

Ueber einige Derivate der Bromphenylmercaptursäure.

Von

S. Fränkel.

(Aus dem Laboratorium von Prof. E. Baumann in Freiburg i. B.)

(Der Redaction zugegangen am 3. Januar 1895.)

Nachdem es Franz Weiss¹⁾ gelungen ist, Verbindungen auf synthetischem Wege zu erhalten, welche einfache Abkömmlinge der Bromphenylmercaptursäure darstellen, war es von Wichtigkeit, dieselben Körper auch aus der im Organismus gebildeten Bromphenylmercaptursäure zu bereiten, um sie mit den von F. Weiss gewonnenen Verbindungen vergleichen zu können.

Es handelte sich dabei um Ester und Amide der Acetylverbindung (d. i. der Bromphenylmercaptursäure) und des Benzoylderivates des Bromphenylcysteins. Die den Benzoylrest enthaltenden Körper dieser Reihe sind es, welche von Weiss auf synthetischem Wege dargestellt worden sind.

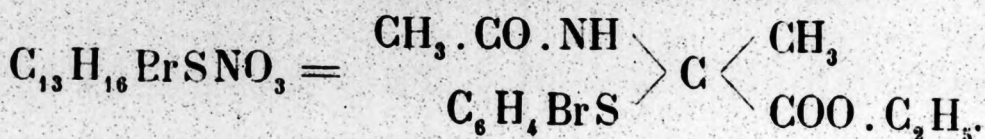
Bei der Ausführung dieser von Herrn Prof. Baumann mir übertragenen Aufgabe war es von vornherein nicht zu erwarten, dass die synthetisch dargestellten Präparate mit den gleichartigen Verbindungen, welche aus der im Organismus gebildeten Bromphenylmercaptursäure gewonnen werden konnten, in allen Eigenschaften völlig übereinstimmen würden. Denn Weiss ging von dem inactiven Alanin aus, während die im Organismus producirten Mercaptursäuren Abkömmlinge des activen Alanins sind. (Die optisch activen

¹⁾ S. die vorhergehende Publication.

Modificationen des Alanins, welche den bekannten Milchsäuren entsprechen, sind bis jetzt nur in ihren Derivaten, dem Cystin, Cystein und den Mercaptursäuren, dargestellt worden).

Dieser Umstand gibt eine genügende Erklärung dafür, dass bei der Vergleichung der auf diesen verschiedenen Wegen gewonnenen Substanzen, welche als stereoisomere anzusehen sind, sich Differenzen in den Schmelzpunkten herausstellten, während in ihrem chemischen Verhalten Unterschiede nicht zu Tage treten.

1. Bromphenylmercaptursäureäthylester.



5 gr. Bromphenylmercaptursäure werden in 20 cbcm. abs. Alkohols suspendirt und unter Eiskühlung trockenes Salzsäuregas durch die Flüssigkeit zwei Stunden lang geleitet. Das Reactionsproduct wird auf Eisstückchen gegossen, der ausgefallene Ester mit Sodalösung und Wasser gewaschen und aus Alkohol umkrystallisirt. Der Ester ist in Alkohol und Aether leicht löslich. Schmelzpunkt 91° C.

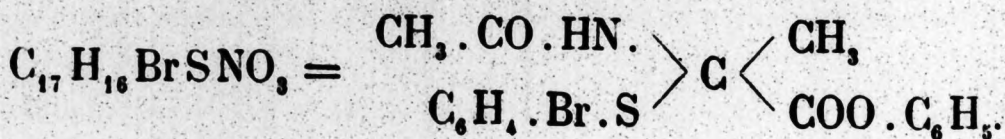
Die Analyse des Körpers ergab;

0,2159 gr. im Vacuum getrockneter Substanz gaben bei der Verbrennung 0,3553 gr. CO₂ und 0,0983 gr. H₂O.

0,0820 gr. Substanz ergaben (nach Carius) 0,0357 gr. BrAg und 0,0550 gr. BaSO₄.

Berechnet:	Gefunden:
C = 45,08 %	45,34 %
H = 4,62 »	4,82 »
Br = 23,12 »	23,20 »
S = 9,24 »	9,21 »

2. Bromphenylmercaptursäurephenylester.



3 gr. Mercaptursäure und 1,2 gr. kryst. Phenol werden zusammengeschmolzen, hierauf Phosphoroxchlorid hinzugesetzt und das Ganze ungefähr eine halbe Stunde im Wasser-

bade erhitzt, wobei Gasentwicklung eintritt. Das Reactionsproduct wird mit Wasser und Sodalösung gewaschen, in Alkohol gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Wasser zur Krystallisation gebracht. Der Ester ist in Alkohol und Aether gut löslich. Schmelzpunkt 96° C.

