

Die alkalisch-wäßrige Mutterlauge gab beim Ansäuern einen klebrigen, halbfesten Niederschlag, der zur Entfernung unveränderten Benzolsulfamids einigemal mit Wasser ausgekocht wurde. Das hinterbliebene Öl siedete unter 10mm Druck scharf bei 197—199°. Nach langem Stehen begann es zu krystallisieren. Diese Krystalle schmolzen bei 36°, während nach Solonina¹⁾ das Benzolsulfonyl-allyl-amin bei 39—40° schmilzt.

0.2202 g Subst.: 11.0 ccm n_{10}° -Säure (Kjeldahl).

$C_9H_{11}O_2NS$ (197.21). Ber. N 7.10. Gef. N 7.00.

Anhangsweise sei noch bemerkt, daß Sulfonsäure-ester auch zur Darstellung von Nitrilen gebraucht werden können, da sie mit Cyanalkalien ebenso leicht reagieren wie die Alkylsulfate. Die Ausführung der Reaktion geschieht analog wie dies Walden²⁾ für die Darstellung von Acetonitril mittels Dimethylsulfats vorgeschrieben hat. Auch hier ist die Reaktion äußerst heftig; die Ausbeuten sind jedoch meist befriedigend.

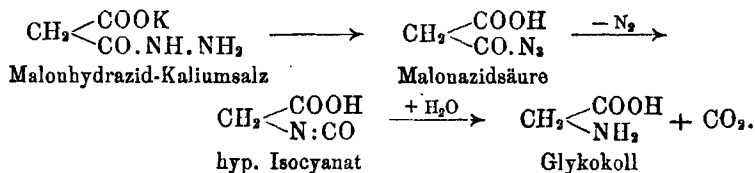
182. Theodor Curtius und Wilhelm Sieber: Umwandlung von alkylierten Malonsäuren in α -Amino-säuren.

(II. Mitteilung: Synthese des β -Phenyl- α -alanins und der α -Amino-*n*-buttersäure)

[Mitteilung aus d. Chem. Institut d. Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 28. März 1922.)

In unserer ersten Mitteilung³⁾ haben wir die Bildung des Glykokolls aus dem Kaliumsalz der Malonhydrazidsäure und des α -Alanins aus dem Kaliumsalz der Methyl-malonhydrazidsäure beschrieben, und zwar konnten die beiden Amino-säuren resp. deren Ester-Chlorhydrate in guter Ausbeute, gewissermaßen in einer einzigen Operation, erhalten werden, indem die betreffende Azidsäure über das hypothetische Isocyanat spontan unter Abgabe von Stickstoff und Kohlensäure unter Bildung der Aminosäure zerfällt; z. B.:



¹⁾ C. 1899, II 868. ²⁾ B. 40, 3215 [1907].

³⁾ Th. Curtius und W. Sieber, B. 54, 1430 [1921].

Da bei der Entstehung des α -Alanins aus Methyl-malonazidsäure nach dieser einfachen Methode die Ausbeute an Amino-säure, gegenüber der des Glykokolls aus der Malonazidsäure, noch gesteigert erschien, glaubten wir, daß mit der Vergrößerung des in die Malonsäure eintretenden Radikals die Ausbeuten nur günstiger beeinflusst werden könnten.

Zunächst war es uns gelungen, die Methoden von M. Freund¹⁾ und F. Marguery²⁾ zur Gewinnung von Ester-Kaliumsalzen der alkylierten Malonsäuren, welche bis dahin auf die Methyl-, Äthyl- und Benzyl-malonsäuren beschränkt war, derart zu vervollständigen und zu vervollkommen, daß wir nun ein Verfahren haben, um einerseits die Ester Kaliumsalze beliebig alkylsubstituierter Malonsäuren darzustellen, dieselben aber auch in vollkommener Reinheit zu gewinnen, ohne die gleichzeitige Bildung von Dikaliumsalzen der betreffenden Malonsäuren. Wir haben nunmehr auch die Ester-Kaliumsalze der *n*-Propyl-, *i*-Propyl-, *i*-Butyl- und *i*-Amyl-malonsäuren³⁾ in reinem Zustande darstellen können. Ferner ist es uns gelungen, ein Verfahren auszuarbeiten, nach dem aus diesen Ester-Kaliumsalzen die Hydrazid-Kaliumsalze in absoluter Reinheit und berechneter Ausbeute zu gewinnen sind.

Verkochen der Malonazidsäuren in einem indifferenten Medium.

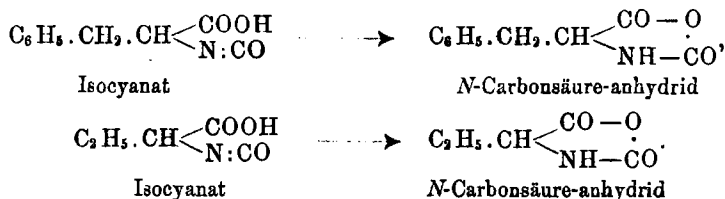
Als wir das zur Darstellung des Glykokolls und α -Alanins früher beschriebene Verfahren auf die Hydrazid-Kaliumsalze der Benzyl-malonsäure und der Äthyl-malonsäure anwandten, zeigte sich Folgendes: Die erhaltene Benzyl-malonazidsäure bildete ein in Wasser ganz unlösliches Öl und wurde infolgedessen beim Stehenlassen in salzsaurer Lösung überhaupt nicht unter Entwicklung von Stickstoff und Kohlensäure angegriffen. Selbst in der Wärme wurde diese Azidsäure kaum angegriffen, dabei ist aber stets Explosionsgefahr vorhanden, wie bei allen in Wasser unlöslichen Aziden. Bei der von uns dargestellten Äthyl-malonazidsäure, welche nicht die Unlöslichkeit der Benzyl-malonazidsäure besaß, zeigte sich dagegen, daß sie nicht, wie bei der Methyl-malonazidsäure beschrieben, sehr glatt unter Stickstoff- und Kohlensäure-Entwicklung die Amino-säure liefert, sondern daß sie durch die Einwirkung der wäßrigen Salzsäure in viel zu beträcht-

¹⁾ M. Freund, B. 17, 780 [1884]. ²⁾ F. Marguery, Bl. [2] 33, 541.

