

keit von schwachem, süßlich-aromatischem Geruch dar. Sdp<sub>12</sub>. 161—163°. Die Ausbeute ca. 2.5 g.

$$d_4^0 = 0.9858; d_4^{25} = 0.9685.$$

0.2035 g Sbst.: 0.6797 g CO<sub>2</sub>, 0.1568 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>. Ber. C 91.37, H 8.63.

Gef. » 91.90, » 8.62.

Molekulargewichtsbestimmung: 0.2229 g Sbst., 13.36 g Eisessig: Gefrierpunktserniedrigung 0.300°. Gefundenes Molekulargewicht 216.8, berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>18</sub> 210.1.

Dieser Kohlenwasserstoff ist gegen Oxydationsmittel sehr widerstandsfähig.

#### 461. Emil Fischer und Adolf Krämer: Versuche zur Darstellung der $\alpha$ -Amino- $\gamma$ , $\delta$ -dioxy-valeriansäure.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 25. Juli 1908.)

Das regelmäßige Auftreten des Serins unter den Spaltungsprodukten der Proteine, ferner die Entdeckung des Oxyprolins bei der Hydrolyse der Gelatine deuten neben anderen Beobachtungen darauf hin, wie schon früher hervorgehoben wurde, daß noch weitere aliphatische Oxyaminosäuren bei der Zertrümmerung der Proteine gebildet werden. Unter diesen kann man die Derivate der  $n$ -Valeriansäure und  $n$ -Capronsäure wegen der Beziehungen zum Ornithin und Lysin erwarten, und ihre Kenntnis bietet deshalb ein erhebliches Interesse. Die  $\alpha$ -Amino- $\delta$ -oxy-valeriansäure ist bereits von P. Sørensen<sup>1)</sup> synthetisch erhalten und durch Kochen mit Salzsäure in racemisches Prolin verwandelt worden. Unsere Versuche waren darauf gerichtet, eine Dioxy-aminosäure, die zum Oxyprolin in derselben Beziehung stehen würde, synthetisch zu gewinnen. Nach verschiedenen vergeblichen Anläufen haben wir einen Weg eingeschlagen, welcher der von E. Fischer und Blumenthal<sup>2)</sup> bei der Synthese der  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxy-buttersäure benutzten Methode entspricht.

Als Ausgangsmaterial diente Epichlorhydrin, das sich nach den Beobachtungen von Reboul<sup>3)</sup> leicht mit Alkoholen zu einem Alkyl-dioxy-chlor-propan verbindet. Da diese Körper uns aber

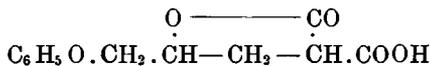
<sup>1)</sup> Compt. rend. des trav. du lab. de Carlsberg (Kopenhagen) 6, 137—192.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 40, 106 [1907].

<sup>3)</sup> Ann. d. Chem., Suppl. 1, 236.

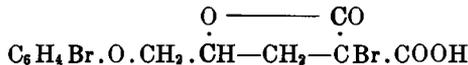
bei der Malonestersynthese kein kristallisiertes Produkt lieferten, so haben wir an ihrer Stelle das Phenylderivat benutzt, welches beim Erhitzen von Phenol mit Epichlorhydrin auf 160° dargestellt wurde. Das hierbei entstehende Öl ist wahrscheinlich ein Gemisch von zwei Isomeren, jedenfalls läßt sich aus den später beschriebenen Tatsachen der Schluß ziehen, daß es in erheblicher Menge das  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -phenoxy- $\gamma$ -chlor-propan,  $C_6H_5O.CH_2.CH(OH).CH_2Cl$ , enthält.

Wird dieses Chlorid in der üblichen Weise mit Natrium-malonester zusammengebracht und der hierbei entstehende Ester verseift, so resultiert eine ölige Säure, die bei längerem Stehen einen schön kristallisierten Körper von der Formel  $C_{12}H_{12}O_5$  abscheidet. Letzteren glauben wir als eine Lactonsäure von folgender Struktur:



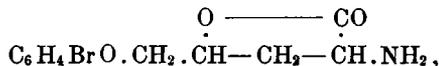
betrachten zu dürfen und bezeichnen ihn dementsprechend als  $\delta$ -Phenoxy- $\gamma$ -oxy-propylmalonsäure-Lacton. Wir bemerken aber ausdrücklich, daß diese Formel ebenso wie die übrigen in dieser Abhandlung benutzten noch weiterer Begründung bedarf.

Das Lacton läßt sich leicht bromieren und gibt bei Anwendung von überschüssigem Halogen ein Dibromderivat, das die Hälfte des Broms im Phenyl, die andere Hälfte höchst wahrscheinlich in der Malonsäuregruppe enthält. Dementsprechend glauben wir ihm die Formel



geben zu können.

