

Experimenteller Teil.

1-Phenyl-1-cyan-4-dimethylamino-cyclohexan (II).

Zu einer Lösung von 11,7 g Benzylecyanid und 1,5-Dichlor-3-dimethylamino-pentan (hergestellt aus 22,2 g des entsprechenden hygroskopischen Hydrochlorids vom Smp. 128°) in Toluol wurden 8,2 g Natriumamid portionenweise bei 55° unter Rühren zugegeben. Dann erhitze man langsam bis zur Siedetemperatur und kochte weitere zwei Stunden. Die basischen Anteile entzog man der vorerst mit Wasser versetzten Reaktionslösung mittels verdünnter Salzsäure, worauf der saure Auszug alkalisch gestellt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen wurde. Die getrocknete Äther-Lösung wurde eingedampft und der Rückstand hierauf destilliert. Die bei 143—145°/0,25 mm siedende Fraktion ergab ein Hydrochlorid, das aus absolutem Äthanol umkrystallisiert bei 245—246° schmolz.

$C_{15}H_{21}N_2Cl$	Ber. C 68,03	H 7,99%
	Gef. „ 68,10	„ 7,95%

1-Phenyl-1-carbäthoxy-4-dimethylamino-cyclohexan (III).

Ein Gemisch von 9,8 g Nitril-hydrochlorid vom Smp. 245—246°, 15 g 98-proz. Schwefelsäure, 2 cm³ Wasser, 2,3 g Ammoniumchlorid und 17 cm³ Äthanol wurde im eingeschmolzenen Glasrohr 8 Stunden bei 150° erhitzt und hierauf auf Eis gegossen. Die wässrige saure Lösung wurde alkalisch gestellt, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, die Ätherlösung getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene 1-Phenyl-1-carbäthoxy-4-dimethylamino-cyclohexan destillierte bei 139—143°/0,25 mm und ergab ein Hydrochlorid, das aus Essigester-Äthanol umgelöst bei 176° schmolz.

$C_{17}H_{26}O_2NCl$	Ber. Cl 11,31	Gef. Cl 11,32%
----------------------	---------------	----------------

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. Gysel durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel.
Pharmazeutische Abteilung.

37. Über die Synthese von zwei mit Tryptophan isosteren Verbindungen: β -[Cumaronyl-(3)]-alanin und β -[Naphtyl-(1)]-alanin.

von H. Erlenmeyer und W. Grubenmann.

(14. XII. 46.)

In früheren Mitteilungen¹⁾ haben wir über die hemmende Wirkung einiger Säuren auf das durch Tryptophan geförderte Wachstum von *Bact. coli* berichtet. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen interessierten wir uns für Tryptophan-ähnliche Verbindungen. Über die Synthese zweier mit Tryptophan isosterer Verbindungen, des β -[Cumaronyl-(3)]-alanin und des β -[Naphtyl-(1)]-alanin soll im folgenden berichtet werden.

Für die Darstellung des β -[Cumaronyl-(3)]-alanin wählten wir den von N. F. Albertson²⁾ angegebenen Weg zur Synthese von Amino-