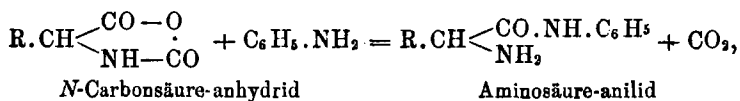
³⁾ Zuerst beschrieben in der Dissertat. von W. Sieber, »Über *i*-Amylessigsäure-azid und alkylierte Malonazidsäuren (Umwandlung der letzteren in α -Amino-säuren)«. Maschinenschriftlich hinterlegt Universitäts-Bibliothek, Juni 1921.

licher Menge zu Äthyl-malonsäure und Stickstoffwasserstoff verseift wird.

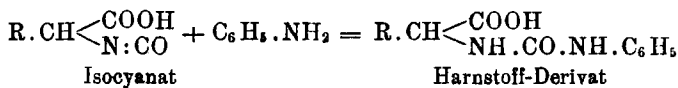
Wir gingen daher dazu über, die bei der Diazotierung der Hydrazid-Kaliumsalze der Benzyl- und Äthyl-malonsäuren entstehenden Azidsäuren zunächst mit einem indifferenten Medium (Äther oder Chloroform) auszuschütteln. Die Auszüge der Azidsäuren wurden nunmehr verkocht, um die Isocyanate neben Stickstoff in der bekannten Weise zu gewinnen. Die Temperatur des siedenden Äthers genügte dazu in den meisten Fällen. Nach dem Abdampfen zeigte sich, daß nicht die Isocyanate sich gebildet hatten, sondern die damit isomeren *N*-Carbonsäure-anhydride (»Isatosäure-anhydride«), eine Körperklasse, welche H. Leuchs¹⁾ aus den Amino-säuren selbst dargestellt hat:



Ob ein Isocyanat oder ein *N*-Carbonsäure-anhydrid vorliegt, läßt sich, wie zuerst Th. Curtius und A. Semper beobachtet haben, in allen Fällen dadurch erkennen, daß die *N*-Carbonsäure-anhydride mit Anilin übergossen in der Kälte sofort Kohlensäure entwickeln und entweder die Anilide der betreffenden Amino-säuren:



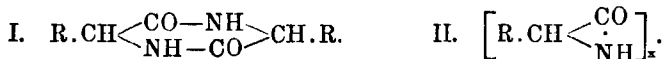
oder unter Kohlensäure-Abspaltung die schwerlöslichen polymeren Anhydride geben, während die Isocyanate ohne Kohlensäure-Abspaltung Anilin zu einem Harnstoff-Derivat addieren:



Natürlich kann man aus beiden Anilin-Derivaten durch Hydrolyse mit Salzsäure die betreffenden α -Amino-säuren, aber unvorteilhaft mit Anilinsalz vermischt, gewinnen.

¹⁾ H. Leuchs, B. 39, 858 [1906]; 41, 1721 [1908]; siehe auch Th. Curtius und A. Semper, B. 46, 1162 [1913], sowie Th. Curtius und W. Sieber, B. 54, 1432 [1921].

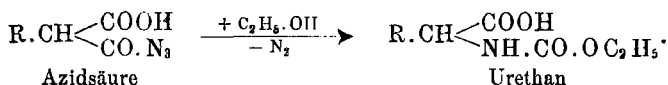
Durch Eindampfen der *N*-Carbonsäure-anhydride mit Salzsäure bilden sich unter Kohlensäure-Abspaltung die Chlorhydrate der betreffenden α -Amino-säuren. Neben den *N*-Carbonsäure-anhydriden entstehen aus den Malonazidsäuren stets auch Anhydride der Amino-säuren und zwar seltener das einfache Doppelanhydrid — das Diketo-piperazin (I), sondern hochmolekulare Anhydride (II), welche H. Leuchs ebenfalls schon beobachtet hat.



Für die praktische Gewinnung der α -Amino-säuren ist die Bildung dieser schwer löslichen Körper ebenso willkommen wie die der *N*-Carbonsäure-anhydride. Denn bei der Einwirkung von Salzsäure im Rohr entstehen die Chlorhydrate der einfachen Amino-säuren in berechneter Menge. Falls man die Zersetzung der Azidsäure in einem höher siedenden Medium vornehmen muß, um die Abspaltung des Stickstoffs zu erzielen, kann es vorkommen, daß beim Konzentrieren der Flüssigkeit, nachdem die beschriebenen Anhydride entfernt sind, eine bedeutende Menge einer zähen, gelb gefärbten Masse übrig bleibt. Auch dadurch wird die Gesamtausbeute an α -Amino-säure nicht beeinträchtigt, denn auch diese Masse geht im Rohr mit Salzsäure vollständig in das reine Chlorhydrat der betreffenden Amino-säure über.

Verkochen der Malonazidsäuren mit Alkohol.

Beim Verkochen der Azid-säuren mit indifferenten Medien treten zuweilen ganz rätselhafte Explosionen ein, namentlich in der ätherischen Lösung, und zwar nachdem bereits ein Teil des Stickstoffs aufgefangen worden ist, während der Äther langsam abdestilliert und durch Eiskühlung festgehalten worden ist, damit die Ätherdämpfe nicht in das Stickstoffvolumen hineingelangen. Die Explosionen können auftreten, auch wenn die Azid-säure noch stark mit Äther verdünnt ist und die Ausscheidung von festen Substanzen noch nicht eingetreten ist. Beim Eindunsten der Chloroform Lösung der zersetzten Azidsäuren im Vakuum trat manchmal ganz plötzlich ungeheuer heftige Gasentwicklung auf, die zwar nicht zur Explosion des Exsiccators führte, aber das Vakuum vollständig erfüllte, während die Flüssigkeit aus der Schale herausgeschleudert wurde. Wir haben deshalb die alte Methode angewandt, die getrockneten, ätherischen Azidsäure-Lösungen mit ganz absol. Alkohol zu versetzen und den Äther langsam abzudestillieren, um durch die Einwirkung des Alkohols auf die Azidsäure diese unter Stickstoff-Entwicklung in das zugehörige Urethan überzuführen:



Nach Abdestillieren des überschüssigen Alkohols im Vakuum erscheinen diese Urethane als Öle, denen meistens etwas feste Substanz, hochmolekulares Anhydrid (II.) oder seltener das dimolekulare, ein Diketopiperazin-Derivat (I.) beigemengt ist. Für die Gewinnung der α -Amino-säure ist dies völlig gleichgültig. Der gesamte, ölige und feste Rückstand gibt im Rohr mit Salzsäure wieder reines Chlorhydrat der α -Amino-säure. Natürlich enthalten die Röhren von der Zersetzung des Urethans Kohlensäure-Druck, während bei der Aufspaltung der beschriebenen Anhydride niemals Kohlensäure nachgewiesen werden konnte.

