

805. Walther Schrauth und Hanno Geller:
Über die Darstellung von β -Oxy- α -amino-säuren aus Olefin-carbonsäuren.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 14. Juni 1922.)

Die Entdeckung von Amino-säuren noch unbekannter Konstitution im tierischen und pflanzlichen Organismus, sowie die Tatsache, daß die den bisher aufgefundenen, proteinogenen Aminen entsprechenden Amino-säuren nicht in allen Fällen bekannt sind¹⁾, lassen die Vermutung aufkommen, daß zum wenigsten einzelne Grundkörper der Eiweißstoffe, vielleicht gerade aber die biologisch wichtigsten, bisher nicht isoliert und identifiziert sein dürften. Auch die Ergebnisse der Säure-Hydrolyse der Proteine und besonders die oft nur geringen Ausbeuten an bekannten Spaltungsprodukten berechtigen zu der Annahme, daß die in dem Destillationsrückstand hinterbleibende sogenannte »melanin-artige Substanz« noch weitere Amino-säuren bezw. deren durch Einwirkung von Hitze, Luft und Säure gebildete Umwandlungsprodukte enthält. In erster Linie in Betracht kommen dürften hier die β -Oxy- α -amino-säuren, deren einfachster Vertreter aus der aliphatischen Reihe, das Serin, heute als Bestandteil aller gewöhnlichen Proteine erkannt ist. Aber auch an aromatische Verbindungen dieser Klasse, welche voraussichtlich einer Säure-Hydrolyse nicht widerstehen können, würde zu denken sein; da aber nicht anzunehmen ist, daß man Verbindungen dieser Art aus den natürlichen Proteinen durch die üblichen Isolierungsmethoden wird erhalten können, so würde eine Synthese, welche die Allgemeindarstellung von β -Oxy- α -amino-säuren ermöglichte, in chemischer wie auch in physiologischer Richtung Interesse bieten; ist doch beispielsweise die dem Adrenalin als Muttersubstanz entsprechende 3,4-Dioxyphenyl- β -oxy- α -methylamino-propionsäure, $(HO)_2C_6H_3.CH(OH).CH(NH.CH_3).COOH$, noch hypothetischer Natur.

Für die Darstellung der β -Oxy- α -amino-säuren ist eine allgemein anwendbare Methode noch nicht aufgefunden worden. Im wesentlichen streben die vorliegenden Versuche lediglich eine Synthese des Serins an, doch erhielten Melikow²⁾ und Erlenmeyer jun.³⁾ bei ihren Arbeiten an dessen Stelle auch

¹⁾ Guggenheim, Therapeut. Monatshefte, Juli 1913.

²⁾ Melikow, B. 12, 2227 [1879].

³⁾ Erlenmeyer, B. 13, 1077 [1880].

das Isoserin. Die Serin-Synthese von Fischer und Leuchs¹⁾ (Einwirkung von Ammoniak und Blausäure auf Glykolaldehyd) lieferte lediglich eine Ausbeute von 9%, und ebenso ergab die Synthese von Erlenmeyer²⁾, der als Zwischenprodukt den *N*-Benzoyl-serinester darstellte, das gesuchte Serin in nur äußerst geringer Menge.

Leuchs und Geiger³⁾ haben dann später einen Weg gezeigt, der die Darstellung des Serins mit einer Ausbeute von 30—40% d. Th. ermöglichte; ihre Methode ist aber ebenfalls als eine allgemein anwendbare nicht anzusehen. Das Gleiche gilt für die von Erlenmeyer und Frühstück⁴⁾ durchgeführte Synthese des Phenyl-serins, welches über die Benzalamino-phenyl-milchsäure als Zwischenprodukt erhalten wurde.

Die vorliegende Arbeit wurde nun in der Absicht unternommen, eine Synthese von β -Oxy- α -amino-säuren zu ermöglichen, die, allgemein anwendbar, auch die Herstellung der eingangs erwähnten, komplizierter zusammengesetzten, vorläufig noch hypothetischen Eiweißspaltprodukte ermöglichen sollte. Der hierbei gedachte Weg sollte auf der bekannten Eigenschaft der α , β -Olefin-carbonsäureester basieren, in alkoholischen Lösungsmitteln Mercurisalze unter Auflösung der doppelten Kohlenstoffbindung derart anzulagern, daß der Quecksilbersalzrest komplex in die α -Stellung, eine Alkoxygruppe in die β -Stellung aufgenommen wird⁵⁾. In der komplexen Quecksilberverbindung sollte alsdann das Quecksilber auf Grund der labilen Quecksilber-Kohlenstoff-Bindung durch Halogen ersetzt und nach erfolgter Verseifung des Esters die Halogenverbindung mittels Ammoniaks in die entsprechende β -Alkoxy- α -amino-säure überführt werden. Bei der Aufspaltung der Äthergruppe durch Brom- bzw. Jodwasserstoffsäure mußte alsdann die gewünschte β -Oxy- α -amino-säure entstehen.

