

($\text{PbSO}_4 \cdot \text{PbO}$) und in Feld III Bleioxyd (event. auch hochbasische Sulfate) ist. Diese stabilen Phasen entwickeln mit Bleisulfid kein Schwefeldioxyd. Im Feld IV ist keine der genannten sauerstoffhaltigen Verbindungen neben Bleisulfid beständig. Es entsteht stets sulfidhaltiges Metall unter Entwicklung von schwefliger Säure.

Alle diese Ableitungen gelten aber nur so lange, als die an den Reaktionen beteiligten Stoffe als reine Phasen vorliegen. Oberhalb des Schmelzpunkts ändern sich die Verhältnisse; Oxyd und Sulfat lösen sich in einander, und die Tensionen werden von dem Mischungsverhältnis der beiden Komponenten abhängig. Man kann die obere Grenze für die Gültigkeit unserer Schlüsse angeben, sie ist festgelegt durch die tiefste eutektische Temperatur 820° . Es hat sich in der Tat gezeigt, daß durch Überschreitung derselben die Tensionsbeobachtungen völlig unübersichtlich werden.

493. A. Skita und R. Levi: Über hydrocyclische α -Aminosäuren.

[Aus dem Chemisch-technischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe.]
(Eingang. am 17. Juli 1908; mitget. in der Sitzung von Hrn. C. Neuberg.)

Vor einiger Zeit konnte bei einigen cyclischen δ -Aminosäuren die Gültigkeit der Baeyerschen *cis-trans*-Isomerie festgestellt werden, sowie die Analogie mit den aliphatischen δ -Aminosäuren¹⁾; aus der *cis*-Form eines cyclischen δ -Aminosäureesters entstand z. B. bei Behandlung mit Alkoholat ein monomolekulares Anhydrid, wie aus dem δ -Aminovaleriansäureester das Valerolactam.

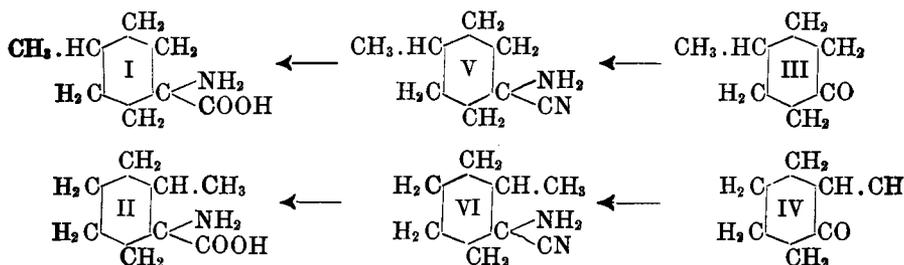
Lag nun eine solche Analogie bei den cyclischen α -Aminosäuren vor, so mußten sich diese anders verhalten. Die *cis-trans*-Isomerie in Bezug auf die Amino- und Carboxylgruppe war hier ausgeschlossen, da diese beiden Gruppen an einem Kohlenstoffatom haften und sich daher zu einander immer in *trans*-Stellung befinden. Von den Estern dieser α -Aminosäuren war die Bildung bimolekularer Anhydride zu erwarten, und diese cyclischen 2.5-Diketopiperazine sollten sich wieder zu cyclischen Dipeptiden aufspalten lassen, wie dies E. Fischer bei den aliphatischen Piperazinen gezeigt hatte. Bekanntlich überführte er

¹⁾ A. Skita, diese Berichte **40**, 4167 [1907].

zuerst das Glycinanhydrid durch partielle Hydrolyse mit Salzsäure in das erste Dipeptid, das Glycylglycin¹⁾).

Da gerade in der letzten Zeit nicht unwesentliche Unterschiede zwischen den aliphatischen und alicyclischen Carbonsäuren wieder hervorgetreten sind²⁾, ist es nicht ohne Interesse, festzustellen, daß sich die alicyclischen und aliphatischen α -Aminosäuren in der ange deuteten Richtung ganz analog verhalten.

Diese Analogie konnte bei den beiden isomeren Methylcyclohexan-amino-carbonsäuren (I und II) festgestellt werden, welche aus den beiden isomeren Methylcyclohexanonon (III und IV) mit Cyan ammonium dargestellt wurden.



Der Weg, der von Ketonen und Aldehyden ausgehend über die Aminonitrile — in diesem Falle V und VI — zu den α -Aminosäuren führt, wurde zuerst von Ljubawin³⁾ eingeschlagen, der die beiden Phasen der Strecker⁴⁾ und Tiemannschen⁵⁾ Reaktion — Einwirkung von Blausäure und Ammoniak oder Amine auf Aldehyde — durch die Anwendung von Cyanammonium vereinigte. Yay und Curtius⁶⁾ haben dieses Verfahren dann dadurch wesentlich vereinfacht, daß sie an Stelle von fertigem Cyanammonium eine wäßrige Lösung von Ammoniumchlorid und Cyankalium auf den Formaldehyd einwirken ließen. Auf ähnliche Weise stellten Bucherer⁷⁾ und Knoevenagel⁸⁾ arylierte und alkylierte Aminonitrile dar, teils durch Einwirkung von Chlorhydraten von Anilinen oder Aminen und Cyankalium auf Aldehyde und

¹⁾ E. Fischer, und E. Fourneau, diese Berichte **34**, 2868 [1901].