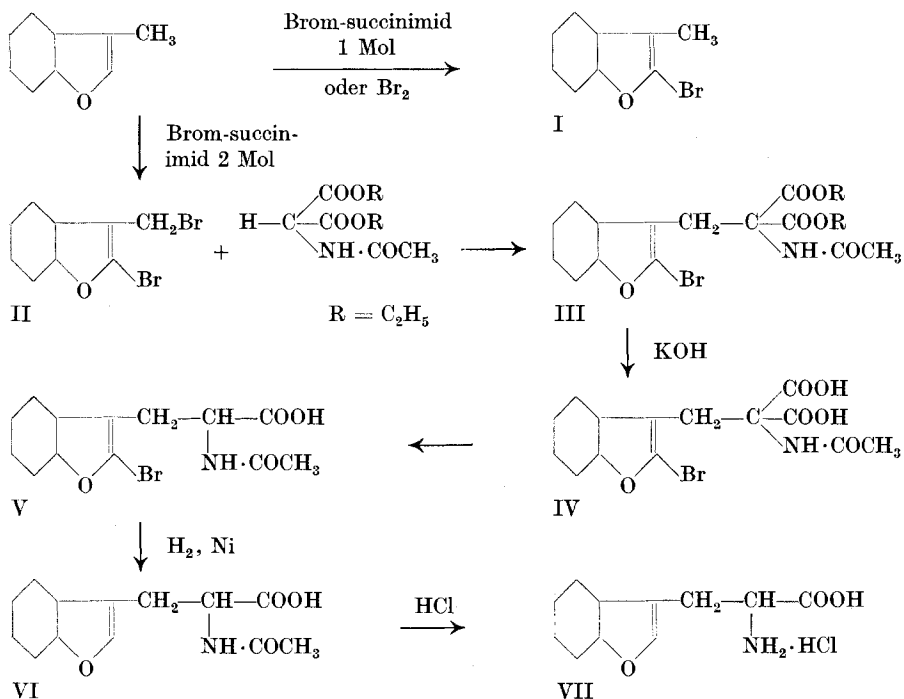
¹⁾ H. Bloch und H. Erlenmeyer, *Helv.* **25**, 694, 1063 (1942).

²⁾ N. F. Albertson, *Am. Soc.* **68**, 450 (1946).

säuren, bei dem primäre Halogenide mit Acetamino-malonsäure-diäthylester umgesetzt werden.

Das Ausgangsmaterial, 3-Methyl-cumaron, dargestellt nach einer etwas abgeänderten Vorschrift von *A. Hantzsch*¹⁾ lässt sich jedoch nicht direkt in das gewünschte 3-Brommethyl-cumaron überführen, da die einfache Bromierung wie auch die Umsetzung mit N-Brom-succinimid — mit und ohne Zusatz von Dibenzoyl-peroxyd²⁾ — zum 2-Brom-3-methyl-cumaron (I) führt, dessen Konstitution durch Überführung in die bekannte 3-Methyl-cumarilsäure bewiesen wurde³⁾.

Hingegen geben 2 Mol N-Brom-succinimid mit 1 Mol 3-Methyl-cumaron in guter Ausbeute das 2-Brom-3-brommethyl-cumaron (II), das über die folgenden Stufen (III—VII) in das β -[Cumaronyl-(3)]-alanin (VII) übergeführt werden konnte.



Zunächst wird das 2-Brom-3-brommethyl-cumaron (II) mit Acetamino-malonsäure-diäthylester⁴⁾ zum Umsatz gebracht. Der entstehende Di-Ester (III) lässt sich mit wässrig-alkoholischem Kaliumhydroxyd gut verseifen und die erhaltene Dicarbonsäure (IV) kann

¹⁾ *A. Hantzsch*, B. **19**, 1290 (1886).

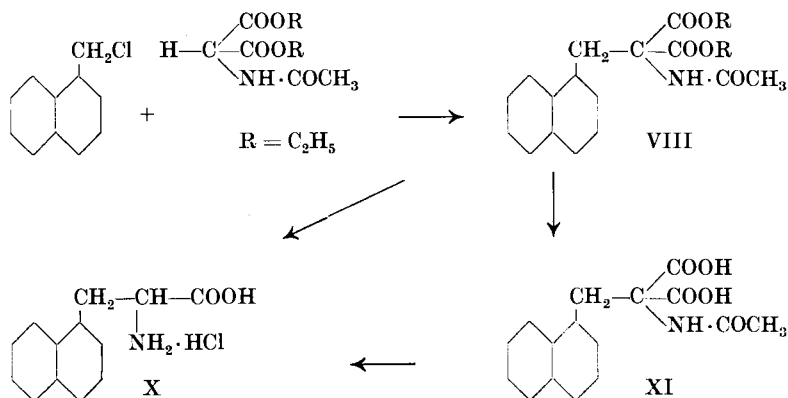
²⁾ *H. Schmid* und *P. Karrer*, Helv. **29**, 573 (1946).

³⁾ Über die Konstitutionsaufklärung dieser Verbindung sowie über weitere Reaktionen der bromierten Cumaronderivate werden wir später ausführlicher berichten.

