

LEONHARD BIRKOFER und RENATE BRUNE¹⁾ÜBER DEN OXYDATIVEN ABBAU VON β -AMINOSÄUREN²⁾

Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln

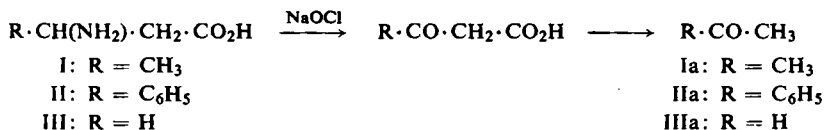
(Eingegangen am 6. August 1957)

Während β -Aminosäuren mit Natriumhypochlorit erwartungsgemäß über die β -Ketosäuren zu den entsprechenden Ketonen abgebaut werden, entstehen bei der Umsetzung mit *N*-Brom-succinimid unter Eliminierung der Aminogruppe die um zwei Kohlenstoffatome ärmeren Carbonsäuren. Als Zwischenprodukte konnten Trihalogenketone isoliert werden. So wird z. B. β -Phenyl- β -amino-propionsäure über ω,ω,ω -Tribrom-acetophenon in Benzoesäure übergeführt. Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

α -Aminosäuren lassen sich mit Hypochlorit oxydativ unter Kohlendioxyd- und Ammoniakentwicklung zu den um ein C-Atom ärmeren Aldehyden abbauen^{3, 4)}. In Untersuchungen über die Einwirkung von *N*-Brom-succinimid (NBS) auf α -Aminosäuren wurde festgestellt^{5, 6, 7)}, daß bereits bei Zimmertemperatur eine heftige Reaktion stattfindet und ebenso wie mit Hypochlorit die jeweiligen Aldehyde entstehen.

Es interessierte uns nun, ob sich β -Aminosäuren bei Einwirkung von Hypochlorit oder NBS den α -Verbindungen analog verhalten, sich also aus ihnen über die β -Ketosäuren Ketone bilden.

Zur Umsetzung mit Natriumhypochlorit wählten wir β -Amino-buttersäure (I), β -Phenyl- β -amino-propionsäure (II) und β -Alanin (III). Läßt man diese Aminosäuren mit einer etwa 0.75 *m* Natriumhypochlorit-Lösung reagieren, so erhält man aus I Aceton (Ia), aus II Acetophenon (IIa) und aus III Acetaldehyd (IIIa). Die entstandenen Carbonylverbindungen wurden als 2,4-Dinitrophenylhydrazone isoliert; die Ausbeuten liegen zwischen 40 und 78% d. Th.



Nach diesen Befunden werden also α - und β -Aminosäuren durch Natriumhypochlorit in gleicher Weise oxydativ abgebaut, und die Stellung der Aminogruppe scheint für den Verlauf der Reaktion unwesentlich zu sein.

¹⁾ Aus der Diplomarb. R. BRUNE, Univ. Köln 1957.

²⁾ 11. Mitteil. über β -Aminosäuren; 10. Mitteil.: L. BIRKOFER und R. MODIC, Liebigs Ann. Chem. **604**, 56 [1957].

³⁾ K. LANGHELD, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 392, 2360 [1909].

⁴⁾ S. W. FOX und M. W. BULLOCK, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2754 [1951].

⁵⁾ A. SCHÖNBERG, R. MOUBASHER und M. Z. BARAKAT, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2504.

⁶⁾ M. Z. BARAKAT, M. F. ABD EL-WAHAB und M. N. EL-SADR, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1670 [1955].

⁷⁾ K. HEYNS und K. STANGE, Z. Naturforsch. **10b**, 129, 245 [1955].