Wir müssen erwähnen, daß diese Urethan-Bildung, die im Laufe der Zeit bei vielen Hunderten von Azidkörpern durchgeführt worden ist, ohne daß gewaltsame Zersetzungserscheinungen beobachtet werden konnten, in einem Falle von plötzlicher, heftiger Gasentwicklung (ohne eigentliche Explosion) begleitet war, als Methyl-malonazidsäure in ätherisch-methyl-alkoholischer Lösung verkocht wurde.

Die Ausbeuten sind bei dieser Methode selbstverständlich wieder recht gute. Verseifung unter Bildung von Stickstoffwasserstoff kann in sehr geringem Maße beim Verkochen der Malonazidsäuren in indifferenten Mitteln beobachtet werden. Die Bildung von Stickstoffammonium, welche bei der Ausscheidung von Stickstoffwasserstoff bei höherer Temperatur erfahrungsmäßig in den Kühlern auftritt, aber niemals zu freiwilligen Explosionen geführt hat, haben wir nicht bemerken können. Bedingung für die Durchführung dieser Aminosäure-Synthesen ist die Anwendung von reinsten Ausgangsmaterialien und Reagenzien.

Beschreibung der Versuche.

I. β -Phenyl- α -alanin.

Ester-Kaliumsalz der Benzyl-malonsäure¹⁾²⁾.

46 g reinstes Kali (ber. 44.84 g) werden in 800 ccm absol. Alkohol gelöst, die Lauge von wenig ungelöst gebliebenem Kaliumcarbonat abfiltriert und mit einer Lösung von 200 g, nach der Angabe von H. Leuchs³⁾ dargestelltem Benzyl-malonsäure-diäthylester in 100 ccm absol. Alkohol in der Kälte versetzt. Am nächsten

¹⁾ Dieses Verfahren muß zur Herstellung des farblosen, krystallisierten, analysenreinen Salzes genau innegehalten werden.

²⁾ F. Marguery, Bl. [3] 33, 541. ³⁾ H. Leuchs, B. 44, 1509 [1911].

Tage wird der Alkohol abdestilliert. Im Exsiccator über Schwefelsäure erstarrt der durchsichtige, ölige Rückstand bei öfterem Umrühren bald zu einem Krystallkuchen, der dann mit absol. Äther im Mörser verrieben, abgesaugt und ausgewaschen wird. Umkrystallisieren unnötig. Das krystallisierte, anisotrope Ester-Kaliumsalz ist sehr hygroskopisch, leicht löslich in Alkohol und unlöslich in Äther. Ausbeute 176 g = 84.6% der Theorie.

0.5184 g Sbst.: 0.1350 g K_2CO_3 .

$C_{12}H_{13}O_4K$ (260.26). Ber. K_2CO_3 26.55. Gef. K_2CO_3 26.04.

Hydrazid-Kaliumsalz der Benzyl-malonsäure,
 $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(CO \cdot NH \cdot NH_2) \cdot COOK^1$.

100 g Ester-Kaliumsalz der Benzyl-malonsäure werden mit 20 g wasserfreiem Hydrazin (ber. 12.32 g) und 75 ccm ganz absol. Alkohol im Schliffkolben auf dem Wasserbade erwärmt. Es tritt zuerst Lösung ein, dann beginnt das Hydrazid-Kaliumsalz sich krystallinisch abzuscheiden. Man erwärmt ca. $1\frac{1}{2}$ Stdn., läßt den Krystallbrei in einer Schale im Vakuum über Schwefelsäure fest werden, verreibt ihn mit wenig absol. Alkohol im Mörser, saugt ab und wäscht mit absol. Äther aus. Nach 1-tägigem Stehen über Schwefelsäure ist das Salz hydrazinfrei. Ausbeute 93.2 g = 98.5% der Theorie. Das Hydrazid-Kaliumsalz der Benzyl-malonsäure bildet anisotrope, schiefe Täfelchen mit schiefer Auslöschung zu den Begrenzungselementen, ist hygroskopisch, sehr leicht löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther. Umkrystallisieren unnötig. Die wäßrige Lösung reagiert schwach alkalisch.

0.3532 g Sbst.: 0.0952 g K_2CO_3 .

$C_{10}H_{11}O_3N_2K$ (246.26). Ber. K_2CO_3 28.06. Gef. K_2CO_3 26.95.

Benzyl-malonhydrazidsäure,
 $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(CO \cdot NH \cdot NH_2) \cdot COOH$.

10 g Benzyl-malonhydrazid-Kaliumsalz werden in 50 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Äther gesättigt, gekühlt und mit 8 g konz. Salzsäure in 25 ccm Wasser versetzt. Die Hydrazidsäure fällt als weißes, krystallines Pulver sofort aus. Ausbeute 6.2 g = 73.4% der Theorie. Schwer löslich in kaltem Wasser, löslich in warmem, unlöslich in Äther. Aus heißem Alkohol werden sehr kleine, schmale, schwach-anisotrope Prismen erhalten. Schmp. 163° .

0.1984 g Sbst.: 0.4222 g CO_2 , 0.1022 g H_2O . — 3.608 mg Sbst.: 0.434 ccm N (19° , 760.2 mm).

¹⁾ vergl. Anm. ¹⁾ zu S. 1547.

$C_{10}H_{12}O_3N_2$ (208.17). Ber. C 57.67, H 5.81, N 13.46.
Gef. » 58.04, » 5.76, » 13.58.

Benzal-benzyl-malonhydrazidsäure,
 $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(CO \cdot NH \cdot N : CH \cdot C_6H_5) \cdot COOH$.