²⁾ G. Merling, diese Berichte **41**, 2064 [1908]; N. Zelinsky und J. Gutt, diese Berichte **41**, 2074 [1908].

³⁾ Journal d. Russ. Phys.-chem. Ges. **13**, 505 [1881].

⁴⁾ Ann. d. Chem. **75**, 25 [1850]. ⁵⁾ Diese Berichte **13**, 385 [1880].

⁶⁾ Diese Berichte **27**, 59 [1894]; vergl. auch A. Klages, diese Berichte **36**, 1506 [1903], sowie W. Eschweiler, Ann. d. Chem. **278**, 229 [1894]. Diese Berichte **41**, 2061 [1908].

⁷⁾ Diese Berichte **37**, 4510 [1904]. Friedländer, Bd. VII, 777 und ff. Ztschr. f. Farben- und Textilchemie **1902**, 911.

⁸⁾ Diese Berichte **37**, 4076 [1904].

Ketone oder deren Bisulfitverbindungen, teils durch die Verbesserung der Methode nach v. Miller und Plöchl¹⁾, welche Blausäure auf die Schiff'schen Basen von Aldehyden und Ketonen einwirken ließen.

Die Methode, welche Curtius auf Aldehyde anwendete, haben dann G. Helsing²⁾, Gulewitsch³⁾ und seine Schüler, sowie Zelinsky und Stadnikoff⁴⁾ auf aliphatische Ketone übertragen. Letztere haben dieses Verfahren zuerst auf einige hydrocyclische Ketone angewendet und waren durch Verseifung der Nitrile auch zu den ersten Repräsentanten der hydrocyclischen α -Aminosäuren gelangt. Wir waren unabhängig von den russischen Forschern zu denselben Resultaten gelangt, als wir cyclische Ketone nach der Curtius'schen Reaktion in die Aminonitrile umwandeln wollten. Um in das Zelinskysche Gebiet nicht einzugreifen, stellten wir zuerst keine weiteren Aminosäuren dar, sondern begnügten uns damit, die Derivate dieser Aminosäuren im Einverständnis mit den russischen Forschern in den angedeuteten Richtungen zu studieren.

Während das 1.4-Methylcyclohexanon⁵⁾ durch Schütteln mit einer wäßrigen Auflösung von Cyankalium und Ammoniumchlorid leicht in einer Ausbeute von 60% zu dem öligen Aminonitril umzuwandeln war, konnte die Ausbeute an Aminonitril aus dem 1.2-Methylcyclohexanon bisher nicht über 51% gesteigert werden.

Das 1.4.4-Aminonitril lieferte nach 8-stündigem Kochen mit Salzsäure in guter Ausbeute die 1.4.4-Aminosäure; dagegen entstanden aus dem 1.2.2-Aminonitril auf diese Weise nur Spuren der entsprechenden Aminosäure. Die Verseifung wurde daher in letzterem Falle mit konzentrierter Salzsäure unter Druck ausgeführt. Aus den so erhaltenen Hydrochloriden wurden die Aminosäuren durch konzentriertes Ammoniak ausgefällt. Aus Wasser krystallisierten die Aminosäuren in weißen, glanzlosen Blättchen, die einen Zersetzungspunkt von über 300° zeigten und in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich waren. Ihre wäßrige Auflösung reagiert neutral, so daß für die Struktur dieser Säuren auch die Betainformel in Betracht kommt. Die 1.4.4-Aminosäure ist geschmacklos, die isomere 1.2.2-Aminosäure schmeckt deutlich süß. Es scheint nicht ausgeschlossen, daß die Ursache hierfür in dem ersten Falle dem Leucinrest, im zweiten Falle dem Rest der Aminobuttersäure zuzuschreiben ist, so wie z. B. die Eigenschaften der Hexahydrophthalsäure an die Bern-

1) Diese Berichte **25**, 2025 [1892].

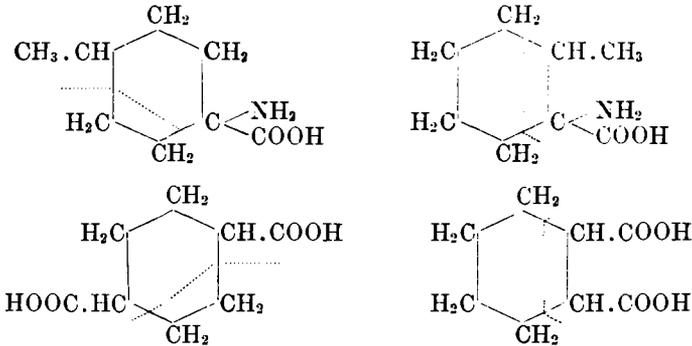
2) Diese Berichte **37**, 1921 [1904].

