

278. Günther Schiemann: Über kern-fluorierte Amino-säuren¹⁾
(mitbearbeitet von W. Winkelmüller und W. Roselius).

(Vortrag, gehalten am 11. Juli 1932 vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft; eingegangen am 8. August 1932.)

Mit Hilfe des Borfluorid-Verfahrens²⁾ haben wir in den vergangenen Jahren das Gebiet der aromatischen Fluorverbindungen in verschiedenen Richtungen bearbeitet³⁾, und auch andere Forscher, wie J. v. Braun⁴⁾, die Engländer Hodgson und Nixon⁵⁾, sowie E. E. Turner⁶⁾, E. Bergmann und Mitarbeiter⁷⁾ und andere, haben sich unseres Verfahrens mit Erfolg bedient.

Im folgenden soll nun über Versuche berichtet werden, die durchgeführt wurden, um zu Verbindungen zu gelangen, mit deren Hilfe der Frage nach der physiologischen Wirkung organisch gebundenen Fluors und der pharmakologischen Verwendung solcher Verbindungen näher getreten werden kann, die den in der Natur vorkommenden und als physiologisch wichtig erkannten Jodverbindungen entsprechen, d.h. insbesondere über die Synthese von Fluor-tyrosin und Fluor-thyronin. Als Amino-säuren konnten diese gewinnbar sein, wenn es gelang, die Erlenmeyersche Amino-säure-Synthese⁸⁾ auf fluorierte Benzaldehyde zu übertragen. Dies hat sich erreichen lassen, und so konnten die 3 isomeren [Fluor-phenyl]-alanine dargestellt werden, die in der auf S. 1439 folgenden Mitteilung beschrieben sind.

Zur Darstellung des ersten Fluor-tyrosins waren mancherlei Vorarbeiten nötig. Einmal bedingte die Übertragung des soeben gekennzeichneten Weges die Bereitung von Fluor-p-kresol-methyläther (I). Nachdem dessen Darstellung gelungen war⁹⁾, ließ sich auf diesem ersten Wege 3-Fluor-tyrosin (V) vom Zers.-Pkt. 277° darstellen. Aber dieser Weg hat gewisse Mängel, die insbesondere noch vor der Einführung des Fluors in den p-Kresol-methyläther liegen. Besonders stört die gleichzeitige Verseifung der Methoxygruppe bei der Nitrierung, so daß der Behandlung mit Salpetersäure eine Nachmethylierung folgen muß. Das auf diesem ersten Wege über den Aldehyd II erhaltenen Azlacton III vom Schmp. 206.5° lieferte eine Benzoylamino-methoxy-fluor-zimtsäure IV vom Schmp. 214°. Ferner wurde die Oxygruppe des Tyrosins in m-Fluorophenyl-alanin (VI) nachträglich eingeführt. Dieses wurde nitriert, wie es schon früher Erlenmeyer und Lipp¹⁰⁾ für Phenyl-alanin beschrieben, aus der erhaltenen Nitroverbindung (VII) vom Zers.-Pkt. 209.5° die Aminoverbindung (VIII) dargestellt und aus dieser mittels Diazoniumverköchung das gleiche 3-Fluor-tyrosin (V) auf diesem zweiten Wege erhalten.

¹⁾ I. Mitteil. über fluorierte Amino-säuren und ihre Abkömmlinge.

²⁾ G. Balz u. G. Schiemann, B. **60**, 1186 [1927].

³⁾ vergl. I.—X. Mitteil. über aromatische Fluorverbindungen (1927—1932).

⁴⁾ J. v. Braun u. W. Rudolph, B. **64**, 2465, 2471 [1931].

⁵⁾ H. H. Hodgson u. J. Nixon, Journ. chem. Soc. London **1930**, 1870 (C. **1930**, II 3396) und weitere Mitteilungen über aromatische Substitution.