4.7 g Benzyl-malonhydrazid-Kaliumsalz, in 50 ccm Wasser gelöst, werden mit 1.9 g Benzaldehyd (ber. 2.02 g!) versetzt, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und geschüttelt. Die Benzalverbindung scheidet sich weiß, flockig aus. Nach Absaugen und Schütteln des Filtrats mit einigen Tropfen Benzaldehyd bekommt man weitere geringe Mengen der Benzalverbindung. Die vereinigten Niederschläge werden getrocknet und zur Entfernung von geringen Mengen Benzalazin mit wenig absol. Äther verrieben, abgesaugt und gewaschen. Ausbeute 3.6 g = 63.7% der Theorie. Unlöslich in Äther, wenig löslich in Wasser, sehr leicht löslich in Alkohol. Aus verd. Alkohol krystallisiert die Benzal-benzyl-malonhydrazidsäure in rechtwinklig begrenzten, anisotropen Täfelchen mit schiefer Auslöschung zu den Begrenzungselementen. Schmp. 152° unter Gasentwicklung. Die wäßrige Lösung reagiert schwach sauer.

Die freie Benzyl-malonhydrazidsäure liefert wie ihr Kaliumsalz beim Schütteln mit Benzaldehyd, aber in verdünnt-alkoholischer Lösung dieselbe Benzal-benzyl-malonhydrazidsäure vom Schmp. 152°.

0.2086 g Sbst.: 0.5274 g CO_2 , 0.1021 g H_2O . — 3.555 mg Sbst.: 0.292 ccm N (17°, 750.5 mm).

$C_{17}H_{16}O_3N_2$ (296.24). Ber. C 68.89, H 5.44, N 9.46.
Gef. » 68.95, » 5.47, » 9.56.

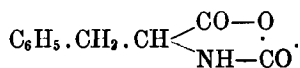
Benzyl-malonazidsäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(CO \cdot N_3) \cdot COOH$.

10 g Benzyl-malonhydrazid-Kaliumsalz werden in 200 ccm Wasser gelöst, mit 2.8 g Natriumnitrit (1 Mol) in 25 ccm Wasser versetzt und, ohne zu kühlen, langsam eine Lösung von 8 g 37proz. Salzsäure (2 Mol) in 25 ccm Wasser unter Umschwenken zugegeben. Arbeitet man in der Kälte, so scheiden sich wechselnde Mengen nicht angegriffener Benzyl-malonhydrazidsäure aus. Die Benzyl-malonazidsäure fällt in weißen Wolken und bildet dann Öltröpfen. Keine Stickstoffwasserstoff-Entwicklung! Die Azidsäure ist ein schweres, gelbliches Öl, das auch beim Kühlen nicht fest wird; sie zeigt stark saure Reaktion, ist unlöslich in Wasser, sehr leicht löslich in Äther, Alkohol und Chloroform. Wegen ihrer Unlöslichkeit in Wasser ist sie gegen letzteres ungemein beständig. Bei längerem Schütteln mit 45° warmem Wasser konnte nur ganz schwache Gasentwicklung beobachtet werden, die sogar bei weiterem Erwärmen auf dem Wasserbade kaum stärker wurde.

Da längeres Erhitzen eines öligen Azids mit Wasser gefährlich ist, wurde die diazotierte Emulsion nicht unmittelbar auf die Aminosäure verarbeitet, wie bei der Darstellung von Glykokoll und α -Alanin¹⁾, sondern von vornherein mit 200 ccm Äther überschichtet und nach Beendigung der Diazotierung zweimal ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Auszüge werden mit wenig kaltem Wasser gewaschen und mit entwässertem Natriumsulfat über Nacht getrocknet. Während des Trocknens findet hier keine Gasentwicklung statt. Die wäßrige Schicht, auf dem Wasserbade eingedampft, ergab die berechnete Menge Chlorkalium und Chlornatrium.

Ebenso wie das Hydrazid-Kaliumsalz läßt sich auch die freie Benzyl-malonhydrazidsäure in wäßriger Lösung diazotieren.

Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrid²⁾,



Trockne, ätherische Azidsäure-Lösung aus 10 g Benzyl-malonhydrazid-Kaliumsalz wurde, mit dem Verdrängungsapparat verbunden, zu ganz schwachem Sieden auf dem Wasserbade erwärmt. Der langsam abdestillierende Äther wird unter Eiskühlung gut festgehalten, damit die Ätherdämpfe nicht in das Eudiometerrohr zu anderen Gasen gelangen. Hier fand keine Stickstoff- oder Kohlensäure-Entwicklung statt. Nach ca. 4 Stdn. war der Äther wegdestilliert und nunmehr schäumte der gelbe, ölige, durchsichtige Rückstand auf und erstarrte zu einem weißen, von wenig gelbem Öl durchsetzten Krystallkuchen. Derselbe wurde abgesaugt und mit wenig absol. Äther ausgewaschen. Ausbeute 3.40 g = 43.8 % der Theorie. Umkrystallisieren unnötig. Schmp. 127–128° unter Gasentwicklung. Dieser Körper bildet große, anisotrope Tafeln, an beiden Enden symmetrisch zugespitzt mit Auslöschung nach der Längsrichtung. Er erwies sich als das, von H. Leuchs³⁾ beschriebene Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrid. In der Kälte wird Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrid von Wasser kaum angegriffen, beim Erwärmen entwickelt sich Kohlendioxyd, und es fällt das unlösliche Phenyl-alanin-anhydrid aus. Beim Eindampfen des Filtrats mit Salzsäure erhält man geringe Mengen von Phenyl-alanin-Chlorhydrat. Es wird also das Carbonsäure-anhydrid zum Teil von Wasser zur Aminosäure aufgespalten.

0.2653 g Sbst.: 0.6131 g CO₂, 0.1088 g H₂O. — 3.197 mg Sbst.: 0.210 ccm N (16.5°, 750.5 mm).

¹⁾ Th. Curtius und W. Sieber, B. 54, 1435 [1921].

²⁾ siehe S. 1545. ³⁾ H. Leuchs und W. Geiger, B. 41, 1724 [1908].

$C_{10}H_9O_3N$ (191.13). Ber. C 62.81, H 4.74, N 7.38.
Gef. • 62.98, > 4.58, > 7.48.

Das vom Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrid abgepreßte gelbe Öl (2.5 g) riecht stechend, Isocyanat-ähnlich, bläht sich im Vakuum stark auf, wird zähe, erstarrt aber auch nach wochenlangem Stehen nicht. Das Öl wurde mit absol. Alkohol 1 Stde. gekocht, wobei ein bei 276° schmelzender Körper ausfiel. Bei längerem Stehen der alkoholischen Lösung schieden sich weitere Mengen dieses Körpers aus, welcher sich als etwas verunreinigtes 3.6-Dibenzyl-2.5-diketo-piperazin (Näheres siehe S. 1546) erwies und, mit konz. Salzsäure in der Bombe gespalten, das Chlorhydrat des Phenyl-alanins lieferte.