Grundlegend anders als die α -Verbindungen verhalten sich die β -Aminosäuren bei der oxydativen Einwirkung von NBS. Bereits in der Reaktionsgeschwindigkeit zeigte sich ein wesentlicher Unterschied. Während α -Aminosäuren, wie schon bekannt war und wir uns am Glycin auch selbst überzeugten, mit NBS unter Gelbfärbung, starker Kohlendioxyd- und Wärmeentwicklung sofort reagieren, trat beim Versetzen einer β -Aminosäure, z. B. β -Phenyl- β -amino-propionsäure (II), mit NBS zunächst keinerlei Reaktion ein. Deshalb behandelten wir eine wäßrige Lösung von II mit der äquivalenten Menge NBS im Ölbad (Badtemperatur 150–170°). Neben Gelbfärbung war heftige Kohlendioxydentwicklung und Abgabe von freiem Brom zu bemerken. Nach Abdampfen des Wassers konnte aus dem Reaktionsprodukt Benzoesäure in 81-proz. Ausbeute isoliert werden. In zahlreichen Versuchen variierten wir die Reaktionsbedingungen, um Zwischenprodukte fassen zu können. Als wir eine wäßrige Lösung von II mit der äquivalenten Menge an NBS versetzten und anschließend das Wasser in einem Bad von 110° i. Vak. abdestillierten, entstand eine Verbindung $C_8H_7NBr_4$ (VII). Die Ausbeute an VII stieg, als wir die NBS-Menge erhöhten, und erreichte schließlich ein Maximum bei dem Vierfachen der äquivalenten Menge an NBS. Beim Umkristallisieren von VII aus Methanol trat bereits leichte Bromabsplaltung ein, weshalb der erwartete Bromwert zu tief und der Kohlenstoffwert etwas zu hoch gefunden wurden. Die Formel $C_8H_7NBr_4$ läßt vermuten, daß es sich um ein α -[*N*-Brom-amino]- β , β , β -tribrom-äthylbenzol (VII) handelt.

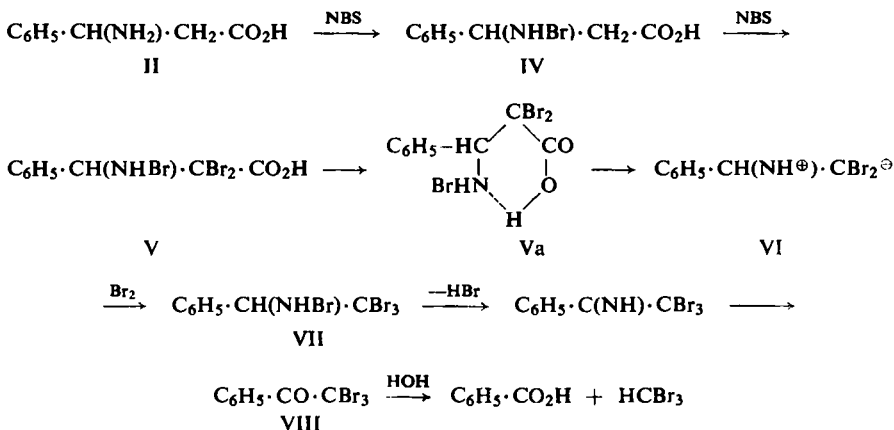
Beim Kochen von VII mit konz. Salzsäure wurde neben Bromabsplaltung Ammoniumchlorid-Bildung beobachtet, und es konnte eine Verbindung $C_8H_5OBr_3$ isoliert werden, die sich durch Analyse und Schmelzpunkt (65°) als ω , ω , ω -Tribrom-acetophenon (VIII) erwies. Dies wurde erstmals von J. G. ASTON, J. D. NEWKIRK, J. DORSKY und D. M. JENKINS⁸⁾ dargestellt und ist auf dem soeben beschriebenen Wege bequem zugänglich.

Die Verseifung von VII oder VIII mit wäßrigem Kaliumhydroxyd führt jeweils zu Benzoesäure, was mit der Annahme übereinstimmt, daß VII und VIII Zwischenprodukte der Benzoesäure aus II sind. Die unter Bromoform-Abspaltung verlaufende Verseifung von VIII zu Benzoesäure läßt verständlich werden, weshalb bei Umsetzung von II mit NBS bei höherer Temperatur Tribromacetophenon (VIII) nicht gefaßt werden kann, sondern sofort Benzoesäure entsteht.

