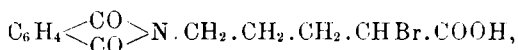


713. Emil Fischer und Géza Zemplén: Neue Synthese von Amino-oxysäuren und von Piperidon-Derivaten.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 13. Dezember 1909.)

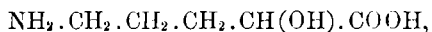
Wie der eine von uns vor 3 Jahren gezeigt hat¹⁾, tauscht die δ -Phthalimido- α -bromvaleriansäure,



das Halogen leicht gegen Amid aus, und verwandelt sich in Phthalyl- α, δ -diamino-valeriansäure. Dagegen blieben damals die Versuche, das Brom durch Hydroxyl zu ersetzen, ohne Resultat. Ähnlichen Schwierigkeiten sind wir neuerdings begegnet, als wir die δ -Benzoylamino- α -bromvaleriansäure oder ihr *m*-Nitrobenzoylderivat in die entsprechenden Oxyverbindungen verwandeln wollten. Beschrieben haben wir nur die Wirkung von Alkali auf die *m*-Nitrobenzoylverbindung²⁾. Dabei entsteht als Hauptprodukt *m*-Nitrobenzoylprolin, und die Isolierung der Oxyverbindung, die vielleicht in kleinerer Menge gebildet wird, mißlang.

Bei der Fortsetzung dieser Versuche haben wir nun in der Wirkung des Calciumcarbonats auf die kochende wäßrige Lösung ein brauchbares Verfahren für den Austausch des Broms gegen Hydroxyl gefunden. Es hat den besonderen Vorteil, daß das Calciumsalz der δ -*m*-Nitrobenzoylamino- α -oxyvaleriansäure aus der wäßrigen Lösung krystallisiert und deshalb leicht zu reinigen ist.

Die Nitrobenzoylverbindung läßt sich weiterhin sowohl durch Salzsäure wie durch Bariumhydroxyd hydrolysieren, und wir haben so ohne Schwierigkeit die in Wasser leicht lösliche, aber gut krystallisierende δ -Amino- α -oxy-valeriansäure,



gewonnen.

Zwei isomere Verbindungen, welche die Aminogruppe in der α -Stellung haben, sind bereits bekannt. Die erste wurde von E. Fischer und H. Leuchs³⁾ aus Aldol durch die Cyanhydrinreaktion dargestellt und ist die α -Amino- γ -oxyvaleriansäure. Die andere ist α -Amino- δ -oxyvaleriansäure und wurde von S. P. L. Sørensen⁴⁾ beschrieben.

¹⁾ E. Fischer, diese Berichte **34**, 454 [1901].

²⁾ E. Fischer u. G. Zemplén, diese Berichte **42**, 2989 [1909].

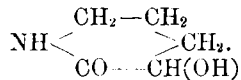
³⁾ Diese Berichte **35**, 3787 [1902].

⁴⁾ Compt. rend. des trav. du Lab. de Carlsberg-Kopenhagen **6**, 137 [1905].

Siehe auch Chem. Zentralbl. **1905**, II, 399.

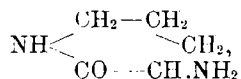
Letztere ist dadurch gekennzeichnet, daß sie beim Kochen mit starker Salzsäure teilweise in racemisches Prolin verwandelt wird. Dasselbe konnte man von der neuen Aminosäure, die ja Hydroxyl und Amid in der gleichen relativen Stellung, allerdings in umgekehrter Reihenfolge enthält, erwarten. Der Versuch hat uns aber vom Gegenteil überzeugt.