⁴⁾ *H. R. Snyder* und *C. W. Smith*, Am. Soc. **66**, 350 (1944).

quantitativ zur Monocarbonsäure (V) decarboxyliert werden. Das noch in 2-Stellung befindliche Brom wird durch katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung entfernt. Das entstandene Acetylderivat (VI) des β -[Cumaronyl-(3)]-alanins wird schliesslich durch Kochen mit konz. Salzsäure in das Hydrochlorid des β -[Cumaronyl-(3)]-alanins (VII) übergeführt. Aus der alkoholischen Lösung des Hydrochlorids erhält man durch Zugabe von Pyridin die freie Aminosäure, das β -[Cumaronyl-(3)]-alanin.

Die zweite zum Tryptophan isostere Verbindung, das β -[Naphtyl-(1)]-alanin (X), wurde bereits von *T. Kikkoji*¹⁾ nach der Hippursäuremethode²⁾ aus α -Naphtaldehyd dargestellt. Wir wählten zur Synthese wiederum die Methode von *N. F. Albertson*³⁾. α -Chlormethyl-naphtalin und Acetamino-malonsäure-diäthylester reagieren unter Bildung des Di-Esters (VIII).



Dieser kann durch längeres Kochen mit konz. Salzsäure direkt in das Hydrochlorid des β -[Naphtyl-(1)]-alanins (X) übergeführt werden. Besser gelingt der Übergang vom Di-Ester (VIII) zum Alanin (X) durch alkalische Verseifung zur Dicarbonsäure (IX), aus der durch Behandeln mit konz. Salzsäure unter Decarboxylierung und Entacetylierung das Hydrochlorid des β -[Naphtyl-(1)]-alanin (X) entsteht. Aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids erhält man durch Zugabe von Pyridin die freie Aminosäure, das β -[Naphtyl-(1)]-alanin.

Experimenteller Teil.

2-Brom-3-brommethyl-cumaron (II).

8 g 3-Methyl-cumaron in 40 cm³ Tetrachlorkohlenstoff versetzt man mit 21,6 g reinstem N-Brom-succinimid und 200 mg frisch bereitetem Dibenzoyl-peroxyd. Die Mischung wird im Ölbad am Rückfluss zum kräftigen Sieden erhitzt, wobei man eine Badtemperatur von ca. 110° einhält. Nach 2 Stunden ist der Umsatz beendet. Man kühlt

¹⁾ *T. Kikkoji*, C. 1911, II, 1255.

²⁾ *E. Erlenmeyer jun.*, A. 337, 265 (1904).

³⁾ Loc. cit.

auf Zimmertemperatur und nutschts vom Succinimid ab, welches durch Waschen mit 25 cm³ Tetrachlorkohlenstoff rein weiss erhalten wird. Das Filtrat bringt man in einen Kolben und destilliert den Tetrachlorkohlenstoff im Ölbad vollständig ab, wobei man mit der Temperatur bis auf 140° geht. Den etwas abgekühlten Rückstand versetzt man mit 20 cm³ Alkohol und lässt auf Zimmertemperatur abkühlen; zur Vervollständigung der eingetretenen Krystallisation wird schliesslich noch auf -10° gekühlt. Vom ausgefallenen Krystallbrei wird abgenutscht und der Rückstand im Vakuumexsikkator getrocknet. Man erhält 11,2 g eines citronengelben Krystallpulvers vom Smp. 61—63°, was einer Rohausbeute von 63,6% der Theorie entspricht.

Reines 2-Brom-3-brommethyl-cumaron (II) erhält man als farblosen Körper durch zweimaliges Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle. Smp. 64—65°.

Das 2-Brom-3-brommethyl-cumaron gibt beim Kochen mit alkoholischer Silbernitratlösung einen kräftigen Niederschlag von Silberbromid.

Der geschmolzene Körper besitzt einen intensiven, stark zu Tränen reizenden Geruch.

