

mit Wasserdampf abgeblasen. Ausbeute an *p*-Nitro-benzoat: 0.45 g. Schmp. 118.5–120°.

5.031 mg Sbst.: 11.460 mg CO₂, 2.410 mg H₂O. — 4.700 mg Sbst.: 10.705 mg CO₂, 2.250 mg H₂O. — 16.903 mg Sbst.: 0.636 ccm N (21.5°, 746.4 mm). — 15.763 mg Sbst.: 0.580 ccm N (22°, 744.15 mm).

C₁₇H₁₇O₆N (331.14). Ber. C 61.61, H 5.17, N 4.23.

Gef. „ 62.12, 62.12, „ 5.36, 5.36, „ 4.28, 4.17.

Die Substanz ist demnach ein Oxy-diketo-camphan-Nitro-benzoat. Das Wasserdampf-Destillat, das Diketo-camphan enthalten sollte, wurde ausgeäthert und der Rückstand in das Disemicarbazon verwandelt. Ausbeute 0.45 g. Mit Wasser und Alkohol ausgekocht, schmolz es je nach der Schnelligkeit des Erhitzens zwischen 268° und 280°. Durch Spaltung des Disemicarbazons mit Mineralsäure und Behandeln mit Wasserdampf gelangten wir jedoch zu einer Säure, die ihrer Analyse, ihrem Schmelzpunkt und ihrem Habitus nach gänzlich mit der Cyclocamphanon- π -carbon-säure übereinstimmte. Sie schmolz bei 248–250° und kam aus Wasser in Platten, aus Ligroin in feinen, langen Nadeln heraus. Gegen Permanganat war sie beständig, selbst in der Wärme.

4.791 mg Sbst.: 11.695 mg CO₂, 2.840 mg H₂O. — 4.604 mg Sbst.: 11.210 mg CO₂, 2.770 mg H₂O.

C₁₀H₁₂O₃ (180.09). Ber. C 66.63, H 6.72. Gef. C 66.57, 66.41, H 6.63, 6.73.

Mit dem Nachweis der Identität der beiden Säuren sind wir augenblicklich noch beschäftigt.

Der Gesellschaft von Freunden der Aachener Hochschule danken wir herzlichst für die zur Verfügung gestellten Mittel.

304. Venancio Deulofeu: Über Amino-säuren, VII. Mitteil.: Methode zur Synthese *N*-methylierter aromatischer Amino-säuren¹⁾.

[Aus d. Instituto de Fisiologia, Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentinien.]
(Eingegangen am 23. Juni 1934.)

N-Methylierte aromatische Amino-säuren kann man nach verschiedenen Methoden herstellen: Friedmann und Guttmann²⁾ erhielten *N*-Methyl-phenyl-alanin und *N*-Methyl-tyrosin (Surinamin) durch Einwirkung von Methylamin auf geeignete bromierte Säuren. Johnson und Nicolet³⁾ gewannen das Methyl-tyrosin durch Abänderung der Hydantoin-Methode zur Synthese der Amino-säuren, und kürzlich synthetisierte es Frl. Kanewskaja⁴⁾, indem sie bei der Streckerschen Methode Methylamin statt Ammoniak gebrauchte. Fischer und Lipschitz⁵⁾ verdankt man eine Methode zur Darstellung dieser Substanzen durch Methylierung der *N*-Toluol-sulfonyl-Derivate der Amino-säuren, die es erlaubt, die gewünschten Stoffe direkt in optisch aktiver Form zu erhalten; eine ähnliche

¹⁾ VI. Mitteil.: Anal. Soc. Esp. Fis. Quim. **32**, 159 [1934].

²⁾ Biochem. Ztschr. **27**, 490 [1910]. ³⁾ Amer. chem. Journ. **47**, 459 [1912].

⁴⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **124**, 48 [1929].

⁵⁾ B. **48**, 360 [1915]; s. a. E. Fischer, Bergmann, A. **398**, 96 [1913].

Methode wurde kürzlich von Heard⁶⁾ beim *N*-Methyl-dioxyphenyl-alanin angewendet.