Da der Gedanke nahe liegt, die neue Aminosäure, die zum Ornithin und Arginin in so enger Beziehung steht, unter den Spaltprodukten der Proteine zu suchen, so haben wir ihr Verhalten bei der Veresterung studiert und sind dabei zu einem überraschenden Resultat gekommen. Die Veresterung mit Methylalkohol und Salzsäure findet allem Anschein nach leicht statt; als wir aber versuchten, den Ester in Freiheit zu setzen, erhielten wir an seiner Stelle eine gut krystallisierende Verbindung $C_5H_9O_2N$, die das Anhydrid der Aminosäure ist, und die wir als ein Oxyderivat des Piperidons betrachten.



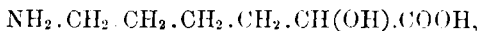
Nach der üblichen Nomenklatur ist sie als β -Oxy- α -piperidon zu bezeichnen. Dieselbe Verbindung wird durch Schmelzen der Amino-oxyssäure gewonnen. Wir haben uns ferner überzeugt, daß das Piperidon selbst aus der δ -Amino-valeriansäure über den Methylester unter den gleichen Bedingungen erhalten werden kann.

Diese neue leichte Bildung von Piperidonderivaten konnte auch auf das inaktive Ornithin übertragen und so ein β -Amino- α -piperidon,



gewonnen werden.

Ähnlich wie die δ -Amino- α -oxyvaleriansäure, läßt sich die ϵ -Amino- α -oxy-capronsäure,



aus der von J. v. Braun¹⁾ beschriebenen ϵ -Benzoylamino- α -bromcapronsäure darstellen. Sie ist gleichfalls eine in Wasser leicht lösliche, gut krystallisierende Substanz, unterscheidet sich aber von dem Valeriansäurederivat durch das abweichende Verhalten bei der Veresterung; denn wir erhielten dabei kein Lactam, welches dem von S. Gabriel und Th. A. Maas²⁾ beschriebenen Anhydrid der ϵ -Amino- n -capronsäure entsprechen würde.

¹⁾ Diese Berichte **42**, 839 [1909].

²⁾ Diese Berichte **32**, 1270 [1899].

Endlich hat Hr. A. Göddertz auf unsere Veranlassung die γ -Phthalimido- α -brom-buttersäure¹⁾ auf die gleiche Art in die Oxyverbindung übergeführt.

Das Calciumcarbonat läßt sich auch für die Umwandlung der gewöhnlichen α -Bromsäuren in die entsprechenden Oxyverbindungen benutzen. Wir haben uns davon überzeugt bei den α -Bromderivaten der Propion-, Isovalerian-, Isocapron- und der Hydrozimtsäure. In allen Fällen erhält man die Oxysäure, und die Ausbeute beträgt 70—90% der Theorie. Bei der α -Brompropionsäure erreicht man dasselbe noch besser mit Zinkoxyd, weil bekanntlich das Zinksalz der inaktiven Milchsäure so leicht krystallisiert.

Die Anwendung des Calciumcarbonats als milde Base zur Bindung von Halogen ist nicht neu. Wir erinnern an die Verwandlung von Dihalogenkörpern in Aldehyde oder Ketone durch Kochen mit Wasser und Calciumcarbonat, oder an die Bindung von freier werdendem Halogenwasserstoff, wo die Anwendung von Alkalien schädlich ist, z. B. bei der Bromierung von Acetal²⁾ oder der Chlorierung des Acetons³⁾.

In unserem Falle geht natürlich der Bildung der Oxysäure die Entstehung des Calciumsalzes voraus.

Über die Verwandlung von Halogensäuren in Oxysäuren durch Kochen mit Wasser oder durch wechselnde Mengen sehr verschiedener Basen liegen ältere Angaben in großer Zahl vor.

Besonders gründlich hat W. Lossen⁴⁾ die Reaktion für halogenierte aliphatische Säuren untersucht. Speziell das Calciumcarbonat scheint weder von ihm, noch von seinen Vorgängern benutzt worden zu sein, wohl aber in einzelnen Fällen Magnesium- und Zinkoxyd. Angesichts der guten Resultate, welche Lossen und seine Schüler bei richtiger Dosierung mit den Alkalien erzielten, ist es uns fraglich, ob das Calciumcarbonat in Bezug auf Ausbeute für die Bereitung der einfacheren Oxysäuren Vorteile bietet.