4,382 mg Subst. gaben 6,01 mg CO₂ und 0,87 mg H₂O

4,411 mg Subst. verbrauchten 4,29 cm³ AgNO₃ (1 cm³ entspr. 0,568 mg Br)

C₉H₆OBr₂ Ber. C 37,28 H 2,09 Br 55,12%

Gef. „ 37,41 „ 2,22 „ 55,24%

α-Acetamino-*α*-carbäthoxy-*β*-[2-brom-cumaronyl-(3)]-propionsäure-äthylester (III).

Man löst 0,754 g Natrium in 25 cm³ absolutem Alkohol. Dazu gibt man 7,11 g fein gepulverten Acetamino-malonsäure-diäthylester¹⁾ und erwärmt kurz bis zur vollständigen Lösung. Dann setzt man 9,5 g reines 2-Brom-3-brommethyl-cumaron (II) hinzu und erwärmt am Rückfluss zu gelindem Sieden (Badtemperatur 100—110°). Nach 5-stündigem Kochen ist die Reaktion beendet, was man daran erkennt, dass eine Probe der Lösung gegen Lackmus neutral reagiert. Es hat sich ein starker Bodenkörper von Natriumbromid gebildet; die überstehende Lösung ist schwach gelblich gefärbt. Die erkaltete Masse wird mit 80 cm³ Benzol in einen Scheidetrichter gespült. Dann setzt man 50 cm³ Wasser zu und schüttelt gut durch. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und nochmals mit 25 cm³ Benzol extrahiert. Die vereinigten benzolischen Auszüge werden zweimal mit 30 cm³ Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Benzol wird abdestilliert, wobei man am Ende der Destillation das Vakuum benützt und mit der Badtemperatur bis auf 120° geht. Der Rückstand ist ein helles, gelblich gefärbtes Öl, das beim Abkühlen zu einer krystallinen, schwach gelblichen Masse erstarrt.

Zur Reinigung werden die 12,6 g Rohester aus 30 cm³ 75-proz. Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Beim Abkühlen auf 0° fällt der Di-Ester (III) als schwach gelbliches Krystallpulver aus. Nach dem Abnutschen und Trocknen auf dem Wasserbad wiegt die Masse 10,2 g, was einer Ausbeute von 73% der Theorie entspricht. Dieses Produkt wird zur Weiterverarbeitung verwendet. (Smp. 126—127°.)

Aus der Mutterlauge konnten noch 0,2 g eines ziemlich reinen Produktes isoliert werden. (Smp. 125—127°.)

Zur Analyse wurde noch zweimal unter Zusatz von Tierkohle aus 75-proz. Alkohol umkrystallisiert. Weisses Krystallpulver, Smp. 127—128°.

4,950 mg Subst. gaben 9,24 mg CO₂ und 2,19 mg H₂O

C₁₈H₂₀O₆NBr Ber. C 50,72 H 4,73%

Gef. „ 50,91 „ 4,95%

¹⁾ H. R. Snyder und C. W. Smith, loc. cit.

α -Acetamino- α -carboxy- β -[2-bromocumaronyl-(3)]-propionsäure (IV).

8,5 g des Di-Esters (III) werden in 17 cm³ Alkohol heiss gelöst und langsam eine warme Lösung von 8,5 g KOH in 25 cm³ Wasser zugegeben. Man hält nun ca. 5—10 Minuten auf dem Wasserbad in schwachem Sieden; d. h. so lange, bis eine Probe nach Zusatz von Wasser keine Fällung mehr ergibt.

Dann wird auf 0° gekühlt und langsam 30 cm³ konz. Salzsäure zugesetzt. Die Dicarbonsäure fällt dabei als gelbliche, halbfeste Masse aus. Nach 1-stündigen Stehen bei 0° setzt man zum Auflösen des mitausgefallenen Kaliumchlorids 80 cm³ kaltes Wasser unter Rühren zu, dekantiert ab und lässt die Mutterlauge über Nacht bei 0° stehen. Die zu einem klebrigen Klumpen zusammengeballte Säure wird noch feucht in einen Kolben übergeführt und mit 40 cm³ Chloroform eine halbe Stunde am Rückfluss gekocht. Die Masse wird dabei fest und pulverig. Man kühlt und nutsch ab. Das erhaltene gelbliche Pulver wird zur Entfernung von noch vorhandenem KCl mit 30 cm³ kaltem Wasser verrührt und dann wieder abgenutscht. Der Rückstand wird auf dem Wasserbad getrocknet. Man erhält 5,3 g sehr reine α -Acetamino- α -carboxy- β -[2-bromocumaronyl-(3)]-propionsäure (IV) in Form eines schwach gelblichen Pulvers. Aus der Mutterlauge fallen noch weitere 0,65 g reiner Substanz aus, so dass die Gesamtausbeute 5,95 g oder 80% der Theorie beträgt. Dieses Produkt wird direkt weiterverarbeitet.