Beim Erhitzen auf 140° verliert es Kohlensäure, und das hierbei entstehende einfache Lacton tauscht, mit wäßrigem Ammoniak bei 100° behandelt, das im aliphatischen Komplex befindliche Brom gegen die Aminogruppe aus. Die so gebildete Aminosäure wurde in Form ihres Lactons, des  $\delta$ -Bromphenoxy- $\gamma$ -oxy- $\alpha$ -amino-valerolactons,



isoliert.

Leider machte die weitere Abspaltung des Bromphenyls große Schwierigkeiten. Wir haben sie schließlich durch 15-stündiges Erhitzen mit sehr konzentrierter Bromwasserstoffsäure auf 100—105° erreicht. Dabei entsteht aber zunächst neben Bromphenol ein bromhaltiger Körper, der erst wieder durch mehrstündiges Kochen mit Wasser hydrolysiert werden muß. Das Endprodukt war ein Gemisch

von Aminosäuren, die wir durch die Kupfersalze getrennt haben. Die eine davon konnte mit dem von H. Leuchs<sup>1)</sup> beschriebenen (*a*)- $\gamma$ -Oxy-prolin identifiziert werden. Eine zweite hat sowohl in freiem Zustande wie nach der Analyse des Kupfersalzes die Zusammensetzung  $C_5H_{11}O_4N$  und kann demnach die gesuchte  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ ,  $\delta$ -dioxy-valeriansäure sein. Leider ist die Ausbeute so schlecht, daß wir bisher nicht in der Lage waren, die Säure gründlich zu untersuchen und ihre Struktur sicher festzustellen.

#### Verbindung von Epichlorhydrin mit Phenol.

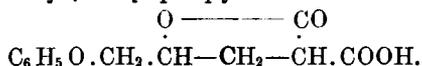
500 g Epichlorhydrin wurden mit 600 g Phenol 40 Stunden im Autoklaven auf 160° erhitzt und die gelbbraune Flüssigkeit dann unter vermindertem Druck fraktioniert. Nach einem reichlichen Vorlaufe von meist unverändertem Epichlorhydrin und Phenol betrug die von 110—170° unter 20 mm abgenommene Fraktion 327 g. Aus ihr wurden durch neues Fraktionieren 173 g einer Fraktion 135—155° unter 12 mm gewonnen; die Hauptmenge ging bei 150—155° über, davon wieder das meiste zwischen 152 und 153° unter 12 mm Druck. Eine bei dieser Temperatur abgenommene Probe wurde analysiert.

0.2246 g Sbst.: 0.1700 g AgCl.

$C_9H_{11}O_2Cl$  (186.53). Ber. Cl 19.01. Gef. Cl 18.71.

Das Produkt ist dickflüssig, farblos, fühlt sich fettig an, riecht unangenehm ranzig und schmeckt sehr bitter. Verarbeitet wurde bei dem nachfolgenden Verfahren die gesamte Fraktion 135—155°.

$\delta$ -Phenoxy- $\gamma$ -oxy-propylmalonsäure-Lacton,



Zur Bereitung des entsprechenden Malonesters wurden 18.6 g Natrium (1 1/2 At.) in 250 ccm absolutem Alkohol gelöst, die Lösung abgekühlt, bis sich Natriumäthylat abschied, dazu unter Schütteln 172 g (2 Mol.) Malonester zugefügt, die Masse auf 10° gekühlt und mit 100 g des oben beschriebenen Chlorids (Fraktion 135—155°) unter Umschütteln versetzt. Zunächst erfolgte Lösung, dann Ausscheidung von Chlornatrium. Die Masse wurde nun auf 35° angewärmt und bei dieser Temperatur in Bewegung gehalten. Nach 6 Stunden wurde der Alkohol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 100 ccm eiskalte, verdünnte Schwefelsäure eingetragen, der abgeschiedene Ester ausgeäthert und die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Als der beim Verdampfen des Äthers zurückbleibende Rückstand unter 0.5 mm

<sup>1)</sup> Diese Berichte 38, 1937 [1905].