Sicherlich aber wird es dort gute Dienste tun, wo aus besonderen Gründen die Lösung während des Versuchs neutral bleiben muß. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß die Calciumsalze mancher Oxysäuren recht gut krystallisieren und deshalb für die Isolierung geeignet sind.

1) E. Fischer, diese Berichte **34**, 2000 [1901].

2) E. Fischer u. K. Landsteiner, diese Berichte **25**, 2551 [1892].

3) P. Fritsch, diese Berichte **26**, 597 [1893].

4) Ann. d. Chem. **300**, 1 und **342**, 112 [1905]. Dort ist auch die ältere Literatur angeführt.

δ -*m*-Nitrobenzoylamino- α -oxy-valeriansäure,
 $(\text{NO}_2)\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{COOH}$.

50 g δ -*m*-Nitrobenzoylamino- α -bromvaleriansäure¹⁾ (Rohprodukt nur einmal umkrystallisiert) werden in 5 l kochendem Wasser suspendiert und 50 g reines, gefälltes Calciumcarbonat zugefügt. Unter starkem Aufschäumen geht die Säure völlig in Lösung. Wird die Flüssigkeit noch 15 Minuten gekocht, dann filtriert und unter 15 mm auf etwa 500 ccm eingeeengt, so scheidet sich das Calciumsalz der δ -*m*-Nitrobenzoylamino- α -oxy-valeriansäure krystallinisch aus. Nach zweitägigem Stehen bei 0° betrug seine Menge 28 g oder 57% der Theorie, obschon die angewandte Nitrobenzoylamino- α -bromvaleriansäure nach einer Brombestimmung mindestens noch 12% Fremdkörper enthielt. Die Mutterlauge gab bei wochenlangem Stehen in der Kälte noch einige Gramm. Die anderen Produkte der Reaktion haben wir nicht untersucht. Wird das Salz zur Reinigung in 15 Teilen heißem Wasser gelöst, so trübt sich die Lösung beim Abkühlen und scheidet nach zweitägigem Stehen einen farblosen, krystallinischen Niederschlag aus, in welchem man aber unter dem Mikroskop keine charakteristischen Formen erkennen kann.

Die lufttrockne Calciumverbindung scheint 4 Moleküle Krystallwasser zu enthalten, denn 0.4401 g Sbst. verloren bei 60° unter 15 mm über Phosphor-pentoxyd 0.0478 g H₂O. — 0.9198 g Sbst. verloren 0.1003 g H₂O.

(C₁₂H₁₃O₆N₂)₂Ca + 4 H₂O (674.42). Ber. H₂O 10.68. Gef. H₂O 10.86, 10.90.

Das Salz verlor bei weiterem Erhitzen bis 110° nicht mehr an Gewicht und gab folgende Zahlen:

0.1849 g Sbst.: 0.3223 g CO₂, 0.0776 g H₂O. — 0.1385 g Sbst.: 11.0 ccm N über 33-prozentiger Kalilauge (16°, 755 mm). — 0.2406 g Sbst.: 0.0223 g CaO.

(C₁₂H₁₃O₆N₂)₂Ca (602.38). Ber. C 47.81, H 4.35, N 9.30, Ca 6.66.
 Gef. » 47.54, » 4.69, » 9.23, » 6.63.

Das trockne Salz ist hygroskopisch.

Das wasserhaltige schmilzt gegen 80° in seinem Krystallwasser, später wird es wieder fest und bleibt noch bei 200° ungeschmolzen. Es löst sich in ungefähr 15 Teilen heißem Wasser.

