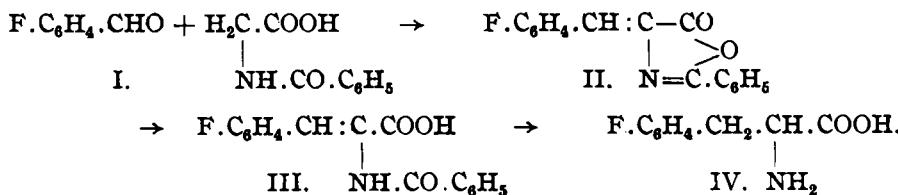


279. Günther Schiemann und Wilhelm Roselius: Über aromatische Fluorverbindungen. XII. Mitteil.: [Fluor-phenyl]-alanine¹).

(Eingegangen am 8. Juli 1932.)

Als ein wichtiges Ziel bei der Bearbeitung der aromatischen Fluorverbindungen wurde die Darstellung solcher Verbindungen bezeichnet²⁾, die in ihrem Aufbau den in der Natur vorkommenden und physiologisch wichtigen Jod-Verbindungen entsprechen.

Im Anschluß an die voranstehende Mitteilung enthält nun die vorliegende Arbeit als erste fluorhaltige Amino-säuren die drei isomeren β -[Fluor-phenyl]-alanine. Ihre Darstellung gelang nach folgendem Reaktionsschema mit Hilfe der Erlenmeyerschen Amino-säuren-Synthese³), ausgehend von *o*-, *m*- oder *p*-Fluor-benzaldehyd (I):



Diese Aldehyde wurden sowohl durch unmittelbare Oxydation der Fluor-toluole mittels Chromylchlorids⁴⁾ als auch durch Chlorierung und Verseifung der Fluor-benzalchloride gewonnen, wie in Mitteilung IX ausgeführt wurde⁵⁾.

Durch Kondensation der drei Fluor-benzaldehyde mit Hippur-säure wurden die entsprechenden Azlactone (II) als wohldefinierte krystalline Verbindungen erhalten. Sie können zur Identifizierung der Fluor-benz-aldehyde benutzt werden. *m*- und *p*-2-Phenyl-4-[fluor-benzal]-oxazo-1on-(5) vom Schmp. 156.5° bzw. 181.5° ließen sich in guter Ausbeute von 70 und 75% erhalten, während *o*-2-Phenyl-4-[fluor-benzal]-oxazo-1on-(5) vom Schmp. 166.5° bisher nur eine Ausbeute von 34% ergab. Die Verseifung dieser Verbindungen mit alkohol. Natronlauge machte keine Schwierigkeiten und führte zu den drei α -Benzoylamino-fluor-zimtsäuren (III), die nach dem Ansäuern bereits aus der heißen Lösung in weißen glänzenden Nadeln auskristallisierten. Bei der Darstellung von α -Benzoyl-amino-2-fluor-zimtsäure vom Schmp. 210° (unt. Zers.) wurde eine Ausbeute von 89% erreicht, bei α -Benzoylamino-3-fluor-zimtsäure vom Schmp. 203.5° (unt. Zers.) betrug sie seiner größeren Löslichkeit wegen 63%, und α -Benzoyl-amino-4-fluor-zimtsäure vom Schmp. 225° (unt. Zers.) wurde aus dem gleichen Grunde nur in 54-proz. Ausbeute erhalten.

¹⁾ Die vorliegende Arbeit stellt gleichzeitig die II. Mitteil. über fluorierte Amino-säuren und ihre Abkömmlinge dar; I. (XI.) Mitteil. voranstehend.

²⁾ vergl. G. Schiemann, Vortrag im Dezember 1929, Chem.-Ztg. 54, 292 [1930].

³⁾ E. Erlenmeyer jun., A. **275**, 3–20 [1893], vergl. auch H. Schmalfuß u. W. Peschke, B. **62**, 2593 [1929]; zur Formulierung der Azlactone als Phenyl-benzal-oxazolone vergl. E. Erlenmeyer jun., A. **887**, 267ff. [1904]; die von G. Hellef u. H. Lauth, B. **52**, 2296 [1919], vorgezogene Lactimid-Formulierung dürfte weniger wahrscheinlich sein.

