

Beitrag zum Abbau der Erythrophleum-alkaloide

(Herstellung einiger Phenanthren-derivate)

Synthesen einiger Succinyl-amino-säuren

Von der

Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich

zur Erlangung der

Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften

genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von

Kazimierz Berse

Dipl. Ingenieur-Chemiker

aus Warszawa (Polen)

Referent: Herr Prof. Dr. Pl. A. Plattner

Korreferent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

Leer - Vide - Empty

Mojej Matce

Leer - Vide - Empty

Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka, sowie Herrn Prof. Dr. Pl. A. Plattner danke ich herzlichst für das rege Interesse, das sie dieser Arbeit stets entgegenbrachten.

Herrn Dr. B. G. Engel danke ich an dieser Stelle für seine bereitwillige Hilfe und die wertvollen Ratschläge.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

1. Teil Beitrag zum Abbau der Erythrophleum-alkaloide

Theoretischer Teil

Einleitung	9
Frühere Beiträge zur Konstitution der Säuren aus Erythrophleum-Alkaloiden	10
Synthesen von Alkyl-phenanthrenen	14
Synthese des 2-Isopropyl-phenanthrens	16
Synthese des 1-Methyl-2-isopropyl-phenanthrens	16
Synthese des 1-Isopropyl-2-methyl-phenanthrens	17
Synthese des 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-phenanthrens	19
Synthese des 1,9-Dimethyl-2-isopropyl-phenanthrens	20
<i>Zusammenfassung</i>	23
<i>Experimenteller Teil</i>	24

2. Teil Synthesen einiger Succinyl-aminosäuren

Theoretischer Teil

Einleitung	41
Synthesen von Succinyl-aminosäuren	42
<i>Zusammenfassung</i>	47
<i>Experimenteller Teil</i>	48
Darstellung des Succinyl-glycins	48
Darstellung des Succinyl-d- α -alanins	52
Darstellung des Succinyl-l-leucins	56
Darstellung des Succinyl-l-valins	59

Literaturverzeichnis	62
--------------------------------	----

Leer - Vide - Empty

1. Teil

Beitrag zum Abbau der Erythrophleum-alkaloide

(Herstellung einiger Phenanthren-derivate)

Theoretischer Teil

Einleitung

Die Berichte der Afrikareisenden aus der ersten Hälfte des XIX. Jahrhunderts sprechen von den Aufgüssen aus der Rinde eines Baumes, welche die Eingeborenen zum Vergiften ihrer Pfeile und zu Heilzwecken verwenden. Die einsetzenden Untersuchungen ergaben, daß diese Aufgüsse aus der Rinde der Erythrophleum-bäume hergestellt wurden, ohne daß die physiologisch wirksamen Substanzen isoliert werden konnten.

Die erste erfolgreiche Arbeit stammt von *Gallois* und *Hardy* (1). Es gelang ihnen im Jahre 1876, aus der Rinde des Erythrophleum guineense ein kristallisiertes, wirksames Alkaloid, das sie Erythrophlein nannten, abzuscheiden und dessen Hydrochlorid und Chloroplatinat ebenfalls herzustellen. Die isolierte Substanz zeigte sehr starke lokalanästhetische Eigenschaften und digitalis-ähnliche Herzwirkung. Mit der therapeutischen Verwendung der Erythrophleum-Alkaloide konnte jedoch nicht gerechnet werden, vorerst ihrer Giftigkeit, dann ihrer vielen, wie der gewebereizenden und krampferregenden Wirkungen wegen.

Die früheren Arbeiten über diese Gruppe der Körper sind sehr unübersichtlich. Alle Autoren arbeiteten mit Drogen von verschiedenem Ursprung und konnten nur amorphe Substanzen daraus gewinnen.

Dalma (2, 3, 4) isolierte als erster vom Jahre 1935 an, drei kristalline Substanzen aus: *E. guineense* und *E. couminga*, denen er die Namen Cassain $C_{21}H_{39}O_4N$, Cassaidin $C_{24}H_{41}O_4N$ und Coumingin $C_{29}H_{47}O_6N$ gab. Außerdem isolierte er aus den Mutterlaugen

dieser kristallinen Substanzen das amorphe Homophlein (5) (aus *E. guineense*) und das Coumingain (aus *E. couminga*), die sich später als Gemische verschiedener Alkaloide erwiesen.

Zur gleichen Zeit untersuchten *Blount, Openshaw* und *Todd* (6) das amorphe Handelspräparat «Erythrophlein Merck», dessen Analysen für die Formel $C_{24}H_{30}O_5N$ stimmten.

Schließlich gelang es *Schlittler* (7) aus *E. couminga* einen kristallinen Körper, den er Coumingidin nannte ($C_{28}H_{45}O_6N$) zu isolieren.

Die saure Hydrolyse der Erythrophleum-Alkaloide lieferte niedrig molekulare Aminoalkohole, neben kristallisierten Säuren.

Aus Cassain (2), Cassaidin (8) und Coumingin (4) wurde β -Dimethylamino-äthanol erhalten. Erythrophlein (6) und Coumingidin (7) lieferten β -Methylamino-äthanol.

Die sauren Spaltstücke sind stickstofffrei und unterscheiden sich in der Natur ihrer Sauerstoffatome voneinander. *Ruzicka* und *Dalma* schlugen vor, die Benennung dieser Säuren auf die gesättigte, hydroxyl- und carbonylfreie Säure, *C a s s a i n s ä u r e* zurückzuführen. In der Folge wird diese Bezeichnungsweise benützt.

Frühere Beiträge zur Konstitution der Säuren aus Erythrophleum-Alkaloiden

Die ersten Angaben über die Spaltsäuren aus *E.*-Alkaloiden lieferte *Dalma* (2), indem er bei saurer, wie auch bei alkalischer Verseifung von Cassain die Oxy-keto-cassensäure (sog. Cassain-säure), $C_{20}H_{30}O_4$ erfassen und die Natur ihrer Sauerstoffatome bestimmen konnte.

Die Oxy-keto-cassensäure besitzt je eine Carboxyl-, Keto- und Oxygruppe, was durch Darstellung eines Monoxims und eines Mono-acetylderivates nachgewiesen werden konnte.

Die Oxygruppe ist secundärer Natur, da aus ihr bei vorsichtiger Oxydation mit Chromsäure eine Diketosäure, die sog. Diketo-cassensäure entsteht, welche als Ester sowohl ein Dioxim, wie auch ein Disemicarbazon liefert (2).

Faltis und *Holzinger* (9) haben die Oxy-keto-cassensäure und das Cassain katalytisch hydriert und dabei eine Aufnahme von einem Mol Wasserstoff festgestellt. Über die Lage der Doppelbindung gab die spektographische Untersuchung Auskunft.

Das U.V.-Absorptionsspektrum der Oxy-keto-cassensäure zeigt ein Maximum bei 2230 \AA ($\log \varepsilon = 4,26$), ein Beweis für das Vorliegen einer α - β ungesättigter Carboxylgruppe (10). Dagegen zeigt die «Allo-cassainsäure», welche von *Dalma* bei der energischen, alkalischen Verseifung des Cassains erhalten wurde, keine spezifische Lichtabsorption mehr, dies infolge einer Verschiebung der Äthylenbindung (10).

Die Oxy-keto-cassensäure konnte weiter noch als Spaltstück eines anderen E. Alkaloids, des Coumingins nachgewiesen werden, worin sie mit einer niedrigen Oxy-fettsäure verestert vorliegt (4). *Ruzicka, Dalma, Engel* und *Scott* (11) identifizierten die letzte als β -Oxy-isovaleriansäure.

Eine weitere Spaltsäure konnte von *Dalma* (8) aus Cassaidin isoliert werden. Sie besitzt die Formel $C_{20}H_{32}O_4$, ist also um zwei Wasserstoffatome reicher als die Oxy-keto-cassensäure. Ihr U.V.-Spektrum zeigt ebenfalls die für die α - β -ungesättigte Säure, spezifische Absorption. Bei der katalytischen Hydrierung liefert sie die Dioxy-cassensäure, welche schon früher von *Ruzicka* und *Dalma* (10) bei der Reduktion von Oxy-keto-cassensäure mit Natrium und Alkohol erhalten wurde. Durch vorsichtige Oxydation mit Chromsäure liefert sie die Diketo-cassensäure, die ebenfalls aus Oxy-keto-cassensäure hergestellt worden war. Dadurch ist die «Cassaidinsäure» eine Dioxy-cassensäure und ihre Zugehörigkeit zur Cassansäure-gruppe erwiesen.

Zwei weitere vermutliche Vertreter dieser Gruppe sind von *Schlittler* (7) und *Blount, Openshaw* und *Todd* (6) isoliert worden. Der Erste beschreibt eine aus Coumingidin gewonnene Säure der Zusammensetzung $C_{20}H_{30}O_4$, die von Oxyketo-cassensäure verschieden sein soll, ohne jedoch weitere Angaben zu geben.

Todd und Mitarbeiter erhielten aus «Erythrophlein Merck» die «Erythrophleinsäure» $C_{21}H_{32}O_5$. Sie zeigt das für α - β -ungesättigte Säuren spezifische U.V.-Absorptionsspektrum und besitzt eine Keto-, eine sekundäre Oxy- und eine Methoxylgruppe.

Den ersten Einblick in die Konstitution der Cassansäure-Abkömmlinge lieferte die Dehydrierung (10, 6, 7). Als Produkt dieser Reaktion konnte aus allen Cassansäure-Abkömmlingen das 1, 7, 8-Trimethyl-phenanthren isoliert werden.

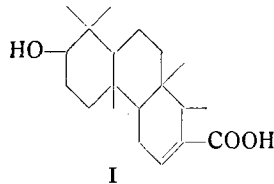
Durch diesen Befund kann die Lage von 17 Kohlenstoffatomen der Cassansäure festgesetzt werden. Von den drei abgespalte-

nen Kohlenstoffatomen gehört einer der Carboxylgruppe an. Die zwei restlichen liegen wahrscheinlich als anguläre Methylgruppen vor.

Da das 1,7,8-Trimethyl-phenanthren schon früher aus der Dehydrierung von Diterpenen des Iso-agathendisäure-typus erhalten wurde (12), lag es nahe, das Kohlenstoffgerüst dieser Diterpensäure als Arbeitshypothese vorzuschlagen (6).

Blount, Openshaw und *Todd* (6) erklären dabei die Entstehung des 1,7,8-Trimethyl-phenanthrens durch eine Retropinakolinumlagerung, bedingt durch die Anwesenheit der Hydroxylgruppe im Ringe A, wie es schon auch bei Triterpenen (13) beobachtet worden ist.

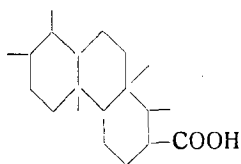
Auf Grund dieser Überlegungen ließe sich für die natürlichen Säuren folgendes Strukturbild formulieren.



Ia	+	=O	Cassainsäure
Ib	+	-OH	Cassaidinsäure
Ic	+	=O; -OCH ₃	Erythrophleinsäure.

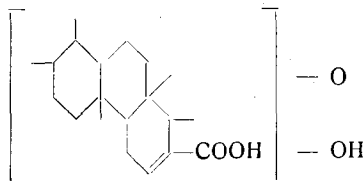
Diese Formulierung konnte von *Ruzicka, Dalma* und *Scott* widerlegt werden (14). Sie oxydierten die Dioxy-cassansäure mit Chromsäure zur Diketo-cassansäure, reduzierten diese nach Wolff-Kischner zur Cassansäure, welche unter diesen Bedingungen in zwei isomeren — wahrscheinlich stereoisomeren — Formen, erhalten wurde. Bei der Dehydrierung wurde wieder das 1,7,8-Trimethyl-phenanthren erhalten. Da in diesem Fall keine Retropinakolinumlagerung eintreten kann, müssen die bei der Dehydrierung erfaßten Methylgruppen auch in der natürlichen Säure an gleichen Stellen des Gerüsts vorhanden sein.

Unter Berücksichtigung der experimentellen Tatsachen und bei heranziehen der Isoprenregel könnte für die Cassansäure die Formel II angenommen werden (15, 16).



II

Für Oxy-keto-cassensäure (Cassainsäure) käme dann die Formel III



in Betracht, wobei über die Lagen der Hydroxy- und Ketogruppe vorläufig nichts näheres gesagt werden kann. Es ist nur anzunehmen, daß die beiden Sauerstofffunktionen, weder in α - oder β -Stellung zu einander stehen, noch in der Nähe der Doppelbindung liegen können, da das U.V.-Spektrum der Diketocassensäure nur normale Ketonbanden aufweist (10). Bei Annahme der Formel (III) könnte nur je eine der Sauerstofffunktionen in den Ringen A und B der Cassainsäure anwesend sein.

Zur Festlegung der Lage sämtlicher Sauerstofffunktionen hat Ronco (15) ein Programm vorgeschlagen, das jedoch wegen Mangel an Ausgangsmaterial und infolge einiger auftauchender Schwierigkeiten nicht bis ans Ende geführt werden konnte.

Das Prinzip dieses Programms beruhte auf abwechselnder Ersetzung der ursprünglichen Sauerstoff-Funktionen und der Carboxylgruppe, durch Methyl- bzw. Isopropyl-gruppen und nachfolgender Dehydrierung zum entsprechenden Alkyl-phenanthren.

Als Produkte sollten zwei verschiedene Tetramethyl-isopropyl-phenanthrene erhalten werden, in denen die Carboxylgruppe durch Isopropyl-, die übrigen Sauerstofffunktionen durch je eine hinzukommende Methylgruppe ersetzt sein würden.

Zunächst wurde der Acetoxy-keto-cassansäure-methylester mit einem Überschuß an Methylmagnesiumbromid behandelt und das gebildete Triol mit Palladiumkohle dehydriert. Es wurden nur Öle

erhalten, welche auch keine kristallinen Trinitrobenzolate liefern.

Aus dem Keto-cassansäure-methylester, der aus Cassainsäure durch Hydrierung, Reduktion nach Wolff-Kischner und Oxydation der Oxy-gruppe zum Keton erhalten wurde, konnte nach gleicher Behandlung ein Trinitrobenzolat von Smp. 153—154 ° in kleiner Menge isoliert werden, dessen Analyse für ein 1,7,8-x-Tetramethyl-x-isopropyl-phenanthren stimmende Werte lieferte. Es konnten jedoch infolge geringer Substanzmenge keine weiteren Versuche ausgeführt werden.

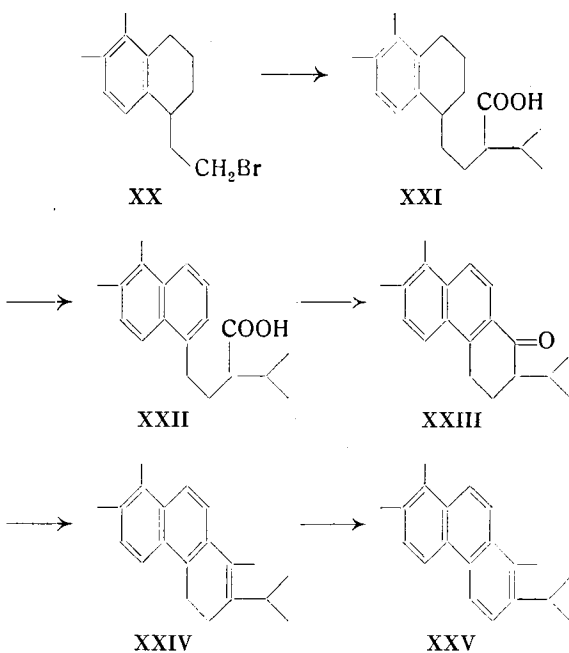
Da die beiden Versuche fehlschlagen und der Mangel an Ausgangsmaterial eine Wiederholung der beiden Reaktionen nicht gestattete, versuchte man die Lage der Carboxylgruppe auf ähnliche Weise festzulegen. Zu diesem Zwecke wurde der Cassansäure-methylester mit Methylmagnesiumbromid behandelt. Das erhaltene Carbinol schmolz bei 134—135 ° und konnte zum Isopropyl-nor-cassen mit 100 % iger Ameisensäure dehydratisiert werden. Der Kohlenwasserstoff war flüssig (Sdp. 75—80 ° bei 0,02 mm Hg) und lieferte nach Selen-Dehydrierung einen kristallisierten Kohlenwasserstoff von Smp. 131—132 °. Das Trinitrobenzolat schmolz bei 128 ° (15). Die Analysen beider Produkte lieferten Werte, welche mit den für ein 1,7,8-Trimethyl-x-isopropyl-phenanthren berechneten sehr gut stimmten.