Bei der Einwirkung von NBS auf β -Phenyl- β -amino-propionsäure (II) tritt wahrscheinlich zunächst, wie beim Abbau der α -Aminosäuren^{3,4)}, eine normale Halogenierung der Aminogruppe zu IV ein; überdies wird anschließend die α -ständige Methylengruppe unter Bildung von *N*, α , α -Tribrom- β -phenyl- β -amino-propionsäure (V) bromiert. Nimmt man, wie es S. W. FOX und M. W. BULLOCK⁴⁾ für die *N*-halogenierten α -Aminosäuren vorschlagen, an, daß V in Form eines quasicyclischen Systems Va vorliegt, so wäre denkbar, daß aus Va nach Kohlendioxyd- und Bromwasserstoff-Abspaltung VI als Zwischenprodukt entsteht. Das bei der Umsetzung frei werdende Brom, dessen Entstehung noch ungeklärt ist, reagiert mit VI unter Bildung von VII.

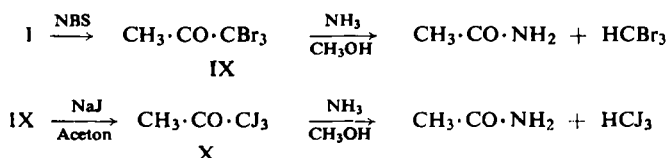
⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. **64**, 1413 [1942].

Gegen die Annahme, daß zunächst, wie bei Hypochlorit-Einwirkung, normale Bildung von Acetophenon eintritt und erst sekundär die substituierende Halogenierung zu ω,ω,ω -Tribrom-acetophenon, spricht die Isolierung der stickstoffhaltigen Verbindung VII.



Um zu klären, ob auch andere β -Aminosäuren mit NBS in derselben Weise reagieren, behandelten wir β -Amino-buttersäure (I), als Beispiel einer aliphatischen β -Aminosäure, in wäßriger Lösung mit NBS im Ölbad (Badtemperatur 150–170°); dabei trat starke Kohlendioxydentwicklung auf, und beim Abdestillieren des Wassers sammelte sich in der Vorlage ein dunkles Öl, dessen Ausbeute von der angewandten NBS-Menge abhängig war. Wir vermuteten, daß dieses zu Tränen reizende Öl 1.1.1-Tribrom-aceton (IX) sei. Da eine Reinigung durch Destillation nicht gelang, versuchten wir die Konstitution durch Abbau aufzuklären. Nach Verseifung des Öles mit methanolischem Ammoniak wurde Acetamid isoliert. Der außerdem auftretende bromoformartige Geruch bestärkte unsere Vermutung, daß es sich bei dem vorliegenden Öl um Tribromaceton handeln könnte. Da es uns nicht gelang, das wahrscheinlich entstandene Bromoform zu isolieren, tauschten wir bei IX Brom gegen Jod aus, wobei eine in grünlichen Nadeln kristallisierende Verbindung vom Schmp. 64–65° gewonnen wurde. Bei ihrer Spaltung mit methanolischem Ammoniak entstand neben Acetamid Jodoform. Hiermit ist einerseits erwiesen, daß es sich bei den grünlichen Nadeln um das bisher unbekannte 1.1.1-Trijod-aceton (X) handelt und andererseits, daß IX das vermutete 1.1.1-Tribrom-aceton (IX) ist. X ist sehr unbeständig und erleidet an der Luft Jodabspaltung.

Das Auftreten des 1.1.1-Tribrom-acetons (IX) zeigt, daß β -Amino-buttersäure (I) sich mit NBS in derselben Weise umsetzt, wie β -Phenyl- β -amino-propionsäure (II).



Bei Umsetzung der γ -Phenyl- β -amino-buttersäure mit NBS waren nach den bisherigen Erfahrungen als Abbauprodukte Benzyl-tribrommethyl-keton oder Phenyl-essigsäure zu erwarten. In zahlreichen Versuchen waren jedoch stets nur geringe Mengen *p*-Bromphenyl-essigsäure isolierbar. Als Hauptprodukt entstand ein stark halogenhaltiges Öl, das nicht näher identifiziert werden konnte. Wahrscheinlich tritt auch hier die entsprechende Tribromverbindung, das Benzyl-tribrommethyl-keton auf, bei dem aber die zwischen der Ketogruppe und dem Phenylkern stehende Methylen-Gruppe zum größten Teil weiter halogeniert wird. Die Bildung der *p*-Bromphenyl-essigsäure weist darauf hin, daß die Reaktion von γ -Phenyl- β -amino-buttersäure mit NBS ebenso wie bei I und II verläuft.