Zur weiteren Reinigung kann die Substanz in wenig heissem Methylalkohol gelöst werden (1 cm³ auf 0,3 g Substanz). Dann wird die 5-fache Menge Wasser zugesetzt und mit Eis gekühlt. Nach 1—2-stündigem Stehen fällt die Dicarbonsäure aus. Das abgenutschte Produkt wird im Vakuumexsikkator getrocknet. Die vollkommen reine Substanz ist ein weisses Pulver vom Smp. 128—129° (Zersetzung).

4,620 mg Subst. gaben 7,70 mg CO₂ und 1,34 mg H₂O

C ₁₄ H ₁₂ O ₆ NBr	Ber. C 45,42	H 3,27%
	Gef. „ 45,46	„ 3,25%

 α -Acetamino- β -[2-brom-cumaronyl-(3)]-propionsäure (V).

5 g rohe Dicarbonsäure (IV) und 25 cm³ Brombenzol werden in einem Langhalskolben erwärmt (130—135°), wobei starke CO₂-Entwicklung einsetzt. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung (Dauer ca. 5 Minuten) wird noch 5 Minuten zum schwachen Sieden erhitzt. Die entstandene Monocarbonsäure geht dabei vollständig klar in Lösung. Beim langsamen Abkühlen fällt die Säure als mikrokrySTALLINE, gelblich gefärbte Pulver aus. Zur Vervollständigung der Fällung wird noch mit Eis gekühlt und dann abgenutscht. Der Rückstand wird mit etwas Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Man trocknet auf dem Wasserbad und erhält 4,37 g eines gelblichen Pulvers vom Smp. 184,5—185,5°, was einer quantitativen Ausbeute an α -Acetamino- β -[2-brom-cumaronyl-(3)]-propionsäure (V) entspricht.

Zur nachfolgenden Hydrierung wird dieses Produkt direkt verwendet.

Zur Analyse wurde unter Zusatz von Tierkohle aus 75-proz. Alkohol umkrystallisiert. Weisses Krystallpulver, Smp. 184,5—185,5°.

4,834 mg Subst. gaben 8,48 mg CO₂ und 1,66 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₂ O ₄ NBr	Ber. C 47,87	H 3,71%
	Gef. „ 47,84	„ 3,84%

 α -Acetamino- β -[cumaronyl-(3)]-propionsäure (VI).

3,6 g der obigen Verbindung (V) werden in der Kälte in 40 cm³ n. Natronlauge gelöst und 1 cm³ alkoholfuchtes Raney-Nickel zugesetzt. Dann wird bei Zimmertemperatur mit schwachem Überdruck hydriert. Es wird etwas mehr als die berechnete Wasserstoffmenge (1 Mol) aufgenommen, was ca. 2½ Stunden in Anspruch nimmt.

Man nutsch vom Katalysator ab und wäscht mit wenig Wasser nach. In das auf 0° gekühlte Filtrat wird nun langsam 5 cm³ konz. Salzsäure eingerührt. Die Carbonsäure fällt dabei als nahezu weisses Pulver aus. Man nutsch ab, wäscht mit kaltem Wasser

nach und trocknet auf dem Wasserbad. Das erhaltene Produkt ist schwach gelblich gefärbt und wiegt 2,5 g (91% der Theorie). Zur vollständigen Reinigung wird die Substanz mit Wasser (100 cm³ auf 2,5 g Substanz) unter Zusatz von wenig Tierkohle kurz aufgekocht und filtriert. Beim Abkühlen krystallisiert die α -Acetamino- β -[cumaronyl-(3)]-propionsäure (VI) in dünnen, weissen Blättchen aus. Smp. 155–156°.