Nach der Arbeitshypothese hätte das 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-phenanthren vorliegen sollen. Der Beweis sollte durch Synthese dieser Verbindung erbracht werden. Daß die Verhältnisse anders liegen, wird weiter unten gezeigt.

Synthesen von Alkyl-phenanthrenen

Nachdem die Überführung der Cassansäure in ein Phenanthrenderivat gelungen war, mußte die Aufklärung des Aufbaus des letzteren durch die Synthese erfolgen, da bisher noch keiner der Trimethyl-isopropyl-phenanthrene in der Literatur beschrieben ist. Am wichtigsten war in diesem Fall die Synthese des 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-phenanthrens, da auf Grund der früher gemachten Überlegungen dieses als das mögliche Umwandlungsprodukt der Cassansäure erschien.

Ronco (15) hat für diese Synthese ein Schema ausgearbeitet.



Daß β -[5,6-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(1)]-äthyl-bromid (XX) (17) wird mit Isopropyl-malonester kondensiert und nach der Verseifung zur γ -[5,6-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(1)]- α -isopropyl-buttersäure (XXI) decarboxyliert. Letztere wird dann einer Dehydrierung zur Säure (XXII) unterworfen und das erhaltene Produkt in das Ringketon (XXIII) übergeführt.

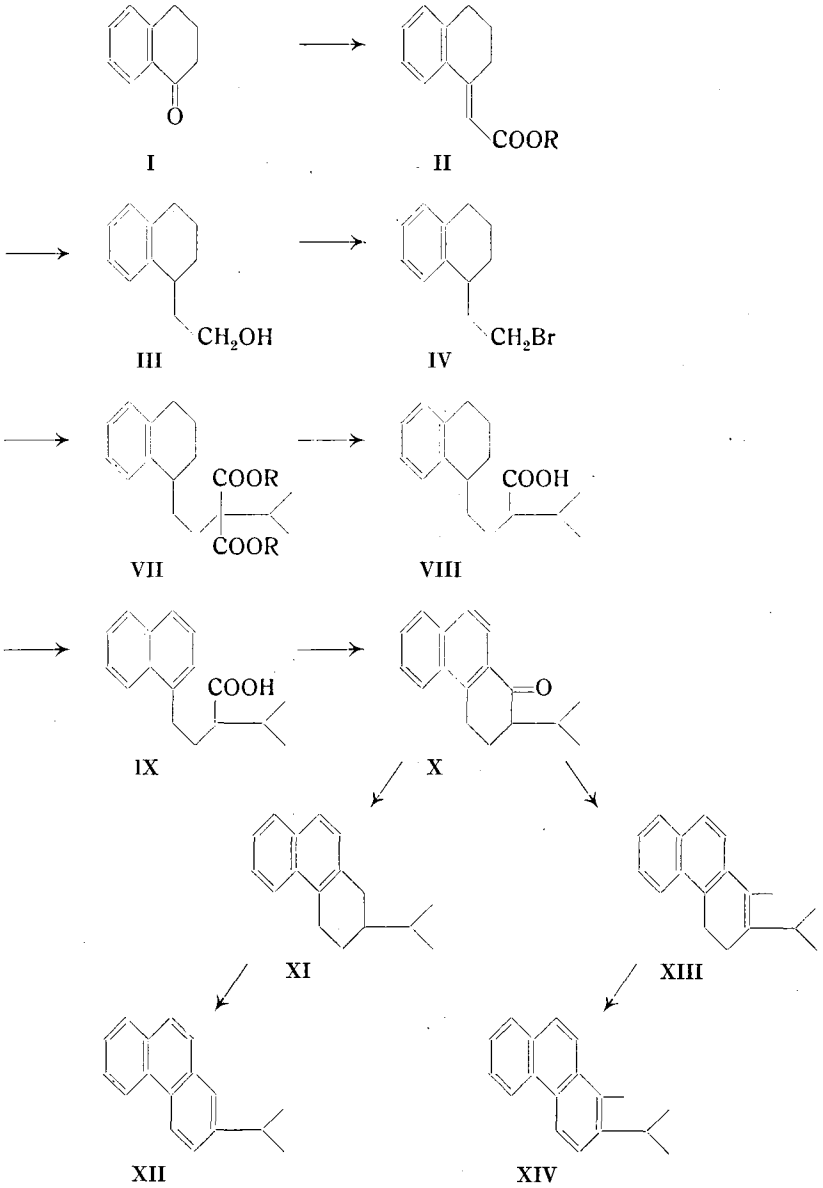
Das Keton sollte nach Umsetzen mit Methylmagnesiumbromid und nachfolgender Wasserabspaltung das Dihydro-phenanthren (XXIV) liefern, und dieses zum gewünschten 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-phenanthren (XXV) dehydriert werden.

Preiswerk (18) hat auf die Tatsache hingewiesen, daß die Einführung von weiteren Alkylresten in den Isopropyl-malonsäure-ester selten und dann nur mit sehr schlechter Ausbeute glückt. Erst im Jahre 1943 gelang *Wallingford* und *Jones* (19) die Ausbeute der Kondensation durch Anwendung von Alkyl-kohlensäure-ester als Lösungsmittel zu erhöhen.

Um die optimalen Bedingungen für die oben erwähnte Reaktionsreihe besser ausarbeiten zu können, haben wir vorerst die Synthesen einiger niedrigen Phenanthrenhomologe ausgeführt.

*Synthese von 2-Isopropyl-phenanthren (XII) und
1-Methyl-2-isopropyl-phenanthren (XIV)*

Die Verbindungen wurden nach folgendem Schema synthetisiert:



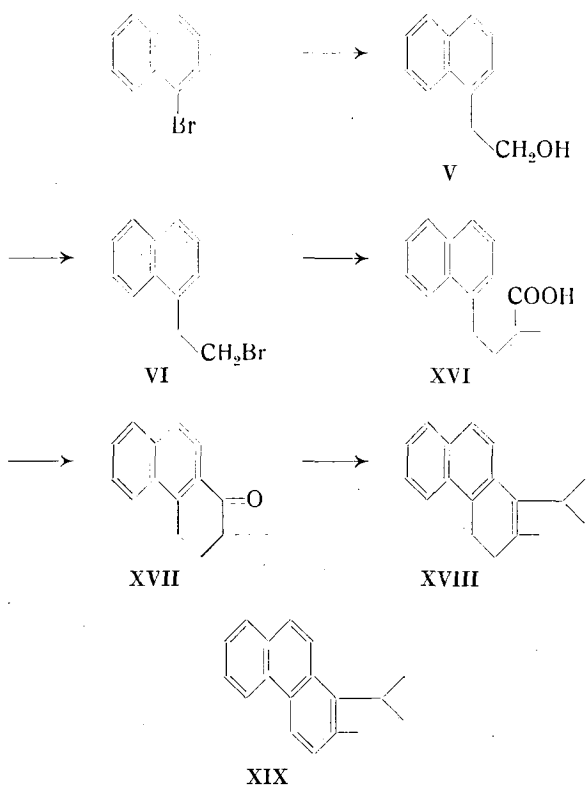
Das Tetralon (I) wird mit Bromessigester nach *Reformatzki* umgesetzt und der Ester (II) nach *Bouveault-Blanc* zum β -[1,2,3,4-Tetrahydro-naphtyl-(1)]-äthanol (III) reduziert. Die Überführung in das entsprechende Bromid (IV) wurde durch Behandlung des Alkohols (III) mit Phosphortribromid bei 120 ° vollzogen. Das Bromid wurde mit Isopropyl-malonester im Kohlensäurediäthylester zum Diester (VII) kondensiert, der Letztere zur Disäure (VIIa) verseift und decarboxyliert, wobei man die Säure (VIII) erhielt. Sie wurde mit Palladiumkohle dehydriert und die entstandene γ -[Naphtyl-(1)]- α -isopropyl-buttersäure (IX) nach *Fieser* und *Hershberg* (20), durch Kochen mit Zinkchlorid in Eisessig und Acetanhydrid ins Keton (X) übergeführt. Die Reduktion nach *Clemmensen* (21) führte zum 2-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XI), das mit Palladiumkohle zum 2-Isopropyl-phenanthren (XII) dehydriert wurde. Die Verbindung konnte sehr leicht über das Trinitrobenzolat von Smp. 127 ° isoliert und gereinigt werden. Durch Zerlegung des Trinitrobenzolates auf Aluminiumoxyd erhielt man den reinen Kohlenwasserstoff von Smp. 50 °. In der Literatur ist diese Verbindung schon früher beschrieben worden. *Haworth* und Mitarbeiter (22) haben sie auf anderem Wege hergestellt und geben den Smp. 44—45 ° an.

Zur Synthese des 1-Methyl-2-isopropyl-phenanthrens (XIV) wurde das Keton (X) mit Methyl-magnesiumjodid umgesetzt, wobei der Kohlenwasserstoff (XIII) von Smp. 80 ° erhalten wurde. Sein Trinitrobenzolat schmolz bei 126—127 °.

Der Kohlenwasserstoff (XIII) wurde mit Chloranil in kochendem Toluol dehydriert. Aus dem Reaktionsprodukt konnte ein Trinitrobenzolat von Smp. 147—149 ° erhalten werden, das an Aluminiumoxyd chromatographisch zersetzt das 1-Methyl-2-isopropyl-phenanthren (XIV) von Smp. 112—113 ° lieferte. Das Pikrat schmolz bei 143 °.

Synthese des 1-Isopropyl-2-methyl-phenanthrens (XIX)

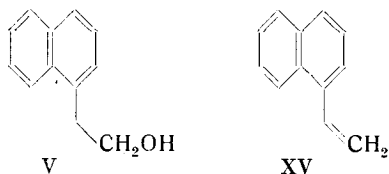
Die Synthese des 1-Isopropyl-2-methyl-phenanthrens (XIX) ist nach analogem Schema wie die vorangehende ausgeführt worden.



α -Bromnaphthalin wurde nach der Grignard'schen Methode in den β -[Naphthyl-(1)]-äthylalkohol (V) übergeführt (23) und der letztere mit Phosphorpentabromid in das Bromid (VI) umgewandelt. Dieses ließ sich mit Methyl-malonester umsetzen, worauf nach der Decarboxylierung die Säure (XVI) entstand. Sie ließ sich sehr leicht cyclisieren und das entstandene Keton (XVII) konnte mit Isopropylmagnesiumbromid zu 1-Isopropyl-2-methyl-3,4-dihydrophenanthren (XVIII) umgesetzt werden. Bei der Dehydrierung mit Chloranil oder Palladiumkohle wird das ölige 1-Isopropyl-2-methylphenanthren (XIX), dessen Trinitrobenzolat bei 173° schmilzt, erhalten.

Wir haben auch versucht, an Stelle des β -[1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl-(1)]-äthylbromids (IV) das leichter zugängliche β -[Naphthyl-(1)]-äthyl-bromid (VI) mit Isopropyl-malonester in Kohlensäure-diäthylester umzusetzen, jedoch ohne Erfolg. Das einzige neben

Isopropyl-malonester isolierbare Produkt sott im Vakuum bei 129 ° und lieferte ein Pikrat von Smp. 102 ° und ein Trinitrobenzolat von Smp. 124 °. Die Vermutung, daß bei der Kondensation, unter Bromwasserstoffabspaltung das α -Vinyl-naphtalin (XV) entstanden war, konnte durch Vergleich der Schmelzpunkte, Dichten und Molekularrefractionen der erhaltenen und der aus β -[Naphtyl-(1)]-äthanol (V) durch Wasserabspaltung (24) dargestellten Verbindung bestätigt werden.



Die beschriebenen Versuche lassen deutlich erkennen, daß die Synthese von 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-phenanthren, nach dem von Ronco (15) vorgeschlagenen Weg, bei Verwendung von reinem Isopropyl-malonester und β -[5,6-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtyl-(1)]-äthylbromid (IV) mit relativ guten Ausbeuten auch gelingen soll. Dies ließ sich experimentell folgendermaßen beweisen.

Synthese von 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-phenanthren (XXV)

Die Kondensation von Bromid (IV) mit Natrium-isopropyl-malonester wurde im Kohlensäurediäthylester ausgeführt, das erhaltene Produkt verseift und decarboxyliert. Die gesuchte γ -[5,6-

Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtyl-(1)]- α -isopropyl-buttersäure (XXI) bildet ein farbloses Öl, das im Hochvakuum bei 210 ° siedet. Bei der Dehydrierung bildete sich aus der letzteren die kristallisierte γ -[5,6-Dimethyl-naphtyl-(1)]- α -isopropyl-buttersäure (XXII). Der Ringschluß zum Keton (XXIII) erfolgte beim Kochen mit Zinkchlorid in Eisessig und Acetanhydrid. Das durch Umsetzen des Ketons (XXIII) mit Methylmagnesiumbromid erhaltene Carbinol spaltete unter den Versuchsbedingungen spontan Wasser ab und wurde nicht gefaßt. Man erhielt in guter Ausbeute das 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-3,4-dihydro-phenanthren (XXIV). Dieses konnte durch Dehydrierung mit Palladiumkohle oder Chloranil in das 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-phenanthren (XXV) übergeführt wer-

den. Der dehydrierte Kohlenwasserstoff schmolz bei 130 ° und gab mit dem aus Cassansäure erhaltenen 1,7,8-Trimethyl-x-isopropylphenanthren von Smp. 132 ° (15) eine Schmelzpunkterniedrigung von 30 °. Das Trinitrobenzolat des synthetischen Produktes schmolz bei 189 °, also beinahe 60 ° höher als das entsprechende Derivat des aus Cassansäure erhaltenen Kohlenwasserstoffs (Smp. 128 °).

Aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, daß die Carboxylgruppe in der Cassansäure sich nicht am Kohlenstoffatom 2 des Phenanthrengerüstes befindet. Es bleibt aber weiterhin unmöglich, bestimmte Aussagen über die wirkliche Lage dieser Gruppe zu machen.

Synthese des 1,9-Dimethyl-2-isopropyl-phenanthrens (XXXIV)

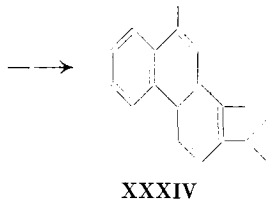
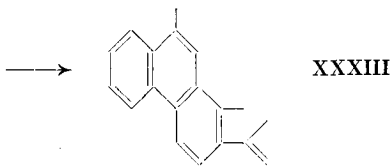
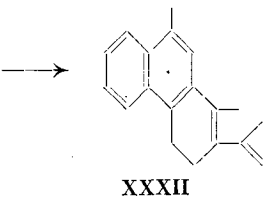
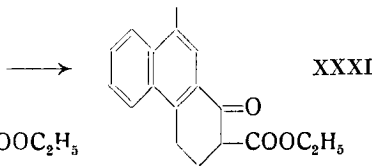
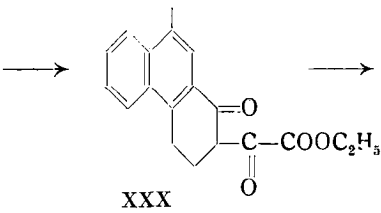
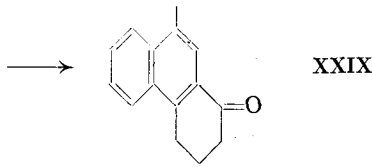
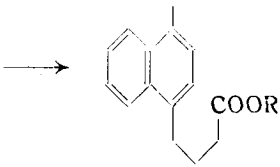
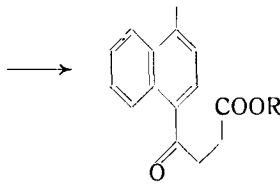
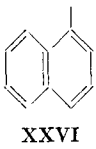
In Zusammenhang mit den oben beschriebenen Versuchen schien es uns von Interesse, eine relativ einfache Methode für die Herstellung von 1-Methyl-2-isopropyl-phenanthren und seinen Homologen zu finden, bei welcher die etwas umständliche Kondensation von Isopropyl-malonester mit Bromiden vom Typus (IV), vermieden werden konnte.