Der Verlauf dieser Reaktionen wurde zunächst unter Verwendung des Äthylesters der β , β -Dimethyl-acrylsäure geprüft, und zwar wurde die Addition des Quecksilberacetates an den genannten Ester in methylalkoholischer Lösung durchgeführt. Die Reaktion verlief ziemlich träge und war erst nach 72 Stdn. beendet. Beim Versetzen der Reaktionslösung mit

¹⁾ Fischer u. Leuchs, B. 35, 1335, 3788 [1902].

²⁾ Erlenmeyer, B. 35, 3769 [1902].

³⁾ Leuchs u. Geiger, B. 39, 2644 [1906].

⁴⁾ Erlenmeyer u. Frühstück, A. 284, 36 [1894].

⁵⁾ Schrauth, Schoeller u. Struensee, B. 43, 695 [1910].

Bromkalium wurde aber der β -Methoxy- α -bromquecksilber-isovaleriansäure-äthylester in sehr guter Ausbeute erhalten. Die Abspaltung des Quecksilbers wurde mit 2 Mol Brom in Chloroform-Lösung erreicht, doch verlangte die Entfärbung des Broms bzw. die Abscheidung des Quecksilberbromides auch unter teilweiser Einwirkung des Sonnenlichtes 4—7 Tage. Der entstandene β -Methoxy- α -brom-isovaleriansäure-äthylester, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)\cdot\text{CHBr}\cdot\text{COOC}_2\text{H}_5$, wurde bei gewöhnlicher Temperatur durch Schütteln mit verd. Natronlauge verseift (Ausbeute 70%) und die Überführung der Bromsäure in den Methyläther des Dimethylserins, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$, durch Einwirkung von wäßrigem Ammoniak beim Erhitzen auf 100° erwirkt (Ausbeute 74% d. Th.). Der Methyläther ließ sich alsdann leicht durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure, unter Abspaltung der Methylgruppe, bei ebenfalls guter Ausbeute in das β , β -Dimethylserin, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$, umwandeln.

Die sehr befriedigenden Ergebnisse dieser Synthese erweckten naturgemäß die Hoffnung ihrer Übertragbarkeit nicht nur auf die Acrylsäure selbst und ihre weiteren aliphatischen Homologen, sondern vor allem auch auf die besonders interessierenden, in β -Stellung aromatisch substituierten Derivate. Es wurden infolgedessen weitere Versuche zunächst mit dem Zimtsäure-methyl-ester durchgeführt.

Die Addition des Quecksilberacetates erfolgt hier in kurzer Zeit (12 Stdn.), und bei Zugabe von Bromkalium entsteht der β -Phenyl- β -methoxy- α -bromquecksilber-propionsäure-methylester in guter Ausbeute¹⁾. Die Abspaltung des Quecksilbers wurde, wie oben beschrieben, mit Brom durchgeführt, jedoch waren hier die Reaktionsgeschwindigkeit sowie die Ausbeute wesentlich von dem angewandten Lösungsmittel abhängig. In Chloroform-Lösung erfolgte die Abspaltung des Quecksilberrestes erst in 2—3 Tagen, während die Reaktion in Essigäther-Lösung bereits in 1 Stde. beendet war. In Chloroform-Lösung bildete sich zudem stets als Nebenprodukt der β -Phenyl- α , β -dibrom-propionsäure-methylester, während in Essigäther-Lösung stets nur der normaler Weise zu erwartende β -Phenyl- β -methoxy- α -brom-propionsäureester erhalten wurde. Derselbe wurde durch Schütteln mit Natronlauge bei gewöhnlicher Temperatur zur β -Phenyl- β -methoxy- α -brom-propionsäure verseift. Doch konnte hier auch bei Variation der Verseifungs-

¹⁾ Schrauth, Schoeller u. Struensee, B. 43, 695 [1910].

methode (Halogenwasserstoff) die Ausbeute nicht über 56% gebracht werden. Bei der Verseifung mit Bromwasserstoff entstanden stets wesentliche Mengen der β -Phenyl- α, β -dibrom-propionsäure, bei der Verseifung mit Lauge bromfreie Verseifungsprodukte.

Um deshalb den Verseifungsprozeß überhaupt zu vermeiden, wurde an Stelle des Zimtsäure-esters die Zimtsäure selbst der Mercurierung unterworfen. Aus der so in guter Ausbeute erhaltenen β -Phenyl- β -methoxy- α -bromquecksilber-propionsäure wurde alsdann durch Umsetzung mit Brom in etwas, aber nicht wesentlich besserer Ausbeute (65%) eine β -Phenyl- β -methoxy- α -brom-propionsäure gewonnen, die aber mit der durch Verseifung des Esters erhaltenen Säure nicht als identisch zu betrachten ist und anscheinend eine stereoisomere Form der ersten darstellt.

Die Umwandlung dieser Verbindung in die entsprechende Aminosäure wurde alsdann ohne Schwierigkeit durch Einwirkung von Ammoniak bewirkt. Jedoch gelang auffallender Weise die Abspaltung der Methylgruppe aus der so erhaltenen β -Phenyl- β -methoxy- α -amino-propionsäure weder durch Brom- noch durch Jodwasserstoffsäure. Als Reaktionsprodukt konnten stets nur Brom-hydrozimtsäure, sowie Zimtsäure selbst nachgewiesen werden, so daß die Vermutung besteht, daß die Aufspaltung des Ätherrestes zum mindesten bei dem hier angewandten Stereoisomeren sterisch gehindert ist. Ob dies auch für die zweite aufgefundene Form der genannten Verbindung zutrifft, muß einer weiteren Prüfung vorbehalten bleiben.