3) Diese Berichte **39**, 1181, 1195, 1200 [1906].

4) Diese Berichte **39**, 1722 [1906].

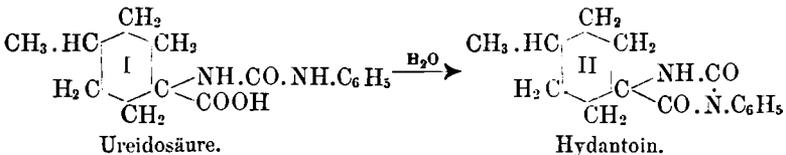
5) Hr. Dr. F. Raschig in Ludwigshafen a. Rh. hatte uns eine größere Menge dieser wertvollen Ketone zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unseren herzlichen Dank aussprechen.

steinsäure, die der Hexahydroterephthalsäure an die Adipinsäure er-
innern¹⁾):



Mit salpetriger Säure entstand aus der 1.4.4-Aminosäure die feste
1.4.4-Oxysäure, die aus Wasser krystallisiert, Krystalle vom Schmp.
115° lieferte.

Neben dieser Oxysäure bildete sich dabei noch in kleiner Menge
eine ölige Säure, welche Bromlösung, sowie Permanganat in alkali-
scher Lösung entfärbte. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, daß
das Öl eine ungesättigte Säure ist und hier ein ähnlicher Vorgang
vorliegt, wie der, den Wallach beim Menthylamin beobachtete, das
er mit salpetriger Säure in ein Gemisch von Menthol und Menthen
überführte. Die Aminogruppe wurde noch durch Phenyl- (I) und
Naphthylisocyanat festgelegt, welche mit der alkalischen Auflösung
der Aminosäuren sehr leicht zu Phenyl- und Naphthylureidosäuren
reagierten. Aus der 1.4.4-Phenylureidosäure war durch Kochen mit
Salzsäure leicht ein cyclisches Hydantoin (II) vom Schmp. 184° zu
erhalten²⁾.



Die Anwesenheit der Carboxylgruppe ist durch Herstellung des
Äthylesters, sowie durch die Bildung von Kupfersalzen nachgewiesen
worden.

¹⁾ V. Meyer und P. Jacobson, Lehrbuch d. org. Chem., Bd. II, 1,
842 [1902].

²⁾ Mouneyrat, diese Berichte **33**, 2891 [1900].

Durch Einleiten von Salzsäure in die alkoholische Lösung der 1.4.4-Aminosäure war leicht das Hydrochlorid des Äthylesters zu gewinnen, das durch Natronlauge in den freien Ester überzuführen war¹⁾. Dagegen konnten bei der 1.2.2-Aminosäure auf diese Art nur geringe Mengen des Esters erhalten werden. Dieser Ester bildete sich erst in leidlicher Ausbeute, als die mit Salzsäuregas gesättigte alkoholische Lösung der salzsauren Aminosäure im Bombenrohr mehrere Stunden auf 100° erhitzt wurde.

Die Ester sind basisch riechende Öle, reagieren alkalisch, ziehen keine Kohlensäure an der Luft an, wie die Amine, und sind im Vakuum destillierbar. Sie sind, wie die aliphatischen Vertreter (nach den Beobachtungen von Curtius und namentlich E. Fischer), sehr reaktionsfähig; wie mit diesen, gelingt es leicht, mit Form- und Benzaldehyd, Aceton, Acetessigeste, Senföl, Phenyl- und Naphthylisocyanat, Jodmethyl, Dimethylsulfat, Säurechloriden, anorganischen und organischen Säuren meist feste Reaktionsprodukte zu erhalten, von denen wir die Substanzen, welche mit Pikrinsäure und Isocyanat erhalten wurden, näher beschrieben haben.

Der 1.4.4-Aminosäureester²⁾ wurde schon beim Kochen mit Wasser sehr bald zur freien Aminosäure verseift; nicht so der isomere 1.2.2-Aminosäureester, der selbst nach 10-stündigem Kochen noch meist unverseift war; erst auf Zugabe von Alkali trat eine vollständige Verseifung ein.

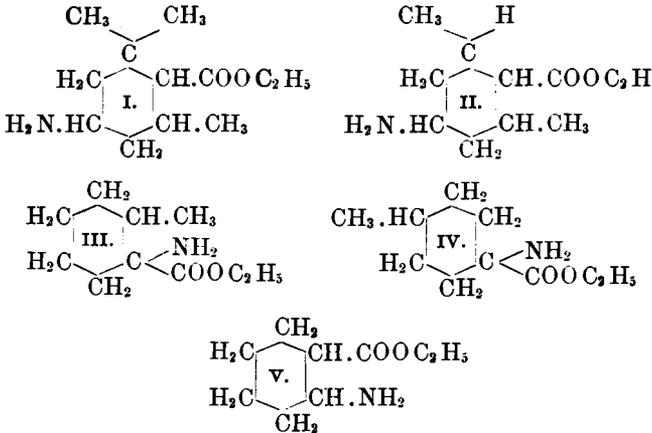
Die schwerere Veresterung und auch die Verseifung der 1.2.2-Methylaminosäure ist daher wohl auf eine sterische Hinderung der benachbarten Methylgruppe zurückzuführen und nicht als typische Eigenschaft dieser Aminosäure anzusehen. Wie schon früher beobachtet³⁾, ist der Einfluß der benachbarten Methylgruppe besonders bei der Verseifung ein großer. Während I durch alkoholisches Kali nicht verseifbar ist, tritt bei II unter diesen Bedingungen Verseifung ein. III kann schon mit wäßriger Natronlauge verseift werden, während IV und V⁴⁾ schon beim Kochen mit Wasser wie die Ester der gewöhnlichen aliphatischen α -Aminosäuren verseifbar sind:

¹⁾ E. Fischer, Berichte d. Kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. 1900, 1062.

²⁾ Die pharmakologische Untersuchung, welche Hr. Prof. Dr. R. Gottlieb im Pharm. Institut der Universität Heidelberg ausführte, ergab, daß dieser α -Aminosäureester ähnlich wie die β -Aminosäureester lokale Anästhesie erzeugt. Demnach ist wohl das Radikal $C_6H_{11}.CO.$ als eine anästhesiophore Gruppe aufzufassen, wie z. B. $C_6H_5.CO.$

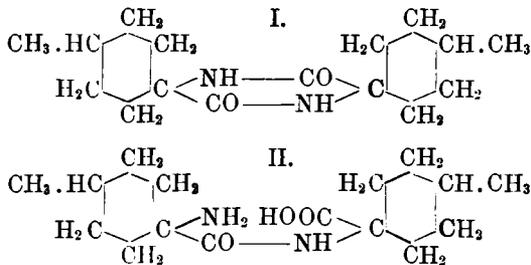
³⁾ A. Skita, diese Berichte 40, 4173 [1907].

⁴⁾ A. Einhorn, u. A. Meyenberg, diese Berichte 27, 2470 [1894].



Bei der 1.2.2-Aminosäure wird also eine sterische Hinderung schon von einer einseitig benachbarten Methylgruppe ausgeübt.

Wie der Glycinester bei längerem Stehen oder beim Erhitzen ein festes Anhydrid bildet, gehen die beiden Aminoester ebenfalls in analoge Lactame über. Nach 20-stündigem Erhitzen im Bombenrohr auf 180° waren die Ester zum größten Teil in feste, kristallinische Substanzen übergegangen, welche in den meisten Lösungsmitteln fast unlöslich sind. Das Molekulargewicht wurde bei dem Anhydrid der 1.4.4-Aminosäure durch die Erhöhung des Siedepunktes der eisessigsauren Lösung bestimmt. Diese ergab, daß das Anhydrid bimolekularer Natur ist und ihm daher die Konstitutionsformel eines 2.5-Diketopiperazin-3.6-bis-*p*-methylcyclohexans (I) zukommt.



Die Bimolekularität dieser Anhydride konnte ferner noch durch die partielle Hydrolyse zum cyclischen Dipeptid (II) nachgewiesen werden.

Da die Aufspaltung der aliphatischen Diketopiperazine mit dem wachsenden Molekulargewicht immer schwerer wurde, und E. Fischer beim Leucinimid erst bei Anwendung von kaltgesättigter Bromwasser-

stoffsäure gelang¹⁾, so versuchten wir, auch das Imid der cyclischen 1.4.4-Aminosäure mit Bromwasserstoffsäure aufzuspalten. Nach einstündigem Erhitzen mit starker Bromwasserstoffsäure unter Druck auf 100° war das Anhydrid in Lösung gegangen, aus der eine kleine Menge des cyclischen Dipeptids erhalten und in Form eines tiefvioletten Kupfersalzes bestimmt werden konnte.

Da in den Spaltungsprodukten des Eiweißes, mit Ausnahme der Pyrrolidincarbonsäuren, stickstoffhaltige, hydrocyclische Ringe bisher nicht aufgefunden wurden, so haben wir die Verkettung der cyclischen Aminosäuren nur so weit verfolgt, als dies für den Nachweis der Analogie mit den aliphatischen Substanzen dieser Art geboten erschien.

So wurde optisch aktives *d*-Alanin, welches durch die Hydrolyse der Seide²⁾ gewonnen war, nach E. Fischers Vorgang in Alanylchlorid³⁾ umgewandelt, und dieses sodann mit dem Ester der 1.4.4-Aminosäure verkuppelt. Durch die Verseifung des Esters entstand dann ein optisch aktives Dipeptid, welches Rechtsdrehung zeigte.

Die beiden beschriebenen cyclischen Dipeptide zeigen, wie auch die aliphatischen noch keine Biuretreaktion, welche wohl bei weiterer Verkuppelung auch hier zu erwarten ist.

Experimentelles.

I. Über die 1.4.4-Methyl-cyclohexan-amino-carbonsäure.

Das 1.4-Methyl-cyclohexanon siedete von 169—171° und lieferte mit freiem Hydroxylamin in guter Ausbeute das zuerst von Wallach⁴⁾ hergestellte Oxim vom Schmp. 37—39°.