Ein solcher Weg wäre z.B. die Umsetzung von Alkyl-Derivaten des 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäureesters mit überschüssigem Methylmagnesiumbromid, zu den entsprechenden Alkyl-Homologen des 1-Methyl-2-isopropyl-phenanthrens.

Der 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäureester und seine Homologen sind dank den Arbeiten von *Bachmann* (25) leicht in guter Ausbeute zugänglich.

Die einzige Schwierigkeit erblickten wir in der Umsetzung des β -Ketoesters mit Methyl-magnesiumbromid, denn es war zu befürchten, daß sich die Ketogruppe durch Enolisierung der Reaktion mindestens zum Teil entziehen könnte.

Als Modellsubstanz für diese Versuche haben wir das 1-Oxo-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäureester (XXXI) gewählt. Es wurde nach folgendem Schema synthetisiert.



α -Methyl-naphthalin (XXVI) wurde mit Bernsteinsäureanhydrid nach *Haworth* (26) bei Gegenwart von Aluminiumchlorid im Tetrachloräthan kondensiert, wobei der Acylrest in Stellung 4 des substituierten Ringes, unter Bildung von β -[4-Methyl-naphthyl-(1)]-propionsäure (XXVII) eintritt. Sie schmilzt bei 172° und liefert einen

Methylester, der bei 165 ° im Hochvakuum siedet. Die Ketosäure wurde nach *Clemmensen* (21) zur γ -[4-Methyl-naphtyl-(1)]-buttersäure (XXVIII) von Smp. 163 °, reduziert und die letztere, wie schon früher beschrieben, ins 1-Oxo-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren (XXIX) übergeführt. Das bei 75 ° schmelzende Keton lieferte nach Oxalester-Kondensation nach *Bachmann* (25) die gelbe Oxalylverbindung (XXX) von Smp. 117 °, aus der Kohlenoxyd durch Erhitzen auf 180 °, unter Bildung von 1-Oxo-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-2-carbonsäureester (XXXI) abgespalten wurde. Den Ester setzten wir mit Methylmagnesiumbromid um und erhielten dabei den nichtkristallisierbaren Kohlenwasserstoff, dem wir die Formel (XXXII) zuschreiben. Die Verbindung lieferte ein rotes Trinitrobenzolat von Smp. 136—137 °.

Wir haben den Kohlenwasserstoff (XXXII) mit Chloranil in kochendem Toluol dehydriert, wobei das 1,9-Dimethyl-2-isopropenylphenanthren entsteht. Das letztere (XXXIII) ließ sich leicht mit Platinoxid und Wasserstoff in Alkohol zum gewünschten 1,9-Dimethyl-2-isopropenylphenanthren (XXXIV) hydrieren.

Wie wir befürchteten, sind die Ausbeuten an 1,9-Dimethyl-2-isopropenylphenanthren nicht sehr gut. Es entstehen viele Nebenprodukte, sodaß sich leider dieser Weg präparativ nicht bewährte.

Zusammenfassung

1. 2-Isopropyl-phenanthren (XII), 1-Methyl-2-isopropyl-phenanthren (XIV), 1-Isopropyl-2-methyl-phenanthren (XIX), 1,9-Dimethyl-2-isopropyl-phenanthren (XXXIV) und 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-phenanthren (XXV) wurden synthetisiert, ihre physikalischen Daten, wie auch diejenigen ihrer Trinitrobenzolate bestimmt.
2. Der direkte Vergleich zwischen dem 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-phenanthren (XXV) und dem 1,7,8-Trimethyl-x-isopropyl-phenanthren aus Cassansäure-methylester, ergab die Verschiedenheit beider Körper. Dies hat zur Folge, daß die Formulierung der Cassansäure mit der Carboxylgruppe am Kohlenstoffatom 2 des Phenanthrengerüstes fallen gelassen werden muß.
3. Die präparative Brauchbarkeit der Grignard'schen Methode zur gleichzeitigen Einführung der Methylgruppe in die Stellung 1 und der Isopropylgruppe in die Stellung 2 der Phenanthrene, wurde am Beispiel des 1-Oxo-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-2-carbonsäure-esters (β -Ketoester) (XXXI) untersucht. Es wurde festgestellt, daß die Methode präparativ nicht günstig ist, da sich die Ketogruppe durch Enolisierung dem Umsatz entzieht, wodurch die Ausbeute an gewünschten alkylierten Verbindungen nur mäßig ausfällt.

Experimenteller Teil

Darstellung von Tetralon (I)

In einer Lösung von 50 g Tetralin in 250 cm³ Eisessig wird ein Gemisch von 50 g Chromsäure und 50 g Eisessig unter Kühlung auf 0 ° und Rühren während 3 Stunden eingetroppt. Man rührt weitere 3 Stunden bei 10—15 ° und läßt das Gemisch 3 Tage stehen. Der Überschuß an Chromsäure wird mit Methanol zerstört, dann die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird ausgeäthert, mit verdünnter Natronlauge gewaschen, der Äther abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 14 mm Hg gehen bei 90 ° 12,06 g Tetralin, dann bei 131—134 ° 14,00 g Tetralon über. Ausbeute 23 %.

Darstellung von Ester (II)

In einem Bromierungskolben werden 6,3 g (0,11 Mol) mit Jod aktiviertes Zink, 11,0 g Tetralon und 50 cm³ absolutes Benzol gegeben, zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit 16,0 g (0,11 Mol) Bromessigsäureester versetzt. Das Gemisch wird nach Beendigung des Eintropfens eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt und auf Eis gegossen. Man zieht mit Äther aus und wäscht die Ätherlösung nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Ammoniak und Bicarbonat aus. Der Äther wird eingedampft und der rohe Ester zwecks Abspaltung vom Wasser mit Jodspuren eine Stunde in einem Ölbad auf 150 ° erhitzt, dann mit Äther aufgenommen und mit verdünnter Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen. Nach Eindampfen des Äthers wird der Ester im Hochvakuum destilliert. Bei 90 bis 135 ° und 0,03 mm Hg gehen 12,6 g Substanz über, entsprechend 77,3 % der Theorie.

Reduktion des Esters II

zur β -[1,2,3,4-Tetrahydro-naphthyl-(1)]-äthanol (III)

In einem Dreihalskolben werden 12,6 g Ester in 75 cm³ abs. Alkohol auf 8,9 g Natrium gegossen. Nach Ablauf der Reaktion werden weitere 75 cm³ abs. Alkohol zugegeben und der Inhalt des Kolbens mit Wasserdampf destilliert. Der Rückstand wird mit Äther aufgenommen, mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, die Lösung getrocknet, der Äther eingedampft und der Rückstand

im Vakuum destilliert. Zwischen 150 und 160° bei 10 mm Hg destillieren 4,0 g Alkohol (III). Ausbeute 40 % der Theorie.

Darstellung des Bromids (IV)

40 g Alkohol werden mit 5 g Phosphortribromid 3 Stunden auf 120° erhitzt. Das Gemisch wird auf Eis gegossen, ausgeäthert und die Ätherlösung mit Bicarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 145—155° und 11 mm Hg gehen 3,7 g des Bromids über. Ausbeute 67 %.

Darstellung von β -[Naphthyl-(1)]-äthanol aus α -Bromnaphthalin (V)

20,7 g (0,1 Mol) α -Bromnaphthalin und 6,45 g (0,1 Mol) Äthylchlorid in 75 cm³ abs. Äther werden bei Siedetemperatur und unter Rühren auf 5,35 g (0,22 Mol) mit Jod aktivierte Magnesiumspäue zugetropf. Nach Beendigung des Eintropfens wird noch ½ Stunde weiter gekocht, abgekühlt und 20 g Äthylenoxyd zugegeben. Man kocht 1 Stunde weiter, setzt wiederum 5 g Äthylenoxyd hinzu und kocht ½ Stunde weiter. Das Gemisch wird mit Eis und Salzsäure zersetzt, mit Äther aufgenommen, die Ätherschicht mit Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Alkohol destilliert bei 12 mm Hg und 175—176° über. Ausbeute 16,05 g, 93,3 % der Theorie.

Darstellung des β -[Naphthyl-(1)]-äthyl-bromids (VI)

Die Darstellung und Aufarbeitung erfolgt analog wie beim Bromid (III). Aus 18,0 g Alkohol (VI) und 20,0 g Phosphortribromid werden 21,15 g Bromid erhalten. Sdp. 1,5, 135—139°.

Ausbeute 73 % der Theorie.

Kondensation des Bromids (IV) mit Isopropyl-malonsäureester

3,36 g Isopropyl-malonsäureester werden mit 0,382 g Natrium in 11 cm³ Kohlensäurediäthylester auf 150° am Rückfluß bis zur Auflösung des Natriums erhitzt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Der Lösung werden 3,3 g Bromid zugetropf und 24 Stunden gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser zersetzt,

der Diester (VII) ausgeäthert und ohne weitere Reinigung durch 16stündiges Kochen mit 7 g Ätzkali in 20 cm³ Alkohol und 3,5 cm³ Wasser verseift. Der Alkohol wird im Vakuum verdampft und der Rückstand mit Salzsäure auf Congo angesäuert und mit Äther aufgenommen. Durch Ausschütteln der ätherischen Lösung mit verd. Sodalösung, Ansäuern der Natriumcarbonat-Auszüge und Ausziehen mit Äther, gewinnt man 3,1 g der rohen Disäure (VIIa).

In einem Claisenwurstkolben werden 3,1 g der rohen Disäure (VIIa) auf 180—185° im Vakuum erhitzt, wobei eine lebhaftere Kohlensäureabspaltung eintritt. Die gebildete Säure (VIII) destilliert im Hochvakuum bei 155° 0,06 mg Hg). Ausbeute 1,8 g, 50 % der Theorie auf Bromid (IV) bezogen.

*Dehydrierung der Säure (VIII)
zur γ -[Naphthyl-(1)]- α -isopropyl-buttersäure (IX)*

800 mg der Säure (VIII) werden mit 120 mg 15 % iger Palladiumkohle 2 Stunden lang auf 260—270° erhitzt. Nach Zusatz von weiteren 120 mg Katalysator wird die Reaktionsmischung noch 1 Stunde auf 310—320° erhitzt. Es werden 121 cm³ Wasserstoff (0°, 760 mm Hg) entsprechend 80 % der Theorie entwickelt. Der Rückstand wird wie üblich aufgearbeitet, wobei 120 mg Neutralkörper und 620 mg (79 % der Theorie) der Säure (IX) von Smp. 60° erhalten werden.

*Ringschluß
zu 1-Keto-2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (X)*

490 mg der Säure (IX) werden in 5 cm³ Eisessig und 3,5 cm³ Acetanhydrid mit 55 mg wasserfreiem Zinkchlorid 2 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man setzt in der Hitze soviel Wasser hinzu, daß die Lösung trübe wird. Das Keton kristallisiert in 3 Stunden aus. Die Kristalle werden abfiltriert, die Mutterlauge mit Soda neutralisiert, mit Äther extrahiert und der Auszug mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen. Das Keton sublimiert im Hochvakuum bei 110°. Ausbeute 350 mg, 80 % der Theorie.

Reduktion des Ketons (X) nach Clemmensen

410 mg Keton werden in 0,6 cm³ Toluol, 0,2 cm³ Eisessig, 0,60 cm³ Wasser und 1,4 cm³ konz. Salzsäure mit 800 mg amalgamiertem

Zink 25 Stunden am Rückfluß erhitzt. Während dieser Zeit setzt man noch 1,2 cm³ konz. Salzsäure in drei Portionen zu. Die Lösung wird nach dem Abkühlen mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ausbeute beträgt 360 mg. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110—120° destilliert.

3,790 mg Substanz gaben 12,511 mg CO₂ und 3,085 mg H₂O.

Ber.: C 91,01 H 3,99 %

Gef.: 90,08 9,11 %

Es liegt 2-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XI) vor.

Dehydrierung des 2-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthrens (XI)

200 mg Substanz werden mit 60 mg 30 % iger Palladiumkohle 1 Stunde auf 270—280° und 1 Stunde auf 310—320° erhitzt. Entwickeltes Wasserstoffvolumen (0°, 760 mm Hg) 26 cm³, 50 % der Theorie. Die Substanz wird mit Petroläther aufgenommen und über eine Säule von 6 g Aluminiumoxyd (Aktiv. 1—2) chromatographiert. Mit Petroläther werden 110 mg des Kohlenwasserstoffs eluiert. Das im Methanol hergestellte Trinitrobenzolat schmilzt bei 126—127°. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3,798 mg Substanz gaben 8,865 mg CO₂ und 1,438 mg H₂O.

C₂₃H₁₉O₆N₃ Ber.: C 63,73 H 4,42 %

Gef.: 63,70 4,24 %

3,163 mg Substanz gaben 0,273 cm³ N

Ber.: N 9,70 %

Gef.: 9,66 %

200 mg des Trinitrobenzolates werden in Petroläther gelöst und die Lösung durch eine Säule von 6 g Aluminiumoxyd (Aktiv. 2) filtriert. Man erhält 60 mg Substanz, die nach Destillation und nochmaliger chromatographischer Reinigung zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Substanz kristallisiert aus Methanol in feinen Plättchen vom Smp. 54—55°. Für das gleiche auf anderem Wege hergestellte Produkt gibt *Haworth* (22) den Smp. 44 bis 45° an. Zur Analyse wurde zweimal bei 60° im Hochvakuum sublimiert.

3,716 mg Substanz gaben 12,594 mg CO₂ und 2,436 mg H₂O.

C ₁₇ H ₁₆	Ber.:	C	92,68	H	7,32 %
	Gef.:		92,49		7,34 %

Es liegt das 2-Isopropyl-phenanthren (XII) vor.

Grignardierung

von 1-Keto-2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (X)

210 mg des Ketons (X) werden in 20 cm³ Toluol gelöst und zu einer ätherischen Methyl-magnesiumjodid-Lösung (hergestellt aus 220 mg Magnesiumspänen und 1,5 g Methyljodid) zugetropft. Nach Abdampfen des Äthers wird das Gemisch 1 Stunde gekocht, dann wie üblich aufgearbeitet, wobei 210 mg Rohprodukt erhalten wird.

Zur Dehydratisierung wird das Carbinol mit 3 cm³ 100 % iger Ameisensäure 4 Stunden lang gekocht und aufgearbeitet.

Die Substanz destilliert im Hochvakuum bei 160—170 °. Das Destillat kristallisiert aus Äther-Methanol mit Smp. 80 °.

Zur Analyse wurde bei 70 ° im Hochvakuum sublimiert.

3,638 mg Substanz gaben 12,191 mg CO₂ und 2,779 mg H₂O.

C ₁₈ H ₂₆	Ber.:	C	91,46	H	8,53 %
	Gef.:		91,47		8,54 %

Das Trinitrobenzolat kristallisiert aus Methanol in orangeroten Nadeln vom Smp. 126—127 °.

Zur Analyse wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,856 mg Substanz gaben 9,070 mg CO₂ und 1,731 mg H₂O.

C ₂₄ H ₂₃ H ₆ N ₃	Ber.:	C	64,13	H	5,16 %
	Gef.:		64,19		5,03 %

3,076 mg Substanz gaben 0,267 cm³ N (19 °; 710 mm Hg).

Ber.:	N	9,35 %
Gef.:		9,48 %

Es liegt das 1-Methyl-2-isopropyl-3,4-dihydro-phenanthren (XIII) vor.

Dehydrierung mit Chloranil

170 mg Kohlenwasserstoff (XIII) werden in 10 cm³ Toluol gelöst, mit 220 mg Chloranil versetzt und 40 Stunden gekocht.

Das Gemisch wird mit Petroläther verdünnt und durch eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Es werden 160

mg Substanz erhalten, welche über das Trinitrobenzolät gereinigt werden.