Schließlich wurden Versuche mit p -Methoxy-zimtsäure-äthylester vorgenommen. Die Addition von Quecksilberacetat in methylalkoholischer Lösung erfolgte auch hier in kurzer Zeit (12 Stdn.), so daß bei Zugabe von Bromkalium der β - p -Methoxyphenyl- β -methoxy- α -bromquecksilber-propionsäure-äthylester in sehr guter Ausbeute erhalten wurde. Bei der Einwirkung von Brom auf diese Verbindung, die unter starkem Erwärmen erfolgte, bildete sich aber nicht der gewünschte β - p -Methoxyphenyl- β -methoxy- α -brom-propionsäure-äthylester, sondern es entstand unter Eintritt von Brom in den Kern als Hauptprodukt der β -[p -Methoxy-brom-phenyl]- β -methoxy- α -brom-propionsäure-äthylester, dessen Verseifungsprodukt durch Einwirkung von Ammoniak in die β -[p -Methoxy-brom-phenyl]- β -methoxy- α -amino-propionsäure, $\text{CH}_3\text{O.C}_6\text{H}_3\text{Br.CH(OCH}_3\text{).CH(NH}_2\text{).COOH}$, überführt werden konnte.

Um den unerwarteten Eintritt des Broms in den Kern zu verhindern, wurde die dem ersten Reaktionsprodukt entsprechende Jodquecksilberverbindung, der β - p -Methoxyphenyl- β -methoxy- α -jodquecksilber-propionsäure-äthylester, hergestellt, welcher bei der weiteren Behandlung mit 2 Mol Jod in äußerst langsam verlaufender Reaktion in den gewünschten β - p -Methoxyphenyl- β -methoxy- α -jod-propionsäure-äthylester überführt wurde. Durch Schütteln mit Natronlauge bei gewöhnlicher Temperatur wurde alsdann die freie β - p -Methoxyphenyl- β -methoxy- α -jod-propionsäure erhalten, welche sich aber nicht in die ihr entsprechende Amino-säure überführen ließ. Alle Versuche, welche in diesem Falle unternommen wurden, mit wäßrigem oder flüssigem Ammoniak in der Hitze oder bei gewöhnlicher Temperatur, schlugen fehl. Unter Abspaltung der eingeführten Substituenten bildete sich jedesmal die p -Methoxyzimtsäure zurück, welche unter Abspaltung der Carboxylgruppe großen Teils sogar in das entsprechende Styrol überging. Bei den nach dieser Richtung unternommenen zahlreichen Versuchen gelang es nur einmal, die gewünschte β - p -Methoxyphenyl- β -methoxy- α -amino-propionsäure, $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}(\text{OCH}_3) \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$, zu erhalten. Die äußerst geringe Ausbeute, sowie die Tatsache, daß alle nachträglich unter denselben Bedingungen angestellten Versuche negativ verliefen, lassen jedoch darauf schließen, daß die gewünschte Amino-säure im Verlaufe des Verfahrens nur als ein unbeständiges Zwischenprodukt entsteht, weil voraussichtlich auch hier die sterische Form der Verbindung den normaler Weise zu erwartenden Verlauf der Einzelreaktionen verbietet.

Die vorliegenden, schon im Jahre 1916 erhaltenen Versuchsergebnisse sprechen deshalb dafür, daß die gedachte Synthese in der rein aliphatischen Reihe zu guten und beachtenswerten Ergebnissen führt, daß ein in β -Stellung befindlicher Phenylrest aber einerseits die glatte Spaltung der am gleichen Kohlenstoffatom entstehenden Äthergruppe sterisch behindern kann und zudem im Falle leichter Substituierbarkeit das Entstehen von Nebenprodukten begünstigt, die eine Synthese der im Eiweißmolekül vermuteten, komplizierter zusammengesetzten β -Phenyl- β -oxy- α -amino-säuren bedeutend erschweren.

Weitere Versuche sollen deshalb demnächst in erstgenannter Richtung unternommen werden; daneben aber soll eine Wiederholung der mit dem Zimtsäure-ester durchgeföhrten Versuche zeigen, ob durch Verwendung der aus diesem gewonnenen zweiten

stereoisomeren Form des Phenyl-serin-methyläthers eine Ausdehnung des Verfahrens nicht doch auch auf die aromatisch substituierten Homologen des Serins ermöglicht werden kann.

Beschreibung der Versuche.

β -Methoxy- α -bromquecksilber-isovaleriansäure-äthylester, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3).\text{CH}(\text{HgBr}).\text{COOC}_2\text{H}_5$.