Bei einem besonderen Versuch wurde der Äther aus der trocknen Azidsäure-Lösung im Vakuum verjagt. Ehe noch der ganze Äther weggedampft war, schieden sich wenige Krystalle des Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrides aus. Nach vollständigem Abdunsten des Äthers schäumte der Rückstand stark auf, wurde zähe und löste sich in konz. Salzsäure unter CO_2 -Entwicklung (also *N*-Carbonsäure-anhydrid) leicht auf. Dementsprechend schieden sich nach Einengen der Lösung auf dem Wasserbade reichliche Mengen von reinem, salzsaurem Phenyl-alanin aus.

Phenyl-alanin-Chlorhydrat aus Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrid.

5 g Anhydrid werden in 25 ccm konz. reiner Salzsäure leicht unter CO_2 -Entwicklung gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingengt. Beim Abkühlen scheidet sich ein dicker Krystallbrei von reinem Chlorhydrat des Phenyl-alanins aus, der, abgesaugt, mit wenig eiskalter, konz. Salzsäure ausgewaschen und im Vakuum über Kali getrocknet wird. Das Chlorhydrat bildet flache, plattenförmige, anisotrope, regelmäßig zugespitzte Prismen mit schiefer Auslöschung. Schmp. 234—235°. Ausbeute quantitativ 5.2 g.

0.5958 g Sbst.: 0.4212 g AgCl.

$C_9H_{13}O_2NCl$ (201.61). Ber. Cl 17.59. Gef. Cl 17.49.

Kocht man das Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrid mit methylalkoholischer Salzsäure am Rückfluß, dampft die Lösung auf dem Wasserbade ein, reinigt den erhaltenen krystallinen Rückstand durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol mit etwas Tierkohle, so erhält man das von Th. Curtius und E. Müller¹⁾ beschriebene Chlorhydrat des Phenyl-alanin-methyl-esters in quantitativer Ausbeute.

0.4040 g Sbst.: 0.2700 g AgCl.

$C_{10}H_{14}O_2NCl$ (215.68). Ber. Cl 16.45. Gef. Cl 16.53.

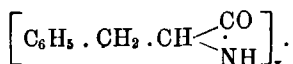
Der salzsaure Ester gab mit Nitrit die charakteristische Diazo-Reaktion²⁾.

¹⁾ Th. Curtius und E. Müller, B. 37, 1267 [1904]. ²⁾ ebenda, S. 1267.

Verkochen der Benzyl-malonazidsäure mit Chloroform.

10 g Benzyl-malonhydrazid-Kaliumsalz wurden diazotiert und die Azidsäure zweimal mit alkohol-freiem Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verkochen wurde das Chloroform abdestilliert, aber kein kristallinisches Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrid, sondern eine gallert-ähnliche Masse erhalten, aus welcher beim Erwärmen mit Alkohol 3.5 g eines weißlichen Niederschlages vom unscharfen Schmp. 220—225° ausfielen. Beim Versetzen des eingeeengten alkoholischen Filtrats mit Wasser schieden sich 1.0 g eines weißen, bei 80° stark sinternden, ebenfalls hochschmelzenden Körpers ab. Die beiden, nicht weiter gereinigten Substanzen lieferten nach 8-stündigem Erhitzen in der Bombe mit 40 ccm konz. Salzsäure auf 125° 4.85 g reines Phenyl-alanin-Chlorhydrat vom Schmp. 235°.

Hochmolekulares Phenyl-alanin-anhydrid,



Beim Erwärmen des Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrids mit absol. Alkohol scheidet sich flockig, unter CO₂-Entwicklung, wie schon H. Leuchs¹⁾ gefunden hat, das hochschmelzende Anhydrid des Phenyl-alanins aus.

Die Kohlenstoff-Wasserstoff-Bestimmung ergab, wie die von H. Leuchs, immer rund 1% Kohlenstoff zu wenig.

0.1214 g Sbst.: 0.8221 g CO₂, 0.0666 g H₂O. — 2.615 mg Sbst.: 0.220 ccm N (18.5°, 747 mm).

C₉H₉ON (147.127). Ber. C 73.43, H 6.16, N 9.52.

Gef. » 72.36, » 6.13, » 9.53.

Die Konstitution dieses Anhydrids ist noch nicht aufgeklärt. Es entstand auch in wechselnden, geringen Mengen neben dem Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrid beim Verkochen der ätherischen Benzyl-malonazidsäure-Lösung, weil Feuchtigkeit nie vollständig ausgeschlossen werden kann und das Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrid unter diesen Umständen unter CO₂-Abspaltung in das Phenyl-alanin-anhydrid übergehen kann.

Darstellung von Phenyl-alanin-Chlorhydrat aus dem hochmolekularen Anhydrid.

Wir versuchten zunächst das erhaltene Phenyl-alanin-anhydrid durch mehrstündiges Kochen mit konz. Salzsäure oder auch mit methylalkoholischer Salzsäure am Rückfluß aufzuspalten. Die Substanz wurde jedoch kaum angegriffen. Deswegen wurden 6.6 g Phe-

¹⁾ H. Leuchs, B. 41, 1724 [1908].

nyl-alanin-anhydrid mit 50 ccm konz. Salzsäure in der Bombe 8 Stdn. auf 130° erhitzt. Beim Öffnen der Bombe kein Druck! Der zu einem kaum gefärbten Krystallkuchen erstarrte Inhalt wurde in heißem Wasser gelöst, von wenig humusartigen Flocken abfiltriert, mit etwas Tierkohle gekocht, die klare Lösung eingeeengt und die abgeschiedenen, weißen Krystalle des reinen Phenyl-alanin-Chlorhydrats abgesaugt. Ausbeute 7.5 g = 82.8 % der Theorie. Schmp. 232—233°.

0.9616 g Sbst.: 0.6836 g AgCl.

Ber. Cl 17.59. Gef. Cl 17.58.

Anilid des Phenyl-alanins, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$.