Der reine Kohlenwasserstoff (XIV) wird durch Zerlegung des Trinitrobenzolates auf Aluminiumoxyd erhalten. Er schmilzt bei 112—113 °.

Zur Analyse wurde bei 100 ° im Hochvakuum sublimiert.

3,828 mg Substanz gaben 12,938 mg CO₂ und 2,684 mg H₂O.

C ₁₈ H ₁₈	Ber.:	C	92,26	H	7,74 %
	Gef.:		92,24		7,85 %

Das Trinitrobenzolät kristallisiert aus Methanol in gelben Nadeln vom Smp. 147—149 °.

Zur Analyse wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,742 mg Substanz gaben 8,843 mg CO₂ und 1,552 mg H₂O.

C ₂₄ H ₂₁ O ₆ N ₃	Ber.:	C	64,42	H	4,73 %
	Gef.:		64,49		4,64 %

3,238 mg Substanz gaben 0,282 cm³ N (19 °; 707 mm Hg).

Ber.:	N	9,39 %
Gef.:		9,47 %

Das Pikrat kristallisiert aus Alkohol in gelben Nadeln mit Smp. 143 °.

Zur Analyse wurde 72 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,242 mg Substanz gaben 7,393 mg CO₂ und 1,354 mg H₂O.

C ₂₄ H ₂₁ O ₇ N ₃	Ber.:	C	62,20	H	4,57 %
	Gef.:		62,23		4,67 %

Es liegt das 1-Methyl-2-isopropyl-phenanthren (XIV) vor.

Kondensation des Bromids (VI) mit Isopropyl-malonsäure-ester

4,4 g Isopropyl-malonsäure-ester werden mit 0,49 g Natrium in 15 cm³ Kohlensäurediäthylester bis zur Auflösung vom Natrium erhitzt und nachdem die Lösung abgekühlt ist, mit 4,25 g β-[Naphtyl-(1)]-äthyl-bromid (VI) tropfenweise versetzt. Nach 24-stündigem Kochen wird die Reaktionslösung auf Eis gegossen, mit Äther ausgezogen, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Bei 95—99 ° und 12 mm Hg gehen 3,9 g Isopropyl-malonsäure-ester, bei 127—129 ° 2,3 g

einer Substanz über, welche als α -Vinyl-naphtalin (XV) identifiziert werden konnte. Sie liefert ein Pikrat von Smp. 102° und ein Trinitrobenzolat von Smp. 123 — 124° .

Das Trinitrobenzolat wurde zur Analyse 48 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

4,447 mg Substanz gaben 9,536 mg CO_2 und 1,362 mg H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}_3$	Ber.:	C	58,86.	H	3,57 %
	Gef.:		58,52		3,43 %

Mit Trinitrobenzolat aus synthetischem α -Vinyl-naphtalin (XV) gab das Analysenpräparat keine Schmelzpunktdepression.

$$\begin{aligned}d_4^{13} &= 1,044; 1,046 \\d_4^{20} &= 1,037; 1,039 \\n_D^{20} &= 1,6419; 1,6458\end{aligned}$$

*Darstellung von α -Vinyl-naphtalin (XV)
aus β -[Naphtyl-(1)]-äthanol (V)*

3,0 g β -[Naphtyl-(1)]-äthanol (V) werden über 1,5 g feste Kalilauge bei 20 mm Hg destilliert. Das Produkt (2,07 g) destilliert bei 121° und 11 mm Hg. Ausbeute 77 % der Theorie.

Das Pikrat schmilzt bei 102° , das Trinitrobenzolat bei 123 bis 124° und gibt mit früher beschriebenem Produkt keine Schmelzpunktdepression.

$$\begin{aligned}d_4^{13} &= 1,045; 1,043 \\d_4^{20} &= 1,038; 1,037 \\n_D^{20} &= 1,6428\end{aligned}$$

*Kondensation des β -[Naphtyl-(1)]-äthyl-bromids (VI)
mit Methyl-malonsäure-ester*

4,45 (1,2 Mol) Methyl-malonsäure-ester werden in $16,7 \text{ cm}^3$ Kohlensäure-diäthylester mit 0,59 g Natrium (1,2 Mol) bis zu dessen Auflösung gekocht. Nach dem Abkühlen setzt man 5,0 g β -[Naphtyl-(1)]-äthyl-bromid (VI) tropfenweise zu und kocht weitere 24 Stunden.

Das Reaktionsgemisch wird mit Eis und Schwefelsäure zersetzt und ausgeäthert. Der rohe Ester wird zur Verseifung mit 10 g Ätzkali in 30 cm^3 Alkohol und 5 cm^3 Wasser 16 Stunden gekocht, nach Ansäuern der Lösung ausgeäthert und das Gemisch in sauren

und neutralen Teil durch Ausschütteln mit Natronlauge zerlegt. Der Neutralteil beträgt 1,51 g und wird nicht weiter untersucht.

Der saure Teil beträgt 2,8 g und wird bei 185—190 ° im Vakuum decarboxyliert. Die Säure (XVI) destilliert im Hochvakuum (0,02 mm Hg) bei 157—160 ° und kristallisiert aus Äther-Petroläther mit Smp. 80 °. Ausbeute 2,01 g, 42 % der Theorie auf Bromid (VI) berechnet.

Ringschluß

zum 1-Keto-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XVII)

2,0 g der Säure (XVI) werden in 20 cm³ Eisessig und 15 cm³ Acetanhydrid mit 220 mg wasserfreiem Zinkchlorid 2 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Man setzt dem Reaktionsgemisch in der Hitze, bis zur Trübung, Wasser zu, worauf das Keton (XVII) nach dem Abkühlen auskristallisiert. Es wird abfiltriert, seine Mutterlaugen mit Äther ausgezogen und die sauren Anteile mit Natronlauge der Ätherschicht entzogen. Rohausbeute 1,78 g. Das Keton kristallisiert aus Äther-Petroläther mit Smp. 74 °.

Überführung des Ketons (XVII)

in das 1-Isopropyl-2-methyl-3,4-dihydro-phenanthren (XVIII)

In einer Lösung von Isopropyl-magnesium-bromid (hergestellt aus 10 g Magnesium und 61 g Isopropylbromid) in abs. Äther wird 1 g des Ketons (XVII) in 100 cm³ Toluol zugetropft. Man destilliert den Äther ab, kocht das Reaktionsgemisch 1 Stunde lang und zersetzt es mit Eis und Salzsäure. Es wird wie üblich aufgearbeitet und im Hochvakuum destilliert. Bei 120—145 ° geht 1 g des Produktes über. Das Rohprodukt wird im Petroläther gelöst und über eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (Aktiv. 2) chromatographiert.

1000 cm³ Petroläther wäscht 750 mg des 1-Isopropyl-2-methyl-3,4-dihydro-phenanthrens (XVIII) aus. Ausbeute 62 % der Theorie. Das Trinitrobenzolat schmilzt bei 172—173 °.

Dehydrierung zu 1-Isopropyl-2-methyl-phenanthren (XIX)

a) Mit Chloranil

350 mg des Dihydro-phenanthrens (XVIII) werden in 20 cm³ Toluol mit 350 mg Chloranil 24 Stunden gekocht. Die Lösung wird mit 100 cm³ Petroläther verdünnt und über 23 g Aluminiumoxyd

chromatographiert. 300 cm³ Petroläther-Toluol eluieren 260 mg Substanz. Ausbeute 75 % der Theorie.

Aus dem Produkt wird in Methanol ein Trinitrobenzolat hergestellt und bis zum konstanten Smp. 172—173 ° aus Methanol umgelöst. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,832 mg Substanz gaben 9,031 mg CO₂ und 1,592 mg H₂O.
C₂₄H₂₁O₆N₃ Ber.: C 64,42 H 4,73 %
Gef.: 64,31 4,65 %

3,832 mg Substanz gaben 0,279 cm³ N.
Ber.: N 9,41 %
Gef.: 9,24 %

b) Mit Palladiumkohle

500 mg des Dihydro-phenanthrens (XV) werden mit 150 mg 30 % iger Palladiumkohle 2 Stunden auf 250—270 ° erhitzt. Man extrahiert das Produkt mit Petroläther und chromatographiert auf Aluminiumoxyd. Ausbeute 360 mg, 72 % der Theorie. Das in Methanol hergestellte Trinitrobenzolat kristallisiert mit Smp. 172 ° und gibt mit dem Trinitrobenzolat des Produktes der Dehydrierung mit Chloranil keine Schmelzpunkterniedrigung.

Es liegt das Trinitrobenzolat des 1-Isopropyl-2-methyl-phenanthren (XIX) vor. Der Kohlenwasserstoff konnte trotz mehrfachem chromatographieren und destillieren nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Kondensation des

β-[5,6-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtyl-(1)]äthyl-bromid (XX) mit Isopropyl-malonsäureester

2,3 g Isopropyl-malonsäureester werden in 8 cm³ Kohlensäure-diäthylester mit 0,21 g Natrium bis zu deren Auflösung gekocht. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung setzt man 2,0 g Bromid (XVII) tropfenweise zu und kocht 24 Stunden lang. Die Lösung wird auf Eis gegossen, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Den rohen Dicarbonsäureester verseift man mit 1,4 g Ätzkali in 20 cm³ Alkohol und 1,5 cm³ Wasser.

Die Dicarbonsäure wird nach Ansäuern der Verseifungslauge mit Äther extrahiert und im Vakuum bei 160—170 ° decarboxy-

liert. Die erhaltene Monocarbonsäure (XXI) wird im Hochvakuum bei 200—210 ° destilliert. Ausbeute 1,2 g, 56 % der Theorie.

Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum destilliert.

3,864 mg Substanz gaben 11,116 mg CO₂ und 3,411 mg H₂O.

C₁₉H₂₈O₂ Ber.: C 79,12 H 9,79 %

Gef.: 78,51 9,88 %

Es liegt die γ -[5,6-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtyl-1)]- α -isopropyl-buttersäure (XXI) vor.

Dehydrierung

zur γ -[5,6-Dimethyl-naphtyl-(1)]- α -isopropyl-buttersäure (XXII)

1,2 g der Säure (XXI) werden mit 300 mg 10 % iger Palladiumkohle 2½ Stunden auf 270—315 ° erhitzt. Die Substanz entwickelt 178 cm³ Wasserstoff, 95 % der Theorie.

Das Produkt wird wie üblich aufgearbeitet und im Hochvakuum destilliert.

Siedepunkt 190—200 ° / 0,01 mm Hg.

Ausbeute 1,08 g, 90 % der Theorie.

Die Säure kristallisiert aus Petroläther mit Smp. 99—100 °.

Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 65 ° im Hochvakuum getrocknet.

3,770 mg Substanz gaben 11,066 mg CO₂ und 2,841 mg H₂O.

C₁₉H₂₄O₂ Ber.: C 80,24 H 8,51 %

Gef.: 80,10 8,43 %

Es liegt die γ -[5,6-Dimethyl-naphtyl-(1)]- α -isopropyl-buttersäure (XXII) vor.

Ringschluß zum

1-Keto-2-isopropyl-7,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren
(XXIII)

390 mg Substanz werden in 5 cm³ Eisessig und 3,5 cm³ Acetanhydrid mit 70 mg wasserfreiem Zinkchlorid 2 Stunden am Rückfluß gekocht.

Man setzt in der Hitze so viel Wasser zu, daß sich die Lösung trübt, kühlt sie ab und filtriert die abgeschiedene Substanz.

Die Mutterlaugen werden in Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet, wobei insgesamt 370 mg neutrales Produkt erhalten wird. Es kristallisiert aus Aceton-Petroläther mit Smp. 134—135 °.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120 ° sublimiert.
 3,648 mg Substanz gaben 11,444 mg CO₂ und 2,710 mg H₂O.

C ₁₉ H ₂₂ O	Ber.:	C	85,67	H	8,33 %
	Gef.:		85,60		8,32 %

Es liegt das 1-Keto-2-isopropyl-7,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XXIII) vor.

Das Dinitrophenylhydrazon wird durch kochen von 20 mg Keton (XXIII) mit 15 mg Dinitrophenylhydrazin in 1,5 cm³ konz. Salzsäure und 5 cm³ Alkohol bereitet und aus Alkohol umkristallisiert. Es besitzt den Smp. 236—237 °.

Grignardierung des Ketons (XXIII)

200 mg des 1-Oxo-2-isopropyl-7,8-dimehtyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthrens (XXIII) werden in 20 cm³ abs. Toluol zu einer Grignard'schen Lösung (hergestellt aus 200 mg Magnesiumspäne und 10 g Methylbromid) in 5 cm³ abs. Äther zugetropft.

Der Äther wird abgedampft und das Gemisch 18 Stunden gekocht.

Man zersetzt mit Eis und Salzsäure, nimmt das Produkt mit Äther auf, wäscht die Ätherschicht mit Salzsäure, Natronlauge und Wasser und dämpft den Äther ab.

Der Rückstand wird bei 220 ° im Hochvakuum destilliert und das Destillat aus Äther-Methanol umkristallisiert. Smp. 128 bis 129 °.

Zur Analyse wurde bei 110 ° im Hochvakuum sublimiert.

3,844; 3,776 mg Substanz gaben 12,786; 12,561 mg CO₂ und 3,122; 3,063 mg H₂O.

C ₂₀ H ₂₄	Ber.:	C	90,85	H	9,15 %
	Gef.:		90,77; 90,78		9,09; 9,08 %

Es liegt das 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-3,4-dihydro-phenanthren (XXIV) vor.

Das Trinitrobenzolat kristallisiert aus Methanol mit Smp. 178—179 °. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3,820; 2,246 mg Substanz gaben 9,183; 5,399 mg CO₂ und 1,820; 1,076 mg H₂O.

C ₂₆ H ₂₇ O ₆ N ₂	Ber.:	C	65,39	H	5,70 %
	Gef.:		65,60; 65,60		5,33; 5,36 %

Dehydrierung zu 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-phenanthren (XXV)

a) Mit Palladiumkohle

70 mg Substanz (XXIV) werden mit 18 mg 10% iger Palladiumkohle 2 Stunden auf 270—315 ° erhitzt. Entwickelte Wassermenge: 5,7 cm³, 95% der Theorie.

Man erhält 60 mg Rohprodukt, das schwer zu kristallisieren ist.

Das Trinitrobenzolat kristallisiert aus Alkohol mit Smp. 185 bis 186 °.

Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur 48 Stunden lang im Hochvakuum getrocknet.

3,693 mg Substanz gaben 8,839 mg CO₂ und 1,700 mg H₂O.

C ₂₆ H ₂₅ O ₆ N ₃	Ber.:	C	65,67	H	5,30 %
	Gef.:		65,32		5,15 %

b) Mit Chloranil

190 mg des Dihydro-phenanthrens (XXIV) werden mit 190 mg Chloranil in 7 cm³ Toluol 20 Stunden lang gekocht.

Die Lösung wird mit Petroläther verdünnt und auf 11 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit 300 cm³ Petroläther werden 190 mg Substanz eluiert. Sie kristallisiert aus Äther-Methanol mit Smp. 126—127 °.

Zur Analyse wurde bei 100 ° im Hochvakuum sublimiert.

3,768 mg Substanz gaben 12,658 mg CO₂ und 2,821 mg H₂O.

C ₂₀ H ₂₂	Ber.:	C	91,55	H	8,45 %
	Gef.:		91,68		8,38 %

Es liegt das 1,7,8-Trimethyl-2-isopropyl-phenanthren (XXV) vor.

Das Präparat gibt mit 1,7,8-Trimethyl-x-isopropyl-phenanthren aus Cassansäuremethylester von Smp. 129—130 °, eine Schmelzpunktdepression von 30 °.

Das Trinitrobenzolat kristallisiert aus Alkohol mit Smp. 188 bis 189 ° und gibt mit dem Trinitrobenzolat des Produktes der Palladiumdehydrierung von Smp. 185—186 ° keine Depression.

Zur Analyse wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,784 mg Substanz gaben 9,088 mg CO₂ und 1,827 mg H₂O.