Druck aus einem Bade destilliert wurde, bis die Temperatur des Bades auf  $135^{\circ}$  stieg, war der unveränderte Malonester fast völlig entfernt. Als Rest blieb ein hellbraunes Öl, dessen Menge 92 g betrug. Zur Verseifung wurde es unter Umschütteln in mehreren Portionen in 100 ccm warmer Kalilauge vom spez. Gew. 1.32 eingetragen und zum Schluß noch 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Um die hierbei entstehende substituierte Malonsäure isolieren zu können, haben wir die alkalische Lösung mit starker Salzsäure schwach angesäuert und dann in eine heiße Mischung von 460 ccm 2-n. Calciumchloridlösung und 50 ccm wäßrigem Ammoniak von 25% eingegossen. Der dicke, körnige Niederschlag des Calciumsalzes wurde nach dem Erkalten abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen, dann mit überschüssiger warmer Salzsäure zerlegt, die ausgefallene Säure ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und das beim Verdampfen des Äthers verbleibende Öl der Krystallisation überlassen. Diese wird sehr beschleunigt, wenn man einige Krystalle einimpfen kann. Dann entsteht schon im Laufe von einigen Stunden ein ziemlich dicker Brei von Krystallen, der zwischen Fließpapier abgepreßt und dann aus ungefähr 5 Tln. heißem Benzol umkrystallisiert werden kann. Ist man nicht in der Lage zu impfen, so dauert es in der Regel ziemlich lange, bis die ersten Krystalle erscheinen. Aus dem abgeschiedenen Sirup scheiden sich beim Stehen immer wieder neue Krystalle ab. Vermuthlich hängt das mit dem Fortschreiten der Lactonbildung zusammen. Aus demselben Grunde läßt sich die Ausbeute schwer angeben.

In einem besonderen Falle haben wir auch das Lacton auf einem etwas anderen Wege erhalten. Es wurde nämlich der substituierte Malonester unter 0.3 mm Druck fraktioniert, wobei er gegen  $190^{\circ}$  als leicht gefärbtes, beim Erkalten zähflüssiges Öl übergang; als dann mit Kalilauge verseift und ohne Darstellung des Calciumsalzes die Säure ausgeäthert wurde, entstand beim 12-tägigen Stehen der sirupösen Säure auch das krystallisierte Lacton. Dieses Verfahren ist aber nicht zu empfehlen, weil bei der Destillation zu große Verluste entstehen.

Für die Analyse des Lactons diente ein Präparat, das aus Benzol unkrystallisiert und bei  $50^{\circ}$  im Vakuum über Paraffin getrocknet war.

0.1990 g Sbst.: 0.4448 g  $\text{CO}_2$ , 0.0937 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1700 g Sbst.: 0.3815 g  $\text{CO}_2$ , 0.0796 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

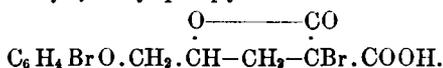
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$  (236.09). Ber. C 60.99, H 5.12.  
Gef. » 60.96, 61.20, » 5.27, 5.24.

Die Substanz sintert bei  $93-96^{\circ}$  (korr.); nachher erfolgt Gasentwicklung. Erhitzt man sie in nicht zu viel Wasser, so schmilzt sie, löst sich nur in verhältnismäßig kleiner Menge, und es dauert

dann ziemlich lange, bis das Öl wieder erstarrt ist. In Alkali löst sich das Lacton sehr leicht, ebenso in kaltem Alkohol, etwas schwerer in Äther, sehr schwer in Petroläther. Infolgedessen wird es aus der konzentrierten, ätherischen Lösung durch Petroläther gefällt und krystallisiert dann in sehr feinen Nadelchen, die vielfach zu moosähnlichen Gebilden verwachsen sind. Aus heißem Benzol krystallisiert es in sehr feinen, vielfach büschelförmig angeordneten Nadeln.

Löst man es in kalter Kalilauge, säuert dann mit Essigsäure an und gibt im Überschuß ammoniakalische Chlorcalciumlösung zu, so entsteht zunächst keine Fällung, aber beim Kochen erscheint nach kurzer Zeit ein starker, krystallinischer Niederschlag.

$\delta$ -Bromphenoxy- $\gamma$ -oxy-propylbrommalonsäure-Lacton,



10 g des vorigen Körpers werden in 100 ccm Chloroform gelöst und in die Lösung allmählich 16.4 g Brom (2½ Mol.), am besten im Sonnenlicht, eingetragen. Nach zweistündigem Stehen saugt man die reichlich ausgeschiedenen Krystalle ab, löst sie zur Reinigung in der 10-fachen Menge Äther und gießt die Lösung in die 30-fache Menge Petroläther ein, wobei feine mikroskopische Nadeln ausfallen. Die Ausbeute beträgt 15 g oder 90% der Theorie. Zur Analyse wurde unter 15 mm Druck bei 110° getrocknet.

0.2131 g Sbst.: 0.2857 g CO<sub>2</sub>, 0.0533 g H<sub>2</sub>O. — 0.1953 g Sbst.: 0.1865 g AgBr.

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>Br<sub>2</sub> (394.00). Ber. C 36.55, H 2.56, Br 40.59.  
Gef. » 36.56, » 2.80, » 40.64.

