

Zersetzung unter Schwarzfärbung. Selbst Natrium zeigte in siedendem Äther oder Benzol kein Anzeichen einer Reaktion.

Alle Schwefelbestimmungen wurden nach GROTE-KREKELER ausgeführt.

FRITZ MICHEEL und DIETRICH NOFFZ *)

UMSETZUNGEN VON 3-NITRO-4-FLUOR-BENZALDEHYD MIT AMINOSÄUREN

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.).
(Eingegangen am 23. April 1957)

3-Nitro-4-fluor-benzaldehyd wird hergestellt. Er setzt sich mit Aminosäuren leicht zu *N*-[2-Nitro-4-formyl-phenyl]-aminosäuren um.

Die Umsetzung des 1-Fluor-2,4-dinitro-benzols (Reaktion von Sanger) beruht auf dem Einfluß der Nitrogruppen auf die Reaktionsfähigkeit des Fluors (mesomerer Effekt). Früher wurde gezeigt, daß eine der Nitrogruppen durch eine Carboxyl- oder Carboxy-alkyl-Gruppe¹⁾ oder durch eine Sulfogruppe²⁾ ersetzt sein kann, und daß diese Fluorverbindungen sich analog mit Aminosäuren und Aminen umsetzen. Wir haben den 3-Nitro-4-fluor-benzaldehyd (I) hergestellt und gefunden, daß sich dieser gut und mit hohen Ausbeuten unter Abspaltung von Fluorwasserstoff mit Aminosäuren zu den betreffenden *N*-[2-Nitro-4-formyl-phenyl]-aminosäuren umsetzen läßt. Wie in einer folgenden Arbeit (mit W. BUSSE) gezeigt wird, kann auch die Fluortrimesinsäure (1-Fluor-benzol-tricarbonsäure-(2,4,6)) für sich oder als Ester leicht mit Aminen und Aminosäuren umgesetzt werden. Dort wird auf den Reaktionsmechanismus eingegangen. Wir stellten I aus *p*-Fluor-toluol über den *p*-Fluor-benzaldehyd³⁾ her. Letzterer läßt sich in hoher Ausbeute zu I nitrieren. Im Gegensatz zum *p*-Fluor-benzaldehyd ist I (Schmp. 46°) gegen Autoxydation recht unempfindlich. I gibt bei der Behandlung mit konz. Ammoniak den schon bekannten 3-Nitro-4-amino-benzaldehyd (II)⁴⁾. Schon daraus geht die große Reaktionsfähigkeit des Fluors hervor. Mit Alkali entsteht 3-Nitro-4-hydroxy-benzaldehyd (III). Von Interesse sind die Umsetzungsprodukte mit Aminosäuren, von denen die mit Glykokoll (IV), DL-Alanin (V), L-Serin (VI) und L-Histidin (VII) in guten Ausbeuten unter den üblichen Bedingungen¹⁾ kristallin erhalten werden. DL-Lysin bildet wie L-Histidin ein Bis-Produkt (VIII).

*) Aus der Dissertation D. NOFFZ, Münster (Westf.), 1954.

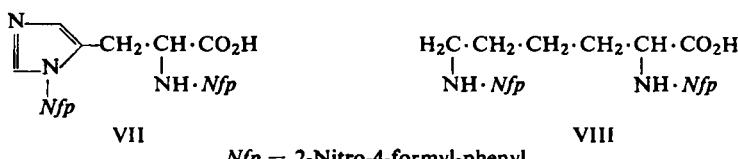
¹⁾ F. MICHEEL und K. WEICHBRODT, Angew. Chem. **64**, 397 [1952]; Chem. Ber. **88**, 468 [1955].

²⁾ F. MICHEEL, K. WEICHBRODT und J. PLENIKOWSKI, Liebigs Ann. Chem. **581**, 238 [1953].

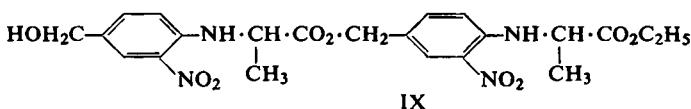
³⁾ I. J. RINKES, Chem. Weekbl. **16**, 206 [1919]; C. **1919** I, 821.

⁴⁾ P. COHN und L. SPRINGER, Mh. Chem. **24**, 92 [1903].