C ₂₆ H ₂₅ O ₆ N ₃	Ber.:	C	65,67	H	5,30 %
	Gef.:		65,54		5,40 %

2,558 mg Substanz gaben 0,201 cm³ N.

Ber.: N 8,84 %

Gef.: 8,98 %

*Synthese von β -[4-Methyl-1-naphtoyl]-propionsäure (XXVII)
aus α -Methylnaphtalin (XXVI)*

19,5 g Bernsteinsäureanhydrid und 26 g Aluminiumchlorid werden in 50 cm³ Tetrachloräthan suspendiert und auf 0° abgekühlt. Innert 1½ Stunden wird der Suspension eine Lösung von 25 g α -Methylnaphtalin (XXVI) in 50 cm³ Tetrachloräthan unter gleichzeitigem Rühren zugetropft und das Ganze bei Zimmertemperatur weitere 4 Stunden gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und zur Entfernung des Tetrachloräthans mit Wasserdampf destilliert, dann die abgeschiedene Säure (XXVII) abfiltriert, in verd. Sodalösung aufgelöst, filtriert und mit Salzsäure ausgefällt. Bei umlösen aus Methanol werden 12 g Substanz vom Smp. 171—172° erhalten.

Das Produkt aus den Kristallisationsmutterlaugen wird mit Diazomethan verestert und im Hochvakuum destilliert. Der Ester (XXVIIa) geht bei 160—165° / 0,05 mm Hg über. Ausbeute 16,8 g.

Der Ester wird in 50 cm³ Alkohol mit 7,5 g Ätzkali 3 Stunden verseift, die Lösung ins Wasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert und die abgeschiedene Säure (XXVII) aus Aceton-Wasser umkristallisiert.

Insgesamt werden 22 g der β -[4-Methyl-naphtoyl-(1)]-propionsäure (XXVII), entsprechend 53 % der Theorie erhalten.

Reduktion zur γ -[4-Methyl-naphtyl-(1)]-buttersäure (XXVIII)

15 g Säure (XXVII) werden in 30 cm³ Toluol und 23 cm³ Wasser mit 36 g amalgamiertem Zink, 53 cm³ konz. Salzsäure und Eisessig unter Rückfluß gekocht, wobei alle 6 Stunden je 15 cm³ konz. Salzsäure zugesetzt werden.

Nach 68 Stunden wird die Reaktionslösung mit 60 cm³ Wasser verdünnt und das Produkt mit Äther-Benzol extrahiert. 6 g Substanz gehen nicht in Lösung und werden in heißes Methanol aufgenommen. Die beim Abkühlen auskristallisierte Säure (XXVIII) schmilzt bei 163°.

Die Äther-Benzol-Lösung wird eingedampft und der Rückstand wie oben aus Methanol umkristallisiert.

Die Kristallisationsmutterlaugen werden eingedampft und durch Kochen mit einem Gemisch von 50 cm³ Äthanol und 3 cm³ konz. Salzsäure verestert. Das Produkt wird wie üblich aufgearbeitet und im Hochvakuum destilliert. Bei 130—140 ° / 0,02 mm Hg geht der Ester (XXVIIIa) über. Er wird mit 10 % iger alkoholischer Kalilauge verseift und die gewonnene Säure (XXVIII) aus Methanol umgelöst.

Insgesamt werden 12,35 g der γ -[4-Methyl-naphtyl-(1)]-buttersäure (XXVIII) gewonnen.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 140—145 ° sublimiert.

3,758 mg Substanz gaben 10,843 mg CO₂ und 2,350 mg H₂O.

C₁₅H₁₆O₂ Ber.: C 78,92 H 7,07 %

Gef.: 78,74 7,00 %

Es liegt die γ -[4-Methyl-naphtyl-(1)]-buttersäure (XXVIII) vor.

Ringschluß

zu 1-Oxo-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XXIX)

12,35 g der Säure (XXVIII) werden in 75 cm³ Eisessig und 45 cm³ Acetanhydrid mit 1,8 g wasserfreiem Zinkchlorid 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Man setzt in der Hitze so viel Wasser zu, daß sich die Lösung trübt und läßt erkalten. Das Keton (XXIX) kristallisiert aus und schmilzt nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 74—75 °.

Die Mutterlaugen werden eingedampft und der Rückstand bei 225 ° / 0,02 mm Hg destilliert und dann umkristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 8,68 g, 76 % der Theorie.

3,833 mg Substanz gaben 12,024 mg CO₂ und 2,316 mg H₂O.

C₁₅H₁₄O Ber.: C 85,68 H 6,71 %

Gef.: 85,61 6,76 %

Es liegt das 1-Oxo-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XXIX) vor.

Kondensation des Ketons (XXIX) mit Oxalsäureester

In einem Bromierungskolben werden 1,63 g Natrium in 25 cm³ Methanol gelöst und die Lösung im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Hierauf gibt man 20 cm³ absolutes Benzol in den Kol-

ben und leitet einen Stickstoffstrom eine halbe Stunde hindurch. Nun werden 8,3 g Oxalsäure-dimethylester in 40 cm³ absolutes Benzol in den Kolben zugetropft und das Gemisch 10 Minuten lang unter Rückfluß gekocht, wobei der Stickstoff weiter eingeleitet wird.

Nach Abkühlen der Mischung auf Zimmertemperatur werden 7,4 g des 1-Oxo-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthrens (XXIX) in 70 cm³ abs. Benzol allmählich zugetropft. Nach einer halben Stunde beginnt sich das Natriumsalz der Oxalyl-Verbindung (XXX) abzuscheiden. Man läßt weitere 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und zersetzt das Reaktionsgemisch mit Eis.

Das Reaktionsprodukt wird ausgeäthert und mit 2% iger Natronlauge extrahiert. Die alkalische Lösung wird mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei sich die Oxalyl-Verbindung (XXX) als gelbes Pulver abscheidet. Sie wird abgenutscht und aus Aceton-Methanol umgelöst. Smp. 116—117°. Ausbeute: 9,05 g, 87% der Theorie.

3,796; 3,660 mg Substanz gaben 10,078; 9,719 mg CO₂ und 1,806; 1,810 mg H₂O.

C ₁₈ H ₁₆ O ₄	Ber.:	C	72,96	H	5,44 %
	Gef.:		72,45; 72,47		5,32; 5,53 %

Es liegt das 9-Methyl-1-oxo-2-oxalyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XXX) vor.

Abspaltung des Kohlenoxyds aus der Oxalyl-Verbindung (XXX)

500 mg der Oxalyl-Verbindung (XXX) werden bei 140° geschmolzen und mit 250 mg pulverisiertem Glas versetzt. Das Ganze wird 20 Minuten auf 180° erhitzt und das Produkt mit Benzol aufgenommen. Die Lösung wird mit Tierkohle entfärbt, filtriert und eingedampft. Das Produkt sublimiert im Hochvakuum bei 130° und kristallisiert aus Aceton-Methanol mit Smp. 128—129°. Ausbeute: 380 mg, 85% der Theorie.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° sublimiert.

3,732 mg Substanz gaben 10,392 mg CO₂ und 1,983 mg H₂O.

C ₁₇ H ₁₆ O ₃	Ber.:	C	76,10	H	6,02 %
	Gef.:		75,99		5,95 %

Es liegt der 1-Oxo-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XXXI) vor.

*Einwirkung von Methyl-magnesiumbromid auf
1-Oxo-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-ester
(XXXI)*

2,0 g des β -Ketoesters (XXXI), in 150 cm³ Anisol gelöst, werden in die ätherische Lösung der Grignard'schen Verbindung (hergestellt aus 5,2 g Magnesium und 25 g Methylbromid) zugetropft. Das Gemisch wird nach Eindampfen des Äthers während $\frac{1}{2}$ Stunde auf 190° erhitzt, dann das Anisol eingedampft und das Reaktionsprodukt mit Eis und Salzsäure zersetzt, ausgeäthert und aufgearbeitet.

Die Destillation im Hochvakuum bei 180—195° liefert 1,67 g Substanz, die über eine Säule von 55 g Aluminiumoxyd chromatographiert wird.

1,8 l Petroläther eluieren 1,42 g ölicher Substanz, welche nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Das Trinitrobenzolat wird wie üblich dargestellt und kristallisiert aus Methanol in roten Nadeln von Smp. 136—137°.

Zur Analyse wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3,682 mg Substanz gaben 8,758 mg CO₂ und 1,613 mg H₂O.

$C_{25}H_{23}O_6N_3$	Ber.:	C 65,07	H 5,02 %
	Gef.:	64,91	4,90 %

Es liegt das Trinitrobenzolat des 1,9-Dimethyl-2-isopropenyl-1,2-dihydro-phenanthrens (XXXII) vor.

Dehydrierung mit Chloranil

1,4 g des Kohlenwasserstoffes (XXXII) werden in 50 cm³ Toluol mit 1,5 g Chloranil 24 Stunden gekocht. Die Lösung wird abgekühlt, mit Petroläther versetzt und durch eine Säule von 90,0 g Aluminiumoxyd filtriert.

Fraktionen 1—3	900 cm ³ Petroläther	520 mg
Fraktionen 4—10	2100 cm ³ Petroläther	330 mg
Fraktionen 11—14	1200 cm ³ Petroläther: Benzol 1:1	300 mg

Fraktionen 4—10 werden aus Methanol umgelöst, wobei ein Produkt von Smp. 98—99° erhalten wird.

Zur Analyse wurde bei 85° im Hochvakuum sublimiert.

3,602; 3,672 mg Sustanz gaben 12,220; 12,431 mg CO₂ und 2,386; 2,419 mg H₂O.

$C_{10}H_{18}$	Ber.:	C	92,64	H	7,36 %
	Gef.:		92,58; 92,39		7,41; 7,37 %

Das in Methanol hergestellte Trinitrobenzolat kristallisiert in gelben Nadeln von Smp. 162—164 °.

Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur 48 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,796 mg Substanz	gaben 9,114 mg CO_2 und 1,535 mg H_2O .				
$C_{25}H_{21}O_6N_3$	Ber.:	C	65,35	H	4,61 %
	Gef.:		65,52		4,52 %

2,807 mg Substanz gaben 0,230 cm^3 N (17 °; 723 mm Hg).

Ber.:	N	9,15 %
Gef.:		9,18 %

Es liegt das 1,9-Dimethyl-2-isopropenyl-phenanthren (XXXIII) vor.

Hydrierung zum 1,9-Dimethyl-2-isopropyl-phenanthren (XXXIV)

20 mg der Substanz (XXXIII) werden in 25 cm^3 Feinsprit mit 8 mg vorhydriertem Platinoxid hydriert, wobei 3,2 cm^3 Wasserstoff (theoretische Menge 2,8 cm^3) aufgenommen werden.

Der Katalysator wird abfiltriert und das Produkt aus Äther-Methanol umgelöst. Es schmilzt bei 75 °.

Zur Analyse wurden bei 72 ° im Hochvakuum sublimiert.

3,679; 3,616 mg Substanz gaben 12,375; 12,153 mg CO_2 und 2,655; 2,593 mg H_2O .

$C_{19}H_{20}$	Ber.:	C	91,88	H	8,12 %
	Gef.:		91,80; 91,72		8,08; 8,02 %

Das Trinitrobenzolat kristallisiert aus Methanol mit Smp. 150 bis 152 °.

Zur Analyse wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3,746 mg Substanz	gaben 8,924 mg CO_2 und 1,664 mg H_2O .				
$C_{25}H_{23}O_6N_3$	Ber.:	C	65,01	H	4,97 %
	Gef.:		65,07		5,02 %

2,621 mg Substanz gaben 0,217 cm^3 N (17 °; 723 mm Hg)

Ber.:	N	9,11 %
Gef.:		9,27 %

Es liegt das 1,9-Dimethyl-2-isopropyl-phenanthren (XXXIV) vor.

2. Teil

Synthesen einiger Succinyl-aminosäuren

Theoretischer Teil

Einleitung

Vor einiger Zeit wurden in unserem Institut Untersuchungen über die Gewinnung von Penicillin aus Flachschiebtkulturen von *Penicillium notatum* (27, 28) durchgeführt.

Bei der Reinigung von rohem Penicillin-methylester wurden im Laufe dieser Arbeiten verschiedene kristallisierte, physiologisch inaktive Nebenprodukte isoliert und näher untersucht.

So gelang es unter anderen die Methylester der Fumarsäure, Bernsteinsäure, 1-Methyl-bernsteinsäure, Glutarsäure und Brenzschleimsäure zu fassen. Außerdem wurde ein optisch aktiver Ester erhalten, mit welchem wir uns näher befassen wollen.

Für die Einzelheiten der Isolierung und Reinigung verweisen wir auf die Dissertation von *C. R. Cramer* (27). Wir werden uns an dieser Stelle auf eine kurze Beschreibung der physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Substanz beschränken.

Das Produkt wurde als neutrales Öl erhalten, das im Hochvakuum bei 110—120° unzersetzt destillierte. Bei der chromatographischen Reinigung konnte es aus einer Säule von Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) mit Benzol eluiert werden.

Die spezifische Drehung in Chloroform betrug $-39,2^\circ$.

Die Analyse der reinen Verbindung ergab folgende Werte:

C	57,66	H	7,40	N	6,17	OCH ₃	13,56 %
Berechnet für C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N	58,13		7,43		6,16		13,65 %

Bei der sauren Hydrolyse konnten zwei Spaltstücke isoliert werden, welche als Bernsteinsäure und 1-Leucin (in Form seines 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivates von Smp. 184—195°) identifiziert wurden.

Die Behandlung mit n/10 Barytlaug während einer Stunde bei 100 ° lieferte ein Produkt, das 2 Äquivalente Alkali pro Mol verbrauchte. Der Endpunkt der Titration (Phenolphthalein) war scharf. Eine dritte saure Gruppierung konnte erst nach energischer Verseifung mit $\frac{1}{10}$ n Barytlaug (8stündiges kochen) festgestellt werden.

Auf Grund dieser Resultate wurde angenommen, daß die erhaltene Substanz mit dem bisher unbekanntem Methylester des Succinyl-l-leucins identisch war, was durch den Vergleich der natürlichen mit der synthetisch hergestellten Verbindung vollauf bestätigt werden konnte.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit war die Synthese des Succinyl-l-leucins. Die Verbindung ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

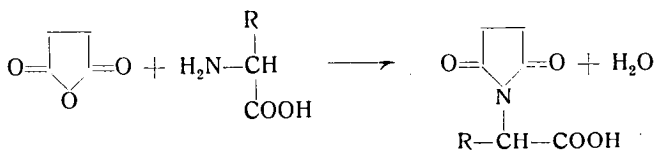
Das niedrigste Glied der homologen Reihe, das Succinyl-glycin oder Succinimido-essigsäure (IV) ist bekannt. Es ist im Jahre 1894 von *Radenhausen* (29) einerseits und *J. Scheiber* und *H. Reckleben* (30) andererseits aus Bernsteinsäure und Glykokoll, bzw. seinen Estern synthetisiert worden. Außerdem sind eine Reihe von Phthalyl-aminosäuren beschrieben worden (31).

Eine in diesem Zusammenhang interessierende Verbindung, die sich aber von Fumarsäure ableitet, konnte in neuerer Zeit von *J. H. Birkinshaw*, *H. Raistrick* und *G. Smith* (32) aus Kulturlösungen von *Penicillium reticulosum* isoliert und als Fumaryl-d,l-alanin (Fumaro-mono-d,l-alanid) identifiziert werden. Sie konnten das Produkt durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Palladiumkohle in das entsprechende Succinyl-Derivat überführen, das nur durch Analyse und Schmelzpunkt (157 °) charakterisiert wurde. Das Fumaryl-Derivat wurde synthetisch hergestellt.

Synthesen der Succinyl-aminosäuren

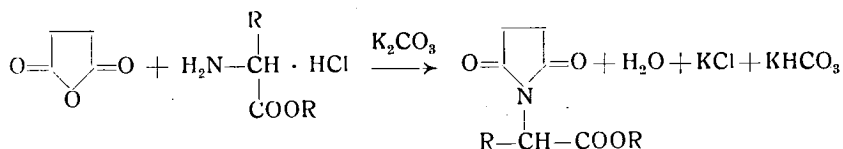
Für die Synthesen der Succinyl-aminosäuren haben wir vier Methoden ausprobiert.