Eine konzentrierte, wäßrige Lösung von 15 g Cyankalium und 11 g Ammoniumchlorid wurden in einer Druckflasche mit 22.5 g 1.4-Methylcyclohexanon zusammengebracht und mit soviel Alkohol versehen, bis eine klare Lösung entstanden war. Die Reaktion wurde durch 24-stündiges Stehen der Flüssigkeit zu Ende gebracht oder durch 6-stündiges Erwärmen auf 60—70°.

Zur Isolierung des Amino-nitrils wurde die Lösung ausgeäthert und Salzsäure in den Äther eingeleitet. Das salzsaure Salz des Aminonitrils fiel als weiße Krystallmasse aus der Lösung aus und wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Die glänzenden Blättchen des salzsauren Aminonitrils schmolzen unter Zersetzung bei 191°.

$C_8H_{15}N_2Cl = 174.5$. Ber. Cl 20.34. Gef. Cl 20.49, 20.29.

¹⁾ E. Fischer, diese Berichte 35, 1104 [1902].

²⁾ E. Fischer und A. Skita, Ztschr. für physiol. Chem. 33, 177 [1901].

³⁾ E. Fischer, diese Berichte 38, 2395 [1905].

⁴⁾ Wallach, Ann. d. Chem. 346, 255 [1906].

Die Substanz wurde in einer Menge von 20.8 g oder 60% der Theorie erhalten. Aus der wäßrigen Lösung des salzsauren Salzes wurde mit Kalilauge das freie Aminonitril, ein Öl von basischem Geruch und alkalischer Reaktion gewonnen. Das Öl, welches im Vakuum nicht destilliert werden konnte, zeigte deutlich Carbylaminreaktion.

Zur Herstellung der 1.4.4-Aminosäure brauchte jedoch das Nitril nicht erst isoliert zu werden, vielmehr wurde gasförmige Chlorwasserstoffsäure bis zur Sättigung in das Reaktionsgemisch von Keton, Cyankalium und Ammoniumchlorid eingeleitet, nach dem Stehen über Nacht auf das Doppelte seines Volumens mit Wasser verdünnt und sodann während 10 Stunden zum Kochen erhitzt. Die Salzsäure wurde dann durch mehrfaches Abdampfen im Vakuum vertrieben und das salzsaure Salz der Aminosäure mit einem Gemisch von Alkohol und Äther (10:1) mehrfach extrahiert. Der Rückstand dieser Lösung wurde dann mit konzentriertem Ammoniak übergossen, wobei sich die Aminosäure als krystallinische Masse abschied. Auf diese Weise wurden 15 g oder 47.8% der Theorie an Aminosäure erhalten, die aus Wasser in weißen, glanzlosen Blättchen krystallisierte, die einen Schmelzpunkt über 300° zeigten.

Aus dem nicht in Reaktion getretenen Keton bildet sich ein Kondensationsprodukt¹⁾.

$C_8H_{15}O_2N=157$. Ber. C 61.15, H 9.55, N 8.91.
Gef. » 61.00, 61.44, » 9.68, 9.31, » 8.88, 8.78.

Die 1.4.4-Aminosäure ist in Wasser schwer löslich und in allen organischen Solvenzien mit Ausnahme von verdünnter Essig- und Ameisensäure unlöslich. Die Aminosäure ist fast geschmacklos. Mit Eisenchlorid gibt die wäßrige Lösung eine blutrote Färbung; Mercurinitrat wird besonders in der Wärme rasch reduziert. Kocht man die Säure mit frisch gefälltem Kupferoxyd, so wird eine tiefblaue Lösung erhalten, die nach dem Eindampfen ein blaues Kupfersalz liefert.

$(C_8H_{14}O_2N)_2Cu + H_2O=394$. Ber. Cu 16.24. Gef. Cu 16.36, 16.20.

Über 120° verliert das Kupfersalz sein letztes Krystallwasser.

0.2520 g Subst. verloren bei 120° 0.0113 g = 4.48%.

Ber. für 1 Mol. Wasser 4.53 »

Phenylureidosäure und Hydantoin. Äquimolekulare Mengen von Phenylisocyanat und Aminosäure in alkalischer Lösung wurden nach längerem Stehen filtriert, das Filtrat mit Salzsäure gefällt und der Niederschlag mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die aus Alkohol erhaltenen Krystalle schmolzen bei 190°. Ausbeute 80%.

¹⁾ Wallach, Ann. d. Chem. **346**, 250 [1906]; diese Berichte **40**, 76 [1907].

$C_{15}H_{20}O_3N_2 = 276$. Ber. C 65.22, H 7.25, N 10.14.
Gef. » 65.38, » 7.50, » 10.28.

Die Ureidosäure ist nicht leicht löslich in Alkohol, schwer in Wasser, Aceton und Essigäther, unlöslich in Äther, Ligroin und Benzol.