Die Substanz schmilzt gegen 157° (korr.) unter stürmischer Gasentwicklung. Sie ist in Alkohol selbst in der Kälte sehr leicht löslich und wird durch Wasser daraus zuerst als Öl gefällt, welches nach einiger Zeit in sehr feinen, vielfach kugelförmig verwachsenen Nadeln krystallisiert. In heißem Benzol ziemlich schwer löslich, scheidet sie sich daraus in der Kälte ebenfalls in äußerst kleinen, meist kugelförmig verwachsenen Nadelchen ab.

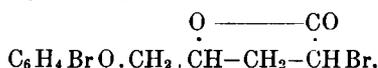
Die Darstellung des Bromkörpers kann dadurch sehr vereinfacht werden, daß man an Stelle des krystallisierten  $\delta$ -Phenoxy- $\gamma$ -oxy-propylmalonsäurelactons direkt den Sirup benutzt, der bei der Zerlegung des Calciumsalzes durch Salzsäure entsteht.

50 g desselben werden in 250 ccm Chloroform gelöst, mit 65.5 g Brom (2 Mol.) in der oben beschriebenen Weise versetzt, geimpft und angerieben. Bald erstarrt die Masse zu einem hellrotgelben Krystallbrei. Ein größerer Überschuß von Brom ist nicht ratsam, weil dann

ein Teil der Krystalle wieder in Lösung geht. Der Körper wird, wie beschrieben, umkrystallisiert. Ausbeute ungefähr 50 g; sie beweist, daß der ursprüngliche Sirup viel mehr von dem Lacton bzw. der entsprechenden Malonsäure enthält, als man durch Krystallisation daraus isolieren kann; immerhin läßt sie zu wünschen übrig, wenn man sie auf das ursprünglich angewandte Phenoxy-oxy-chlorpropan bezieht; denn 100 g des letzteren gaben nur 40 g dieses Bromkörpers, was 17 % der Theorie entspricht. Die Verluste sind wohl nicht allein bedingt durch die ziemlich phasenreiche Synthese, sondern wir vermuten, daß das ursprüngliche Phenoxy-oxy-chlorpropan ein Gemisch ist, in welchem das hier nur in Betracht kommende  $\beta$ -Phenoxy- $\alpha$ -oxy-chlorpropan vielleicht nicht einmal den Hauptbestandteil bildet.

Außerdem ist zu erwägen, daß in dem Lacton zwei asymmetrische Kohlenstoffatome vorhanden sind, daß mithin zwei stereoisomere Racemformen existieren werden. Da der vorliegende Körper einheitlich zu sein scheint und dann nur eine der beiden Racemformen darstellen würde, so ist vielleicht ein Isomeres der Beobachtung entgangen, wodurch ebenfalls ein scheinbarer Verlust entstanden sein könnte.

$\delta$ -Bromphenoxy- $\gamma$ -oxy- $\alpha$ -brom-valerolacton,



50 g der vorhergehenden Säure werden in einem Fraktionierkolben unter 15—20 mm Druck durch ein Bad von 150° erhitzt. Sobald die Kohlensäureentwicklung beginnt, ermäßigt man die Temperatur auf 140°. Die Kohlensäure entweicht dann ruhig, während die Masse allmählich zu einem braunen Sirup zusammenschmilzt. Nach 3 Stunden ist die Reaktion beendet; der Sirup wird noch heiß in 150 ccm Äther eingegossen, in dem er beim Umschütteln zu krümeligen Massen erstarrt. Diese werden abgesaugt, mehrmals mit wenig Äther gewaschen und sind dann zur weiteren Verarbeitung rein genug. Aus der ätherischen Mutterlauge lassen sich noch neue Mengen gewinnen, indem man den beim Verdampfen des Äthers bleibenden Rückstand mit der zehnfachen Menge Alkohol unter Zusatz von Tierkohle kocht. Beim Abkühlen des Filtrats fällt eine schneearartige Krystallmasse aus. Gesamtausbeute 35 g oder 79 % der Theorie. Zur Analyse wurde noch einmal aus der zehnfachen Menge heißem Alkohol umkrystallisiert und unter 15 mm Druck bei 100° getrocknet.

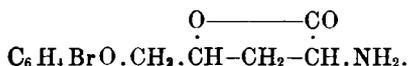
0.2221 g Sbst.: 0.3054 g CO<sub>2</sub>, 0.0561 g H<sub>2</sub>O. — 0.1948 g Sbst.: 0.2100 g AgBr.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>Br<sub>2</sub> (350.00). Ber. C 37.71, H 2.88, Br 45.69.  
Gef. » 37.50, » 2.83, » 45.88.