Nach der Methode A wurde die Aminosäure mit Bernsteinsäureanhydrid im Vakuum bei Temperaturen von etwa 200 °, nach *Radenhausen* (29) umgesetzt.



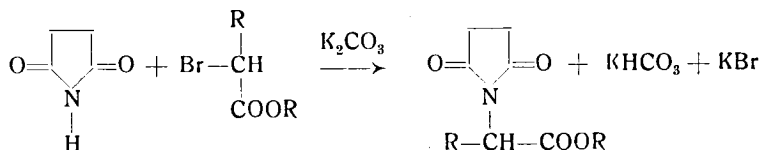
Man erhielt dabei nur racemische Verbindungen und die Ausbeuten waren für die höheren Homologen nicht gut.

Bei der Methode B geht man von Aminosäure-ester-hydrochlorid aus und führt die Kondensation in siedendem Xylol in Anwesenheit von Kaliumcarbonat aus.



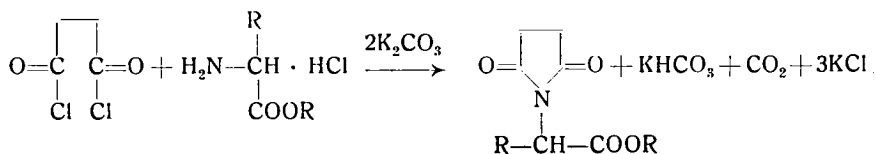
Der Vorteil der Methode B liegt hauptsächlich darin, daß die Reaktionsprodukte in der reinen optisch aktiven Form und in besseren Ausbeuten als bei der Methode A erhalten werden.

Die Methode C, nach welcher die racemischen Brom-carbonsäure-ester mit Succinimid (II) in Anwesenheit von Kaliumcarbonat, kondensiert werden, gibt mengenmäßig die besten Ausbeuten.



Auf diese Weise konnte man selbstverständlich nur die racemischen Succinyl-aminosäuren erhalten. Die Methode wurde nur bei der Synthese des Succinyl-glycin-äthylester (IVa) und des Succinyl-d,1- α -alanin-äthylesters (VIa) angewendet.

Schließlich sei die Methode D erwähnt, die darin besteht, daß Bernsteinsäure-dichlorid (III) mit dem Aminosäureester-hydrochlorid in Anwesenheit von Kaliumcarbonat zur Reaktion gebracht wird.



Sie wurde nur bei der Synthese des Succinyl-glycin-äthylesters (IVa) zur Ausführung gebracht.

Die Resultate, welche mit diesen Methoden erzielt wurden, sind für die einzelnen Aminosäuren in folgender Tabelle zusammengefaßt.

Amino-Säure	Methode	Mono-säure		Di-säure	Ester	
		direkt	aus Ester		direkt	aus Säure
Glycin	A	Smp. = 120·21°				
	C		Smp. = 120·21°	Smp. = 144·145°	Smp. = 67° Aethyl	Smp. = 96·97° Methyl
	D				Smp. = 66° Aethyl	
d-a-alanin	A	Smp. = 158·60° [α] _D ¹⁷ = -29,5 in Alk. -45,7 in H ₂ O		Smp. = 140·41° aus Methyleneester [α] _D ¹⁷ = -20,02°		Kp/0,03 = 112·7° Methyl [α] _D = -46,4; -47,1
	B		Smp. = 157·58° [α] _D = -36,2		Kp/0,00 = 125·30° Methyl [α] _D = -44,2°	
	C				Smp. = 77° Aethyl [α] _D = ± 0	
l-Leucin	A		Smp. = 102·3° [α] _D = -5°			Kp/0,03 = 130° Methyl [α] _D = -8,05°
	B				Smp. = 63° Methyl [α] _D = -38,9°	
l-Valin	B		Smp. = 92·93°		Smp. = 74° [α] _D ¹⁷ = +79,2°	

Die Anwendung der Methode B auf l-Leucin führte uns zum Succinyl-l-leucin-methyleneester (VIIa), der sich mit dem natürlichen Produkt von *C. R. Cramer* (27) als identisch erwies.

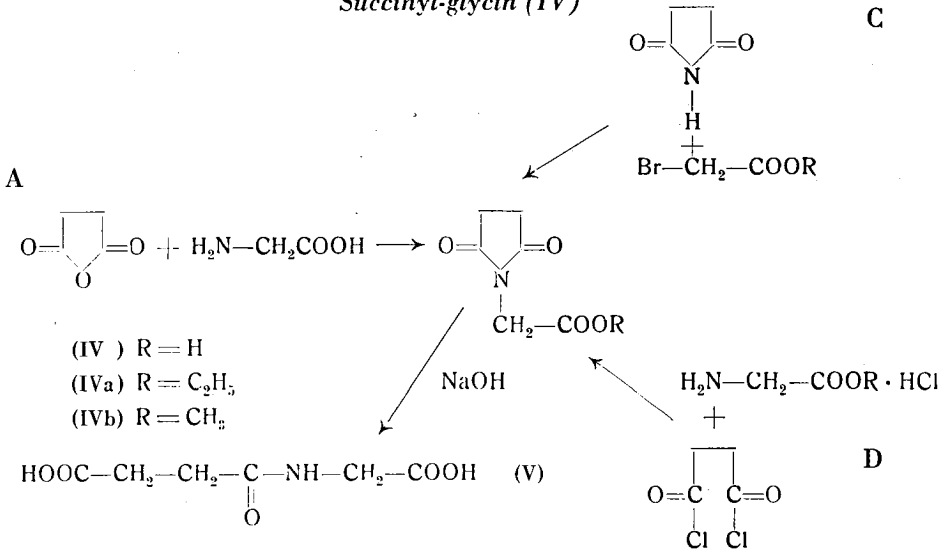
Die spezifische Drehung des Esters aus dem natürlichen Produkt beträgt [α]_D¹² = -39,4° in Chloroform.

Für die synthetische Verbindung fanden wir die spezifische Drehung [α]_D¹⁷ = -38,9° in Chloroform.

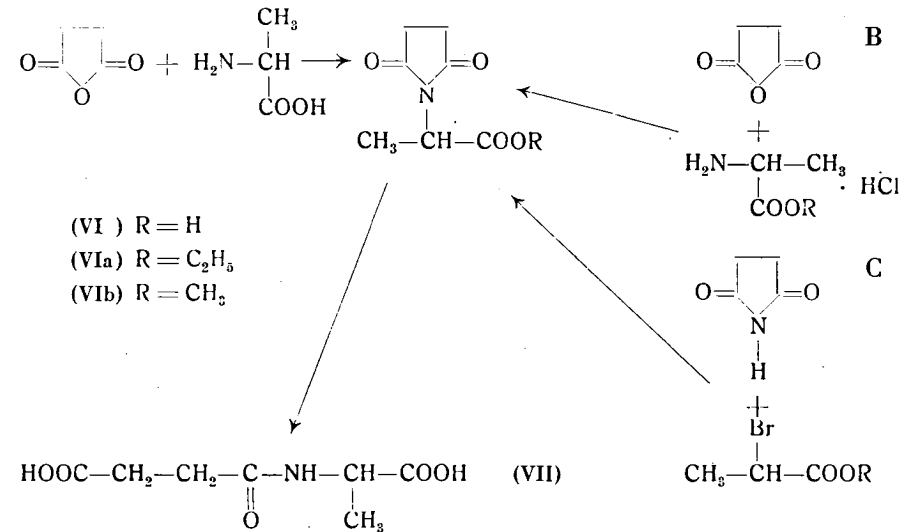
Die Schmelzpunkte der beiden Verbindungen lagen bei 63 ° und ihr Mischschmelzpunkt wies keine Depression auf.

Die ausgeführten Reaktionen und die numerische Bezeichnung der erhaltenen Produkte wird durch folgende Reaktionsreihen veranschaulicht.

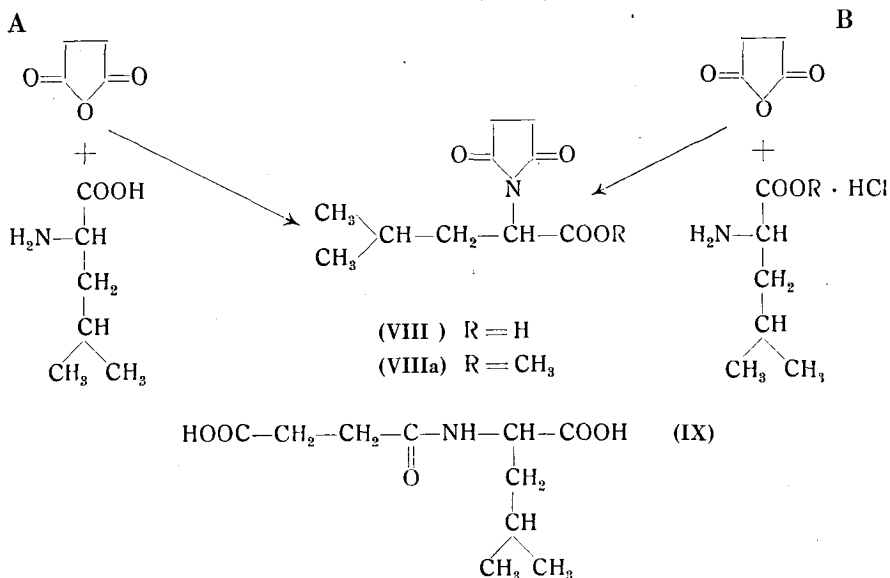
Succinyl-glycin (IV)



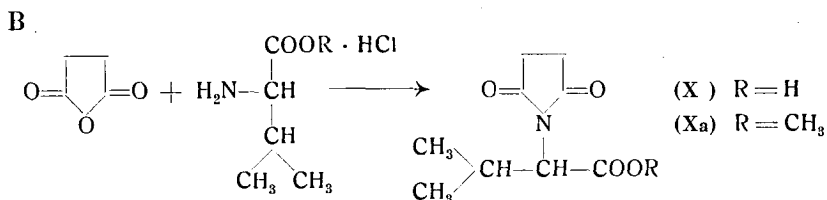
Succinyl-d-α-alanin (VI)



Succinyl-L-leucin (VIII)



Succinyl-L-valin (X)



Wie schon *Cramer* (27) beobachten konnte, sind die Verbindungen des besprochenen Typus gegen Alkalien ziemlich empfindlich. So ließ sich der Methylester des Succinyl-L-leucins durch milde Behandlung mit n/10 Barytlauge zu einer Dicarbonsäure verseifen.

Wir haben diese Tatsache bei niedrigen Gliedern der Reihe, nämlich bei Succinyl-glycin (IV) und beim Succinyl-d- α -alanin (VI) bzw. ihren Estern (IVa) und (VIb) bestätigt. Bei Succinyl-glycin-methylester (IVb) werden beispielsweise rasch zwei Äquivalente Alkali pro Mol verbraucht.

Nach der Verseifung von Succinyl-glycin-äthylester (IVa) und Succinyl-d- α -alanin-methylester (VIb) ließen sich die Reaktionspro-

dukte auch sehr gut isolieren. Wir erhielten dabei das β -Carboxypropionyl-glycin (V), bzw. das β -Carboxypropionyl-d- α -alanin (VII), die sich mit Alkalien scharf titrieren ließen (Phenolphthalein).

Analoge Versuche, die wir mit dem l-Leucin-Derivat ausführten, blieben hingegen erfolglos, d. h. die erwartete Säure (IX) konnte nicht isoliert werden.

Bei der milden sauren Hydrolyse geht der Succinyl-glycinmethylester (IVb), unter Spaltung der Esterbindung in Succinyl-glycin (IV) über.

In analoger Weise gelang die Herstellung der freien Succinyl-aminosäuren bei den entsprechenden Alanin- und Leucin-Derivaten.

Allerdings findet beim Succinyl-d,l-leucin-methylester (VIIIa) schon unter den angewandten milden Bedingungen eine weitgehende Spaltung der Peptid-Bindung statt, weshalb hier die Ausbeuten an Succinyl-leucin recht gering waren.

Eine energischere saure oder alkalische Behandlung führt zur vollständigen Hydrolyse. Man erhält als Endprodukt Bernsteinsäure und Aminosäure.

Zusammenfassung

1. Eine Reihe homologer Succinyl-aminosäuren wurde synthetisch hergestellt, die Verbindungen in racemischen, wie auch optisch aktiven Formen und als ihre Ester erhalten und ihre physikalischen Daten festgestellt.
2. Es wurde festgestellt, daß die Succinyl-aminosäuren und ihre Ester gegenüber Säuren und Alkalien empfindlich sind, wobei bei milden Bedingungen, durch Säuren nur Ester-, durch Alkalien Ester- und eine von zwei Peptidbindungen gespalten werden. Die Hydrolyse mit starken Säuren und Alkalien führt dagegen zur Bernsteinsäure und entsprechenden Aminosäuren.
3. Der Vergleich von Schmelzpunkten und Drehungen der natürlichen Substanz von C. R. Cramer (27) mit dem von uns synthetisierten Succinyl-l-leucin-methylester (VIIIa) ergab die Identität der beiden Verbindungen.

Experimenteller Teil

Herstellung von Succinimid (II) (33)

Zu 118 g Bernsteinsäure (1 Mol; Smp 185 °) wird unter Kühlung und Mischung 135 cm³ (121,5 = 2 Mol) 28 % Ammoniak zugegeben. Das Gemisch wird dann mit freier Flamme erhitzt und destilliert, wobei zuerst Wasser und Ammoniak übergehen. Unter 276 ° siedende Anteile werden verworfen. Zwischen 276—285 ° geht das Produkt über.

Rohausbeute: 84 g, 85 % der Theorie.

Das Produkt wird aus Alkohol zweimal umkristallisiert.

Ausbeute: 75 g, 76 % der Theorie. Smp. 124—126 °.

Herstellung von Bernsteinsäuredichlorid (III) (34)

10 g Bernsteinsäureanhydrid (I) werden mit 20 g Phosphor-pentachlorid 20 Stunden auf 130 ° am Rückfluß erhitzt und dann das Produkt im Vakuum destilliert.

Bei 75—76 ° gehen 12 g Produkt (III) über.

Darstellung von Succinyl-glycin (IV) (29, 30)

A. Aus Bernsteinsäureanhydrid und Glycin

5 g Bernsteinsäureanhydrid (I) werden mit 3,7 g Glycin gemischt und im Vakuum auf 170 ° 2 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit heißem Chloroform ausgezogen, wobei 300 mg ungelöst bleiben.

Das Chloroformextrakt wird eingedampft und der Rückstand mit heißem Essigester extrahiert. Es bleiben wieder 750 mg als unlöslicher Rückstand zurück. Die Essigesterlösung filtriert man durch eine kleine Schicht von Aluminiumoxyd und dämpft das Filtrat ein. Das Produkt ist kristallin und schmilzt bei 110 °. Nach umlösen aus Äther erhält man Kristalle von Smp. 117—118 °. Nach der Sublimation im Hochvakuum bei 95 ° erhält man das reine Produkt von Smp. 120—121 °.

C. Aus Succinimid (II) und Bromessigsäureester

a) 1 g Succinimid (II) wird mit 1,38 g Bromessigsäureester und 2,76 g (2 Mol) Kaliumcarbonat in abs. Alkohol 24 Stunden

lang gekocht. Nach verdampfen des Alkohols wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit verd. Salzsäure auf pH 2 angesäuert und mit Essigester extrahiert.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Die reine Verbindung schmilzt bei 143 bis 145 °.

3,831 mg Substanz gaben 5,773 mg CO₂ und 1,790 mg H₂O.

C ₈ H ₉ O ₅ N	Ber.:	C	41,14	H	5,18 %
	Gef.:		41,12		5,23 %

Das Produkt zeigt beim Mischschmelzpunkt mit der aus der alkalischen Verseifung von Succinimidoessigsäureester erhaltenen Disäure (siehe weiter unten) keine Schmelzpunktsdepression. Es liegt das β-Carboxy-propionyl-glycin (V) vor.

b) 20 g Succinimid (II) werden mit 33,6 g Bromessigsäure-äthylester und 14 g Kaliumcarbonat (½ Mol) in 50 cm³ abs. Alkohol 20 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird nun eingedampft und der Rückstand mit Benzol heiß ausgezogen.