⁴⁾ vergl. Houben-Weyl, Methoden d. organ. Chem., III. Aufl., Bd. II, S. 7 [1925].

(A) 156, 417 [T031].

Die Verseifung und Reduktion dieser Benzoylamino-fluor-zimtsäuren wurden in einer Operation durch Kochen mit konz. Jodwasserstoff-säure und rotem Phosphor unter Zusatz von etwas Essigsäure-anhydrid nach C. R. Harington und W. McCartney⁶⁾ ausgeführt. Auch unter Verzicht auf die Isolierung der Benzoylamino-fluor-zimtsäuren konnten die Azlactone mittels Jodwasserstoffsäure und Phosphor in Essigsäure-anhydrid unmittelbar in [Fluor-aryl]-alanine übergeführt werden⁷⁾. α -Benzoylamino-2-fluor-zimtsäure ergab *d,l*-[*o*-Fluor-phenyl]-alanin in feinen, verfilzten Nadeln vom Schmp. 259⁰ (unt. Zers.). Die Verbindung ist leicht löslich in heißem Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther. Sie ließ sich nur durch häufiges Umkristallisieren aus Wasser oder über ihre in kaltem Wasser schwer lösliche, blaue Kupferverbindung reinigen. Die Ausbeute betrug 37.5%. *d,l*-[*m*-Fluor-phenyl]-alanin wurde ebenso in 55-proz., neuerdings sogar in 78-proz. Ausbeute erhalten und stellt verfilzte Nadeln vom Schmp. 263⁰ (unt. Zers.) dar. Dagegen bildete *d,l*-[*p*-Fluor-phenyl]-alanin glänzende, irisierende Blättchen vom Schmp. 264⁰ (unt. Zers.) und wurde in einer Ausbeute von 41% erhalten. Auch die *m*- und *p*-Verbindung zeichnen sich durch ihre Löslichkeit in Wasser, Unlöslichkeit in Alkohol und Äther, sowie durch die Bildung einer gut krystallisierenden Kupferverbindung aus.

Da diese [Fluor-phenyl]-alanine Substitutionsprodukte eines wichtigen Eiweiß-Abbauproduktes und in Wasser löslich sind, können sie unmittelbar in den tierischen Körper eingebracht und zum Studium der Wirkung organisch gebundenen Fluors benutzt werden. Auf eine Spaltung der synthetisch gewonnenen Racemverbindungen in die optisch aktiven Amino-säuren wurde zunächst verzichtet. Sie dürfte mit Cinchonin nach E. Fischer und A. Mouneyrat⁸⁾ durchführbar sein.

Beschreibung der Versuche.

2-Phenyl-4-[*o*-fluor-benzal]-oxazolon-(5): 12 g *o*-Fluor-benzaldehyd wurden mit 18 g Hippursäure und 8.5 g geglühtem Natriumacetat innig gemischt. Nach Zusatz von etwa 50 ccm Essigsäure-anhydrid wurde 25 Min. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Aus der erhaltenen klaren Lösung krystallisierten beim Erkalten lange, gelbe Nadeln des Azlactons aus, die mit Wasser, 60-proz. Alkohol und Äther gewaschen wurden. Erhalten wurden 9 g trockner Substanz vom Schmp. 165.5–166.5⁰, die nach Umkristallisieren aus Eisessig den gleichen Schmelzpunkt behielten und einer Ausbeute von 35% entsprachen.

0.1257 g Sbst.: 5.8 ccm N (19⁰, 752 mm).

C₁₆H₁₀O₂NF (267). Ber. N 5.2. Gef. N 5.3.

α -Benzoylamino-*o*-fluor-zimtsäure: 8.5 g des Azlactons wurden in einer Lösung von 5 g Natron in 150 ccm 50-proz. Alkohol 20 Min. auf dem Wasserbade am Rückfluß gekocht. Darauf wurden etwa 250 ccm siedendes Wasser zugesetzt und mit verd. Salzsäure schwach angesäuert, wobei bereits in der Wärme α -Benzoylamino-*o*-fluor-zimtsäure in weißen Nadeln vom Schmp. 209⁰ (unt. Zers.) abgeschieden wurde. Die Ausbeute betrug

⁶⁾ C. R. Harington u. W. McCartney, Biochem. Journ. 21, 852; C. 1927, II 2667.

