

5. Zur Synthese des β -Alanins

von Paul Ruggli und Albert Businger.

(23. XII. 41.)

Bei der Synthese der Pantothensäure geht man bekanntlich von β -Alanin (II) aus. Dieses wird in der Regel aus Succinimid durch *Hofmann'schen* Abbau mit Hypobromit dargestellt¹⁾. Vor kurzer Zeit hat *F. Weygand*²⁾ mitgeteilt, dass Cyanessigester mit Platinoxid nach *Adams* in Eisessig-Schwefelsäure im Autoklaven bei 40 Atm. Wasserstoffdruck zu β -Alaninester hydrierbar ist; Ausbeute 74 %. Die Darstellung der freien Aminosäure erfolgt durch Verseifung mit Bariumhydroxyd; Ausbeute 72 % der Theorie. Da auf 30 g Cyanessigester 3 g Platinoxid verwendet wurden, dürfte die Methode bei der Ausführung in grösserem Masstabe mit Rücksicht auf die heutigen Platinpreise nicht gerade billig sein, da auch bei Anwendung kleinerer Katalysatormengen mit unvermeidlichen Platinverlusten gerechnet werden muss und die Aufarbeitung des verbrauchten Katalysators zu Platinoxid auch einige Arbeit und weitere Verluste mit sich bringt³⁾.

Im Anschluss an die Arbeiten des Basler Laboratoriums über Hydrierungen haben wir daher geprüft, ob die Reduktion nicht auch mit einem der billigeren Nickelkatalysatoren ausgeführt werden kann. Wir arbeiteten mit *Raney-Nickel*, doch wird auch der von *H. Rupe* dargestellte und zur Hydrierung von Nitrilen verwendete Katalysator auf Tonpulver dieselben Resultate geben.

Nach Erfahrungen von *H. Rupe*, *G. Mignonac*, *P. Ruggli* und andern⁴⁾ gilt als Regel, dass man bei der Hydrierung von Nitrilen mit Nickel Ammoniak zusetzt, um die Bildung sekundärer Amine einzuschränken

Nun ist bereits bekannt, dass der Cyanessigester mit (wässrigem) Ammoniak sehr schnell in Cyanacetamid übergeht⁵⁾; entsprechend ergaben auch unsere Hydrierungsversuche mit Cyanessigester in Alkohol, der mit Ammoniak gesättigt war, kein brauchbares Resultat. Die Hydrierung trat bei 120 Atm. Wasserstoffdruck erst bei 70° ein und kam nach Aufnahme von etwa 3 Mol (also Überhydrierung) in 2 bis 3 Stunden zum Stillstand. Nach Abdestillieren des Alkohols

¹⁾ Vgl. die Vorschrift in Org. Synth. **16**, 1.

²⁾ B. **74**, 256 (1941).

³⁾ Vgl. die Bemerkungen von *R. Adams* und Mitarbeitern, Org. Synth. Sammelband **1**, 457.

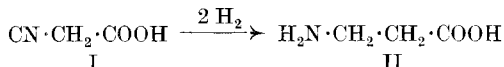
⁴⁾ Die Lit. über die Methode und ihre Theorie ist in Helv. **18**, 1389 (1935) zitiert. *J. von Braun*, B. **56**, 1939 (1923), erzielte nach seiner Methode ohne Ammoniak nur bei länger-kettigen Nitrilen gute Erfolge.

⁵⁾ Vgl. Org. Synth. Sammelband **1**, 173.

wurde ein sirupöses Produkt erhalten, das auch nicht teilweise destillierbar war, also keinen Alaninester enthielt. Die Substanz bestand offenbar zum Teil aus β -Alanin-amid, das nach *P. N. Franchimont* und *H. Friedmann*¹⁾ in der Wärme zur Abspaltung von Ammoniak neigt und dabei in eine viscose Masse übergeht. In der Tat war unser Produkt nicht einheitlich und gab bei der Verseifung kein kristallisiertes β -Alanin; beim Stehen verharzte es. Immerhin soll noch geprüft werden, ob unter verbesserten Bedingungen Diamine zu fassen sind.

Lässt man bei diesem Versuch das Ammoniak weg, so wird ein erheblicher Teil des Cyan-Stickstoffs als Ammoniak abgespalten; nur ein geringer Teil (5—10 %) des Reduktionsproduktes ist im Vakuum destillierbar und nicht einheitlich.