Zur Aufarbeitung der Mutterlauge wird diese neutralisiert und eingedampft. Noch vorhandene Säure wird dann in der Kälte mit konz. Salzsäure ausgefällt.

5,020 mg Subst. gaben 11,650 mg CO₂ und 2,387 mg H₂O

C₁₃H₁₃O₄N Ber. C 63,15 H 5,30%

Gef. „ 63,29 „ 5,32%

Hydrochlorid der α -Amino- β -[cumaronyl-(3)]-propionsäure (VII).

1 g reine acetylierte Aminosäure (VI) wird in einem Schliffkölbchen mit 5 cm³ konz. Salzsäure übergossen, wobei schon in der Kälte vollkommene Lösung eintritt, und am Rückfluss zum gelinden Sieden erwärmt. Nach ca. 10 Minuten beginnt das Hydrochlorid der Aminosäure als weisse Masse auszufallen. Man hält noch 20 Minuten auf gleicher Temperatur und dampft dann die überschüssige Salzsäure im Vakuum auf dem Wasserbad ab. Den trockenen Rückstand versetzt man mit etwas Äther, schüttelt gut durch und nutsch ab. Nach dem Waschen mit etwas Äther trocknet man auf dem Wasserbad. Man erhält 0,85 g (87% der Theorie) des Hydrochlorids als fast weisses Krystallpulver.

Um ein ganz reines Produkt zu erhalten, löst man 0,1 g des Hydrochlorids in 3 cm³ heissem Alkohol, kühlt rasch ab und versetzt mit 5 cm³ Äther. Das reine Hydrochlorid fällt als weisses Krystallpulver aus. Zur Vervollständigung der Fällung kühlt man noch auf -10°. Man erhält 85 mg eines sehr reinen Produktes.

α -Amino- β -[cumaronyl-(3)]-propionsäure (β -[Cumaronyl-(3)]-alanin)
(VII).

0,2 g des rohen Hydrochlorids werden in 6 cm³ heissem Alkohol gelöst. Die heisse, klare Lösung versetzt man mit 0,4 cm³ Pyridin. Nach kurzem Stehen fällt die freie Aminosäure schon in der Wärme als weisses Pulver aus. Zur Vervollständigung der Fällung kühlt man auf 0°; dann wird abgenutscht und mit wenig Äther nachgewaschen. Man erhält 140 mg vollkommen weisse Substanz.

Um ein schön krystallisiertes Produkt zu erhalten, löst man 0,2 g der Aminosäure in 7 cm³ heissem Wasser. Beim langsamen Abkühlen fällt die Säure in kleinen, weissen Blättchen oder Nadelchen aus. Eine gute Ausbeute wird erzielt, wenn man die Mutterlauge durch langsames Verdunstenlassen noch weiter einengt.

Ein Analysenpräparat des β -[Cumaronyl-(3)]-alanin (VII) bestand aus kleinen, weissen Blättchen, sinterte ab 210° und schmolz bei langsamem Erhitzen bis 240° (Zersetzung).

4,061 mg Subst. gaben 9,54 mg CO₂ und 1,98 mg H₂O

2,890 mg Subst. gaben 0,170 cm³ N₂ (19°, 736 mm)

C₁₁H₁₁O₃N Ber. C 64,38 H 5,40 N 6,83%

Gef. „ 64,11 „ 5,46 „ 6,66%

Eine kleine Probe des Cumaronyl-alanins oder des Hydrochlorids ergibt nach kurzem Kochen mit 10-proz. Sodalösung und Zugabe von wenig p-Nitrobenzoylchlorid eine weinrote Färbung, die beim Zufügen von Pyridin violett wird (Waser'sche Reaktion auf α -Aminosäuren).¹⁾

α -Acetamino- α -carbäthoxy- β -[naphtyl-(1)]-propionsäure-äthylester (VIII).