2.8 g dieser Substanz wurden in 150 ccm 25-prozentiger Salzsäure unter Erwärmen aufgelöst, beim Eindampfen der Lösung fielen Krystalle aus, die zur Reinigung in heißem Alkohol gelöst und mit Wasser gefällt wurden. Sie zeigten den scharfen Schmp. 184°.

$C_{15}H_{18}O_2N_2 = 258$. Ber. C 69.77, H 6.98, N 10.85.
Gef. » 69.63, » 7.05, » 10.72.

Das Hydantoin ist in Wasser und Äther unlöslich, löslich in Alkohol und Aceton.

Die 1.4.4-Oxysäure. Eine Lösung von 3.8 g Aminosäure in 20 ccm $\frac{1}{1}$ -Schwefelsäure wurde mit einer konzentrierten Lösung von 1 g Natriumnitrit versetzt. Unter lebhafter Stickstoffentwicklung schied sich eine zähe, weiße Masse aus, die mit Äther aufgenommen und nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers in einer Menge von 2.3 g erhalten wurde. Die wäßrige Lösung wurde mit Tierkohle gereinigt und ergab beim Eindampfen die Krystallisation der Oxysäure. Die Krystalle aus Wasser zeigten den Schmp. 115°.

$C_8H_{14}O_3 = 158$. Ber. C 60.76, H 8.86.
Gef. » 60.65, » 8.95.

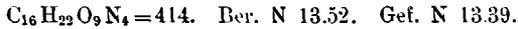
Die Oxysäure ist in Wasser, Alkohol, Äther, Aceton gut löslich, weniger leicht in Benzol und Ligroin. Die alkalische Auflösung der Oxysäure gibt mit Kupfersulfat und Chlorzink einen weißen, mit Kobaltnitrat einen rosaroten Niederschlag. Beim Eindampfen der wäßrigen Lösung der rohen Oxysäure setzte sich am Boden des Gefäßes ein Öl ab, das infolge seiner geringen Menge nicht näher bestimmt werden konnte. Da dieses Öl jedoch Bromwasser, sowie in Sodalösung Permanganat entfärbte, so ist es nicht ausgeschlossen, daß hier eine ungesättigte Säure vorliegt.

Der Äthylester. 19 g des salzsauren Salzes der 1.4.4-Aminosäure wurden in absolutem Alkohol suspendiert, der mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt wurde. Nach einstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade wurde der Alkohol im Vakuum verdampft und der Rückstand nochmals verestert. Der Ester wurde aus dem Hydrochlorid mit konzentrierter Natronlauge unter Eiskühlung freigemacht und in Äther aufgenommen. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Ester im Vakuum destilliert und siedete bei 11 mm 103—105°. Im Kolben verblieb eine kleine Menge einer schwer löslichen Substanz. Die Ausbeute betrug 12.45 g oder 70% der Theorie.

$C_{10}H_{19}O_2N = 185$. Ber. C 64.87, H 10.27, N 7.57.
Gef. » 64.80, 65.08, » 10.35, 10.37, » 7.71.

Der Aminoester ist ein Öl von basischem Geruch. Er ist in Wasser schwer löslich; seine Dichte ist $D_{20} = 0,928$. Die wäßrige Lösung reagiert auf Lackmus stark alkalisch; durch Kochen mit Wasser wird der Ester leicht zur Aminosäure verseift.

Ein schön krystallisiertes Pikrat entstand aus äquimolekularen Mengen Ester und Pikrinsäure durch Kochen mit der 5-fachen Menge Wasser. Das abgeschiedene Öl erstarrte zu einer krystallinischen Masse, die aus Alkohol in gelben Prismen erhalten wurde, welche den Schmp. 185° zeigten.

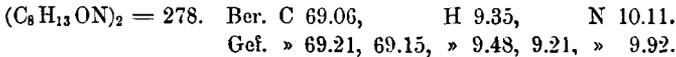


Das Pikrat ist in Alkohol leicht, in Wasser schwer löslich.

Mit Phenylsenföl reagiert der Ester sehr leicht, besonders in ätherischer Lösung. Das Reaktionsprodukt scheidet sich bald so gut wie quantitativ ab und krystallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmp. $205-206^{\circ}$.



Beim Kochen des Esters mit Natriumalkoholat, besser aber noch beim Erhitzen im Bombenrohr entsteht das Anhydrid der 1.4.4-Aminosäure. Als 3.2 g des Esters auf diese Weise 20 Stunden auf 200° erhitzt wurden, war die Flüssigkeit mit glänzenden Blättchen durchsetzt. Diese wurden mit Äther gewaschen und aus heißem Eisessig krystallisiert. Die Substanz schmilzt über 300° .



Die Molekulargewichtsbestimmung durch die Siedepunktserhöhung der eisessigsäuren Lösung, nach Beckmann bestimmt, hatte folgendes Ergebnis:

Substanz	a = 0.2952 g,
Gewicht des Eisessigs	L = 23.24 g,
Konstante des Eisessigs	K = 2350,
Temperaturerhöhung	S = 0.11,
Molekulargewicht	$X = \frac{K \times a}{L \times S} = 292.1$ (ber. 278).