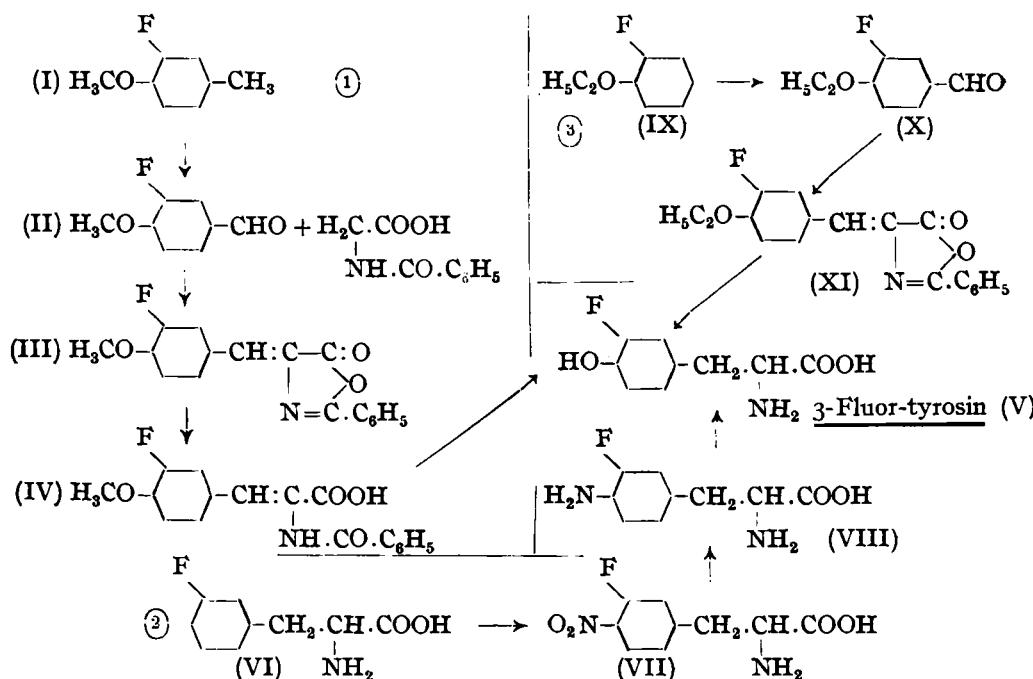
⁶⁾ E. E. Turner u. Mitarbeiter, z. B. Journ. chem. Soc. London **1930**, 1158 (C. **1930**, II 729).

⁷⁾ E. Bergmann, L. Engel u. St. Sándor, Ztschr. physikal. Chem. (B) **10**, 120 [1930]; z. B. auch: H. Willstaedt, B. **64**, 692 [1931].

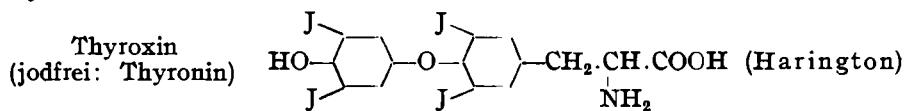
⁸⁾ E. Erlenmeyer jun., A. **275**, 1—20 [1893].

⁹⁾ G. Schiemann u. W. Roselius, IX. Mitteil.: Ztschr. physikal. Chem. (A) **156**, 415 [1931]. ¹⁰⁾ E. Erlenmeyer u. A. Lipp, A. **219**, 171ff. [1883].

Der beste Weg jedoch zu dieser Verbindung führte vom o-Fluor-phenetol (IX) über die von R. Adams, J. Levine und E. Montgomery¹¹⁾ abgeänderte Gattermannsche Aldehyd-Synthese zum Aldehyd X und dem äthylierten Azlacton XI vom Schmp. 169°, und dieses ließ sich in recht glatt verlaufender Reaktion in das 3-Fluor-tyrosin (V) umwandeln. Dieser dritte Weg wird sich auch auf die Gewinnung anderer Fluor-tyrosine übertragen lassen. Ebenso sind bereits Vorarbeiten im Gange zur Darstellung von Tyrosin, das mehrfach fluoriert ist.