87 g Mercuriacetat wurden in 250 ccm Methylalkohol gelöst und mit 34 g β , β -Dimethyl-acrylsäure-äthylester versetzt; das Reaktionsgemisch wurde 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen und die Lösung von einer geringen Menge des überschüssig angewandten, inzwischen abgeschiedenen Quecksilberacetates abfiltriert. In die filtrierte Lösung wurde nach und nach unter Umrühren eine wäßrige Lösung von 34 g Bromkalium eingetragen, wobei sich die erstere unter gelinder Erwärmung schwach gelblich verfärbte; nach beendeter Reaktion und auf Zusatz von Wasser fiel das Reaktionsprodukt als ölige Masse aus, welche in der Kälte aber krystallinisch erstarrte. Das gewonnene Produkt wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet; Ausbeute: 80 g (70% d. Th.). Aus Alkohol umkrystallisiert, bildet der so erhaltene β -Methoxy- α -bromquecksilber-isovaleriansäure-äthylester schöne, weiße Platten vom Schmp. 51°, die in Alkohol, Benzol, Äther, Chloroform, Essigäther leicht löslich, in Wasser aber schwer löslich sind.

0.2200 g Sbst.: 0.1156 g HgS. — 0.1877 g Sbst.: 0.0810 g AgBr.
 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3\text{HgBr}$ (439.07). Ber. Hg 45.6, Br 18.18.
 Gef. » 45.3, » 18.16.

β -Methoxy- α -brom-isovaleriansäure,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3).\text{CHBr.COOH}$.

40 g β -Methoxy- α -bromquecksilber-isovaleriansäure-äthylester wurden in 100 ccm Chloroform gelöst und mit 14.6 g Brom (1 Mol) versetzt; das Reaktionsgemisch wurde dem Sonnenlichte ausgesetzt, wobei unter Abscheidung von Quecksilberbromid die Lösung in jeweils 4—7 Tagen entfärbt wurde. Das abgeschiedene Salz wurde abfiltriert und in das Filtrat zwecks Abscheidung des noch gelösten Quecksilberbromides Schwefelwasserstoff eingeleitet; der hierbei entstandene Niederschlag wurde abermals abfiltriert und aus dem Filtrate das Chloroform im Vakuum abdestilliert. Der zurückgebliebene Ester wog 17 g (73% d. Th.) und bildete ein farbloses, scharf riechendes Öl. Dasselbe

wurde mit Natronlauge verseift, indem 14 g des Esters mit 108 ccm (2 Mol) $1\frac{1}{2}$ -n. Natronlauge versetzt und während 12 Stdn. bei gewöhnlicher Temperatur auf der Maschine geschüttelt wurden. Die klare, gelbliche Lösung wurde alsdann mit der entsprechenden Menge n. Schwefelsäure angesäuert und im Vakuum bis auf 50 ccm eingedampft. Das hierbei sich abscheidende Öl wurde mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung von der wäßrigen im Scheide-trichter getrennt. Beim Verdampfen des Äthers hinterließ eine zähe, gelbliche Masse, welche bei längerein Stehen im Vakuum-Exsiccator krystallinisch erstarrte. Ausbeute 8.5 g (70% d. Th.). Durch Fällen mit Petroläther aus ätherischer Lösung wurde das Produkt, dessen Schmp. bei 77° liegt, analysenrein erhalten.

0.2448 g Sbst.: 0.3059 g CO_2 , 0.1190 g H_2O . — 0.1894 g Sbst.: 0.1168 g AgBr .
 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ (211.05). Ber. C 34.12, H 5.21, Br 37.74.
 Gef. » 34.07, » 5.40, » 37.67.

Die β -Methoxy- α -brom-isovaleriansäure ist in Alkohol, Äther, Benzol und Essigäther sehr leicht löslich, dagegen schwer löslich in Wasser und Petroläther.

β -Methoxy- α -amino-isovaleriansäure,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$.

5 g β -Methoxy- α -brom-isovaleriansäure wurden im Rohr mit 25 ccm 25-proz. Ammoniak $1\frac{1}{2}$ Stdn. bei 100° erhitzt, wobei sich das Reaktionsgemisch schwach gelblich verfärbte. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, und die zurückbleibende Amino-säure durch Waschen mit heißem, absol. Alkohol vom Bromammonium befreit. Das Produkt wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 2.6 g (74% d. Th.). Die Säure bildet weiße, glänzende Platten, welche ohne scharfen Schmelzpunkt erst zwischen 250° und 260° unter Braunfärbung und Gasentwicklung zusammensintern. In Chloroform, Äther, Alkohol, Essigäther ist die Säure unlöslich, dagegen sehr leicht löslich in Wasser.

0.1846 g Sbst.: 0.3300 g CO_2 , 0.1466 g H_2O .
 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ (147.11). Ber. C 48.97, H 8.84.
 Gef. » 48.75, » 8.83.

β -Oxy- α -amino-isovaleriansäure
 $(\beta, \beta\text{-Dimethyl-serin}), (\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$.

1.5 g β -Methoxy- α -amino-isovaleriansäure wurden in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben mit 10 ccm Brom-wasserstoffsäure (spez. Gew. 1.47) versetzt, und 1 Stde. ge-

kocht; hierauf wurde das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit absol. Alkohol aufgenommen und mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt, wobei das Dimethyl-serin in weißen Platten zur Ausscheidung gelangte. Zur Reinigung wurde das Produkt in wenig Wasser gelöst und mit viel absol. Alkohol gefällt. Ausbeute: 1 g (71% d.Th.). Das Dimethyl-serin schmilzt unter Braunfärbung und Gasentwicklung bei 218°, besitzt einen süßen Geschmack und ist in Alkohol, Äther, Benzol und Essigäther unlöslich, dagegen leicht löslich in Wasser.