Den FARBENFABRIKEN BAYER danken wir für Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Abbau von β -Amino-buttersäure (I)⁹⁾, β -Phenyl- β -amino-propionsäure (II)¹⁰⁾ und β -Alanin (III)¹¹⁾ mit Natriumhypochlorit: Je 0.5 g I, II und III-Hydrochlorid wurden in 5 ccm Wasser bzw. 5 ccm Natriumhydroxyd-Lösung (0.12 g NaOH bzw. 0.16 g NaOH enthaltend) gelöst. Zu den auf 0° gekühlten Lösungen wurden 6.7 ccm bzw. 4 ccm, bzw. 5.3 ccm 0.75 *m* Natriumhypochlorit¹²⁾ gegeben. Nach Einbringen der Reaktionsgemische in ein auf etwa 150° geheiztes Ölbad wurde das Wasser mit dem entstandenen Aceton, bzw. Acetophenon, bzw. Acetaldehyd überdestilliert. Die Destillate wurden mit 100 ccm, bzw. 60 ccm, bzw. 80 ccm einer 1-proz. salzsauren (2*n*) 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung versetzt.

Es wurden die 2,4-Dinitrophenylhydrazone von *Aceton* (0.46 g = 41 % d. Th., Schmp. 123°), *Acetophenon* (0.7 g = 78 % d. Th., Schmp. 237°) und *Acetaldehyd* (0.55 g = 62 % d. Th., Schmp. 168°) erhalten. Die Misch-Schmelzpunkte mit den entsprechenden reinen Dinitrophenylhydrazonen^{13,14,15)} waren nicht erniedrigt.

Abbau mit NBS von:

a) β -Phenyl- β -amino-propionsäure (II): 4 g II wurden in 30 ccm Wasser mit der äquivalenten Menge NBS (4.3 g) versetzt und in ein Ölbad von 150–170° gebracht, wobei nach kurzer Zeit eine heftige Reaktion einsetzte. Nach Abdampfen des Wassers aus dem Reaktionsgemisch wurde der braune Rückstand in verd. Natronlauge gelöst, Verunreinigungen abfiltriert und das Filtrat mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Es fielen 2.2 g *Benzoessäure* (81 % d. Th.) aus, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 121° schmolz und deren Misch-Schmelzpunkt mit reiner *Benzoessäure* nicht erniedrigt war.

5 g II in 25 ccm Wasser wurden mit 5.4 g NBS (äquivalente Menge) versetzt und aus dem Reaktionsgemisch das Wasser i. Vak. bei 100° abgezogen. Der rotbraune Rückstand wurde unter Kühlung mit verd. Natronlauge versetzt, um nicht umgesetzte II und Succinimid zu entfernen. Beim Umkristallisieren des alkalilöslichen Anteiles aus Methanol, wobei leichte Zersetzung unter Bromabgabe eintrat, fiel α -[*N*-Brom-amino]- β , β , β -tribrom-äthylbenzol (VII)

⁹⁾ Dargestellt nach H. SCHEIBLER, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 2278 [1912].

¹⁰⁾ Dargestellt nach T. B. JOHNSON und J. E. LIVAK, J. Amer. chem. Soc. **58**, 301 [1936].

¹¹⁾ Dargestellt nach A. GALAT, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1414 [1945].

¹²⁾ Dargestellt nach F. RASCHIG, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 4580 [1907].

¹³⁾ L. I. BRADDOCK und M. L. WILLARD, J. org. Chemistry **18**, 313 [1953].

¹⁴⁾ C. F. H. ALLEN, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2955 [1930].

¹⁵⁾ R. L. SHRINER, R. C. FUSON und D. Y. CURTIN, The systematic Identification of organic Compounds, S. 283, Verlag John Wiley and Sons, New York 1956.

in farblosen Blättchen vom Schmp. 115° aus. Ausb. 1.45 g (28 % d. Th.). Aus 20 g II und 86 g NBS erhielten wir 15 g VII (72.5 % d. Th.).