Ferner wurde die Darstellung von Fluor-thyronin angestrebt. Die durch Harington¹²⁾ sichergestellte Formel für das jodhaltige Thyroxin, dessen jod-freie Verbindung nach dem Vorschlage dieses Forschers Thyronin genannt wird, zeigt den nahen Zusammenhang dieser Verbindung mit dem Tyrosin:

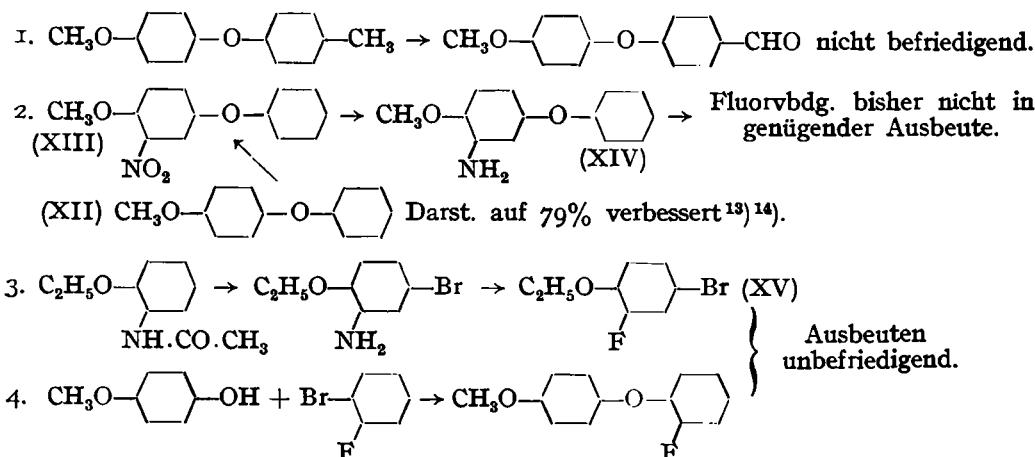


Zur Synthese eines fluorierten Thyronins wurden zunächst einige Wege erprobt, bei denen zwar experimentelles Material gesammelt wurde,

¹¹⁾ R. Adams u. Mitarbeiter, Journ. Amer. chem. Soc. **45**, 2373 [1923], **46**, 1518 [1924] (C. 1924, I, 1186, II, 1189).

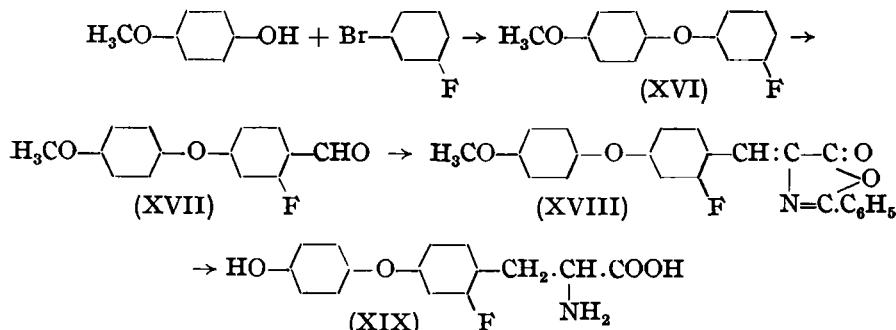
¹²⁾ C. R. Harington, Biochem. Journ. 23, 373 [1929] (C. 1930, I 542).

die aber nicht zum Ziele führten. Sie sind aus folgender Übersicht zu ersehen:



Die Aldehyd-Darstellung nach 1) mit Chromylchlorid ergab zwar eine braune Additionsverbindung; deren Zersetzung verlief jedoch durchaus unbefriedigend. Der für 2) benötigte *p*-Methoxy-diphenyläther (XII) konnte in erheblich besserer Ausbeute gewonnen werden, als es bisher in der Literatur beschrieben ist. Seine Mononitrierung und die Reduktion der Nitroverbindung (XIII) machten keine besonderen Schwierigkeiten; aber die Anwendung des Borfluorid-Verfahrens auf den neu erhaltenen 4-Methoxy-3-amino-diphenyläther (XIV) ergab keine befriedigende Ausbeute. Ebenfalls eine ungenügende Ausbeute wurde bei der unter 3) angegebenen Reaktionsfolge erzielt, so daß die Kuppelung von *p*-Brom-o-fluor-phenol (XV) zum entsprechenden Fluor-äthoxy-diphenyläther nicht in Frage kam. Schließlich ergab auch die Kuppelung des Hydrochinon-monomethyläthers mit *o*-Fluor-brom-benzol nach 4) nicht genügend Material zur Weiterarbeit.