1 g Phenyl-alanin-*N*-carbonsäure-anhydrid (1 Mol) wurden mit 0.96 g (2 Mol) Anilin in der Kälte verrieben¹⁾. Unter lebhafter Kohlensäure-Entwicklung wird das Gemisch zähe und verflüssigt sich leicht beim Erwärmen auf dem Wasserbade. Nach kurzem Digerieren wird das überschüssige Anilin mit Wasser weggekocht, der Rückstand durch Zugabe von heißem Alkohol in Lösung gebracht, filtriert und abgekühlt. Man erhält 0.7 g des bisher noch unbekannten Phenyl-alanin-anilids in sehr kleinen, dünnen, schwach anisotropen Prismen vom Schmp. 160—161°.

1.963 mg Sbst.: 0.220 ccm N (20.5°, 745 mm).

$C_{15}H_{16}ON_2$ (240.23). Ber. N 11.67. Gef. N 11.60.

Einwirkung von Alkohol auf Benzyl-malonazidsäure.

Die trockne, ätherische Benzyl-malonazidsäure-Lösung aus 10 g Hydrazid-Kaliumsalz wurde mit 200 ccm ganz wasserfreiem Äthylalkohol verkocht, während der Äther langsam abdestillierte. Beim Abkühlen scheidet sich das bei 290—291° schmelzende 3.6-Dibenzyl-2.5-diketo-piperazin²⁾ aus. Dasselbe bildet lange, dünne anisotrope Prismen mit schiefer Auslöschung nach der Längsrichtung. Erhalten bei allen Versuchen immer 0.3 g. Nach Abdestillieren des alkoholischen Filtrats im Vakuum hinterbleiben 7.2 g unreines Urethan (*N*-Carbäthoxyl-phenyl-alanin) in Gestalt eines gelben Öles. Aus diesem scheidet sich bei längerem Stehen noch etwas Dibenzyl-diketo-piperazin aus. Beim Destillieren des Öls auch im Vakuum bei 10 mm tritt Zersetzung ein. Dieses Urethan läßt sich also nicht weiter reinigen. Die Aufspaltung mit Salzsäure wurde bei der Methylverbindung durchgeführt.

Die trockne, ätherische Azidsäure-Lösung aus 10 g Hydrazid-Kaliumsalz wurde mit 200 ccm ganz absolutem Methylalkohol ver-

¹⁾ Th. Curtius und A. Semper, B. 46, 1170 [1913].

²⁾ E. Fischer, B. 34, 451 [1901]; Th. Curtius und E. Müller, B. 37, 1267 [1904].

kocht. Weiter wurde verfahren wie im vorigen Versuch. Es wurden 0.3 g Dibenzyl-diketo-piperazin erhalten und 6.5 g des gelbbraunen, sirupösen Urethans (*N*-Carbmethoxyl-phenyl-alanin), welches H. Leuchs¹⁾ aus Phenyl-alanin und Chlor-kohlensäure-methylester dargestellt hat. Das weiter nicht gereinigte Urethan wurde mit 20 ccm konz. Salzsäure in der Bombe 12 Stdn. auf 120° erhitzt. Beim Öffnen der Bombe sehr starker Druck. Der zu einem Krystallkuchen erstarrte Inhalt wurde wie bei der Spaltung des Phenyl-alanin-anhydrids beschrieben behandelt. Ausbeute an Phenyl-alanin-Chlorhydrat 4.7 g = 57.4 % der Theorie, berechnet auf das Benzyl-malonhydrazid-Kaliumsalz.

II. α -Amino-*n*-buttersäure.

Ester-Kaliumsalz der Äthyl-malonsäure²⁾).

Eine Lösung von 30 g reinstem Kali in 600 ccm absol. Alkohol (ber. 29.84 g) wird mit einer Lösung von 100 g Äthyl-malonsäure-diäthylester in 100 ccm absol. Alkohol in der Kälte versetzt. Weiter wird genau wie bei der Darstellung des Benzyl-malonester-Kaliumsalzes verfahren. Löslichkeitsverhältnisse und Eigenschaften analog den vorigen. Das Salz bildet rechtwinklig begrenzte, anisotrope Täfelchen, deren Ränder sofort an der Luft abschmelzen. Ausbeute: 83 g = 79 % der Theorie.

0.2236 g Sbst.: 0.0782 g K_2CO_3 .

$C_7H_{11}O_4K$ (198.24). Ber. K_2CO_3 34.86. Gef. K_2CO_3 34.97.

Hydrazid-Kaliumsalz der Äthyl-malonsäure, $C_2H_5.CH(CO.NH.NH_2).COOK$.

10 g Äthyl-malonester-Kaliumsalz werden mit 2 g wasserfreiem Hydrazin (ber. 1.6 g) und 10 ccm ganz absolutem Alkohol im Schliffkolben auf dem Wasserbade bis zur vollständigen Lösung erwärmt. Das ölige Reaktionsgemisch schäumt im Vakuum über Schwefelsäure stark auf, wird zweckmäßig öfters umgerührt und erstarrt nach wenigen Tagen vollständig zu einer äußerst hygroskopischen, krystallinen Masse, die dann hydrazinfrei ist und nicht ausgewaschen zu werden braucht. Das Hydrazidsalz ist leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Äther. Die wäßrige Lösung reagiert alkalisch. Beim Ansäuern einer konz. wäßrigen Lösung erhält man keine Fällung der freien Äthyl-malonhydrazidsäure, wie die der Benzyl-malonhydrazidsäure. Ausbeute quantitativ.

0.2520 g Sbst.: 0.0930 g K_2CO_3 .

$C_8H_9O_3N_2K$ (184.217). Ber. K_2CO_3 37.52. Gef. K_2CO_3 36.90.

¹⁾ H. Leuchs, B. 41, 1724 [1908]. ²⁾ F. Marguery, Bl. [3] 33, 541.

Benzal-äthyl-malonhydrazidsäure,
 $C_2H_5 \cdot CH(CO \cdot NH \cdot N \cdot CH \cdot C_6H_5) \cdot COOH$.

10 g Äthyl-malonhydrazid-Kaliumsalz werden in 50 ccm Wasser gelöst, die Lösung filtriert, mit 5 g Benzaldehyd (ber. 5.5 g) versetzt, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und geschüttelt. Die Benzalverbindung scheidet sich zunächst schmierig aus, wird aber beim Kühlen bald fest; sie ist durch geringe Mengen Benzaldazin gelblich gefärbt. Weiterverarbeitung wie bei der Darstellung der Benzal-benzylmalonhydrazidsäure beschrieben.