Wir haben nun versucht, an Stelle des Esters die Cyanessigsäure(I) bzw. ihr Kaliumsalz in Gegenwart von Ammoniak zu hydrieren, um die beim Ester eintretenden Komplikationen auszuschalten. Dabei machten wir die überraschende Beobachtung, dass die Säure sowie ihre Salze viel leichter hydriert werden als der Ester. Schon bei Zimmertemperatur nimmt ein Ansatz von 0,25 Mol Cyanessigsäure (21,25 g) im Schüttelautoklaven bei 90—150 Atm. Druck die berechnete Wasserstoffmenge (2 Mol) in etwa einer Stunde auf. Bei 80° ist die Aufnahme sogar schon in 4 Minuten beendet.



Es wurden Versuchsreihen mit je 21,25 g Cyanessigsäure (0,25 Mol), später auch mit 42,5 g (0,5 Mol) in wässriger oder methylalkoholischer Lösung ausgeführt, wobei neben Temperatur und Druck vor allem die Anwendungsform der Substanz variiert wurde: freie Säure ohne Zusatz, Ammoniumsalz mit überschüssigem Ammoniak, Kaliumsalz mit oder ohne Ammoniak.

Bei der Hydrierung der freien Säure mit *Raney-Nickel* ohne jeden Zusatz wurde kein Alanin erhalten; die Stahlbombe war etwas angegriffen. Alle andern Versuche ergaben β -Alanin in verschiedener Ausbeute. Um gute Ausbeuten zu erhalten, erwies sich ein Zusatz von Ammoniak als nötig, so dass die oben erwähnte Erfahrungsregel bestätigt wird. Am besten verlief die Hydrierung des neutralen Kaliumsalzes in Gegenwart von methylalkoholischem Ammoniak bei 80° und 130 Atm.; sie ergab 75 % Reinausbeute an kristallisiertem β -Alanin.

Wurde das Kaliumsalz ohne Ammoniakzusatz hydriert, so fand man bei der Aufarbeitung wesentliche Mengen Ammoniak, wahrscheinlich vermischt mit Äthylamin, da sich zugleich eine teilweise

¹⁾ R. 25, 75 (1906).

Decarboxylierung (Kohlendioxydentwicklung beim Ansäuern) nachweisen liess.

Verwendet man das Ammoniumsalz in Gegenwart von überschüssigem Ammoniak, d. h. die Lösung der Säure in überschüssigem Ammoniak, so verläuft die Reaktion ebenfalls gut, doch geht Nickel als Komplex in Lösung; es wird durch Schwefelwasserstoff vorwiegend kolloid gefällt und lässt sich nur durch Eindampfen zur Trockne oder Ansäuern einigermaßen entfernen, so dass wir die Verwendung des Kaliumsalzes vorziehen, das chnehin bessere Ausbeuten ergibt.

Die von der Temperatur abhängige Hydriergeschwindigkeit erwies sich bei unseren Versuchen, abweichend von der Ansicht einiger Autoren, als ziemlich unwesentlich. Obwohl die Geschwindigkeit bei 80° etwa zwanzigmal grösser war, wurden gleiche Ausbeuten erhalten.

Die Vorzüge des Verfahrens¹⁾ bestehen in der Verwendung des billigen Nickelkatalysators, Anwendung der Cyanessigsäure oder besser ihrer Salze anstatt des Esters, Arbeiten in wässriger oder methylalkoholischer Lösung und zwar säurefrei, so dass die Stahlbombe ohne Edelmetallüberzug oder Einsatz verwendbar ist. Ferner ist die einfache Aufarbeitung und die gute Ausbeute an reinem kristallisiertem β -Alanin hervorzuheben.

Gelegentlich sollen auch die in den Mutterlaugen vorhandenen Produkte aufgeklärt werden. Auch soll die Anwendbarkeit des Nickelkatalysators zur Hydrierung weiterer Cyancarbonsäuren und ihrer Derivate geprüft werden.

Ein Teil der Versuche, namentlich die grösseren Ansätze, konnten in den wissenschaftlichen Laboratorien der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Cie.*, A.G. in Basel ausgeführt werden, wofür wir der Direktion der Firma unseren besten Dank aussprechen.

Experimenteller Teil.

Cyanessigsäure.

