur einen Tag stehen gelassen. Dabei liess sich die Entwicklung von Kohlensäure beobachten. Die Flüssigkeit wurde ausgeäthert, der Aether wiederholt mit Wasser gewaschen und verdunstet. Es hinterblieb eine Säure, die, aus Wasser umkrystallisirt, alle Eigenschaften der  $\beta$ -Phenyl-propionsäure aufwies. Schmp. 48.5°. Eine Mischung mit reiner Kahlbaum'scher Phenylpropionsäure änderte selbst bei wiederholtem Schmelzen den Schmelzpunkt nicht, während eine Mischung mit dem Ausgangsmaterial schon bei 30° schmolz und unter der Wasserleitung nicht wieder erstarrte.

226. Heinrich Wieland und Hugo Bauer: Ueber Benznitrosolsäure.

[Mittheil. aus d. chem. Laboratorium d. Akademie d. Wissensch. zu München.]

(Eingegangen am 26. März 1906.)

Die eigenthümliche Reaction des Dioxy-guanidins, mit Alkalien unter Wasserabspaltung in einen Azokörper überzugehen <sup>1)</sup>,



gab die Veranlassung, nach anderen Hydroxylaminverbindungen zu suchen, die der gleichen Umsetzung zugänglich sein konnten. Dazu geeignet schien das ähnlich constituirte, von Ley <sup>2)</sup> entdeckte Benzoxamidoxim,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{OH} \\ \text{N} \cdot \text{OH} \end{smallmatrix}$ , das in der That die in der angeführten Arbeit beschriebene Reaction ebenfalls in glatter Weise eingeht. Auch hier wird beim Zusammentreffen mit Alkalien sofort unter Wasserabspaltung aus 2 Molekülen ein unbeständiger Azokörper,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{N} \cdots \cdots \text{N} \\ \text{N} \cdot \text{OH} \cdots \cdots \text{HO} \cdot \text{N} \end{smallmatrix} = \text{C} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , gebildet, der aber, im Gegensatz

<sup>1)</sup> H. Wieland, diese Berichte 38, 1445 [1905].

<sup>2)</sup> Diese Berichte 31, 2126 [1898].