Der benzollösliche Teil beträgt 35,05 g und schmilzt bei 53 bis 54 °.

34,6 g Ester werden auf 350 g Aluminiumoxyd chromatographiert.

1. Fraktion: Benzol	300 cm ³	Spuren	
2. Fraktion: Benzol	300 cm ³	8,47 g	Smp. = 63—64 °
3. Fraktion: Benzol	300 cm ³	15,61 g	Smp. = 65—66 °
4. Fraktion: Benzol	300 cm ³	3,10 g	Smp. = 66 °
5. Fraktion: Benzol	300 cm ³	2,47 g	Smp. = 65—66 °
6. Fraktion: Benzol	300 cm ³	1,10 g	Smp. = 65—66 °
7. Fraktion: Benzol	300 cm ³	0,40 g	
8. Fraktion: Benzol	300 cm ³	0,20 g	
9. Fraktion: Benzol-Äther	300 cm ³	0,47 g	
10. Fraktion: Benzol-Äther	300 cm ³	0,40 g	
11. Fraktion: Benzol-Äther	300 cm ³	0,20 g	Smp. = 55 °
12. Fraktion: Benzol-Äther-	300 cm ³	1,10 g	
Essigester			

Die Fraktionen 1—6 werden aus Äther umkristallisiert und schmelzen dann bei 67 °.

Zur Analyse wurde das Präparat 16 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,790 mg Substanz gaben 7,221 mg CO₂ und 2,060 mg H₂O.

C ₈ H ₁₁ O ₄ N	Ber.:	C	51,89	H	5,99 %
	Gef.:		51,99		6,08 %

Es liegt der Succinimido-essigsäureäthylester (IVa) vor.

D. Aus Bernsteinsäuredichlorid (III) und Glycinester-hydrochlorid

2 g Bernsteinsäuredichlorid (III) werden mit 1,61 g Glycinester-hydrochlorid und 2,68 g Kaliumcarbonat (1,5 Mol) in 8 cm³ Xylol auf 120 ° erhitzt, wobei sich Chlorwasserstoff entwickelt.

Das Xylol wird im Vakuum verdampft und das Kondensationsprodukt mit Methanol aus dem Rückstand extrahiert.

Den Auszug destilliert man im Hochvakuum bei 120—130 °. Es wird 1,03 g Substanz erhalten, die beim Bespritzen mit Äther kristallisiert. Das Produkt schmilzt bei 66 ° und gibt mit Succinimido-essigsäureäthylester (IVa) vermischt keine Schmelzpunktsdepression.

Saure Hydrolyse von Succinimido-essigsäureester (IVa)

1 g Ester (IVa) wird in 2 cm³ Alkohol gelöst und mit 15 cm³ 1 n Salzsäure 30 Minuten am Rückfluß gekocht.

Die wäßrige Lösung wird mit Essigester extrahiert. Das Extrakt wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Äther und schmilzt bei 120—121 °. Es gibt mit dem Produkt der Kondensation von Bernsteinsäureanhydrid und Glycin keine Schmelzpunktsdepression.

Zur Analyse wurde ein Präparat bei Zimmertemperatur 48 Stunden getrocknet und das andere Präparat im Hochvakuum bei 120 ° sublimiert.

3,852; 3,890 mg Substanz gaben 6,472; 6,535 mg CO₂ und 1,568; 1,574 mg H₂O.

C ₆ H ₇ O ₄ N	Ber.:	C	45,86	H	4,49 %
	Gef.:		45,85; 45,85		4,55; 4,53 %

2,855 mg Substanz gaben 0,230 cm³ N (18 °; 729 mm Hg)

	Ber.:	N	8,92 %
	Gef.:		9,06 %

Es liegt die Succinimido-essigsäure (IV) vor.

Methylester. Die Säure (IV) wird in Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Der Ester (IVb) kristallisiert aus Methanol mit Smp. 96—97 °.

Das Produkt wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 87 ° sublimiert.

3,750 mg Substanz gaben 6,743 mg CO₂ und 1,757 mg H₂O.

C ₇ H ₉ O ₄ N	Ber.:	C	49,12	H	5,30 %
	Gef.:		49,07		5,24 %

3,030 mg Substanz gaben 0,220 cm³ N (15 °; 730 mm Hg).

	Ber.:	N	8,18 %
	Gef.:		8,27 %

Alkalische Verseifung von Succinimido-essigsäure-äthylester (IVa)

a) *Titrationen.* 500 mg Ester (2,7 Mol) (IVa) werden mit 82,26 cm³ 0,0985 n Natronlauge (3 Mol / Äquivalent) in der Kälte verseift. In verschiedenen Zeitabständen wird je 1 cm³ der Lösung entnommen und mit 1/100 n Salzsäure titriert.

Zeit	cm ³ Lösung	cm ³ 0,01 n HCl	verbrauchte NaOH	
			cm ³	Mol/Aequ.
10 "	1	2,6	59,6	2,21
11 "	1	2,7	59,1	2,19
½ h	1	2,7	59,3	2,20
1 h	1	2,6	60,4	2,24
2 h	1	2,6	60,6	2,24
4 h	1	2,6	60,9	2,26
8 h	1	2,5	62,2	2,30
24 h	1	2,4	62,9	2,33
48 h	1	2,4	63,2	2,35
60 h	1	2,4	63,4	2,35

Wie die Tabelle zeigt, werden in sehr kurzer Zeit 2 Äquivalente Alkali verbraucht.

b) *Isolierung des β-Carboxy-propionyl-glycins (V).* 2,0 g Ester (IVa) werden mit 32 cm³ 1 n Natronlauge bei Zimmertemperatur 10 Minuten stehen gelassen. Die Lösung wird mit verd. Salzsäure auf pH 2 angesäuert und das Ganze zur Trockne verdampft.

Der Rückstand (3,3 g) wird mit heißem Essigester ausgekocht und vom unlöslichen Kochsalz filtriert. Die Lösung wird eingedampft und das Produkt aus Alkohol-Benzol umkristallisiert. Man erhält weiße Nadeln, die Äther, Benzol, Essigester schwer; Wasser, Alkohol und Methanol leicht löslich sind und bei 144—145 ° schmelzen.

Zur Analyse wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 80 ° getrocknet.

3,812 mg Substanz gaben 5,748 mg CO₂ und 1,777 mg H₂O.

C ₆ H ₉ O ₅ N	Ber.:	C	41,14	H	5,18 %
	Gef.:		41,15		5,22 %

3,490 mg Substanz gaben 0,240 cm³ N (16 °; 728 mm Hg).

	Ber.:	N	8,00 %
	Gef.:		7,79 %

Es liegt das β-Carboxy-propionyl-glycin (V) vor.

Darstellung von Succinyl-d-α-alanin (VI)

A. Aus Bernsteinsäureanhydrid (I) und d-α-Alanin

8,9 g d-α-alanin und 12 g Bernsteinsäureanhydrid (I) werden in 150 cm³ Xylol 3 Stunden lang unter Wasserabscheider und Rückfluß gekocht.

Das Xylol wird abgedampft und der Rückstand mit Chloroform ausgezogen. Der darin lösliche Anteil liefert aus Essigester ein kristallisiertes Produkt, das bei 144 ° schmilzt. Durch weiteres Umlösen steigt der Schmelzpunkt auf 158—160 °. Ausbeute 22 % der Theorie.

Zur Analyse wurde bei 130 ° im Hochvakuum sublimiert.

3,695 mg Substanz gaben 6,635 mg CO₂ und 1,699 mg H₂O.

C ₇ H ₉ O ₄ N	Ber.:	C	49,12	H	5,30 %
	Gef.:		49,00		5,14 %

3,205 mg Substanz gaben 0,233 cm³ N (17 °; 728 mm Hg).

	Ber.:	N	8,18 %
	Gef.:		8,20 %

$[\alpha]_D^{17} = -29,5^\circ$ (c = 0,86; in Alkohol)

$[\alpha]_D^{17} = -45,7^\circ$ (c = 0,78; in Wasser)

Es liegt das Succinyl d-α-alanin (VI) vor.

Beim Verschmelzen der Ausgangsmaterialien im Vakuum auf 150° ist die Säure (VI) nur in einer Ausbeute von 15% erhalten worden.

Methylester. Die Mutterlaugen (8 g) der Säure werden mit Diazomethan verestert, wobei sich 1,9 g in Äther unlösliche Teile abscheiden. Die ätherische Lösung wird eingedampft und der in Benzol gelöste Rückstand auf einer Säule von 150 g Aluminiumoxyd chromatographiert.

1200 cm³ destillieren 5,37 g eines Öls, das im Hochvakuum bei 112—117° destilliert wird.

Ausbeute auf Ausgangsstoffe berechnet 22% der Theorie.

3,578 mg Substanz gaben 6,799 mg CO₂ und 1,901 mg H₂O.

C ₈ H ₁₁ O ₄ N	Ber.:	C 51,89	H 5,99%
	Gef.:	51,86	5,95%
		[α] _D ¹⁷ = —46,4; —47,1° (c = 1,0; 1,59 im Wasser)	

Es liegt Succinyl-d-α-alanin-methylester (VIb) vor.

B. Aus Bernsteinsäureanhydrid (I) und d-α-Alanin-methylester-chlorhydrat

2 g d-α-Alanin werden mit konz. Salzsäure in Methanol verestert und das Rohprodukt (3,1 g) mit 2,2 g Bernsteinsäureanhydrid (I) unter Zusatz von 1,6 g Kaliumcarbonat in 8 cm³ Xylol 15 Minuten lang gekocht.

Das Xylol wird verdampft und der Rückstand weitere 2 Stunden auf 170° im Vakuum erhitzt, dann das Reaktionsprodukt mit Chloroform ausgezogen und der darin lösliche Teil (3,86 g) im Hochvakuum destilliert. Bei 125—130° gehen 2,9 g des Esters (VIb) über.

$$[\alpha]_{D}^{18} = -44,2^{\circ} \quad (c = 3,75 \text{ im Wasser})$$

Es liegt der Succinyl-d-α-alanin-methylester (VIb) vor

C. Aus Succinimid (II) und α-Brom-propionsäure-äthylester

5 g Succinimid (II) werden mit 9,1 g α-Brom-propionsäure-äthylester und 3,5 g Kaliumcarbonat in 30 cm³ abs. Alkohol 20 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Benzol ausgezogen und der darin lösliche Teil (9,04 g) im Hochvakuum bei 160—170° destilliert.

Das teilweise kristallisierte Destillat wird auf einer Tonplatte abgepreßt. Das Rohprodukt schmilzt bei 76°. Nach umlösen aus Äther-Petroläther steigt der Schmelzpunkt auf 77°.

Zur Analyse wurde bei 70° im Hochvakuum sublimiert.

3,750; 3,806 mg Substanz gaben 7,389; 7,488 mg CO₂ und 2,617; 2,670 mg H₂O.

C ₉ H ₁₃ O ₄ N	Ber.:	C	54,26	H	6,58 %
	Gef.:		53,77; 53,69		7,81; 7,85 %
			[α] _D ¹⁷ = 0°.		

Es liegt der Succinyl-d,1-*α*-alanin-äthylester (VIa) vor.

Reinigung des Succinyl-d- α -alanins über sein Brucinsalz

a) Vorversuch mit Brucinpikrat

In einer schwach salzsauren Lösung von 230 mg Brucin wird eine gesättigte Lösung von 115 mg Pikrinsäure eingetragen. Das Salz fällt sofort aus und wird im Vakuumexsikator über Phosphor-pentoxyd getrocknet.

Die nicht gereinigte Verbindung wird an 10 g Silicagel chromatographiert.

200 cm³ Chloroform eluieren 110 mg Pikrinsäure von Smp. 120—121°, was einer Ausbeute von 96% entspricht.

b) Brucinsalz des Succinyl-d- α -alanins (VI)

95 mg der Säure (VI) werden in Alkohol gelöst und in eine Lösung von 230 mg Brucin in Alkohol gegossen. Das Salz kristallisiert aus Essigester mit Smp. 157—159°.

Zur Analyse wurde 16 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,860 mg Substanz gaben 8,770 mg CO₂ und 2,119 mg H₂O.

C ₃₀ H ₃₆ O ₈ N ₃	Ber.:	C	63,59	H	6,40 %
	Gef.:		62,00		6,14 %
			[α] _D ¹⁸ = -51,4° (c = 1,15 in Alkohol).		

Es liegt das Brucinsalz des Succinyl-d- α -alanins (VI) vor.

Spaltung. 340 mg des Brucinsalzes werden in Chloroform durch eine Säule aus 10 g Silicagel filtriert.

Mit 250 cm³ Methanol werden 120 mg eluiert.

Die Substanz kristallisiert aus Alkohol-Benzol mit Smp. 158

bis 160 ° und gibt mit analysenreiner Säure (VI) keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D^{18} = -30,2^\circ \quad (c = 0,81 \text{ in Alkohol}).$$

Es liegt das Succinyl-d- α -alanin (VI) vor.

Saure Hydrolyse des Succinyl-d- α -alanin-methylesters (VI b)

3,46 g des Esters (VI b) werden mit 50 cm³ 1 n Salzsäure 45 Minuten lang gekocht und die Lösung drei Mal mit Essigester extrahiert. Das Extrakt wird über 2 g Aluminiumoxyd filtriert und eingedampft.

Der Rückstand (2,86 g) kristallisiert aus Alkohol-Benzol mit Smp. 175—177 °, ist stickstofffrei und gibt mit Bernsteinsäure vermischt keine Schmelzpunktsdepression.

Aus den Mutterlaugen der Bernsteinsäure läßt sich eine Substanz isolieren, welche eine starke Ninhydrinreaktion zeigt und aus Methanol-Benzol umkristallisiert, bei 157—158 ° schmilzt.

$$[\alpha]_D^{17} = -36,2^\circ \quad (c = 1,5 \text{ in Alkohol})$$

Die Substanz ist dem Schmelzpunkt und der Drehung nach mit Succinyl-d- α -alanin (VI) identisch.

Alkalische Verseifung des Succinyl-d- α -alanin-methylesters (VI b)

200 mg Substanz werden mit 34,8 cm³ n/10 Natronlauge 18 Minuten geschüttelt, dann mit 3,2 cm³ 2 n Salzsäure auf pH 5—6 angesäuert und die Lösung zur Trockne verdampft.

Der Rückstand wird mit Essigester heiß ausgezogen, die Lösung eingedampft und das trockene Extrakt (190 mg) in Äther aufgenommen, wobei 40 mg ungelöst bleiben.

Der ätherlösliche Teil kristallisiert aus Essigester mit Smp. 140—141 °.

3,737 mg Substanz gaben 6,079 mg CO₂ und 1,944 mg H₂O.

C₇H₁₁O₄N Ber.: C 44,44 H 5,86 %

Gef.: 44,40 5,81 %

2,528 mg Substanz gaben 0,165 cm³ N (18 °; 734 mm Hg)

Ber.: N 7,41 %

Gef.: 7,39 %

$$[\alpha]_D^{17} = -20,0^\circ \quad (c = 1,39 \text{ in Alkohol})$$

Es liegt das β -Carboxy-propionyl-d- α -alanin (VII) vor.

Darstellung von Succinyl-1-leucin (VIII)

A. Aus Bernsteinsäureanhydrid (I) und 1-Leucin

6 g Bernsteinsäureanhydrid (I) werden mit 6,55 g 1-Leucin in 150 cm³ Xylol unter Wasserabscheider und Rückfluß 5 Stunden lang gekocht.

Das Xylol wird abgedampft und der Rückstand mit Chloroform ausgezogen, wobei die überschüssige Bernsteinsäure zurückbleibt. Der lösliche Teil beträgt 9,1 g, wird mit Diazomethan verestert und über 135 g Aluminiumoxyd chromatographiert.