Mit Erfolg konnte schließlich *m*-Fluor-brom-benzol mit Hydrochinon-monomethyläther verknüpft werden zu 3-[4'-Methoxy-phenoxyl]-fluor-benzol (XVI) vom Sdp.₁₄ 161,5°, aus dem durch Gattermann-

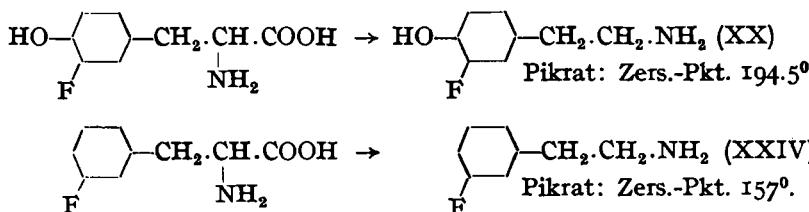


¹⁸⁾ vergl. T. R. Lea u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London 1926, 412 (C. 1926, I, 2009).

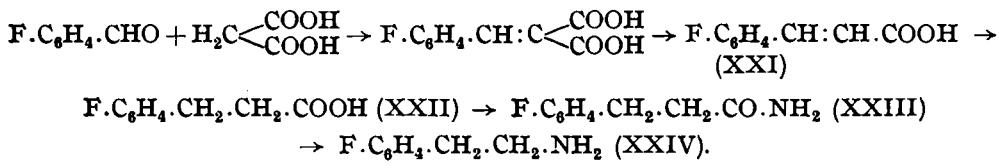
¹⁴⁾ vergl. C. R. Harrington, Biochem. Journ. 20, 300 (C. 1926, II 246).

sche Aldehyd-Synthese der Aldehyd gewonnen werden konnte. Dabei bewährte sich ebenso wie bei der Synthese des Fluor-tyrosins auf dem geschilberten dritten Wege die von Adams und Mitarbeitern¹¹⁾ vorgeschlagene Verwendung von Zinkcyanid. Der Aldehyd XVII konnte nun wiederum nach der Erlenmeyerschen Amino-säure-Synthese über das Azlacton XVIII vom Schmp. 155° in 2-Fluor-thyronin (XIX) vom Zers.-Pkt. 264.5° übergeführt werden.

Im Anschluß an die Amino-säuren soll noch über die ersten β-[Fluor-phenyl]-äthylamine berichtet werden. Sie sind zugänglich durch Decarboxylierung der Amino-säuren, die wir durch Erhitzen in Fluoren vornahmen. So wurde auch 3-Fluor-tyramin (XX) erhalten:



Aber die bessere Methode zur Darstellung von Phenyl-äthylaminen ist der Hofmannsche Abbau der entsprechenden Säure-amide, die ihrerseits durch die Perkinsche Zimtsäure-Synthese gewonnen werden¹²⁾. Auch dieser Weg konnte beschritten werden und führte in guter Ausbeute vom *m*-Fluor-benzaldehyd über *m*-Fluor-zimtsäure (XXI) vom Schmp. 166.5°, *m*-Fluor-hydrozimtsäure (XXII) vom Schmp. 46° und ihr Amid XXIII vom Schmp. 95.5° zum *m*-Fluorphenyl-äthylamin (XXIV) vom Sdp.₁₅ 87°. Dieser Weg ist aus folgendem Schema ersichtlich:



Außer den Aussichten, die sich für eine pharmakologische Prüfung der neu erhaltenen Verbindungen eröffnen, ist als chemisch bemerkenswert zu kennzeichnen, daß durch die angegebenen und im einzelnen in den folgenden Mitteilungen dieser Reihe zu schildernden Versuche die Kondensationsfähigkeit von fluor-haltigen Aldehyden sichergestellt ist.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sei für weitgehende Unterstützung, sowie Hrn. Prof. Dr. A. Skita für die Mittel seines Institutes ergebenst gedankt.

Hannover, Institut für organ. Chemie d. Techn. Hochschule.

¹¹⁾ vergl. hierzu: K. H. Slotta, Grundriß d. modernen Arzneistoff-Synthese [1931], S. 112.