Zu einer Lösung von 0,265 g Natrium in 8 cm³ absolutem Alkohol gibt man 2,5 g feingepulverten Acetamino-malonsäure-diäthylester²⁾. Man erwärmt kurz bis zur vollständigen Lösung, setzt dann 2,15 g reines α -Chlormethyl-naphtalin (1,06 Mol) hinzu und

¹⁾ E. Waser und E. Brauchli, Helv. 7, 757 (1924).

²⁾ N. F. Albertson, loc. cit.

hält 5 Stunden in ruhigem Sieden (Badtemperatur ca. 110°). Nach dieser Zeit hat sich ein starker weisser Niederschlag von Natriumchlorid gebildet und eine Probe der Lösung reagiert gegen Lackmus neutral. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 40 cm³ Äther in einen Scheidetrichter gespült und mit 40 cm³ Wasser gut durchgeschüttelt. Die ätherische Lösung wäscht man zweimal mit 20 cm³ Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Dann wird der Äther auf dem Wasserbad, zuletzt im Vakuum, abgedampft. Der Rückstand ist ein fast farbloses Öl. Man kühlt auf 0° und verreibt mit einer Spur Wasser, wobei bereits Krystallisation einsetzt; dann lässt man über Nacht im Eisschrank stehen. Anderntags ist das Öl zu einer weissen, mikrokristallinen Masse erstarrt. Die Rohausbeute beträgt 3,8 g oder 92% der Theorie.

Dieses Produkt wird direkt zur Weiterverarbeitung verwendet.

Zur Analyse wurden 0,5 g des Rohprodukts in 1,5 cm³ 75-proz. Alkohol heiss gelöst, filtriert und auf 0° gekühlt. Nach einigem Stehen fällt der α -Acetamino- α -carboäthoxy- β -[naphtyl-(1)]-propionsäure-äthylester (VIII) mikrokristallin aus und wird anschliessend nochmals aus Ligroin umkrystallisiert. (20 cm³ auf 0,2 g Substanz).

Weisses Krystallpulver, Smp. 104–105°.

4,314 mg Subst. gaben 10,59 mg CO₂ und 2,50 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₃ O ₅ N	Ber. C 67,21	H 6,49%
Gef. „	66,99	„ 6,48%

α -Acetamino- α -carboxy- β -[naphtyl-(1)]-propionsäure (IX).

In einer Mischung von 4 cm³ Wasser und 8 cm³ Methylalkohol löst man in der Wärme 3 g Kaliumhydroxyd. Dann setzt man 3 g des rohen Esters (VIII) hinzu, der beim Erwärmen auf dem Wasserbad nach kurzer Zeit glatt in Lösung geht. Man hält nun 2 Stunden am Rückfluss in ruhigem Kochen, dampft dann die Lösung auf ca. ²/₃ ihres Volumens ein und setzt 25 cm³ Wasser hinzu. Ungeachtet der auftretenden milchigen Trübung kühlt man auf 0° und nutsch von wenig Unverseiftem ab. Das trübe Filtrat wird durch Ausschütteln mit 10 cm³ Äther vollständig klar erhalten. Man kühlt dann die Lösung auf 0° und fällt die Dicarbonsäure durch langsame Zugabe von 7 cm³ konz. Salzsäure als weisses Pulver aus. Zur Vervollständigung der Fällung lässt man einige Zeit bei 0° stehen und nutsch dann ab. Der Rückstand wird mit wenig kaltem Wasser nachgewaschen und über Nacht im Vakuumexsikkator getrocknet. Die Rohausbeute an α -Acetamino- α -carboxy- β -[naphtyl-(1)]-propionsäure (IX) beträgt 2,17 g, was, berechnet auf den eingesetzten Acetamino-malonsäure-diäthylester, 79% der Theorie entspricht.

Dieses Produkt wird direkt zur Weiterverarbeitung verwendet.

Zur weiteren Reinigung wurde in wenig Methanol gelöst und das dreifache Volumen Wasser zugesetzt. Die sofort einsetzende Fällung wird durch Kühlen auf 0° vervollständigt. Smp. 130–131° (Zers.).

13,016 mg Subst. gaben 0,520 cm³ N₂ (21,5°, 739 mm)

C₁₆H₁₅O₅N Ber. N 4,65 Gef. N 4,50%

Hydrochlorid der α -Amino- β -[naphthyl-(1)]-propionsäure (X).