0.2276 g Sbst.: 0.3755 g CO₂, 0.1664 g H₂O. — 0.1529 g Sbst.: 1.35 ccm N (18°, 772 mm).

C₅H₁₁O₃N (133.09). Ber. C 45.11, H 8.26, N 10.52.
Gef. » 45.01, » 8.12, » 10.37.

Das in theoretischer Ausbeute erhaltene Phenylisocyanat schmilzt bei 162° unter Gasentwicklung und ist in Alkohol, Äther und Essigäther sehr leicht, in Wasser ziemlich leicht löslich.

0.1536 g Sbst.: 0.3225 g CO₂, 0.0898 g H₂O.

C₁₂H₁₆O₄N₂ (252.14). Ber. C 57.14, H 6.35.
Gef. » 57.26, » 6.51.

Die ebenfalls in nahezu theoretischer Menge (96% d. Th.) erhaltene β-Naphthalinsulfoverbindung bildet, aus Alkohol umkristallisiert, kleine weiße Nadeln vom Schmp. 261°.

0.1575 g Sbst.: 0.3224 g CO₂, 0.0766 g H₂O.

C₁₅H₁₇O₅SN (323.20). Ber. C 55.75, H 5.3.
Gef. » 55.84, » 5.4.

β-Phenyl-β-methoxy-α-bromquecksilber-propionsäure, C₆H₅.CH(OCH₃).CH(HgBr).COOH.

12 g Zimtsäure, in Methylalkohol aufgelöst, wurden mit einer Auflösung von 28 g Quecksilberacetat in 100 ccm Methylalkohol versetzt. Hierbei entstand in der Kälte sofort ein Niederschlag, der beim Anwärmen auf dem Wasserbade aber wieder in Lösung ging. Nach Ablauf von 12 Stdn. wurde die Reaktionsflüssigkeit von dem inzwischen abgeschiedenen geringen Überschuß an Quecksilberacetat durch Filtration befreit und aus dem Filtrat nach Zugabe einer konz. wäßrigen Lösung von 12 g Bromkalium die β-Phenyl-β-methoxy-α-bromquecksilber-propionsäure durch verd. Schwefelsäure in weißen Flocken ausgefällt. Die Ausbeute betrug 34 g (92% d.Th.). Die Substanz schmilzt unter Gasentwicklung und Hinterlassung eines festen Rückstandes zwischen 160—166° und ist in Wasser, Alkohol, Benzol, Äther und Chloroform unlöslich, schwer löslich in Essigäther.

0.2045 g Sbst.: 0.0978 g HgS.

$C_{10}H_{11}O_3HgBr$ (459.04). Ber. Hg 41.36. Gef. Hg 41.10.

β -Phenyl- β -methoxy- α -brom-propionsäure, Schmp. 170°;
 $C_6H_5.CH(OCH_3).CHBr.COOH$.

20 g β -Phenyl- β -methoxy- α -bromquecksilber-propionsäure wurden in 100 ccm Essigäther suspendiert und mit 7 g Brom versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf auf dem Wasserbade erwärmt, wobei unter Entfärbung des Broms die Reaktion nach $\frac{1}{2}$ Stde. beendet war. Nachdem zur vollständigen Entfernung des Quecksilberbromides die filtrierte Lösung mit Schwefelwasserstoff behandelt und das Lösungsmittel aus dem nochmaligen Filtrat größtenteils abdestilliert war, ergab sich beim Fällen mit Petroläther eine ölige Masse, die bald krystallinisch erstarrte. Die Ausbeute betrug 7 g (63.6 % d.Th.). Die Substanz besaß jedoch auch nach mehrfachem Umkristallisieren keinen scharfen Schmelzpunkt, indem sie bei 165° zu sintern begann, bei 170° aber erst klar geschmolzen war.

0.1605 g Sbst.: 0.2721 g CO_2 , 0.0575 g H_2O .

$C_{10}H_{11}O_3Br$ (259.04). Ber. C 46.33, H 4.28.
 Gef. » 46.23, » 3.98.

β -Phenyl- β -methoxy- α -amino-propionsäure,
 $C_6H_5.CH(OCH_3).CH(NH_2).COOH$.

7 g der so gewonnenen β -Phenyl- β -methoxy- α -brom-propionsäure wurden mit 35 ccm 25-proz. Ammoniak im Rohr $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Öffnen des Rohres wurde die gelbe Flüssigkeit auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft und aus dem Rückstande das gebildete Bromammonium mit heißem absolutem Alkohol ausgezogen. Die zurückbleibende Amino-säure wurde aus 30-proz. Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 3.4 g (66 % d. Th.). Die in länglichen Platten kristallisierende Säure schmilzt bei 236° unter Gasentwicklung; sie ist in Alkohol, Äther, Chloroform und Essigäther unlöslich und schwerlöslich auch in Wasser.

0.0853 g Sbst.: 0.1932 g CO_2 , 0.0526 g H_2O .

$C_{10}H_{13}O_3N$ (195.11). Ber. C 61.54, H 6.72.
 Gef. » 61.71, » 6.89.