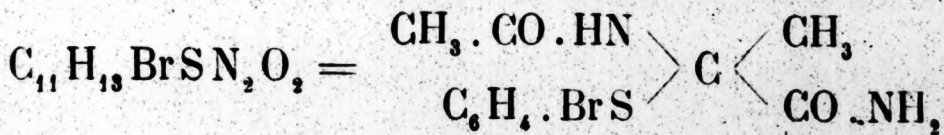
Analyse der im Vacuum getrockneten Substanz:

0,2066 gr. Substanz gaben 0,3892 gr. CO_2 und 0,0804 gr. H_2O .

0,2057 gr. Substanz gaben (nach Dumas) 6,7 chem. Stickstoff bei 25° und 740 mm. Barometerstand.

	Berechnet:	Gefunden:
C	= 51,39 %	51,37 %
H	= 4,30 »	4,32 »
N	= 3,54 »	3,53 »

3. Bromphenylmercaptursäureamid.



Bromphenylmercaptursäurephenylester wird in Alkohol gelöst und mit alkoholischem Ammoniak versetzt und einen Tag stehen gelassen. Beim Abdunsten des Alkohols krystallisiert das Amid, welches mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert wird. Es ist etwas in Wasser, schwer in Alkohol löslich. Schmelzpunkt 174° C.

Stickstoffbestimmung des bei 100° getrockneten Körpers:

0,1078 gr. Substanz gaben 8,6 chem. Stickstoff bei 25° und 741 mm. Druck.

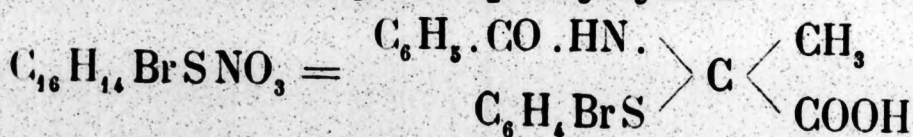
	Berechnet:	Gefunden:
N	= 8,83 %	8,70 %

Bei dem Versuche, aus dem Bromphenylmercaptursäureäthylester nach demselben Verfahren das Amid darzustellen, erhielt ich freie Mercaptursäure, gemengt mit ihrem Ammonsalze. Dieselbe merkwürdige Erfahrung, dass das Amid leicht aus dem Phenylester, gar nicht aber aus dem Aethylester darzustellen ist, machten wir, wie aus dem Folgenden zu ersehen, auch bei den entsprechenden Benzoylverbindungen.

Um die entsprechenden Benzoylverbindungen (Ester und Amid) zu erhalten, war es vorerst nothwendig, die Aethylgruppe abzuspalten. Der resultirende Körper, das Bromphenylcystein, ist von Baumann und Preusse¹⁾ dargestellt und beschrieben worden.

Ich erhielt es nach der von diesen Autoren gegebenen Vorschrift in theoretischer Ausbeute aus der Bromphenylmercaptursäure.

4. Benzoylbromphenylcystein.



2 gr. Bromphenylcystein werden in 20 ccm. Natronlauge von 10 Procent gelöst und unter starker Kühlung 3 ccm. Benzoylchlorid zugesetzt. Wenn nicht gekühlt wird, tritt bald der Geruch nach Bromphenylmercaptan auf. Hierauf wird mit Wasser stark verdünnt und die Benzoylverbindung mit Salzsäure gefällt, filtrirt und gewaschen. Um sie von der gewaschenen Benzoësäure und abgespaltenem Bromphenylmercaptan zu befreien, löst man sie in 20 ccm. einer 10proc. Lösung von kohlen-saurem Ammon und setzt 500 ccm. Wasser hinzu, filtrirt, säuert mit Salzsäure an, filtrirt das abgeschiedene Product, wäscht es völlig aus und trocknet. Die Substanz trocknet schwer und ist sehr voluminös. Ihre concentrirte ammoniakalische Lösung bildet eine Gallerte. Die freie Säure wurde in Aceton gelöst und durch tropfenweisen Zusatz von Wasser zur Krystallisation gebracht. Sie kann auch durch Lösen in sehr viel siedendem Wasser, worin sie schwerer löslich ist als die Mercaptursäure, krystallisirt erhalten werden.

Sie ist in kaltem Wasser fast unlöslich, in Alkohol und Aceton löst sie sich leicht, schwerer in Aether. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 136° C.

Die Analyse lieferte folgende Werthe:

0,2070 gr. bei 100° C. getrocknete Substanz gaben 0,3838 gr. CO₂ und 0,0722 gr. H₂O.

0,0955 gr. Substanz gaben (nach Carius) 0,0360 gr. Br Ag und 0,0565 gr. Ba SO₄.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 5, S. 317.