Um daraus die freie Säure zu gewinnen, haben wir 20 g Salz in 300 ccm Wasser heiß gelöst, mit 65 ccm *n*-Schwefelsäure versetzt und abgekühlt. Bald beginnt die Ausscheidung von Gips, welche man durch Zufügen von 400 ccm Alkohol vervollständigt. Wird das Filtrat unter 20 mm auf etwa 100 ccm eingeeengt, so fällt die Nitrobenzoylamino-oxyvaleriansäure ölig aus. Sie wird dreimal mit je 150 ccm Essigäther extrahiert und der Essigäther verdampft. Das zurückblei-

¹⁾ E. Fischer und G. Zemplén, diese Berichte **42**, 2989 [1909].

bende gelbliche Öl, dessen Menge 12 g oder 72 % der Theorie betrug, zeigte keine Neigung zur Krystallisation. Es wurde deshalb direkt mit Baryt oder Salzsäure hydrolysiert.

δ-Amino-α-oxy-valeriansäure,
 $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$.

1. *Bereitung durch Baryt.* 10 g der öligen *m*-Nitrobenzoylamino-α-oxy-valeriansäure wurden mit einer Lösung von 43 g krystallisiertem Barythydrat in 260 ccm Wasser 12 Stunden in einer Kupferblase im Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten haben wir das ausgeschiedene Nitrobenzoesäure Barium abgesaugt, das Filtrat mit 50 ccm 5-n. Schwefelsäure angesäuert, zentrifugiert, die Lösung auf 80 ccm eingeeengt und wiederholt ausgeäthert, um Reste von Nitrobenzoesäure zu entfernen. Schließlich wurde die überschüssige Schwefelsäure genau mit Barytwasser gefällt, das Filtrat unter 20 mm bis auf etwa 15 ccm eingedampft und die gelbliche Lösung bis zur bleibenden Trübung mit Alkohol (40 ccm) versetzt. Beim Abkühlen auf 0° begann bald die Ausscheidung von kleinen, flachen Prismen. Die erste Krystallisation war farblos und ganz rein, ihre Menge betrug 2.85 g. Die Mutterlauge gab beim Einengen und abermaligem Ausfällen mit Alkohol noch 0.36 g weniger reinen Präparates. Gesamtausbeute also 67 % der Theorie.

2. *Bereitung durch Salzsäure.* 10 g ölige *m*-Nitrobenzoylamino-oxyvaleriansäure werden in 300 ccm 5-n. Salzsäure gelöst und 5 Stunden am Rückflüßkühler gekocht. Nach dem Erkalten wird die ausgeschiedene Nitrobenzoesäure filtriert; die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt, ausgeäthert und dann zum Sirup eingedampft, um die Salzsäure zu entfernen. Dabei hinterbleibt das Chlorhydrat der Aminosäure als gelblicher Sirup. Es wird in Wasser gelöst, durch Silberoxyd entchlort, das Filtrat genau von Silber befreit, dann unter 20 mm konzentriert und mit Alkohol gefällt. Erhalten bei der ersten Fällung 2.75 g, die Mutterlauge gab noch 1.08 g etwas weniger reinen Materials. Ausbeute 81 % der Theorie, berechnet auf die ölige Nitrobenzoylverbindung.

Für die Analyse war die Aminosäure im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Sie verlor bei 100° und 15 mm nicht mehr an Gewicht.

0.1554 g Sbst.: 0.2563 g CO₂, 0.1151 g H₂O. — 0.1804 g Sbst.: 16.2 ccm N über 33-prozentiger Kalilauge (18°, 760 mm).

C₅H₁₁O₃N (133.10). Ber. C 45.08, H 8.33, N 10.53.

Gef. » 44.98, » 8.29, » 10.40.

Die Amino-oxy-säure schmilzt unter Gasentwicklung gegen 188—191° (korr.) zu einer gelbbraunen Flüssigkeit und geht dabei größtenteils in das Oxypiperidon über. Sie löst sich äußerst leicht in Wasser, sehr schwer in kaltem Methylalkohol und Alkohol. Bei allen Operationen nach der Spaltung der Nitrobenzoylverbindung spürt man deutlich einen an Pyrrolidin erinnernden Geruch. Es ist uns aber nicht gelungen, in den alkoholischen Mutterlauen Prolin nachzuweisen.