Das in nahezu theoretischer Ausbeute erhaltene Phenylisocyanat bildet, aus Wasser umkristallisiert, weiße Platten, welche bei 161° unter Gasentwicklung schmelzen und in Alkohol und Essigester leicht löslich sind.

0.1635 g Sbst.: 0.3900 g CO₂, 0.0874 g H₂O.

C₁₇H₁₈O₄N₂ (314.16). Ber. C 64.97, H 5.75.

Gef. » 65.05, » 5.81.

Die β -Naphthalinsulfoverbindung bildet, aus heißem Wasser umkristallisiert, schöne Prismen vom Schmp. 157°, die in Alkohol, Äther, Essigäther leicht, in Wasser aber nur schwer löslich sind.

0.1850 g Sbst.: 0.4300 g CO₂, 0.0804 g H₂O.

C₂₀H₁₉O₅NS (385.21). Ber. C 63.49, H 3.17.

Gef. » 63.35, » 3.26.

Die Überführung der so erhaltenen β -Phenyl- β -methoxy- α -amino-propionsäure in das β -Phenyl-serin ist jedoch weder durch die Einwirkung von Jodwasserstoffsäure, noch durch die Einwirkung von Bromwasserstoffsäure gelungen. Alle mit den beiden Säuren unter den verschiedensten Bedingungen unternommenen Versuche ergaben negative Resultate. Beim Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure vom spez. Gew. 1.47 und 1.9 im Rohr oder am Rückflußkühler wurden stets Brom-hydrozimtsäure und Spuren von Zimtsäure erhalten, so daß die Annahme einer sterischen Hinderung hier berechtigt erscheint.

β -Phenyl- β -methoxy- α -brom-propionsäure,
Schmp. 126—127°.

In dieser Beziehung ist es nun beachtenswert, daß man eine zweite β -Phenyl- β -methoxy- α -brom-propionsäure (Schmp. 126—127°) erhält, wenn man nicht, wie in der vorliegenden Versuchsreihe, die freie Zimtsäure, sondern den Zimtsäure-methylester für die Mercurierung und die Umsetzung der so erhaltenen Quecksilberverbindung mit Brom verwendet. Da die bei der Verseifung des bromierten Esters erhaltene Ausbeute aber relativ gering erschien, ist, wie schon oben gesagt, diese isomere Form für die weiteren Umsetzungen vorläufig nicht verwandt worden. Es bleibt jedoch zu prüfen, ob die Überführung der daraus erhältlichen β -Phenyl- β -methoxy- α -amino-propionsäure in das entsprechende Phenyl-serin auch in diesem Falle sterisch gehindert ist.

80 g des schon früher beschriebenen β -Phenyl- β -methoxy- α -bromquecksilber-propionsäure-methylesters¹⁾ wurden, in 400 g Chloroform oder besser Essigester gelöst, mit 27 g Brom versetzt. Nach Abscheidung von Quecksilberbromid trat bei Anwendung von Chloroform nach Ablauf von 48 Stdn., bei Anwendung von Essigäther bereits nach $\frac{1}{2}$ Stde. vollständige Entfärbung des hinzugefügten Broms ein. Die Lösung wurde von dem abgeschiedenen Niederschlage abfiltriert und, um die etwa noch in Lösung befindlichen Spuren von Quecksilberbromid zu entfernen, mit Schwefelwasserstoff behandelt; der hierbei gefällte

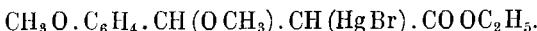
¹⁾ Schrauth, Schoeller u. Struensee, B. 43, 695 [1910].

Niederschlag wurde abermals abfiltriert und aus dem Filtrat das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Reaktionsprodukt bestand aus einem gelblichen Öl, welches bei Verwendung von Chloroform aber neben 30 g der erwarteten Verbindung (65.2% d. Th.) auch 12 g des allmählich krystallinisch erstarrenden Dibromhydrozimtsäure-methylesters, Schmp. 117°, enthielt, bei Verwendung von Essigester aber 42 g des gesuchten Esters (91% d. Th.) entstehen ließ, der nunmehr mit $\frac{1}{2}\text{-n}$. Natronlauge verseift, beim Ansäuern mit verd. Schwefelsäure die β -Phenyl- β -methoxy- α -brom-propionsäure zunächst als ölige, bald krystallinisch erstarrende Masse ergab. Durch Lösen in wenig Essigäther und Fällen mit viel Petroläther wurde die Säure in schönen, nadelförmigen Krystallen vom Schmp. 126—127° analysenrein erhalten. Die Ausbeute betrug 14 g (56% d. Th.). Die Säure löst sich mit Leichtigkeit in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol und Essigäther, ist in Wasser und Petroläther aber unlöslich.

0.1422 g Sbst.: 0.2437 g CO₂, 0.0555 g H₂O. — 0.1774 g Sbst.: 0.1269 g Ag Br.

C₁₀H₁₁O₃Br (259.04). Ber. C 46.33, H 4.28, Br 30.44.
Gef. » 46.74, » 4.38, » 30.44.