Der Körper ist in heißem Alkohol ziemlich leicht löslich, scheidet sich in der Kälte wieder aus und bildet nach einiger Zeit äußerst feine mikroskopische Nadeln oder Stäbchen, manchmal auch etwas größere Prismen. In kaltem Benzol ist er ziemlich leicht löslich; beim Kochen mit Wasser schmilzt er und löst sich nur wenig. Schmelzpunkt ist 128° (korr.).

Löst man das Lacton in wenig Aceton und versetzt mit Wasser bis zur Fällung, so zeigt die Lösung mit blauem Lackmuspapier zunächst kaum eine Reaktion, erst nach einiger Zeit tritt deutliche Rötung ein.

$\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxy- $\delta$ -bromphenoxy-valerolacton,



Die Amidierung des vorhergehenden Bromkörpers läßt sich sehr gut mit flüssigem Ammoniak bei 25° ausführen. Bequemer aber wird die Operation bei Anwendung von wäßrigem Ammoniak. Zu diesem Zwecke wird der gepulverte Bromkörper mit der 5-fachen Menge Ammoniaklösung von 25% im geschlossenen Gefäß unter Schütteln 4 Stunden auf 100° erhitzt, wobei völlige Lösung eintritt. Man verdampft dann auf dem Wasserbade und extrahiert den Rückstand zur Entfernung des Bromammoniums und anderer Produkte mit heißem Alkohol. Die Menge der zurückbleibenden Aminosäure bezw. ihres Lactons beträgt auf 10 g Bromkörper ungefähr 5.8 g oder 70% der Theorie. Zur Reinigung löst man in ungefähr 300 Teilen heißem Wasser und verdampft bei 15—20 mm Druck auf ein kleines Volumen, wobei eine reichliche Krystallisation erfolgt. Dieses Produkt ist das Lacton.

Die im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknete Substanz verlor bei 100° kaum an Gewicht.

0.1550 g Subst.: 0.2606 g CO<sub>2</sub>, 0.0596 g H<sub>2</sub>O. — 0.1424 g Subst.: 0.2396 g CO<sub>2</sub>, 0.0526 g H<sub>2</sub>O. — 0.1470 g Subst.: 6.5 ccm N (21°, 756 mm). — 0.1958 g Subst.: 0.1276 g Ag Br. — 0.1394 g Subst.: 0.0908 g Ag Br. — 0.1033 g Subst.: 0.0674 g Ag Br.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>NBr (286.06).

Ber. C 46.14, H 4.23, Br 27.95, N 4.90.  
Gef. » 45.85, 45.89, » 4.30, 4.13, » 27.73, 27.72, 27.77, » 5.01.

Das Aminolacton ist in heißem Wasser ziemlich schwer löslich und scheidet sich beim Eindampfen der Lösung in mikroskopischen, dünnen, farblosen Blättchen ab. In heißem Alkohol ist es sehr schwer löslich. Rasch erhitzt, schmilzt es nicht scharf gegen 230° (korr.)

unter starker Zersetzung, nachdem schon 10—15° vorher Färbung eingetreten ist. Mit Mineralsäuren bildet es beständige Salze. Das Hydrochlorat und das Hydrobromat, die allein genauer untersucht wurden, sind in Wasser, besonders in der Wärme, recht leicht löslich. Sie lassen sich aus alkoholischer Lösung durch Fällen mit Äther reinigen.

Das Hydrochlorat schmilzt bei raschem Erhitzen gegen 229° (korr.) unter Zersetzung. Zur Analyse wurde es bei 115° getrocknet.

Für die Bestimmung des Chlors wurde die Substanz in viel Wasser gelöst und nach dem Ansäuern mit Salpetersäure das Chlor durch Silbernitrat gefällt.

0.1512 g Sbst.: 0.0682 g AgCl.

$C_{11}H_{12}O_3NBr.HCl$  (322.5). Ber. Cl 11.08. Gef. Cl 11.15.

Für die gemeinsame Bestimmung von Chlor und Brom diente die Methode von Carius. Aus der Menge des Halogensilbers wurden Chlor und Brom nach den Äquivalentgewichten berechnet.

0.1710 g Sbst.: 0.1766 g AgCl + AgBr.

$C_{11}H_{12}O_3NBr.HCl$  (322.6). Ber. Cl 11.08, Br 24.86.

Gef. » 11.05, » 24.93.

Das bromwasserstoffsäure Salz krystallisiert aus warmer, starker Bromwasserstoffsäure in schönen, farblosen, meist büschelförmig vereinigten Stäbchen und schmilzt beim raschen Erhitzen gegen 235° (korr.) unter starker Zersetzung.