⁷⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 484 838 (Hoffmann-La Roche) und eine demnächst erscheinende Mitteilung mit Hrn. W. Winkelmüller.

⁸⁾ E. Fischer u. A. Mouneyrat, B. 33, 2383 [1900].

8 g, entspr. 88%. Eine Probe wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert und ergab den konstanten Schmp. 209.5–210° (unt. Zers.).

0.1405 g Sbst.: 6.0 ccm N (19°, 752 mm).

$C_{18}H_{12}O_3NF$ (285). Ber. N 4.9. Gef. N 4.9.

d, l-[*o*-Fluor-phenyl]-alanin (β -[*o*-Fluor-phenyl]- α -amino-propionsäure): 7.5 g α -Benzoylamino-*o*-fluor-zimtsäure wurden in einer Mischung von 25 ccm Jodwasserstoffsäure ($d = 1.96$), 25 ccm Essigsäure-anhydrid und 3 g rotem Phosphor $1\frac{1}{4}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde noch heiß durch Asbest oder ein Glasfilter filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne gedampft. Darauf wurde noch 2-mal mit je 50 ccm Wasser eingedampft, um die letzten Reste überschüssiger Jodwasserstoffsäure zu entfernen. Der Rückstand wurde in etwa 200 ccm heißem Wasser aufgenommen und die gebildete Benzoesäure ausgeäthert. Die Lösung des jodwasserstoffsauren Salzes vom [*o*-Fluor-phenyl]-alanin wurde nochmals zur Trockne gedampft, wobei das Salz ölig blieb. Es wurde in wenig Wasser gelöst und mit konz. Ammoniak neutralisiert. Dabei schied sich, neben wenig flockigen anorganischen Bestandteilen, das freie [*o*-Fluor-phenyl]-alanin in feinen, weißen, verfilzten Nadeln ab. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Wasser unter Tierkohle-Zusatz zeigte es den konstanten Schmp. 258.5–259° (unt. Zers.). Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 1.8 g, entspr. 37.5%.

0.1332 g Sbst.: 0.2874 g CO_2 , 0.0658 g H_2O . — 0.1328 g Sbst.: 8.9 ccm N (22°, 752 mm).

$C_{18}H_{10}O_2NF$ (183). Ber. C 59.0, H 5.5, N 7.7. Gef. C 58.9, H 5.5, N 7.7.

2-Phenyl-4-[*m*-fluor-benzal]-oxazolon-(5): Durch Erhitzen von 5 g *m*-Fluor-benzaldehyd mit 7.5 g Hippursäure, 3.5 g Natriumacetat und etwa 20 ccm Essigsäure-anhydrid während 15 Min. auf dem Wasserbade wurden 7.5 g (70% Ausbeute) 2-Phenyl-4-[*m*-fluor-benzal]-oxazolon-(5) vom Schmp. 156–156.5°, nach Umkristallisieren aus Eisessig 156.5–157°, in hellgelben Nadeln erhalten.

0.1543 g Sbst.: 7.6 ccm N (25°, 752 mm).

$C_{18}H_{10}O_4NF$ (267). Ber. N 5.2. Gef. N 5.6.

α -Benzoylamino-*m*-fluor-zimtsäure: 7 g des Azlactons wurden in einer Lösung von 5 g Natron in 150 ccm 50-proz. Alkohol 15 Min. auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht und die Lösung darauf mit 300 ccm siedendem Wasser versetzt. Beim Ansäuern mit Salzsäure schieden sich in der Wärme 4.7 g α -Benzoylamino-*m*-fluor-zimtsäure in weißen Nadeln vom Schmp. 202–203°, nach dem Umkristallisieren aus Alkohol 203–203.5° (unter Zers.), in 63-proz. Ausbeute ab.

0.1619 g Sbst.: 7.3 ccm N (23°, 745 mm).