Die Darstellung erfolgt nach bekannter Vorschrift²⁾ in Ansätzen von je 100 g Chloressigsäure. Will man ein kristallisiertes Präparat erhalten, so wird die Aufarbeitung etwas abgeändert, indem nach dem beschriebenen Ansäuern der Lösung des cyanessigsäuren Natriums mit konz. Salzsäure nicht eingedampft, sondern 12 Stunden im *Steudel*-Apparat mit Äther extrahiert wird. Der mit Natriumsulfat getrocknete Äther hinterlässt nach dem Abdestillieren einen flüssigen Rückstand, der im Vakuum auf dem Wasserbad möglichst vom Äther befreit wird. Nach mehrstündigem Aufbewahren im Vakuum-exsikkator hinterbleibt eine harte weisse Krystallmasse vom Smp. 63—65°, Ausbeute 80 g oder 89% der Theorie.

¹⁾ Das Verfahren ist in der Schweiz zum Patent angemeldet.

²⁾ Org. Synth. Sammelband I, 249.

Zur Hydrierung können übrigens auch unreine flüssige Präparate verwendet werden, die Alkalichlorid enthalten dürfen.

Kaliumsalz. 42,5 g Cyanessigsäure (0,5 Mol) werden in 50 cm³ Methylalkohol gelöst und bei 0° langsam mit einer Lösung von 38 g Kaliumhydroxyd (in rotulis, Überschuss) in 120 cm³ Methanol versetzt. Nach halbstündigem Stehen wird der Krystallbrei auf einer Glassinternutsche abgesaugt und nach gutem Abpressen mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen. Nach mehrstündigem Stehen im Vakuum über Schwefelsäure ist das Präparat rein; Ausbeute 57 g oder 80% d. Th., weisse Schuppen vom Smp. 178—179°.

$C_3H_2O_2NK$ Ber. C 29,2 H 1,6%
Gef. „ 28,7 „ 1,7%

1 g Kaliumsalz löst sich in 12 cm³ heissem Methanol und krystallisiert beim Erkalten teilweise aus. Die Löslichkeit in Äthylalkohol ist wesentlich geringer.

Das Natriumsalz wird in analoger Weise dargestellt; Ausbeute 90—95%. Es ist in Methanol schwerer löslich (1 g: 19 cm³) als das Kaliumsalz. In Äthylalkohol ist es sehr schwer löslich. Nach Auskochen mit Äthylalkohol zeigt es den Smp. 176—178°.

Hydrierung von cyanessigsäurem Kalium in wässrigem Ammoniak.

21,25 g Cyanessigsäure (0,25 Mol) werden in 60 cm³ Wasser gelöst und mit 15-proz. Kalilauge versetzt, bis die Lösung Lackmuspapier eben bläut. Nach Zusatz von 130 cm³ 35-proz. wässrigem Ammoniak bringt man die Lösung in eine Hydrierbombe aus Edelstahl und versetzt mit *Raney*-Nickel. Wir arbeiteten mit etwa 10 g, alkoholfleucht gewogen, doch gelingt der Versuch auch mit weniger Katalysator. Nach dem üblichen Ausspülen der Bombe mit Wasserstoff von etwa 30 Atm. füllt man Wasserstoff von 110—135 Atm. ein und schüttelt, ohne zu erwärmen. Nach 1—2 Stunden ist die für 2 Molekeln Wasserstoff berechnete Druckabnahme eingetreten.

Die Flüssigkeit wird nun mit etwa 0,5 g Tierkohle geschüttelt und nach dem Abfiltrieren von Katalysator und Kohle das klare hellgelbe Filtrat durch Einengen im Vakuum bis auf etwa 70 cm³ von Ammoniak befreit. Durch Zusatz von 19 cm³ Eisessig (geringer Überschuss) wird das Alaninsalz in freies β -Alanin und Kaliumacetat verwandelt, worauf man die Lösung im Wasserbad von 70° unter Rühren und Evakuieren in einer Stunde soweit wie möglich eindampft.

Der Rückstand wird mit etwa 15 cm³ Wasser¹⁾ und 100 cm³ Alkohol unter Erwärmen verrührt, bis eine klare Lösung entsteht. Nach Erkalten impft man und kann nach 12-stündigem Stehen farblose Krystalle von reinem β -Alanin absaugen, die nach Waschen mit wenig Alkohol und Trocknen im Exsikkator bei 195° schmelzen, Ausbeute 9,5 g.

Die Mutterlauge wird wieder im Vakuum eingedampft und mit 60 cm³ 95-proz. Alkohol versetzt, worauf über Nacht weitere 2,5 g reines β -Alanin krystallisieren, Gesamtausbeute also 12 g oder 53,9%.