Berechnet:		Gefunden:	
C	= 50,52 %		50,56 %
H	= 3,68 »		3,87 »
Br	= 21,46 »		21,56 »
S	= 8,42 »		8,13 »

Benzoylbromphenylcystinbaryum.
(C₁₆H₁₈BrSNO₃)₂Ba.

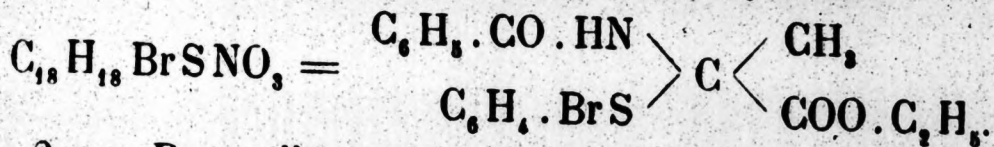
Benzoylbromphenylcystein wird in der entsprechenden Menge Ammoniak gelöst und die erwärmte stark verdünnte Lösung mit Chlorbaryum versetzt. Es scheidet sich ein voluminöser Niederschlag ab, welcher gewaschen und aus sehr viel siedendem Wasser umkrystallisirt wird.

Analyse:

0,1050 gr. des Baryumsalzes gaben 0,0285 gr. BaSO₄.

Berechnet:		Gefunden:	
Ba	= 15,87 %		15,90 %

5. Benzoylbromphenylcysteinäthylester.



2 gr. Benzoylbromphenylcystein werden in 10 cbcm. absol. Alkohols gelöst und in einer Kältemischung mit Salzsäuregas verestert, das Reactionsproduct auf Eisstückchen gegossen, mit Soda alkalisch gemacht und der abgeschiedene Ester mit Aether aufgenommen. Aus dem Aether krystallisirt dann der Ester, welchen man aus Alkohol umkrystallisirt. In Alkohol und Aether ist er ziemlich löslich und schmilzt bei 104° C.

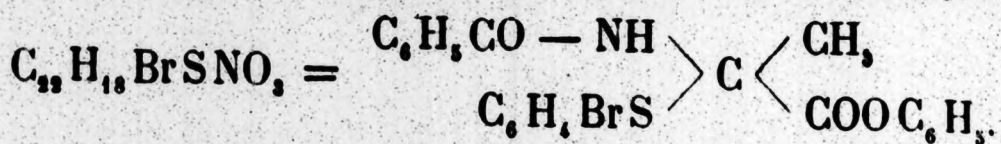
Analyse:

- 0,2294 gr. Substanz gaben im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet 0,4482 gr. CO₂ und 0,0984 gr. H₂O.
- 0,2340 gr. Substanz gaben 0,4574 gr. CO₂ und 0,0996 gr. H₂O.
- 0,2402 gr. Substanz gaben 7,2 cbcm. Stickstoff bei 721° und 642 mm. Druck.

Berechnet:	Gefunden:	
	I.	II.
C = 52,94 %	53,28 %	53,17 %
H = 4,41 »	4,76 »	4,71 »
N = 3,43 »	3,33 »	—

6. Benzoylbromphenylcysteinphenylester,

oder

 α -Bromthiophenyl- α -Benzoylamido-Propionsäurephenylester.

3 gr. Benzoylbromphenylcystein werden mit 1,6 gr. kryst. Phenol geschmolzen, mit einigen cbcm. Phosphoroxychlorid versetzt und 20 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Nachdem die Entwicklung von Chlorwasserstoff aufgehört hatte, wurde das Reactionsproduct mit viel Wasser geschüttelt und mit Soda neutralisirt. Durch viel Aether wurde der gebildete Ester aufgenommen, welcher schon bei starker Abkühlung (in der Kältemischung) der ätherischen Lösung zum Theil auskrystallisirte.

Durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol wurde er in gut ausgebildeten nadelförmigen Krystallen rein erhalten. Er ist in Wasser unlöslich, Alkohol löst ihn in der Kälte schwer, leicht beim Erwärmen. In Aether ist er schwer, sehr leicht in Chloroform löslich.

Analysen:

0,2030 gr. Substanz gaben 0,4317 gr. CO₂ und 0,0784 gr. H₂O.

0,2184 gr. Substanz gaben 6,2 cbcm. Stickstoff bei 24,5° und 741 mm. Druck.

Berechnet:	Gefunden:
C = 57,87 %	57,77 %
H = 3,97 »	4,31 »
N = 3,07 »	3,10 »

Der Schmelzpunkt liegt scharf bei 120°. Der von Weiss synthetisch dargestellte Ester schmilzt bei 143°. Beide Körper krystallisiren in Nadeln. In ihren Löslichkeitsverhältnissen stimmen sie, soviel als die directe Vergleichung meiner Präparate mit der von Weiss gewonnenen Substanz ergab, völlig überein.