Hierdurch war nachgewiesen, daß das Anhydrid bimolekular ist und ein Analogon der aliphatischen 2.5-Diketopiperazine. Es war in allen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Eisessig und Phenol unlöslich. Die Ausbeute an Anhydrid betrug bloß 1.1 g. Daneben war noch unveränderter Aminoester vorhanden, der mit Phenylsenföl nachgewiesen wurde und ein ätherlösliches, öliges Reaktionsprodukt, das nicht basisch reagierte und dessen Natur noch nicht aufgeklärt ist.

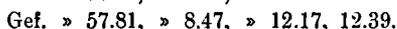
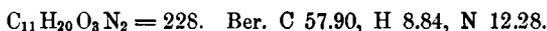
Zur Aufspaltung des Anhydrids wurden nach E. Fischer¹⁾ 0.5 g Lactam mit 15 ccm gesättigter Bromwasserstoffsäure in einer Röhre 40 Minuten auf 100° erhitzt. Hierbei löste sich das Anhydrid vollständig auf, die braun gefärbte Flüssigkeit wurde mit Wasser ver-

¹⁾ Diese Berichte 35, 1104 [1902].

dünnt und zur Trockne verdampft, die bromwasserstoffsäure Aminosäure mit Wasser aufgenommen, mit frisch gefälltem Silbercarbonat gekocht und aus der Lösung das Silber mit Schwefelwasserstoff gefällt. Hierauf wurde die wäßrige Lösung des Dipeptids mit frisch gefälltem Kupferoxyd gekocht und eingedampft. Es wurden dunkelrotviolette Krystalle eines Kupfersalzes erhalten, die durch ihre Farbe von dem blauen Kupfersalz der Aminosäure verschieden sind. Die Analyse ergab, daß das wasserfreie Kupfersalz des gesuchten Dipeptids vorlag.



Um auch die Verkettungsfähigkeit der cyclischen Aminosäuren zu prüfen, haben wir schließlich — ebenfalls nach E. Fischers Vorgang — ein gemischtes, alicyclisch aliphatisches Dipeptid hergestellt. Zu diesem Zwecke wurde aus dem optisch-aktiven Alanin aus Seide das Alanylchlorid¹⁾ bereitet und 2.5 g dieses Chlorids langsam zu einer Auflösung von 7.5 g 1.4.4-Aminoester in Chloroformlösung zugesetzt. Der Dipeptidester wurde, wie angegeben, isoliert und verseift und das Dipeptid in feinen Kryställchen aus ammoniakhaltigem Wasser in einer Menge von 1.56 g erhalten. Der Schmelzpunkt lag über 300°.



Die Substanz ist optisch-aktiv. 0.5 g, gelöst in 20 ccm 21-prozentiger Salzsäure (spez. Gewicht der Lösung 1.170), drehten im Dezimeterrohr 6.6° nach rechts. Daraus berechnet sich $[\alpha]_D^{20} = +22.33^\circ$.

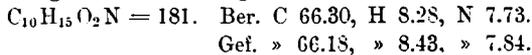
II. Über die 1.2.2-Methyl-cyclohexan-amino-carbonsäure.

Das als Ausgangsmaterial angewendete 1.2-Methylcyclohexanon hatte den von Wallach angegebenen Siedepunkt. Da wir hofften, nach den Streckerschen Angaben die Ausbeute an Aminosäure zu verbessern, wurde zunächst das Oxynitril hergestellt. Dies war jedoch auch in keiner besonderen Ausbeute zugänglich und wir haben daher diesen Weg nicht mehr weiter verfolgt.

22.4 g 1.2-Methylcyclohexanon wurden in 24 g Alkohol gelöst; dazu kamen 24 g konzentrierte Schwefelsäure und 28 ccm Wasser und zu dieser Lösung 18 g Cyankalium in 16 ccm Wasser während zwei Stunden tropfenweise hinzu, worauf das Gemisch 24 Stunden stehen blieb. Dann wurde das Kaliumsulfat abgesaugt und der Alkohol in Wasser verdampft. Das abgeschiedene Öl wurde mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung getrocknet. Das Öl wurde

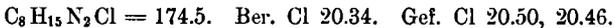
¹⁾ Diese Berichte 38, 2917 [1905].

nach dem Verdampfen des Äthers mit der 3-fachen Menge Essigsäureanhydrid gekocht. Das Destillat erstarrte zu Krystallen, die bei der Analyse die folgenden Werte ergaben:

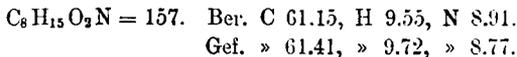


Das acetylierte Oxynitril ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

Das 1.2.2-Amino-nitril wurde nach mehreren Versuchen auf folgende Art hergestellt. In einer Druckflasche wurden 11.2 g 1.2-Methylcyclohexanon in 50 ccm Ligroin aufgelöst und über eine Mischung von 6.8 g Cyankalium, 5.5 g Ammoniumchlorid und einigen Tropfen Wasser aufgeschichtet und in 2 Stunden auf etwa 60° erwärmt. Nach 2-tägigem Stehen wurde das salzsaure Aminonitril aus der Ligroinlösung durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure gefällt, abfiltriert und mit einem Gemisch von absolutem Alkohol und Äther (1:10) aufgenommen. Nach dem Verdampfen der Lösung wurden schöne, glänzende Krystalle erhalten, die nach dem Trocknen den Zersetzungspunkt von 182° zeigten. Die Ausbeute an salzsaurem Aminonitril betrug 8.87 g oder 51 % der Theorie. Das Chlorhydrat ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, wenig in Aceton, unlöslich in Äther. Mit Kalilauge entsteht das ölige Aminonitril, welches sich auch im Vakuum nicht destillieren ließ.



Die 1.2.2-Aminosäure konnte aus dem Nitril selbst nach 48-stündigem Kochen mit konzentrierter Salzsäure nur in wenigen Prozenten erhalten werden. Bessere Resultate wurden auf folgendem Weg erzielt: 17.4 g salzsaures Aminonitril werden mit 50 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt und in einem Volhardschen Bombenrohr 10 Stunden auf 100° erhitzt. Es hatte sich ein Öl abgeschieden, das abgetrennt durch seine Bisulfitverbindung als 1.2-Methylcyclohexanon nachgewiesen wurde. Nach Verdampfen der Flüssigkeit wurde der Rückstand zur Trennung der salzsauren Aminosäure von den anorganischen Produkten wie früher mit Alkohol behandelt und nach dem Verdampfen der alkoholischen Lösung die Aminosäure mit konzentriertem Ammoniak frei gemacht. So wurden Krystalle erhalten, die über 300° schmolzen.



Der Geschmack der Aminosäure ist deutlich süß.

Die Naphthylureidosäure wurde, wie Neuberg und Manasse¹⁾ angeben, durch Schütteln von molekularen Mengen einer alkalischen Lösung der

¹⁾ Diese Berichte 38, 2359 [1905].

Aminosäure mit Naphthylisocyanat erhalten. Nach kurzem Stehen wurde filtriert, das Filtrat angesäuert und der krystallinische Niederschlag aus Weingeist umkrystallisiert. Die Nadeln schmolzen bei 180° unter Zersetzung. Die Substanz ist leicht in Alkohol, weniger leicht in Aceton, schwer in Wasser löslich und unlöslich in Äther.

$C_{19}H_{22}O_3N_2 = 326$. Ber. N 8.59. Gef. N 8.51, 8.42.

Der Äthylester der 1.2.2-Aminosäure bildete sich, wie erwähnt, erst, als die mit Chlorwasserstoffgas gesättigte alkoholische Lösung des Chlorhydrats der Aminosäure auf 100° erhitzt wurde. Zu diesem Zweck wurden 15.7 g Aminosäure in einem Volhardschen Rohr in 80 ccm absolutem Alkohol suspendiert und gasförmige Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet. Das geschlossene Rohr wurde dann 10 Stunden auf 100° erhitzt. Die Isolierung des Esters erfolgte wie vorher beschrieben. Der Ester, ein farbloses, basisch riechendes Öl destillierte unter 12 mm Druck bei einer Temperatur von 99—100°.

$C_{10}H_{19}O_2N = 185$. Ber. C 64.87, H 10.72, N 7.57.
Gef. » 64.65, » 10.49, » 7.76.

Der Ester wurde in einer Ausbeute von 50 % der Theorie erhalten. Er ist wenig in Wasser löslich, die Lösung reagiert auf Lackmus stark alkalisch. Der Ester wird durch Kochen mit Wasser nicht verseift, sondern erst nach Zugabe von Natronlauge.

Die Phenylthiocarbamidoverbindung des Esters wurde in quantitativer Ausbeute erhalten, als der Ester und Phenylsenfö in molekularen Mengen in ätherischer Lösung zusammengebracht wurden. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Alkohol umkrystallisiert und in Nadeln vom Schmp. 198—199° erhalten.

$C_{17}H_{24}O_2N_2S = 320$. Ber. S 10.0. Gef. S 10.12.

Die Substanz ist in Alkohol wenig löslich und in Äther unlöslich.

Das bimolekulare Anhydrid der 1.2.2-Aminosäure entstand so wie sein Isomeres durch Erhitzen des Aminoesters auf 200° im Bombenrohre während 24 Stunden. Nach dieser Zeit war der braun gefärbte Inhalt fast ganz zu feinen Nadeln erstarrt. Die Substanz wurde mit Äther gewaschen und aus siedendem Eisessig in Nadeln erhalten, welche über 300° schmolzen.

$(C_8H_{13}ON)_2 = 278$. Ber. C 69.06, H 9.35, N 10.11.
Gef. » 69.20, » 9.46, » 10.15.

Auch dieses cyclische 2.5-Diketopiperazin ist in allen organischen Solvenzien, mit Ausnahme von Eisessig und Phenol, unlöslich.