Die Amino-oxyssäure hat keinen ausgesprochenen Geschmack. Eine mäßig konzentrierte und mit verdünnter Schwefelsäure versetzte Lösung gibt mit Phosphorwolframsäure auch nach einigen Tagen noch keine Fällung. Aber bei längerem Stehen (etwa 10—14 Tage) beginnt die Ausscheidung von farblosen Prismen, wahrscheinlich weil die Säure langsam in Oxypiperidin übergeht.

Wir haben vergeblich versucht, ein Kupfersalz der δ -Amino- α -oxyvaleriansäure auf die gewöhnliche Art zu bereiten. Ihre wäßrige Lösung nimmt nämlich auch beim längeren Kochen mit gefällttem Kupferoxyd nur Spuren des Metalles auf, und aus dem ganz schwach blau gefärbten Filtrat konnten wir nur die unveränderte Aminosäure isolieren. Ähnlich verhält sich die ϵ -Amino- α -oxycapronsäure. Die Verbindungen unterscheiden sich dadurch nicht allein von den gewöhnlichen α -Aminosäuren, sondern auch von dem Serin, Iso-serin und der β -Aminopropionsäure, welche leicht tiefblaue Kupfersalze liefern ¹⁾.

¹⁾ Um ein Urteil darüber zu gewinnen, ob diese Verschiedenheit durch die Stellung der Aminogruppe bedingt ist, haben wir die in der Literatur enthaltenen Angaben und unsere eigenen Erfahrungen zum Vergleich herangezogen. Bekannt ist die Bildung blauer Kupfersalze beim Kochen der wäßrigen Lösung mit Kupferoxyd für die α -Amino- und die α -Amino-oxyssäuren, ferner für einzelne β -Aminosäuren, z. B. β -Aminopropionsäure und Isoserin. Ferner haben H. und E. Salkowski (diese Berichte **16**, 1193 [1883]) für eine durch Fäulnis erhaltene Aminovaleriansäure, die später als δ -Verbindung erkannt wurde (S. Gabriel und Aschan, diese Berichte **24**, 1364 [1891]) angegeben, daß sie kein Kupferhydroxyd löse und auch mit Kupferacetat weder eine Fällung, noch blaue Färbung gebe. Wir haben auch die γ -Aminobuttersäure und die ϵ -Aminocapronsäure in der gleichen Weise mit Kupferoxyd geprüft und keine Färbung bzw. Lösung des Kupferoxyds beobachtet. Wir halten es deshalb für sehr wahrscheinlich, daß die Bildung der blauen Kupfersalze unter den angegebenen Bedingungen allgemein auf die α - und β -Aminosäuren beschränkt ist, während sie bei γ -, δ - und ϵ -Aminosäuren fehlt. Es liegt nahe, diese Beobachtung in Zukunft als diagnostisches Mittel für die Stellung der Aminogruppe zu benutzen. Selbstverständlich wird man sie auch bei theoretischen Betrachtungen über die Struktur der blauen Kupfersalze berücksichtigen müssen. Durch die Anwesenheit einer Hydroxygruppe in α - oder β -Stellung wird diese Regel, wie das Beispiel von Serin, Isoserin, δ -Amino- α -oxyvaleriansäure und ϵ -Amino- α -oxycapronsäure beweisen, nicht gestört. Ob die Anhäufung vieler Hydroxyle einen weitergehenden Einfluß ausübt, ist noch zu prüfen. Ferner halten wir die Möglichkeit nicht ganz für ausgeschlossen, daß bei weiterer Entfernung der Aminogruppe vom Carboxyl wieder eine Änderung in ihrer Beziehung zu einander eintritt. Leider waren wir nicht in der Lage, solche Verbindungen prüfen zu können.