β -*p*-Methoxyphenyl- β -methoxy- α -bromquecksilber-propionsäure-äthylester,



30 g *p*-Methoxyzimtsäure-äthylester wurden in methylalkoholischer Lösung mit einer Lösung von 45 g Quecksilberacetat in 150 ccm Methylalkohol versetzt. Nach 12-stündigem Stehen wurde die Lösung klar filtriert und das Filtrat mit einer wäßrigen Lösung von 18 g Bromkalium versetzt, wobei sich das Reaktionsprodukt als gelbes, in der Kälte bald krystallinisch erstarrendes Öl abschied. Die Ausbeute betrug 68 g (90% d. Th.). Aus Alkohol umkristallisiert, wurde das Produkt, dessen Schmp. bei 107° gefunden wurde, in schönen, prismatischen Platten erhalten, die in Benzol, Chloroform, Alkohol, Essigäther und Äther leicht, in Wasser dagegen schwer löslich waren.

0.4970 g Sbst.: 0.2212 g HgS. — 0.1921 g Sbst.: 0.0704 g Ag Br.
C₁₅H₁₇O₄HgBr (517.09). Ber. Hg 38.6, Br 15.47.
Gef. » 38.3, » 15.67.

β -[*p*-Methoxy-brom-phenyl]- β -methoxy- α -amino-propionsäure, CH₃O·C₆H₅Br·CH(OCH₃)·CH(NH₂)·COOH.

50 g β -*p*-Methoxyphenyl- β -methoxy- α -bromquecksilber-propionsäure-äthylester wurden in Essigester auf-

gelöst und mit 15.5 g Brom versetzt. Die Reaktion verlief schnell unter sofortiger Entfärbung des Broms bei gleichzeitiger starker Erwärmung. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Chloroform digeriert und das ungelöste Quecksilberbromid durch Filtration von dem in Lösung gegangenen Bromester getrennt. In das Filtrat wurde Schwefelwasserstoff eingeleitet und nach abermaligem Filtrieren und Abdestillieren des Chloroforms das Reaktionsprodukt als schwach gelblich gefärbtes Öl erhalten. Die Ausbeute betrug 28 g (93% d.Th.).

20 g des so gewonnenen Öles wurden nunmehr mit 2 Mol $\frac{1}{2}$ -n. Natronlauge (232 ccm) auf der Schüttelmaschine über Nacht geschüttelt. Das Öl ging unter Hinterlassung einer klumpigen, festen Masse nur teilweise in Lösung; doch ergab das klare Filtrat beim Ansäuern mit n. Schwefelsäure 12.5 g eines Öles, welches in der Kälte dickflüssig, weder krystallinisch noch analysenrein erhalten werden konnte. Infolgedessen wurden 8 g dieses Öles mit 40 ccm 25-proz. Ammoniak $1\frac{1}{2}$ Stdn. im Rohr bei 100° erhitzt und die so erhaltene gelbe Lösung zur Trockne eingedampft. Zwecks Entfernung des gebildeten Bromammoniums wurde der Rückstand mit heißem absolutem Alkohol ausgezogen und der in Alkohol unlösliche Rückstand aus heißem Wasser umkristallisiert. Das so erhaltene Produkt, das der Analyse nach eine β -[*p*-Methoxy-brom-phenyl]- β -methoxy- α -amino-propionsäure darstellt, bildet schwach gelblich gefärbte, lange Platten, die unter Gasentwicklung und brauner Verfärbung bei 224° schmelzen, in Alkohol, Äther, Essigäther, Chloroform unlöslich und auch in Wasser nur sehr schwer löslich sind. Die Ausbeute betrug 2.4 g.

0.1667 g Sbst.: 0.2670 g CO_2 , 0.0720 g H_2O . — 0.1910 g Sbst.: 0.1164 g AgBr.
 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{NBr}$ (304.07). Ber. C 43.42, H 4.6, Br 26.3.
 Gef. » 43.67, » 4.7, » 26.07.

Das in einer Ausbeute von 90% erhaltenen Phenylisocyanat ist in Alkohol, Essigäther, Chloroform und Äther leicht löslich, schwer löslich in Wasser und unlöslich in Petroläther.

0.1426 g Sbst.: 0.2660 g CO_2 , 0.0592 g H_2O .
 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_2\text{Br}$ (423.12). Ber. C 51.06, H 4.49.
 Gef. » 50.87, » 4.61.

β -*p*-Methoxyphenyl- β -methoxy- α -jod-propionsäure,
 $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}(\text{OCH}_3) \cdot \text{CHJ} \cdot \text{COOH}$.

37 g β -*p*-Methoxyphenyl- β -methoxy- α -jodquecksilber-propionsäure-äthylester, der analog der oben beschriebenen Bromquecksilberverbindung gewonnen war (Schimp. 117°), wurden in Äther gelöst, mit einer ätherischen Lösung von

16.5 g Jod versetzt. Unter Abscheidung von krystallinischem Quecksilberjodid war die Reaktion nach 3 Tagen beendet. Das überschüssige Jod wurde durch Schütteln der ätherischen Lösung mit wäßrigem Natrium-thiosulfat entfernt und nach dem Abdampfen des Äthers das Reaktionsprodukt als schwach gelblich gefärbtes Öl erhalten. Die Ausbeute betrug 18 g (71% d. Th.).