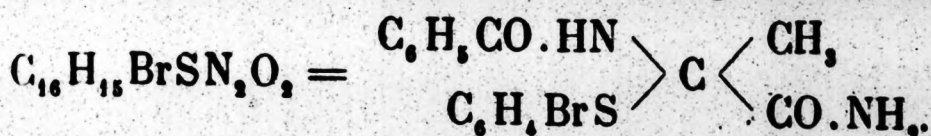
Die Verseifung, welche bei beiden Körpern gleich leicht erfolgt, ergab, wie vorauszusehen war, dieselben Producte: Phenol, Bromphenylmercaptan, Benzoësäure, Ammoniak und

Brenztraubensäure. Da letztere als Spaltungsproduct der Bromphenylmercaptursäure, von welcher ich ausgegangen bin, sicher nachgewiesen ist¹⁾, habe ich diesen Nachweis bei meinen Substanzen nicht wiederholt. Alle anderen Spaltungsproducte sind leicht direct zu erkennen.

7. Benzoylbromphenylcysteinamid

oder

α -Bromthiophenyl- α -Benzoylamido-Propionsäureamid.



Benzoylbromphenylcysteinphenylester wird in heissem Alkohol gelöst und mit alkoholischem Ammoniak versetzt. Nach eintägigem Stehen krystallisirt beim Verdunsten des Alkohols das Amid, welches aus siedendem Alkohol umkrystallisirt wird. Beim langsamen Erkalten krystallisirt es in Form lang gestreckter Tafeln. Wenn die Krystallisation rasch erfolgt, wird es in feinen Nadeln abgeschieden. Es ist in Wasser fast unlöslich, in kaltem Alkohol schwer, in heissem leicht löslich. In Aether löst es sich nur wenig.

Analysen:

0,2538 gr. Substanz gaben 16,2 ccm. Stickstoff bei 21° und 740 mm. Druck.

0,2044 gr. Substanz gaben 0,3780 gr. Kohlensäure und 0,0781 gr. Wasser.

Berechnet:	Gefunden:
C = 50,65 %	50,43 %
H = 3,95 »	4,24 »
N = 7,38 »	7,07 »

Bei Versuchen, aus dem Aethylester des Bromphenylbenzoylcysteins durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak das Amid zu gewinnen, erhielten wir nur das Ammonsalz neben unverseiftem Ester und keine Spur des Amids. Dieselbe Erfahrung haben wir beim Aethylester der Bromphenylmercaptursäure gemacht. Beide Aethylester werden also durch Ammoniak leicht verseift, während die Phenylester in guter Ausbeute die Amide liefern.

¹⁾ Baumann und Preusse, diese Zeitschr., Bd. 5.

Das oben beschriebene Amid schmilzt nach zweimaliger Krystallisation bei 191° , während das von Weiss auf synthetischem Wege gewonnene gleichartige (optisch inactive) Präparat bei 201° schmilzt.

Die Löslichkeitsverhältnisse beider Körper sind ungefähr die gleichen. Dagegen krystallisiren sie ungleich. Das Amid von Weiss bildet langgestreckte Nadeln und Prismen, das von mir gewonnene Amid stellt Blättchen dar, welche unter dem Mikroskop langgestreckte Tafeln bilden. Bei schnell erfolgender Abscheidung aus der Lösung krystallisirt das von mir beschriebene Amid in feinen kurzen Nadeln.

Beide Amide werden durch Erhitzen mit Alkalien leicht verseift. Die Verseifungsproducte sind in beiden Fällen die gleichen: Bromphenylmercaptan, Benzoësäure, Ammoniak und Brenztraubensäure. Letztere wird durch das Alkali alsbald weiter verändert.

Aus der Vergleichung der beiden zuletzt beschriebenen Derivate der Bromphenylmercaptursäure mit den von Weiss synthetisch gewonnenen Producten aus dem inactiven Alanin ergibt sich somit mit grosser Wahrscheinlichkeit der Schluss, dass je 2 structuridentische Körper vorliegen, welche wesentlich von einander sich durch ungleiche Schmelzpunkte und Abweichungen in der Krystallform unterscheiden.

Um eine völlige Identität der auf den verschiedenen Wegen gewonnenen Producte zu erzielen, müsste man entweder von der linksdrehenden Modification des Alanins, welche zur Zeit noch nicht bekannt ist, ausgehen, oder die Umwandlung der activen Bromphenylmercaptursäure und ihrer Derivate in die inactiven Modificationen müsste bewirkt werden.

Da beide Möglichkeiten bei anderen Körpern erprobt sind, wird es ohne Zweifel gelingen, den von mir angestrebten Beweis auf dem einen oder anderen Wege zu Ende zu führen.