Wir haben versucht, die Methode von Erlenmeyer zur Herstellung methylierter Amino-säuren zu erweitern. Trotz der Schwierigkeiten, denen Heard begegnete, als er aromatische Aldehyde mit Benzoyl-sarkosin kondensieren wollte, konnten wir letztere Substanz mit Benz-, Anis- und Piperonylaldehyd erfolgreich durch Einwirkung von essigsaurem Natrium + Essigsäure-anhydrid kuppeln.

Die Reaktion verläuft nicht so leicht und die Ausbeute ist nicht so gut, wie bei Anwendung von Hippursäure. Man sieht, daß die Methylgruppe die Kondensation erschwert, wie dies schon Nicolet und Campbell⁷⁾ fanden, als sie bei Kondensation des Benzaldehyds mit 1-Methyl-hydantoin nur 34% Ausbeute erhielten, mit Hydantoin dagegen 80%⁸⁾. Ebenso konnten die genannten Forscher das Produkt der Methylierung des Kreatinins nicht mit Benzaldehyd kondensieren, während Kreatinin selbst eine Ausbeute von 80% ergab.

Die gründliche Untersuchung der mit Benz- und Anisaldehyd erhaltenen Kondensationsprodukte lehrte, daß man sie mit Natrium-amalgam reduzieren kann, so wie bei der Methode von Erlenmeyer⁹⁾. Man erhält hierbei die Benzoylderivate der *N*-Methylamino-säuren. Man kann auch direkt, in einer Stufe, durch Reduktion mittels Jodwasserstoffsäure und unter gleichzeitiger Abspaltung der Benzoylgruppe die Amino-säure darstellen.

Beschreibung der Versuche.

Das nötige Benzoyl-sarkosin wurde nach der Methode von Cocker und Lapworth¹⁰⁾ dargestellt.

N-Benzoyl-*N*-methyl-phenyl-amino-acrylsäure: 2.2 g Benzaldehyd, 2.7 g Benzoyl-sarkosin, 1.25 g geschmolzenes essigsaures Natrium und 4 ccm Essigsäure-anhydrid werden gut verrieben und $\frac{1}{2}$ Stde. auf 130–135° unter Umrühren im Ölbad erhitzt. Nach dem Erwärmen gießt man in 50 ccm Eiswasser; nach Zersetzung des Essigsäure-anhydrids bleibt ein schweres Öl zurück; das Wasser wird dekantiert. Dieses Öl wird mehrere Male mit einer Lösung von 5% Natriumcarbonat extrahiert. Die erhaltene Lösung wird mit Salzsäure bis zur Blaufärbung von Kongorot angesäuert, worauf sich die Acrylsäure abscheidet. Sie wird filtriert, getrocknet und verschiedene Male aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 2.2 g (40%). Farblose, prismatische Krystalle, Schmp. 110–111°, Sintern von 105° ab. Dieses Sintern und der niedrige Schmelzpunkt konnten nicht durch Umkrystallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln geändert werden und deuten wahrscheinlich darauf hin, daß es sich um eine Mischung isomerer Säuren handelt, da sogar ein einzelner Krystall den gleichen Schmelzpunkt hatte. Löslich in Alkohol, Chloroform, Essigsäure und Essigsäure-ester. Unlöslich in Wasser.

2.933 mg Sbst.: 0.135 ccm N (25°, 753 mm).

$C_{17}H_{15}O_3N$ (281). Ber. N 4.98. Gef. N 4.97.

⁶⁾ Biochem. Journ. **27**, 54 [1933]. ⁷⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **50**, 1155 [1928].

⁸⁾ Amer. chem. Journ. **45**, 368 [1911].

⁹⁾ Deulofeu, Anal. Soc. Esp. Fis. Quim. **32**, 152 [1934].

¹⁰⁾ Journ. chem. Soc. London **1931**, 1894.