Zur Analyse war es bei 100° getrocknet. Es wurde nur die Menge desjenigen Broms bestimmt, das sich aus der mit Salpetersäure versetzten, wäßrigen Lösung des Salzes durch Silbernitrat fällen läßt.

0.1823 g Sbst.: 0.0940 g AgBr. — 0.1003 g Sbst.: 0.0511 g AgBr. — 0.1451 g Sbst.: 0.1910 g CO<sub>2</sub>, 0.0436 g H<sub>2</sub>O.

$C_{11}H_{12}O_3NBr.HBr$  (367.03). Ber. C 35.97, H 3.54, Br 21.79 (1 Atom).

Gef. » 35.90, » 3.36, » 21.94, 21.78.

In verdünnten Alkalien löst sich das Aminolacton schon in der Kälte ziemlich rasch; dabei entsteht wahrscheinlich das Alkalisalz der Aminosäure. In der Tat läßt sich aus der Lösung in Alkali ein Silbersalz darstellen, das nach dem Gehalt an Metall das Derivat der Aminosäure selbst ist. Für seine Bereitung wurden 0.3 g Aminolacton mit 1 cem *n*-Natronlauge (für 1 Mol. berechnet sich 1.05 cem) übergossen. Der größte Teil löste sich in der Kälte, der Rest bei gelindem Erwärmen. Die abgekühlte und auf 25 cem verdünnte Lösung wurde mit Silbernitrat versetzt. Es fiel ein dicker Niederschlag aus, der sich beim Erwärmen zusammenballte. Er wurde abfiltriert, mit Wasser und Alkohol gewaschen und schließlich im Vakuumexsiccator getrocknet.

0.1377 g Sbst.: 0.0629 g AgBr.

$C_{11}H_{13}O_4NBrAg$  (411.00). Ber. Ag 26.23. Gef. Ag 26.24.

Das Salz ist frisch bereitet fast weiß, zeigt unter dem Mikroskop keine deutliche krystallinische Struktur; am Lichte wird es allmählich gelb.

Das Aminolacton löst sich auch ziemlich leicht in warmem, wäßrigem Ammoniak, und beim Wegkochen des Ammoniaks fallen Krystalle aus, die dem Aminolacton sehr gleichen. In Wirklichkeit sind sie aber nach den Analysen sehr wahrscheinlich ein Gemisch von Lacton und freier Aminosäure. Die Zusammensetzung der verschiedenen Präparate schwankt infolgedessen, wie die folgenden Zahlen zeigen:

$C_{11}H_{12}O_3NBr$ (286.1).	Ber. C 46.16, H 4.23, Br 27.95.
$C_{11}H_{14}O_4NBr$ (304.1).	Ber. » 43.41, » 4.64, » 26.29.
	Gef. » 41.85, » 4.79, » 26.48.
	Gef. » 45.52, » 4.30, » 27.44.

Da aber ihr Aussehen scheinbare Homogenität vortäuscht, so hat ihre Untersuchung uns viele überflüssige Mühe gemacht.

#### Spaltung des $\delta$ -Bromphenoxy- $\gamma$ -oxy- $\alpha$ -amino-valerolactons durch Bromwasserstoffsäure.

9 g des Lactons wurden in geschlossenen Röhren mit 60 ccm bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure 12 Stunden bei 100° geschüttelt und der tief weinrote Rohrinhalt dann unter 20 mm Druck eingelampft, wobei ein trübes Destillat vom Geruch des Bromphenols überging. Aus der Lösung des Rückstandes in 50 ccm Wasser ließ sich ein Teil der Verunreinigungen mit Äther ausschütteln, der Rest konnte durch 10 Minuten langes Kochen mit Tierkohle entfernt werden. Um das gebundene Brom abzuspalten, haben wir das wasserklare Filtrat zwei Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann bei 20 mm Druck eingedampft, der Rückstand in 50 ccm Wasser gelöst und mit Silberoxyd geschüttelt, bis eine filtrierte Probe gerade weder mit Silbernitrat in salpetersaurer Lösung noch mit Salzsäure eine Trübung gab. Zur Trennung der jetzt in Lösung befindlichen Aminosäuren diente das Kupfersalz. Für seine Bereitung wurde die halogenfreie Flüssigkeit mit gefällttem Kupferoxyd dreiviertel Stunden gekocht und das tiefblaue Filtrat auf 50 ccm eingengt. Nach 12-stündigem Stehen in Eis hatte sich ein hellblauer Niederschlag abgesetzt, der abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser gewaschen wurde. Die tiefblaue Mutterlauge wurde unter 15 mm Druck auf 5 ccm eingengt und portionsweise mit absolutem Alkohol versetzt, bis nichts mehr ausfiel. Das ausgefallene, ziemlich dunkelblaue Kupfersalz wurde abgesaugt.