$C_8H_7NBr_4$ (436.8) Ber. C 22.00 H 1.60 N 3.21 Br 73.18
Gef. C 22.82 H 1.55 N 3.25 Br 69.37

Spaltung von VII: α in saurem Medium: 3.5 g VII wurden in 40 ccm konz. HCl 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, wobei zunächst Bromabspaltung eintrat und sich dann ein dunkles Öl abschied, das beim Abkühlen erstarrte. Nach Umkristallisieren aus Methanol wurden farblose Prismen des ω, ω, ω -Tribrom-acetophenons (VIII) vom Schmp. 65° erhalten. Der Misch-Schmp. mit reinem ω, ω, ω -Tribrom-acetophenon⁸⁾ war nicht erniedrigt. Ausb. 2.57 g (90 % d. Th.).

$C_8H_5OBr_3$ (356.9) Ber. C 26.92 H 1.41 Br 67.16 Gef. C 26.98 H 1.72 Br 66.73

β) in alkalischem Medium: 0.5 g VII wurden 1 Stde. in 30 ccm 30-proz. Kaliumhydroxydlösung unter Rückfluß verseift. Aus der braunen Lösung ließen sich nach Filtration, Ansäuern mit verd. Salzsäure und Umkristallisieren aus Wasser 0.12 g *Benzoessäure* (75 % d. Th.) vom Schmp. 121° isolieren.

β -Amino-buttersäure (I): 5 g I wurden in 30 ccm Wasser sowohl mit 8.8 g NBS (äquivalente Menge) als auch mit 35.2 g versetzt und in ein Ölbad von 150–170° gebracht. Die Reaktion begann jeweils unter starker Kohlendioxydentwicklung, und es destillierten 2.3 g (25 % d. Th.) bzw. 6.5 g (72 % d. Th.) eines wasserdampf-flüchtigen, dunklen Öles (1.1.1-Tribrom-aceton (IX)) über.

Spaltung von IX: 4.5 g IX wurden mit 50 ccm ammoniakgesättigtem absol. Methanol 2 Tage stehengelassen und zur Vervollständigung der Verseifung anschließend 2 Stdn. im Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen und der braune Rückstand mit Benzol extrahiert. Nach Abdampfen des Benzols ließen sich 0.25 g (28 % d. Th.) *Acetamid* vom Schmp. und Misch-Schmp. 78° isolieren.

Überführung von IX in 1.1.1-Trijod-aceton (X): 5 g IX in 20 ccm wasserfreiem Aceton wurden mit einer Lösung von 10 g Natriumjodid in 50 ccm Aceton versetzt. Unter starkem Erwärmen und Dunkelfärbung des Reaktionsgemisches trat die Umsetzung ein. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 2 Stdn. unter Rückfluß im Wasserbad erhitzt und das gebildete Natriumbromid sofort abfiltriert. Beim Abkühlen kristallisierte in fast quantitativer Ausbeute X in grünlichen Nadeln vom Schmp. 64–65° aus, die sich an der Luft unter Jodabspaltung zersetzten.

Jodoform aus X: 1 g X wurde mit 30 ccm ammoniakgesättigtem absol. Methanol versetzt und nach mehrstündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur im verschlossenen Gefäß 2 Stdn. unter Rückfluß im Wasserbad erhitzt. Das Methanol wurde i. Vak. abgezogen und der braune Rückstand in Aceton gelöst. Nach mehrmaligem Kochen mit Adsorptionskohle und Ausfällen mit Wasser ließ sich Jodoform vom Schmp. und Misch-Schmp. 119° isolieren.

c) γ -Phenyl- β -amino-buttersäure: 6 g dieser Säure wurden in 40 ccm Wasser mit 6 g NBS (äquivalente Menge) versetzt und im Wasserbad etwa 1 Stde. erhitzt. Unter Decarboxylierung schied sich allmählich ein dunkles Öl ab, das abgetrennt und mit 20-proz. Kaliumhydroxydlösung verseift wurde. Die beim Ansäuern ölig ausfallende Säure wurde in Äther aufgenommen und nach Abziehen des Äthers in viel Wasser gelöst. Aus der wäßrigen Lösung konnte die in Nadeln kristallisierende *p*-Bromphenyl-essigsäure vom Schmp. und Misch-Schmp. 115° isoliert werden.