1,5 g rohe Dicarbonsäure werden in einem Schliffkolben mit 12 cm³ konz. Salzsäure übergossen und vorsichtig am Rückfluss in Paraffinbad erhitzt, wobei anfänglich starkes Schäumen auftritt. Nach 10 Minuten ist vollständig klare Lösung eingetreten. Nun hält man in ruhigem Sieden, wobei nach ca. 20 Minuten das Hydrochlorid der Aminosäure auszufallen beginnt. Man hält noch 2 Stunden auf der gleichen Temperatur, bringt dann die Masse in eine grössere Porzellanschale und dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Das erhaltene rohe Aminosäure-hydrochlorid ist ein fast weisses Pulver und wiegt trocken 1,25 g, was einer quantitativen Ausbeute an α -Amino- β -[naphtyl-(1)]-propionsäure (X) entspricht.

Zur weiteren Reinigung kann das Hydrochlorid aus wenig Wasser umkrystallisiert werden oder man löst es in wenig mehr als der zur Lösung genügenden Menge heissen Alkohols und fällt es aus der abgekühlten Lösung mit Äther aus.

α -Amino- β -[naphthyl-(1)]-propionsäure (β -[Naphthyl-(1)]-alanin) (X).

0,5 g rohes Hydrochlorid werden in 6 cm³ Wasser heiß gelöst. Dann nutschts man rasch von wenig Ungelöstem ab und setzt in der Hitze 0,3 cm³ Pyridin zu. Die freie Aminosäure beginnt sofort oder nach einigen Sekunden als weisses Pulver auszufallen. Man kühlt zur Vervollständigung der Fällung auf 0°, nutschts ab und trocknet auf dem Wasserbad. Man erhält 340 mg der Aminosäure als weisses Pulver.

Um ein ganz reines Produkt zu erzielen, geht man am besten von vollständig reinem Hydrochlorid aus und gewinnt daraus auf dem beschriebenen Weg die reine Aminosäure, Smp. 239—240° (Zers.). (Lit. 240°, Zers.).

4,706 mg Subst. gaben 0,266 cm³ N₂ (18°, 740 mm)

C₁₃H₁₃O₂N Ber. N 6,51 Gef. N 6,46%

Diese Substanz gibt ebenfalls eine stark positive *Waser'sche* Aminosäure-Reaktion.

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

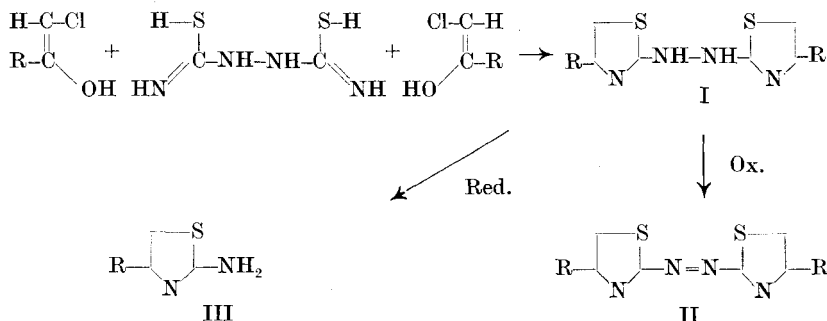
Universität Basel,
Anstalt für Anorganische Chemie.

38. Über Hydrazo- und Azoverbindungen des Thiazols

von D. Markees, M. Kellerhals und H. Erlenmeyer.

(14. XII. 46.)

Im folgenden berichten wir über Thiazol-Kondensationen mit symm. Hydrazin-dicarbonsäure-dithioamid (Bis-thioharnstoff) als Thioamidkomponente. Die Umsetzung mit Halogenketonen führen zu den Hydrochloriden von symm. Di-thiazolyl-(2,2')-hydrazin-Verbindungen (I)¹⁾.



¹⁾ Über entsprechende Körper in der Thiazolinreihe vgl. M. Freund und R. L. Heilbrun, B. 29, 859 (1896); M. Busch und H. Lotz, J. pr. [2] 90, 257 (1914).