Die Ausbeute betrug ungefähr 1 g für das schwer lösliche, hellblaue und etwa 3 g für das leichtlösliche dunkelblaue Kupfersalz.

Das hellblaue Salz enthält das von H. Leuchs<sup>1)</sup> beschriebene ( $\alpha$ )- $\gamma$ -Oxy-prolin. Nach dem Umlösen aus heißem Wasser zeigt es die von Leuchs angegebene Krystallform und Zusammensetzung  $(C_5H_8O_3N)_2Cu + 4H_2O$ .

Für die Bestimmung des Wassers wurde die lufttrockne Substanz unter 15 mm Druck bei 110° getrocknet.

0.2359 g Substanz verloren 0.0428 g Wasser. — 0.1150 g Substanz, im Tiegel erhitzt, gaben 0.0232 g CuO.

$(C_5H_8O_3N)_2Cu + 4H_2O$  (395.9). Ber.  $H_2O$  18.21, Cu 16.06.  
Gef. » 18.14, » 16.12.

0.1574 g des bei 110° getrockneten Salzes gaben 0.0385 g  $Cu_2S$ .

$(C_5H_8O_3N)_2Cu$  (323.8). Ber. Cu 19.64. Gef. Cu 19.54.

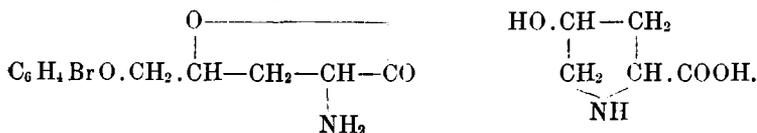
Die aus dem Salz hergestellte Aminosäure besaß ebenfalls die von Leuchs angegebenen Eigenschaften (Schmelzpunkt, Krystallform, Löslichkeit).

Für die Analyse wurde sie bei 15 mm Druck über Schwefelsäure getrocknet.

0.1746 g Sbst.: 0.2910 g  $CO_2$ , 0.1048 g  $H_2O$ . — 0.1577 g Sbst: 14.5 ccm N (16°, 768 mm).

$C_5H_9O_3N$  (131.1). Ber. C 45.77, H 6.87, N 10.71.  
Gef. » 45.46, » 6.72, » 10.86.

Die Entstehung des Oxyprolins aus dem  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxy- $\delta$ -bromphenoxy-valerolacton ist nicht überraschend, wie ein Blick auf die heiden Strukturformeln zeigt.



Bei der Abspaltung des Bromphenyls findet, vielleicht unter vorübergehender Bildung eines Bromhydrins, Ringschluß zwischen der endständigen  $CH_2$ -Gruppe und dem Amidstickstoff statt, und außerdem wird die Lactonbindung durch Wasseranlagerung aufgehoben.

Das leicht lösliche Kupfersalz ist, wie oben schon dargelegt wurde, wahrscheinlich das Salz einer  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ - $\delta$ -dioxy-valeriansäure. Zur Reinigung haben wir es zuerst aus sehr wenig warmem Wasser umkrystallisiert, wobei aber mehr als die Hälfte des Rohproduktes in der Mutterlauge bleibt; es bildet dann kleine Blättchen, die unter dem Mikroskop als ziemlich regelmäßige, sechseckige Formen erscheinen.

<sup>1)</sup> Loc. cit.

Für die Analyse wurde es noch mehrmals in Wasser gelöst, mit Alkohol gefällt und schließlich unter 15 mm Druck bei 110° getrocknet.

0.1279 g Sbst.: 0.0283 g  $\text{Cu}_2\text{S}$ . — 0.0987 g Sbst.: 0.0217 g  $\text{CuO}$ . — 0.1086 g Sbst.: 0.0243 g  $\text{CuO}$ . — 0.1665 g Sbst.: 0.0367 g  $\text{Cu}_2\text{S}$ . — 0.1575 g Sbst.: 0.1940 g  $\text{CO}_2$ , 0.0754 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1258 g Sbst.: 8.3 ccm N (12°, 760 mm).

$(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N})_2\text{Cu}$  (359.77).

Ber. Cu 17.68,

C 33.35, H 5.60, N 7.79.

Gef. » 17.67, 17.57, 17.88, 17.60, » 33.59, » 5.36, » 7.84.

Man sieht aus den Abweichungen im Kohlenstoff und im Wasserstoff, daß das Salz noch nicht ganz rein war. Aber die Differenzen sind doch nicht groß genug, um die Formel ganz in Zweifel ziehen zu lassen.