Fractionen 1—5	1000 cm ³ Benzol	7,11 g
Fractionen 6—10	1500 cm ³ Benzol: Aether 1:1	0,45 g
Fractionen 11—12	400 Äther	Spuren
Fractionen 13—18	1200 Äther: Essigester 2:3	0,73 g

Fractionen 6—18 sind vorläufig nicht weiter untersucht worden. Fractionen 1—5 werden im Hochvakuum destilliert.

Zwischen 120—127 ° gehen 3,9 g des Produktes, entsprechend 35 % der Theorie, über.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130 ° destilliert.

4,090; 3,699 mg Substanz gaben 8,703; 7,921 mg CO₂ und
2,750; 2,535 mg H₂O

C₁₁H₁₇O₄N Ber.: C 58,13 H 7,54 %
Gef.: 58,07; 58,44 7,52; 7,67 %

4,326 mg Substanz gaben 0,235 cm³ N (18 °; 729 mm Hg)

Ber.: N 6,16 %

Gef.: 6,11 %

$[\alpha]_D^{17} = -8,05$ (c = 0,93 in Alkohol)

Es liegt der optisch inaktive Succinyl-d,1-leucin-methylester (VIII a) vor.

Bei der Kondensation ohne Lösungsmittel konnte der Ester (VIII a) in geringerer Menge isoliert werden. Daneben entsteht das Leucin-anhydrid.

B. Aus Bernsteinsäureanhydrid (I) und 1-Leucin-methylesterchlorhydrat

2 g 1-Leucin werden in 10 cm³ abs. Methanol gelöst und in die Lösung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das rohe Produkt

wird mit 1,5 g Bernsteinsäureanhydrid (I) und 1,05 g Kaliumcarbonat in 10 cm³ Xylol 15 Minuten lang erhitzt.

Das Xylol wird abdestilliert und der Rückstand weitere 45 Minuten auf 165 ° erwärmt, mit heißem Äther ausgezogen, filtriert und das Filtrat eingedampft.

Der Rückstand (2,93 g) wird im Hochvakuum bei 160 ° destilliert, wobei 2,26 g des Produktes, entsprechend einer Ausbeute von 65 % der Theorie, erhalten werden.

Der Ester (VIII a) wird nochmals in einem Kugelrohr destilliert, wobei er auskristallisiert und schmilzt dann bei 63 °.

Zur Analyse wurde bei 50 ° im Hochvakuum sublimiert.

2,689 mg Substanz gaben 5,710 mg CO₂ und 1,770 mg H₂O.

C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N	Ber.:	C	58,13	H	7,54 %
	Gef.:		57,95		7,37 %
		[α] _D ¹⁷	= -38,9 ° (c = 1,5 in Alkohol)		

Es liegt der Succinyl-1-leucin-methylester (VIII a) vor.

Verarbeitung des Produktes von C. R. Cramer

Der natürliche Ester wird im Hochvakuum bei 130 ° zweimal destilliert. Durch Abpressen des teilweise kristallisierten Destillates auf einer Tonplatte werden Kristalle vom Smp. 61 ° erhalten, die mit dem synthetischen Succinyl-1-leucin-methylester (VIIIa) vermischt, keine Schmelzpunktsdepression geben.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50 ° sublimiert.

3,818 mg Substanz gaben 8,083 mg CO₂ und 2,489 mg H₂O.

C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N	Ber.:	C	58,13	H	7,54 %
	Gef.:		57,78		7,29 %
		[α] _D ¹⁷	= -39,2 ° (c = 1,3 in Alkohol)		

Die natürliche Substanz ist dem Schmelzpunkt und der Drehung nach mit dem synthetischen Succinyl-1-leucin-methylester (VIII a) identisch.

Saure Hydrolyse des Succinyl-d,l-leucin-methylesters (VIII a)

270 mg des Esters (VIII a) werden mit 40 cm³ 1 n Salzsäure eine Stunde lang gekocht und dann die Reaktionslösung mit Essigester extrahiert. Die Essigesterlösung wird durch Aluminiumoxyd

filtriert, eingedampft und das trockene Extrakt mit Chloroform ausgezogen, wobei die Bernsteinsäure von Smp. 180 ° ausfällt.

Der chloroformlösliche Teil (200 mg) wird im Hochvakuum bei 122 ° destilliert, wobei das Destillat zu Kristallen von Smp. 85 ° erstarrt. Nach Sublimation bei 90 ° im Hochvakuum steigt der Schmelzpunkt auf 102—103 °.

3,699 mg Substanz gaben 7,617 mg CO₂ und 2,290 mg H₂O.
C₁₀H₁₅O₄N Ber.: C 56,32 H 7,09 %
Gef.: 56,20 6,93 %

3,665 mg Substanz gaben 0,216 cm³ N (16 °; 726 mm Hg).
Ber.: N 6,57 %
Gef.: 6,65 %
[α]_D¹⁸ = -5 ° (c = 0,99 im Wasser)

Es liegt das Succinyl-d, l-leucin (VIII) vor.

Die wäßrigen Verseifungslaugen zeigen sehr starke Ninhydrinreaktion. Sie werden zur Trockne eingedampft und mit Essigester aufgenommen.

Der unlösliche Anteil zeigt positive Ninhydrinreaktion und schmilzt aus Methanol-Essigester umkristallisiert bei 210—225 °.

Die Beilsteinprobe auf Chlor ist positiv.

[α]_D²⁰ = +15,9 ° (c = 2,3 in 20 %iger Salzsäure)

Es liegt wahrscheinlich das Chlorhydrat des zum Teil racemisierten Leucins vor.

Alkalische Verseifung des Succinyl-d, l-leucin-methylesters (VIII a)

500 mg Substanz werden in 60 cm³ n/10 Natronlauge 10 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt, dann mit 2 n Salzsäure auf pH 2 angesäuert und die Lösung mit Essigester extrahiert.

Das Extrakt (350 mg) wird mit Diazomethan verestert und über 4,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert.

500 cm³ Benzol eluieren 260 mg Substanz, die bei 110 ° im Hochvakuum destilliert wird.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 108 ° destilliert.

3,768 mg Substanz gaben 8,022 mg CO₂ und 2,476 mg H₂O.
C₁₂H₂₁O₅N Ber.: C 55,58 H 8,16 %
C₁₁H₁₇O₄N 58,13 7,54 %
Gef.: 58,09 7,55 %

Der Analyse nach liegt das unveränderte Ausgangsmaterial, Succinyl-d, l-leucin-methylester (VIII a) vor.

Bei Verseifungen mit stärkerer Lauge konnten auch keine positiven Resultate erzielt werden. Die Produkte waren ölig und ließen sich nicht kristallisieren.

*Hydrolyse des Succinyl-l-leucins (VIII)
zu Bernsteinsäure und d, l-Leucin*

1 g Säure (VIII) wird in 50 cm³ konzentrierter Salzsäure 1½ Stunden gekocht und dann die Lösung zur Trockne verdampft.

Der Rückstand wird mit Essigester ausgezogen und der darin unlösliche Teil im Vakuumexsikator getrocknet. Er zeigt eine starke Ninhydrinreaktion und schmilzt bei 190°. Beim umlösen aus Methanol-Essigester steigt der Schmelzpunkt auf 225°.

100 mg der Substanz werden in Wasser aufgelöst und durch eine Säure von 4 g Aluminiumoxyd filtriert. Aus dem Filtrat gewinnt man durch eindampfen eine chlorfreie Substanz von Smp. 240—245°.

$$[\alpha]_D^{17} = +4,1^\circ \quad (c = 2,1 \text{ in } 20\% \text{iger Salzsäure})$$

Analog behandeltes Chlorhydrat aus reinem l-Leucin liefert eine chlorfreie Substanz vom gleichen Schmelzpunkt.

$$[\alpha]_D^{17} = +14,2^\circ \quad (c = 2,07 \text{ in } 20\% \text{iger Salzsäure}).$$

Es wurde also zum Teil razemisiertes Leucin gewonnen.

Die essigesterlöslichen Teile werden in Chloroform ausgekocht, wobei die darin unlösliche Bernsteinsäure von Smp. 175° herausfällt. Der Mischschmelzpunkt mit reiner Bernsteinsäure von Smp. 181° zeigt keine Depression.

Darstellung von Succinyl-l-valin (X)

B. Aus Bernsteinsäureanhydrid (II) und l-Valin-
methylester-chlorhydrat

3 g l-Valin werden mit Methanol und Chlorwasserstoff verestert, dann mit 1,65 g Kaliumcarbonat und 3,6 g Bernsteinsäureanhydrid (I) ohne Lösungsmittel im Vakuum auf 150—160° ³/₄ Stunden lang erhitzt.

Der Rückstand wird mit Alkohol ausgekocht und der unlös-

liche Teil abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand mit Äther extrahiert.

Ungelöst bleiben 4,5 g gelbliches Öl, das im Hochvakuum destilliert wird.

Die Hauptfraktion beträgt 2,8 g, geht bei 120—140 ° über und erstarrt in der Vorlage zu einer mit Öl durchsetzten kristallinen Masse.

Die Kristalle werden auf einer Tonplatte abgepreßt und aus Äther-Petroläther mehrmals umkristallisiert und schließlich sublimiert. Das reine Produkt schmilzt bei 73—74 °.

Zur Analyse wurde bei 60 ° im Hochvakuum sublimiert.

3,878 mg Substanz gaben 8,015 mg CO₂ und 2,442 mg H₂O.

C₁₀H₁₅O₄N Ber.: C 56,32 H 7,09 %

Gef.: 56,40 7,05 %

3,815 mg Substanz gaben 0,229 cm³ N (16 °; 722 mm Hg).

Ber.: N 6,57 %

Gef.: 6,73 %

$[\alpha]_D^{17} = +79,2^\circ$ (c = 0,94 in Alkohol)

Es liegt der Succinyl-l-valin-methylester (X a) vor.

Saure Hydrolyse von Succinyl-l-valin-methylester (X a)

300 mg des Esters (X a) von Smp. 70 ° werden mit 10 cm³ 1 n Salzsäure 20 Minuten lang gekocht, dann die Lösung mit Essigester extrahiert.

Das erhaltene Produkt wird im Hochvakuum bei 100 ° destilliert, wobei farblose Kristalle, die mit Öl verunreinigt sind, erhalten werden. Nach abpressen auf einer Tonplatte wird die Substanz im Hochvakuum sublimiert. Bei 90 ° sublimiert die Säure (X) vom Smp. 92—93 °.

Zur Analyse wurde nochmals bei 90 ° im Hochvakuum sublimiert.

3,631 mg Substanz gaben 6,457 mg CO₂ und 2,089 mg H₂O.

C₉H₁₃O₄N Ber.: C 54,26 H 6,58 %

Gef.: 48,52 6,44 %

Wegen Materialmangel konnte eine zweite Analyse nicht ausgeführt werden.

Herrn W. Manser, unter dessen Leitung die Analysen in der mikroanalytischen Abteilung des Chemischen Institutes der ETH ausgeführt wurden, sowie Frau G. Acklin danke ich an dieser Stelle für ihre wertvolle Mithilfe

Literaturverzeichnis

- 1 *N. Gallois u. E. Hardy*, C. r. **80**, 1221 (1875).; *J. pharm. Chim.* **24**, 25 (1876);
Bl. [2] **26**, 39 (1876).
- 2 *G. Dalma*, *Helv.* **22**, 1497 (1939).
- 3 *L. Ruzicka, G. Dalma*, *Helv.* **23**, 753 (1940).
- 4 *L. Ruzicka, G. Dalma u. E. Scott*, *Helv.* **24**, 63 (1941).
- 5 *G. Dalma*, *Ann. chim. applicata* **25**, 570 (1938).
- 6 *B. K. Blount, H. T. Openshaw u. A. R. Todd*, *Soc.* **1940**, 268.
- 7 *E. Schüttler*, *Helv.* **24**, 319 E (1941).
- 8 *L. Ruzicka, G. Dalma*, *Helv.* **23**, 753 (1940).
- 9 *F. Faltis u. L. Holzinger*, *B.* **72**, 1443 (1939).
- 10 *L. Ruzicka u. G. Dalma*, *Helv.* **22**, 1516 (1939).
- 11 *L. Ruzicka, G. Dalma, B. G. Engel u. W. E. Scott*, *Helv.* **24**, 1449 (1941).
- 12 *L. Ruzicka u. J. R. Hosking*, *Helv.* **14**, 208 (1931).
- 13 *L. Ruzicka, M. W. Goldberg u. K. Hofmann*, *Helv.* **20**, 325 (1937).
- 14 *L. Ruzicka, G. Dalma, W. E. Scott*, *Helv.* **24**, 179 E (1941).
- 15 *A. Ronco*, *Diss. E. T. H.* 1945.
- 16 *L. Ruzicka, B. G. Engel, A. Ronco u. K. Berse*, *Helv.* **28**, 1038 (1945).
- 17 *L. Ruzicka, L. Ehmann u. E. Mörgeli*, *Helv.* **16**, 319 (1933).
L. Ruzicka u. E. Mörgeli, *Helv.* **19**, 383 (1936).
L. Ruzicka u. K. Hofmann, *Helv.* **22**, 126 (1939).
- 18 *E. Preiswerk*, *Helv.* **6**, 192 (1923).
- 19 *V. H. Wallingford u. C. Jones*, *Am. Soc.* **64**, 580 (1943).
- 20 *L. F. Fieser u. E. B. Hershberg*, *Am. Soc.* **59**, 1030 (1937); **63**, 786 (1941).
- 21 *C. R. Noller*, *Org. Synth.* **15**, 64 (1935); **17**, 97 (1937).
- 22 *R. B. Haworth, C. R. Martin, G. Sheldrick*, *Soc.* **1934**, 454.
- 23 *C. L. Hewett*, *Soc.* **1940**, 293.
- 24 *L. Palfray, S. Sabetay u. D. Sontag*, C. r **194**, 2065 (1932).
D. Sontag, *Ann. Chim.* **1**, 359 (1934).
- 25 *W. E. Bachmann, Cole u. Wilde*, *Am. Soc.* **62**, 2085 (1940).
- 26 *R. D. Hayworth u. C. R. Martin*, *B.* **57**, 1875 (1924); *Soc.* **1932**, 2720.
- 27 *C. R. Cramer*, *Diss. E. T. H.* 1946.
- 28 *W. Schlegel*, *Diss. E. T. H.* 1946
- 29 *Radenhausen*. *J. pr.* [2] **52**, 439 (1894).
- 30 *J. Scheiber u. H. Reckleben*, *B.* **46**, 2412 (1913).
- 31 *P. Brigel, E. Klenck*, *Z. physiol. Ch.* **131**, 66 (1923).
- 32 *J. H. Birkinshaw, H. Raistrick u. G. Smith*, *Biochem. J.* **36**, 829 (1942).
- 33 *W. L. Mc. Ewen*, *Org. Synth.* **16**, 75 (1936).
- 34 *Vorländer*, *A.* **280**, 183 (1894).

Lebenslauf

Ich, Kazimierz Berse, wurde am 14. Februar 1914 in Warschau (Polen) als Sohn des Henryk Berse und seiner Ehefrau Teodora geb. Kornatowska, geboren. Nach Beendigung der Elementarschule in Warschau besuchte ich das Staatsgymnasium «T. Rejtan» in Warschau, wo ich im Juni 1934 die Reifeprüfung abgelegt habe. Vom November 1934 bis August 1938 war ich an der chemischen Abteilung der Universität in Warschau immatrikuliert. Bei Kriegsausbruch befand ich mich im Ausland. Im März 1940 trat ich der polnischen Armee in Frankreich bei und wurde dann im Juni 1940 in der Schweiz interniert. Sobald die Möglichkeit dazu geschaffen wurde, nahm ich meine chemischen Studien im November 1941 zuerst im Hochschullager Winterthur und dann an der ETH in Zürich wieder auf. Im Jahre 1944 erhielt ich das Diplom des Hochschullagers Winterthur als Ingenieur-Chemiker, das ich später, auf Grund der erreichten Durchschnittsnoten, gegen das Diplom der ETH umtauschen konnte. Im November 1944 begann ich die vorliegende Promotionsarbeit unter der Leitung der Herren Prof. Dr. L. Ruzicka und Prof. Dr. Pl. A. Plattner.