N-Benzoyl-*N*-methyl-phenyl-alanin: 1 g der wie oben erhaltenen Acrylsäure wurden in 10 ccm Wasser suspendiert und mit 7 g Natrium-amalgam (3 %) behandelt. Das Amalgam wurde in 3 Portionen geteilt und alle 15 Min. je eine eingetragen. Nachdem die letzte eingetragen ist, schüttelt man noch 1 $\frac{1}{4}$ Stdn., filtriert dann das Quecksilber ab und säuert mit verd. Salzsäure an (Kongorot als Indicator). Es bildet sich ein Niederschlag, den man 24 Stdn. im Eisschrank beläßt, dann filtriert, gut trocknet und in so wenig Essigsäure wie möglich löst, aus welcher sich das Produkt in prismatischen Krystallen abscheidet. Aus Essigsäure umkrystallisiert, schmilzt es bei 121°. Ausbeute 0.6 g (60 %). Löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser. Der scharfe Schmelzpunkt beweist, daß man bei der Reduktion ein homogenes Produkt erhielt.

0.0894 g Subst. (nach Kjeldahl): 6.40 ccm n_{20} -SO₄H₂.

C₁₇H₁₇O₃N (283). Ber. N 4.94. Gef. N 5.01.

N-Methyl-phenyl-alanin: 2 g *N*-Benzoyl-*N*-methyl-phenyl-amino-acrylsäure werden mit 2 g rotem Phosphor, 10 ccm Jodwasserstoffsäure ($d = 1.70$) und 10 ccm Essigsäure-anhydrid 1 $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erhitzt. Dann kühlt man ab, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und die Lösung verschiedene Male mit Äther extrahiert, um die Benzoesäure zu entfernen. Man bringt nochmals zur Trockne, löst den Rückstand in wenig Wasser und neutralisiert langsam mit Ammoniak. Das *N*-Methyl-phenyl-alanin scheidet sich krystallinisch ab und wird aus Wasser umgelöst: Farblose Platten, die, in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren, bei 254–256° sublimieren. Ausbeute 0.85 g (68 %).

0.0965 g Subst. (nach Kjeldahl): 10.9 ccm n_{20} -SO₄H₂.

C₁₀H₁₃O₂N (179). Ber. N 7.83. Gef. N 7.90.

N-Benzoyl-*N*-methyl-*p*-methoxyphenyl-amino-acrylsäure: Man kondensiert 2.70 g Benzoyl-sarkosin mit 2.25 g Anisaldehyd in derselben Weise wie mit Benzaldehyd; auch die Isolierungs-Methode ist dieselbe. Das Produkt schmilzt, aus Alkohol umkrystallisiert, bei 183–184° und erscheint in 6-seitigen, prismatischen Krystallen, die in Essigsäure und Essigester löslich, in Wasser unlöslich sind. Ausbeute 2.5 g (59 %).

4.984 mg Subst.: 12.750 mg CO₂, 2.450 mg H₂O.

C₁₈H₁₇O₄N (311). Ber. C 69.45, H 5.46. Gef. C 69.76, H 5.46.

N-Benzoyl-*N*-methyl-*p*-methoxyphenyl-alanin: Bei der Reduktion der in Rede stehenden Acrylsäure mit Natrium-amalgam verfährt man wie bei der *N*-Benzoyl-*N*-methyl-phenyl-amino-acrylsäure. Aus 2 g der Säure erhält man 1.46 g Reduktionsprodukt. Farblose, prismatische Krystalle, Schmp. 146° nach dem Umkrystallisieren aus Essigsäure. Löslich in Alkohol und Essigester. Unlöslich in Wasser.

2.930 mg Subst.: 0.125 ccm N (23°, 752 mm).

C₁₈H₁₉O₄N (313). Ber. N 4.47. Gef. N 4.74.