Ausbeute 6.3 g = 49.5 % der Theorie. Die Benzal-äthyl-malonhydrazidsäure ist sehr leicht löslich in Alkohol, löslich in Wasser, unlöslich in Äther. Aus 45-proz. Alkohol krystallisiert sie in kleinen, langgestreckten, schwach-anisotropen Prismen vom Schmp. 144° unter Gasentwicklung. Die wäßrige Lösung reagiert schwach sauer.

0.2432 g Sbst.: 0.5492 g CO_2 , 0.1375 g H_2O . — 3.911 mg Sbst.: 0.412 ccm N (18° , 763.2 mm).

$C_{12}H_{14}O_3N_2$ (234.19). Ber. C 61.51, H 6.02, N 11.96.

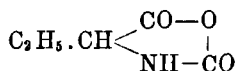
Gef. » 61.59, » 6.32, » 12.12.

Äthyl-malonazidsäure, $C_2H_5 \cdot CH(CO \cdot N_3) \cdot COOH$.

10 g Äthyl-malonhydrazid-Kaliumsalz werden in 30 ccm Wasser gelöst, die Lösung filtriert, mit 3.8 g Natriumnitrit (1 Mol.) in 20 ccm Wasser versetzt und unter guter Kühlung und Umschwenken langsam 11 g konz. (37-proz.) Salzsäure (2 Mol.) in 25 ccm Wasser zugegeben. Hier tritt schwache Stickstoffwasserstoff-Entwicklung ein. Die sich zunächst in Form einer Trübung ausscheidende Äthyl-malonazidsäure löst sich leicht in Wasser auf.

Merkwürdigerweise krystallisieren nach kurzem Stehen der diazotierten wäßrigen Lösung, ehe derselben die Azidsäure mit Äther entzogen wird, weiße, dünne Nadeln aus, die abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen wurden. Ausbeute 1.2 g. Schmp. $82-83^{\circ}$. Dieser Körper tritt also als Nebenprodukt der flüssigen Äthyl-malonazidsäure auf. Nach dem Verseifen mit verd. Alkali liefert er, angesäuert, reichliche Mengen Stickstoffwasserstoff. Die vorsichtige Verbrennung mit CuO ergab 35.7 % N. Die Bestimmung des C-H-Gehaltes wurde durch Explosion verhindert. Das beschriebene Verhalten des Körpers und sein Gehalt an Stickstoff weisen auf die Zusammensetzung einer Azidamidsäure, $C_2H_5 \cdot CH(CO \cdot N_3) \cdot CO \cdot NH_2$ (ber. 35.9 % N) hin. Die analog zusammengesetzte Substanz wurde auch beim Diazotieren der *i*-Butyl-malonhydrazidsäure erhalten. Weitere Untersuchungen dieser Verbindungen sind im Gange.

Die eigentliche Äthyl-malonazidsäure ist ein gelbliches Öl, das, auf dem Spatel erhitzt, schwach verpufft, sauer reagiert und mit Silbernitrat allmählich schon in der Kälte Stickstoffsilber liefert. Löslich in Wasser, sehr leicht löslich in Äther, Chloroform und Alkohol.

α -Amino-*n*-buttersäure-*N*-carbonsäure-anhydrid,

9.3 g Äthyl-malonhydrazid-Kaliumsalz werden in bekannter Weise mit 3.5 g Natriumnitrit und 9.8 g konz. Salzsäure diazotiert, die Azidsäure aber, ohne die Ausscheidung des vorhin beschriebenen Nebenprodukts (Azidamidsäure) abzuwarten, wie bei der Benzyl-malonazidsäure beschrieben, in Äther aufgenommen. Während des Trocknens der ätherischen Lösung wurde keine Gasentwicklung beobachtet. Die Lösung wurde in der beschriebenen Weise zum Sieden erhitzt und der Äther langsam beinahe vollständig abdestilliert. Jetzt erst entweicht allmählich der Stickstoff. Beim Abkühlen des gelben, öligen Rückstandes scheidet sich in farblosen, derben, anisotropen Platten mit muschelartigem Bruch das α -Amino-*n*-buttersäure-*N*-carbonsäure-anhydrid aus. Es wird abgesaugt und mit wenig absol. Äther ausgewaschen. Umkrystallisieren unnötig. Ausbeute 2.7 g = 41.4 % der Theorie. Schmp. 113° unter Gasentwicklung. Das ölige, gelbe Filtrat vom Carbonsäure-anhydrid entwickelt beim Aufbewahren Stickstoffwasserstoff und wird zähe. In konz. Salzsäure löst es sich leicht auf und gibt beim Eindampfen der Lösung einen krystallinen Rückstand. Durch Umkrystallisieren aus heißem Benzol wurde reine Äthyl-malonsäure vom Schmp. 111° gewonnen. Ausbeute 2.0 g.

Das Verkochen der ätherischen Azidsäure-Lösung aus 9.3 g Hydrazid-Kaliumsalz nach Zusatz von reinem Chloroform führte nach Abdestillieren des Äthers und Einengen wie beim vorigen Versuch zu einer kleineren Ausbeute an *N*-Carbonsäure-anhydrid (2.3g). Nebenher wurden auch hier entsprechende Mengen Äthyl-malonsäure gewonnen.

Mit Anilin reagiert das *N*-Carbonsäure-anhydrid der α -Amino-*n*-buttersäure, wie das w. o. beschriebene analoge Derivat des Phenylalanins, schon in der Kälte unter lebhafter CO₂-Entwicklung. Es entsteht hier aber nicht das zu erwartende Anilid der α -Amino-*n*-buttersäure, C₂H₅.CH(NH₂).CO.NH.C₆H₅, sondern das gleich zu erwähnende, amorphe, hochmolekulare, hochschmelzende Anhydrid.

Durch Wasser wird α -Amino-*n*-buttersäure-*N*-carbonsäure-anhydrid in der Kälte langsam, beim Erwärmen rascher unter Kohlensäure-Entwicklung angegriffen. Es bildet sich zum Teil das unlösliche α -Amino-*n*-buttersäure-anhydrid, zum Teil wird das *N*-Carbonsäure-anhydrid vollständig zur α -Amino-*n*-buttersäure aufgespalten, denn das Filtrat vom unlöslichen Anhydrid lieferte beim Eindampfen mit Salzsäure, ohne weitere Kohlensäure-Entwicklung, das reine Chlorhydrat der α -Amino-*n*-buttersäure.