15 g dieses Öles wurden durch 12-stündiges Schütteln mit 124 ccm $\frac{1}{2}$ -n. Natronlauge verseift. Aus der so erhaltenen klaren Lösung wurde alsdann mit verd. Schwefelsäure die β -*p*-Methoxyphenyl- β -methoxy- α -jod-propionsäure als ölige Masse ausgefällt, die in der Kälte krystallinisch erstarrte und durch Lösen in Äther und Fällen mit Petroläther in schönen, glänzenden Nadeln vom Schmp. 89—90° erhalten wurde. Die Säure krystallisiert mit 2 Mol Wasser, das bei 2-stündigem Erhitzen auf 80° im Vakuum abgegeben wird. Die Ausbeute betrug 9 g (61% d. Th.).

Die nicht getrocknete Substanz gab folgende Zahlen:

0.1622 g Sbst.: 0.2102 g CO_2 , 0.0643 g H_2O . — 0.1826 g Sbst.: 0.1141 g AgJ. — 0.2113 g Sbst.: 0.0205 g H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{J} + 2\text{H}_2\text{O}$ (372.10). Ber. C 35.57, H 4.58, J 33.96, H_2O 9.70.
Gef. » 35.55, » 4.40, » 33.87, » 9.72.

Die bei 80° getrocknete Substanz gab folgende Zahlen:

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{J}$ (336.07). Ber. C 39.40, H 3.88.
Gef. » 39.04, » 4.13.

β -*p*-Methoxyphenyl- β -methoxy- α -amino-propionsäure, $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}(\text{OCH}_3) \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$.

5 g β -*p*-Methoxyphenyl- β -methoxy- α -jod-propionsäure wurden im Rohr mit 25 ccm 25-proz. Ammoniak versetzt und 1 Stde. auf 100° erhitzt; hierbei ging das Salz unter Abscheidung eines gelben Öles nur unvollständig in Lösung. Nach beendeter Reaktion wurde der Inhalt des Rohres zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit absol. Alkohol ausgelaugt, wobei jedoch nur 0.2 g eines Produktes erhalten wurden, das in langen Platten krystallisierte und unter Gasentwicklung und Braunfärbung bei 233° geschmolzen war.

0.1212 g Sbst. (aus verd. Alkohol umkristallisiert): 0.2588 g CO_2 , 0.070 g H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ (225.12). Ber. C 58.66, H 6.6.
Gef. » 58.15, » 6.4.

Die Substanz wurde jedoch trotz mehrfacher Variierung der Versuchsbedingungen nur bei diesem einen Versuch in der angegebenen, winzigen Ausbeute erhalten, so daß eine Überführung derselben in die gesuchte β -*p*-Methoxyphenyl- β -oxy- α -amino-propionsäure nicht möglich war.

306. Max Bergmann, Reinhold Ulpts und Francisco Camacho: Vermischte Notizen über die Aldehyd-Verbindungen von Oxy-aminen und über partielle Acylierung dieser Amine.

(Eingegangen am 15. Juni 1922.)

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Instituten für Leder-Forschung und für Faserstoff-Chemie.]

Verbindungen, welche neben Hydroxyl die Aminogruppe enthalten, sind in der Natur recht verbreitet. Ihr Auftreten unter den lebenswichtigen Stoffen — wir erinnern an das Serin, Tyrosin, die Oxy-glutaminsäure der Proteine oder an den Amino-äthylalkohol und das Sphingosin — weist auf die Bedeutung einer solchen Kombination von basischer und alkoholischer Natur hin. Die Methoden für die experimentelle Bearbeitung derartiger Verbindungsarten sind aber noch recht des Ausbaues bedürftig.

Wir haben verschiedentlich die Aldehyd-Verbindungen von Oxy-basen mit Nutzen für wechselnde Zwecke verwenden können, vor allem zur Reinigung der Oxy-amine und für ihre partielle Acylierung und teilen hier einige derartige Beobachtungen mit.

1. Die Struktur der Aldehyd-Aminoalkohol-Verbindungen kann je nach der Natur der zugrunde liegenden Oxy-base recht verschieden sein. Selbst, wenn man nur an jene Produkte denken will, die durch Vereinigung der Komponenten in äquimolekularem Verhältnis unter Wasseraustritt entstehen, bleibt noch die Auswahl zwischen der Struktur einfacher Schiffschen Basen¹⁾ nach Art des Benzaldehyd-*p*-Amino-phenols (vergl. unten Formel (VII.)), und zwischen cyclischen Stoffen, wie den Oxazolidinen (I.) von Knorr und Matthes²⁾ oder den Pentoxazolidinen (II.) von M. Kohn³⁾.

¹⁾ Die verschiedenen Isomerie-Möglichkeiten für Schiffsche Basen (vergl. z. B. L. Zechmeister, Dissertat., Zürich 1913, S. 26 ff.) sind hier zunächst außer acht gelassen.

²⁾ B. 34, 3483 [1901].

³⁾ M. 25, 817 u. 850 [1904]; M. 26, 954 u. 956 [1905]; B. 49, 250 [1916]; vergl. dazu K. Heß und Uibrig, B. 48, 1974 [1915].