Die Ammoniakkonzentration betrug bei dieser Hydrierung 18%, bezogen auf das Gesamtvolumen. Steigerte man sie auf 26%, so stieg die Alanin-Ausbeute auf 59%.

¹⁾ Das Wasser kann wegbleiben, wenn nicht vollständig eingedampft wurde.

Hydrierung von cyanessigsäurem Kalium in methylalkoholischem Ammoniak.

50 g Kaliumsalz wurden mit 500 cm³ Methylalkohol, der bei 0° mit Ammoniak gesättigt war¹⁾, unter Zusatz von 10 g *Raney*-Nickel (alkoholfeucht gewogen) in einem Rührautoklaven von 2,5 Liter Inhalt mit Wasserstoff von 100 Atm. Druck hydriert. Bei 80° wurde die berechnete Wasserstoffmenge in 10 Minuten aufgenommen.

Nach Schütteln mit 1 g Tierkohle wurde filtriert und das klare dunkelbraune Filtrat²⁾ im Vakuum bis auf etwa 150 cm³ eingedampft. Nach Zusatz von 150 cm³ Wasser und 40 cm³ Eisessig wird im Vakuum so weit wie möglich eingedampft und der viskose Rückstand mit 300 cm³ Äthylalkohol versetzt. Beim Impfen und Reiben beginnt die Krystallisation des β -Alanins.

Nach 12 Stunden wurden die Krystalle abgesaugt und zur Entfernung von eventuell noch anhaftendem Kaliumacetat eine halbe Stunde mit 200 cm³ Alkohol ausgekocht. Nach dem Trocknen betrug die Ausbeute an reinem β -Alanin 22,5 g oder 75 % der Theorie.

Das Kaliumsalz verhält sich günstiger als das Natriumsalz. Letzteres ergab bei einem analogen Versuch nur 55% Ausbeute.

Hydrierung von Cyanessigsäure-äthylester mit *Raney*-Nickel.

20 g Ester wurden in 150³ Alkohol, der bei -15° mit Ammoniak gesättigt war, gelöst und nach Zusatz von 10 g *Raney*-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 120 Atm. geschüttelt. Da bei Zimmertemperatur keine Hydrierung eintrat, wurde auf 70° erwärmt. In zwei bis drei Stunden kam die Hydrierung nach Aufnahme von ungefähr 3 Mol Wasserstoff zum Stillstand; die Hydrierung der Cyangruppe würde 2 Mol erfordern.

Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck auf dem Wasserbad vom Ammoniak und Lösungsmittel befreit. Es verblieb ein dickflüssiger grünlich opalisierender Sirup, der mit Wasser mischbar, in Alkohol nur teilweise löslich war. Beim Stehen wurde er immer dunkler und zähflüssiger und die Löslichkeit in Alkohol nahm ab. Das Produkt roch noch schwach nach Ammoniak und war nicht destillierbar.

Ein Verseifungsversuch durch Kochen mit wässrigem Bariumhydroxyd und Aufarbeitung mit der berechneten Menge Schwefelsäure ergab kein β -Anilin. Wohl aber entwickelte sich bei der alkalischen Verseifung reichlich Ammoniak, was auf β -Alaninamid oder seine Zersetzungsprodukte hinweist. In Anbetracht der zu grossen Wasserstoffaufnahme könnte auch etwas Diamin vorhanden sein.

In minimaler Ausbeute konnte ein krystallisiertes Pikrat isoliert werden, das aber nach seinem sehr unscharfen Schmelzpunkt nicht einheitlich ist. Auch ein durch Einleiten von Chlorwasserstoff erhaltenes gelbliches krystallisiertes Chlorhydrat war unrein. Mit p-Nitro-benzoylchlorid in Pyridin wurde in sehr kleiner Ausbeute ein krystallisiertes Nitrobenzoat vom Smp. 51—53° gewonnen, dessen Analyse auf das Nitrobenzoat des Propylalkohols stimmt, doch ist die Substanz nicht mit ihm identisch, da dessen Schmelzpunkt zu 35° angegeben wird.

$C_{10}H_{11}O_4N$	Ber. C 57,4	H 5,3	N 6,7%
	Gef. „ 57,6	„ 5,5	„ 6,7%

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

¹⁾ Die Titration ergab 18 g Ammoniak in je 100 cm³ Methylalkohol.

²⁾ Die Farbe des Filtrats ist bei höherer Ammoniakkonzentration meist dunkelbraun.