Für die Gewinnung der freien Aminosäure wurde das sorgfältig gereinigte Kupfersalz in verdünnter wäßriger Lösung mit Schwefelwasserstoff zersetzt und das farblose Filtrat unter geringem Druck verdampft. Als Rückstand blieb zunächst ein farbloser Sirup, der bei längerem Stehen im Exsiccator über Phosphorpentoxyd teilweise in büschelförmig verwachsenen Nadeln krystallisierte. Verreibt man die Masse jetzt mit trockenem Methylalkohol, so geht sie teilweise in Lösung, und der Rückstand bildet ein farbloses, größtenteils krystallinisches Pulver. Er wird zur Reinigung in sehr wenig warmem Wasser gelöst und durch Alkohol und Äther gefällt. Die Ausbeute beträgt dann etwa 30% des Kupfersalzes. Für die Analyse wurde im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

0.1727 g Sbst.: 0.2560 g  $\text{CO}_2$ , 0.1167 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.0926 g Sbst.: 7.5 ccm N (20°, 765 mm).

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$  (149.09). Ber. C 40.24, H 7.43, N 9.40.

Gef. » 40.43, » 7.56, » 9.36.

Die Substanz ist in Wasser sehr leicht, in Alkohol sehr schwer löslich. Sie schmeckt stark süß, wodurch sie sich von den beiden Oxyprolinen, die H. Leuchs beschrieben hat, unterscheidet. Der Schmelzpunkt war nicht ganz konstant; er lag gewöhnlich zwischen 160° und 165°. Wenn die Verbindung  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ - $\delta$ -dioxylvaleriansäure ist, so muß man erwarten, daß sie in ein Lacton übergeht, und wir vermuten, daß der Sirup, aus dem die krystallisierte Säure sich abscheidet, dieses Lacton enthält. Dadurch würde auch die schlechte Ausbeute an Aminosäure aus dem Kupfersalz ihre Erklärung finden. Wurde der Sirup mit überschüssiger starker Salzsäure auf dem Wasserbade verdampft, so blieb ein amorpher Rückstand, der beim Reiben halb fest und beim Behandeln mit wenig Alkohol ganz fest wurde. Er löste sich beim Erwärmen in Alkohol und konnte aus der Lösung durch Äther wieder gefällt werden.

Es bedarf jedenfalls noch einer erneuten Untersuchung, um die Natur dieser Aminosäure ganz sicher festzustellen. Wenn sie sich wirklich unter den Spaltprodukten der Proteine befinden sollte, so würde nach den bisher bekannten Eigenschaften ihre Isolierung keine leichte Aufgabe sein.

---

**462. Johann Reif: Über die Einwirkung magnesiumorganischer Verbindungen auf Crotonaldehyd, und das optische Verhalten der Produkte.**

(Eingegangen am 20. Juli 1908; mitgeteilt in der Sitzung von Hrn. J. Houben.)

Diese Untersuchungen wurden auf Veranlassung des Hrn. Prof. Grignard vorgenommen, sie sollen einen Beitrag zur Kenntnis der ungesättigten Verbindungen liefern. Ich beschränke mich hier auf ein kurzes Referat über die Arbeit, die in extenso als These der Universität Lyon (1907) veröffentlicht wurde.

Der zu diesen Untersuchungen verwendete Crotonaldehyd war nach der Methode von Grignard und Reif<sup>1)</sup> hergestellt worden, deren Prinzip darin besteht, die Kondensation des Äthanal durch Natriumsulfit bei Gegenwart eines gleichen Volumens Äther und einer sehr geringen Menge Wassers hervorzurufen, wobei das gebildete Aldol durch seine Auflösung in Äther der polymerisierenden Wirkung des Natriumsulfits entzogen wird.

Dieses Verfahren liefert, wie wir gezeigt haben, reines Aldol, das bei Anwendung der gewöhnlichen Methode nur deshydratiert zu werden braucht.

Es werden hierbei an Crotonaldehyd 45—50% der theoretischen Menge, bezogen auf das angewandte Äthanal, gewonnen; der Verlust erklärt sich ausschließlich durch die teilweise Verflüchtigung des Aldehyds während der Kondensation.

Hr. Grignard hat bereits die Einwirkung des Crotonaldehyds auf Magnesiummethyljodid und Magnesiumisoamylbromid untersucht<sup>2)</sup>. Ich habe diese Versuchsreihe ergänzt, indem ich die Magnesiumderivate der Bromide des Äthyls, Propyls, Isopropyls und Isobutyls darauf einwirken ließ.

Die angewandte Methode ist genügend bekannt, so daß eine neue Beschreibung derselben überflüssig ist. Ich erhielt auf diese Weise

---

<sup>1)</sup> Bull. soc. chim. 1907, 114.

<sup>2)</sup> Thèse de Doctorot, Lyon 1901; Ann. chim. et pharm. 1901.