$C_{18}H_{12}O_3NF$ (285). Ber. N 4.9. Gef. N 5.1.

d, l-[*m*-Fluor-phenyl]-alanin: 4.5 g Benzoylamino-*m*-fluor-zimtsäure wurden mit einer Mischung von 20 ccm konz. Jodwasserstoffsäure, 25 ccm Essigsäure-anhydrid und 3 g rotem Phosphor $1\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß erwärmt. In der beim [*o*-Fluor-phenyl]-alanin beschriebenen Weise wurden so 0.9 g reines [*m*-Fluor-phenyl]-alanin in weißen, verfilzten Nadeln vom Schmp. 262–263° (unt. Zers.) erhalten. Aus den Krystallisations-Mutterlaugen ließen sich mit Kupferacetat noch 0.9 g Kupfersalz in leuchtend blauen Krystallen abscheiden. Die Gesamtausbeute betrug demnach 1.6 g, entspr. 55%. Inzwischen konnte Hr. Dr.-Ing. W. Winkel-

müller aus 24 g Benzoylamino-fluor-zimtsäure 12 g *m*-Fluorphenyl-alanin erhalten, womit die Ausbeute auf 78% gesteigert wurde.

0.0575 g Sbst.: 0.1242 g CO₂, 0.0295 g H₂O. — 0.1269 g Sbst.: 8.3 ccm N (19°, 746 mm).
C₉H₁₀O₃NF (183). Ber. C 59.0, H 5.5, N 7.7. Gef. C 58.9, H 5.7, N 7.5.

z-Phenyl-4-[*p*-fluor-benzal]-oxazolon-(5): Die Mischung von 25 g *p*-Fluor-benzaldehyd mit 33.5 g Hippursäure, 15 g Natriumacetat und etwa 50 ccm Essigsäure-anhydrid wurde ungefähr 20 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Erkalten krystallisierten 37 g des Azlactons vom Schmp. 181—182° aus, entspr. einer Ausbeute von 75%. Durch Umkristallisieren aus Eisessig wurden hellgelbe, filzige Nadeln vom Schmp. 181—181.5° erhalten.

0.1420 g Sbst.: 6.5 ccm N (25°, 755 mm).

C₁₆H₁₀O₃NF (267). Ber. N 5.3. Gef. N 5.2.

α-Benzoylamino-*p*-fluor-zimtsäure: 37 g des Azlactons wurden in einer Lösung von 27 g Natron und 750 ccm 50-proz. Alkohol etwa 1/2 Stde. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt, darauf mit 1¹/₂ l heißem Wasser versetzt und in der Wärme mit Salzsäure angesäuert, wobei sich 21 g *α*-Benzoylamino-*p*-fluor-zimtsäure in weißen Nadeln vom Schmp. 224—225° (unt. Zers.) in 55-proz. Ausbeute ausschieden. Nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol blieb der Schmp. 225° (unter. Zers.).

0.1289 g Sbst.: 5.6 ccm N (19°, 755 mm).

C₁₆H₁₂O₃NF (285). Ber. N 4.9. Gef. N 5.0.

d, l-[*p*-Fluor-phenyl]-alanin: 10 g Benzoylamino-*p*-fluor-zimtsäure wurden mit der Mischung von 25 ccm Jodwasserstoffsäure, 25 ccm Essigsäure-anhydrid und 3 g rotem Phosphor 2 Stdn. unter Rückfluß erwärmt und ergaben nach der oben beschriebenen Aufarbeitung 2 g [*p*-Fluor-phenyl]-alanin in weißen, irisierenden Blättchen vom Schmp. 263.5—264° (unt. Zers.). Aus den Mutterlaugen wurden mit Kupferacetat noch 0.85 g hellblaues Kupfersalz gewonnen. Die Gesamtausbeute belief sich demnach auf 2.6 g, entspr. 41%.

0.1544 g Sbst.: 0.3339 g CO₂, 0.0785 g H₂O. — 0.1482 g Sbst.: 10.0 ccm N (20°, 745 mm).

C₉H₁₀O₃NF (183). Ber. C 59.0, H 5.5, N 7.7. Gef. C 59.0, H 5.7, N 7.7.

Dichte-Messung⁹⁾: 0.1168 g Sbst. verdrängten 0.0635 g Petroleum (*d* = 0.7887): *d*₄²⁵ = 1.451.

Für Unterstützung dieser Untersuchungen sei der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft ehrbietigst gedankt.

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

⁹⁾ W. Biltz u. W. Wein, Ztschr. anorgan. allgem. Chem. 121, 257 [1922].