Die Stoffe sind fluorfrei und gegen Säure und Alkali sehr beständig. Es liegen also nicht die recht empfindlichen Schiffsschen Basen vor. Die Kondensationsprodukte mit L-Tyrosin und L-Glutaminsäure wurden noch nicht analysenrein gewonnen. Beim DL-Alaninderivat wurde das Carboxyl mit Methanol oder Äthanol verestert. Die Reduktion dieses Esters mit Aluminiummethylat führte zu einem roten Kondensationsprodukt, dem auf Grund seiner Analysendaten und des Mol.-Gew. die Formel IX oder X eines Mono-äthylesters zukommt, zwischen denen noch nicht entschieden wurde. Die freie Säure V gibt jedoch unter analogen Bedingungen bei der Reduktion

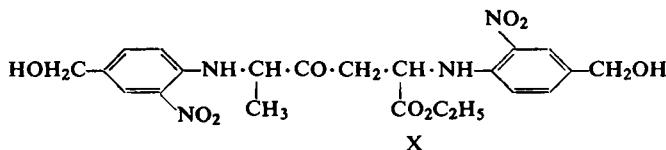


Nfp = 2-Nitro-4-formyl-phenyl

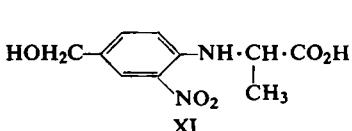


IX

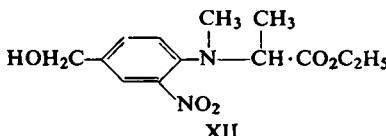
oder



X



XI

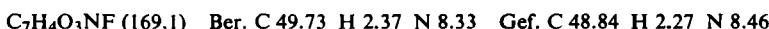


XII

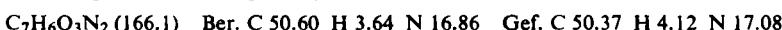
mit Aluminiummethylat unter Reduktion der Aldehydgruppe den Alkohol XI, der zum Methyl- oder Äthylester umgesetzt werden kann. Eine Reduktion der Nitrogruppen tritt unter diesen Bedingungen nicht ein. Der Äthylester von XI reagiert mit Diazomethan unter Bildung des N-Methyl-Derivates XII. Das Dimethylacetal von I oder der 3-Nitro-4-fluor-benzylalkohol reagieren erwartungsgemäß nicht mit Aminogruppen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-Nitro-4-fluor-benzaldehyd (I): 94 ccm konz. Schwefelsäure und 12.5 ccm konz. nitritfreie Salpetersäure werden auf -5° gekühlt und 23.4 g frisch bereiteter 4-Fluor-benzaldehyd³⁾ tropfenweise zugesetzt, so daß die Temperatur nicht $+5^{\circ}$ übersteigt. Man läßt sodann einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen und gießt die Reaktionslösung auf ca. 500 g Eis. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Wasser ausgewaschen, in Benzol gelöst, die wäßr. Phase abgetrennt und das Benzol abgedampft. Der Rückstand wird aus Äther umkristallisiert. Ausbeute an Rohprodukt fast quantitativ, Reinprodukt ca. 70% d. Th.; Schmp. 46.5°.

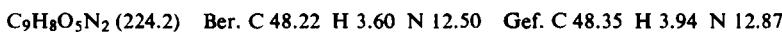


Der 3-Nitro-4-amino-benzaldehyd (II) wird daraus durch Umsetzen mit konz. Ammoniak erhalten. Schmp. 204° (aus Propanol-(2)).

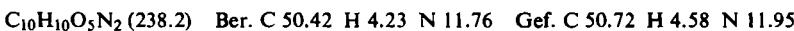


Der 3-Nitro-4-hydroxy-benzaldehyd (III) entsteht aus I, wenn letzterer in Dimethylformamid gelöst, 2 n NaOH zugegeben und nach wenigen Sekunden angesäuert wird. Das ausgefallene Kristallisat ist identisch mit dem auf bekanntem Wege erhaltenen.

N-(2-Nitro-4-formyl-phenyl)-glykokoll (IV): Zu einer Lösung von 0.5 g Glykokoll in 5 ccm Wasser werden eine Lösung von 1.3 g I in 5 ccm Äthanol und 1.3 g festes NaHCO₃ gegeben. Nach 10 stdg. Aufbewahren bei 31° wird mit konz. Salzsäure angesäuert. Das in fast quantitativer Ausbeute ausfallende krist. Rohprodukt wird unter Verlusten aus Propanol-(2) umkristallisiert. Schmp. 222°.



N-(2-Nitro-4-formyl-phenyl)-DL-alanin (V): 0.5 g DL-Alanin werden mit 1.1 g I und 1 g NaHCO₃, wie bei IV beschrieben, umgesetzt, die Reaktionslösung aufgearbeitet und das Rohprodukt umkristallisiert. Ausb. 89% d. Th.; Schmp. 201°.



N-(2-Nitro-4-formyl-phenyl)-L-serin (VI): Die Lösung von 1 g L-Serin und 1.6 g NaHCO₃ in 15 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 1.6 g I in 15 ccm Methanol 2 Stdn. auf 50° erwärmt, filtriert, mit Salzsäure angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Kristalle (aus Äthanol); Ausb. 90% d. Th., Schmp. 178°.