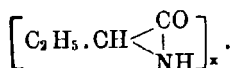
α -Amino-buttersäure-Chlorhydrat aus α -Amino-*n*-buttersäure-*N*-carbonsäure-anhydrid.

3 g Anhydrid werden in 10 ccm konz. reiner Salzsäure unter CO_2 -Entwicklung leicht gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Beim Abkühlen erstarrt der Rückstand zu einem Krystallkuchen von reinem Chlorhydrat der α -Amino-*n*-buttersäure, welches abgesaugt, mit wenig eiskalter konz. Salzsäure ausgewaschen und 2 Tage über Kali getrocknet wird. Das Salz bildet derbe, anisotrope Prismen von plattenförmigem Habitus. Schmp. 182° . Ausbeute quantitativ 3.2 g.

0.4458 g Sbst.: 0.4542 g AgCl.

$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}$ (139.57). Ber. Cl 25.41. Gef. Cl 25.21.

Hochmolekulares α -Amino-*n*-buttersäure-anhydrid,



1 g α -Amino-*n*-buttersäure-*N*-carbonsäure-anhydrid wird mit 20 ccm Alkohol erwärmt. Es tritt zunächst Lösung ein, dann fällt das α -Amino-*n*-buttersäure-anhydrid unter CO_2 -Entwicklung rein weiß, flockig, amorph aus. Nach 1-stündigem Erwärmen wird der Körper abgesaugt und mit heißem Alkohol ausgewaschen. Ausbeute quantitativ 0.64 g. Dieses Anhydrid zeigt sehr ähnliche Eigenschaften wie das des Phenyl-alanins, gibt mit alkalischer Kupferlösung die Biuretreaktion, färbt sich bei 250° braun und schmilzt über 300° .

Auch hier ergab die Kohlenstoff-Wasserstoff-Bestimmung einen um ca. 1% zu niedrigen Kohlenstoffgehalt (s. S. 1552).

0.2397 g Sbst.: 0.4839 g CO_2 , 0.1704 g H_2O . — 2.746 mg Sbst.: 0.406 ccm N (18° , 747 mm).

$\text{C}_4\text{H}_7\text{ON}$ (85.08). Ber. C 56.44, H 8.29, N 16.85.

Gef. » 55.04, » 7.95, » 16.68.

1 g α -Amino-*n*-buttersäure-anhydrid wurde mit 15 ccm konz. reiner Salzsäure in der Bombe 8 Stdn. auf 130° erhitzt. Beim Öffnen der Bombe kein Druck. Weiterverarbeitung wie bei der Aufspaltung des Phenyl-alanin-anhydrids beschrieben. Die Ausbeute an α -Amino-*n*-buttersäure-Chlorhydrat ist quantitativ 1.6 g. Schmp. 182° .

0.2372 g Sbst.: 0.2430 g AgCl.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}$ (139.57). Ber. Cl 25.41. Gef. Cl 25.34.

Urethanbildung aus Äthyl-malonazidsäure (*N*-Carbmethoxyl- α -amino-*n*-buttersäure), $\text{CH}_3\text{OOC.NH.CH}(\text{C}_2\text{H}_5).\text{COOH}$.

Die trockne, ätherische Äthyl-malonazidsäure-Lösung aus 11.7 g Hydrazid-Kaliumsalz, erhalten und zwar ohne die oben erwähnte Abscheidung der Azidamidsäure abzuwarten, wurde mit 200 ccm wasserfreiem Methylalkohol verkocht und der Äther langsam abdestilliert. Weder beim Abkühlen, noch nach längerem Stehen der alkoholischen Lösung trat hier die Abscheidung eines Diketo-piperazins ein, wie bei der Benzyl-malonazidsäure. Nach Eindunsten der Lösung im Vakuum hinterbleiben 5.15 g der gelben, öligen Carbmethoxyl- α -amino-*n*-buttersäure, welcher ganz geringe Mengen des unlöslichen Anhydrids beigemischt sind. Das auch hier nicht unzersetzt destillierbare, rohe Urethan wurde mit 25 ccm konz. Salzsäure in der Bombe 5 Stdn. auf 85—90° erhitzt. Beim Öffnen der Bombe Druck. Der hellgelbe, flüssige Inhalt wurde mit wenig Tierkohle entfärbt und auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingengt. Die Ausbeute an α -Amino-*n*-buttersäure-Chlorhydrat betrug 3 g = 33.8 % der Theorie, berechnet auf das Hydrazid-Kaliumsalz. Diesem Chlorhydrat sind geringe Mengen Chlorammonium beigemischt, welche jedenfalls der Hydrolyse der erwähnten Azidamidsäure (s. o.) ihre Entstehung verdanken. Durch Umkrystallisieren aus konz. reiner Salzsäure wurde das Chlorhydrat frei von Salmiak erhalten.

0.3124 g Sbst.: 0.3206 g AgCl.

Ber. Cl 25.41. Gef. Cl 25.40.

α -Amino-*n*-buttersäure-äthylester-Chlorhydrat,
 $\text{CH}_3.\text{CH}_2.\text{CH}(\text{NH}_2).\text{COO C}_2\text{H}_5, \text{HCl}$.

Das rohe, etwas Salmiak-haltige Chlorhydrat wurde in absol. Äthylalkohol gelöst, die Lösung mit Salzsäuregas gesättigt, 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht, abgekühlt und das ausgefallene Chlorammonium abfiltriert. Beim Stehen im Vakuum über Kali erstarrt die Lösung bald zu einem dicken Krystallbrei von reinem α -Amino-*n*-buttersäure-äthylester-Chlorhydrat. Lange, dünne Prismen mit unregelmäßig abgebrochenen Enden vom Schmp. 142°¹⁾.

0.2264 g Sbst.: 0.1952 g AgCl.

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$ (167.45). Ber. Cl 21.16. Gef. Cl 21.33.

Eine Probe des Ester-Chlorhydrats gab mit Nitrit den von Th. Curtius und E. Müller zuerst dargestellten α -Diazo-*n*-buttersäure-ester²⁾, welcher mit Jod heftig unter Stickstoff-Entwicklung aufschäumte (Dijodbuttersäure-ester-Bildung).

Heidelberg, Chem. Univers.-Laborat., Februar 1922.

¹⁾ Th. Curtius und E. Müller, B. 37, 1274 [1904], geben den Schmp. 130.5° an.

²⁾ Ebenda, S. 1274.