N-Methyl-tyrosin (Surinamin): 2 g *N*-Benzoyl-*N*-methyl-*p*-methoxyphenyl-amino-acrylsäure werden mit 2 g rotem Phosphor, 10 ccm Jodwasserstoffsäure und 10 ccm Essigsäure-anhydrid in derselben Weise, wie bei der Herstellung des *N*-Methyl-phenyl-alanins beschrieben, behandelt, mit Ausnahme des Erhitzens, das man auf 2 Stdn. verlängert. Die rohe Amino-säure wurde verschiedene Male durch Lösen in verd. Natron-

lauge und langsames Neutralisieren mit Essigsäure gereinigt. Man erhält auf diesem Wege dünne Nadeln, die sich zu Büscheln vereinigen. In Übereinstimmung mit den Angaben verschiedener Autoren liegt der Schmp. je nach der Schnelligkeit des Erhitzens zwischen 267° und 320°. Ausbeute 0.90 g (81 %). Das *N*-Methyl-tyrosin gibt eine positive Millonsche Reaktion, die aber verschieden von der des Tyrosins ist.

0.0829 g Sbst. (nach Kjeldahl): 8.40 ccm n_{20}° -SO₄H₂.

C₁₀H₁₃O₃N (195). Ber. N 7.17. Gef. N 7.09.

N-Benzoyl-*N*-methyl-piperonyl-amino-acrylsäure: 2.4 g Piperonylaldehyd und 2.7 g Benzoyl-sarkosin werden wie üblich mittels essigsauren Natriums + Essigsäure-anhydrids kondensiert. Nach Beendigung des Erhitzens wird das Produkt in viel Wasser gegossen; es scheidet sich dann ein Öl ab, das am folgenden Tage fest geworden ist. Man trennt die wäßrige Lösung ab und extrahiert aus dem Rückstand den in verd. Natriumcarbonat löslichen Teil. Die erhaltene Lösung wird mit Salzsäure bis zum Umschlag des Kongorots angesäuert, wodurch sich die Acrylsäure niederschlägt. Sie wird filtriert, getrocknet und aus Alkohol umgelöst. Ausbeute 2.45 g (48 %). Farblose Krystalle, Schmp. 199°. Löslich in Essigsäure und Alkohol. Unlöslich in Wasser.

4.637 mg Sbst.: 11.285 mg CO₂, 1.950 mg H₂O.

C₁₈H₁₈O₅N (325). Ber. C 66.46, H 4.61. Gef. C 66.37, H 4.67.

305. Alfons Schöberl, Emil Berninger und Franz Harren: Zur Kenntnis der alkalischen Spaltung von Disulfiden, I. Mitteil.: Verhalten der Diphenyl-dithio-diglykolsäure.

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

(Eingegangen am 11. August 1934.)

Der bekannten Schwefelblei-Probe auf Eiweißstoffe liegt der Cystin-Gehalt der meisten Proteine zugrunde. Schon seit Jahrzehnten ist die Instabilität von Cystin gegenüber Alkali bekannt. Noch kennt man aber bis heute keine befriedigende Deutung für den Chemismus der Schwefelwasserstoff-Abspaltung. Da mit dieser Eigenschaft von Cystin das gesamte Problem der Schwefel-Abspaltung aus Eiweiß eng zusammenhängt, verlohnte es sich, dem Verhalten ähnlich gebauter Disulfide nachzugehen, wie es bei dem von uns untersuchten oxydativen Abbau in alkalischer Lösung zutage trat¹⁾. Die Absicht war die, an einfachen Modellen die exakte chemische Grundlage für eine reichlich gewaltsame Reaktion zu schaffen. Modellversuche an Cystin selbst erschienen dazu zunächst ungeeignet.

Wir haben früher¹⁾ dafür Beweise erbringen können, daß der Primärvorgang der Spaltung aliphatischer Disulfide mit bestimmtem Bauprinzip durch Alkalien in der hydrolytischen Aufspaltung der Disulfid-Bindung unter Bildung von Sulfhydrylverbindung und Sulfensäure besteht: HOOC.R.S.S.R.COOH + H.OH → HOOC.R.SH + HO.S.R.COOH.

So sind Dithio-diglykol- und Dithio-dilactylsäure spaltbar gewesen. Nachweis und Isolierung der entstehenden Sulfhydrylverbindung

¹⁾ A. Schöberl u. M. Wiesner, A. 507, III [1933].