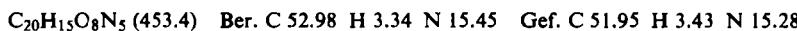


N,N'-Bis-[2-nitro-4-formyl-phenyl]-DL-lysin (VIII): 1 g DL-Lysin-monohydrochlorid in 10 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 220 mg NaOH versetzt. Nach Zugabe einer Lösung von 2.05 g I und 1.05 g festem NaHCO₃ wird 6 Stdn. auf 50° erwärmt. Nach dem Absaugen wird die Lösung auf pH 3 gebracht und der ausgefallene Sirup nacheinander mit verd. Salzsäure, Wasser, Äther und Petroläther gut durchgeknetet. Ausbeute an Rohprodukt 92% d. Th.

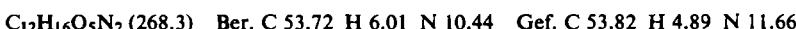
Durch Umkristallisieren aus Methanol-Wasser erhält man derbe Tafeln vom Schmp. 183°.



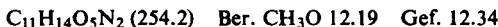
N,N'-Bis-[2-nitro-4-formyl-phenyl]-L-histidin (VII): Zu einer Lösung von 1 g L-Histidinhydrochlorid und 1.8 g NaHCO₃ in 5 ccm Wasser wird eine Lösung von 1.5 g I in 5 ccm Methanol gegeben. Es wird erhitzt und aufgearbeitet wie bei VI beschrieben. Das Rohprodukt wird aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 42% d. Th.; Schmp. 172°.



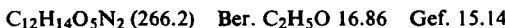
N-(2-Nitro-4-hydroxymethyl-phenyl)-DL-alanin (XI), sein Äthyl- und Methylester: 5.15 g *V.* in 60 ccm absol. Äthanol gelöst, werden mit 2.2 g frisch destilliertem Aluminiumäthylat im Ölbad zum Sieden erhitzt. Durch die Apparatur wird während 70 Stdn. ein trockener Stickstoffstrom geleitet und der gebildete Acetaldehyd durch einen mit Kühlwasser von 45° gespeisten Rückflußkühler entlassen. Das nach dem Erkalten abgeschiedene feste Material wird mit viel verd. Salzsäure und anschließend mit Wasser verrieben und sodann zur Entfernung von etwa noch vorhandenem Ausgangsmaterial mit Natriumhydrogensulfatlösung behandelt. Aus dieser Lösung wird durch Säurebehandlung etwas *V.* zurückgewonnen. Das Rohprodukt *XI* wird in einer Ausbeute von 87% d. Th. gewonnen. Umkristallisiert aus Eisessig, Schmp. 192°. Da der Stoff nicht analysenrein erhalten werden konnte, wurde er mit Äthanol und etwas Schwefelsäure verestert. Der Ester wird aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 96°.



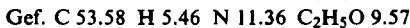
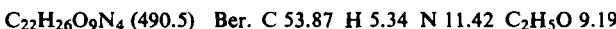
Zur Umesterung wird 1 g Äthylester in 25 ccm absol. Methanol gelöst, 2 Min. ein kräftiger Strom trocknen Chlorwasserstoffs eingeleitet und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eingießen in 200 ccm Wasser fällt der Methylester kristallin aus. Ausbeute fast quantitativ. Schmp. 153° (aus Methanol).



N-(2-Nitro-4-formyl-phenyl)-DL-alanin-äthylester (V-Äthylester): 8 g *V.* werden in 60 ccm absol. Äthanol, in das 2 Min. ein kräftiger Strom trocknen Chlorwasserstoffs eingeleitet wurde, 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird in Wasser gegossen und diese saure Lösung einige Zeit zur Hydrolyse des gebildeten Acetals digeriert. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 86% d. Th., Schmp. 91°.



Kondensationsprodukt aus N-(2-Nitro-4-hydroxymethyl-phenyl)-DL-alanin-äthylester (IX oder X): 7.65 g *V.-Äthylester* werden mit 2 g frisch destilliertem Aluminiumäthylat in 210 ccm absol. Äthanol gelöst und die Lösung, wie bei XI beschrieben, 70 Stdn. gekocht. Sodann wird zur Trockne gedampft und der Rückstand noch 1–2 Stdn. auf 110° erhitzt. Dann wird in Alkohol aufgenommen, mit Salzsäure angesäuert, vom Unlöslichen abgesaugt und die Lösung i. Vak. eingeengt. Es scheidet sich ein orangerotes Kristallisat ab, das aus Benzol umkristallisiert wird. Ausb. 80% d. Th.; Schmp. 68°.



Mol.-Gew. 498 (nach Rast in Campher)

N-Methyl-N-(2-nitro-4-hydroxymethyl-phenyl)-DL-alanin-äthylester (XII): 1 g *XI-Äthylester* wird mit einer äther. Lösung von überschüss. Diazomethan übergossen und etwas Methanol hinzugegeben. Sofort tritt Stickstoffentwicklung ein. Nach deren Aufhören wird der Äther abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 37% d. Th.; Schmp. 152°.