Im Gegensatz zu der von Sørensen untersuchten α -Amino- δ -oxyvaleriansäure wird unsere Aminosäure durch Kochen mit starker Salzsäure nicht in Prolin verwandelt, wie folgender Versuch zeigt:

1 g δ -Amino- α -oxyvaleriansäure wurde mit 50 ccm konzentrierter Salzsäure 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann die Lösung auf dem Wasserbade verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst, die Salzsäure quantitativ mit Silberoxyd entfernt, das Filtrat von neuem verdampft und der Rückstand mit Alkohol ausgekocht. Dabei blieb der allergrößte Teil zurück, und nach dem Umkrystallisieren aus Wasser und Alkohol betrug die Menge der unveränderten Aminooxysäure 0.65 g. In dem alkoholischen Auszug haben wir vergebens nach Prolin gesucht: es war weder durch das Kupfersalz, noch durch Phosphorwolframsäure nachweisbar, dagegen trat bei allen diesen Versuchen der eigentümliche, an Pyrrolidin erinnernde Geruch auf, der so leicht aus der δ -Amino- α -oxyvaleriansäure entsteht.

Die Verschiedenheit in dem Verhalten der beiden Aminoxyvaleriansäuren gegen Salzsäure ist vielleicht auf folgende Weise zu erklären: Der Bildung des Prolins geht wahrscheinlich in einem Falle die Entstehung einer α -Amino- δ -chlorvaleriansäure voraus, die nachträglich in Salzsäure und Prolin zerfällt. Der Austausch des Hydroxyls gegen Chlor dürfte nun in der α -Stellung durch die Anwesenheit des Carboxyls unter den betreffenden Versuchsbedingungen verhindert werden; denn träte er ein, so müßte nach unseren früheren Erfahrungen über die leichte Umwandlung der δ -Benzoylamino- α -bromvaleriansäure in Prolin durch heiße Salzsäure auch hier nachträglich Verwandlung in Prolin stattfinden.

β -Oxy- α -piperidon.

Es wird am bequemsten durch Schmelzen der δ -Amino- α -oxyvaleriansäure dargestellt. Erhitzt man 1 g derselben im Ölbad auf 190°, so schmilzt sie unter Blasenwerfen ziemlich rasch, und nach ungefähr 10 Minuten ist die Gasentwicklung beendet. Die gelbbraune Schmelze erstarrt beim Erkalten krystallinisch. Wird sie mit 25 cm Essigäther ausgekocht, so bleibt nur ein kleiner Rückstand, und das Filtrat scheidet beim Abkühlen auf 0° das reine Oxypiperidon in farblosen, mehrere Millimeter langen Prismen aus.

Die Ausbeute an ganz reiner Substanz betrug 0.65 g oder 75 % der Theorie. Für die Analyse war bei 80° und unter 15 mm Druck getrocknet.

0.1825 g Sbst.: 0.3483 g CO₂, 0.1298 g H₂O. — 0.1698 g Sbst.: 18.0 ccm N über 33-prozentiger Kalilauge (17°, 758 mm).

C₃H₉O₂N (115.08). Ber. C 52.14, H 7.88, N 12.18.

Gef. » 52.05, » 7.95, » 12.31.

Die Substanz schmilzt bei 141—142° (korr.), ohne sich zu färben. Sie ist in Wasser und Alkohol leicht, in Essigäther schwerer, in Äther und Chloroform recht schwer löslich. Die nicht zu verdünnte und mit Schwefelsäure angesäuerte, wäßrige Lösung gibt mit Phosphorwolframsäure sofort einen krystallinischen Niederschlag, der aus mikroskopischen, farblosen Prismen besteht. Da diese Fällung auch beim wochenlangen Stehen einer mit Phosphorwolframsäure versetzten Lösung von δ -Amino- α -oxyvaleriansäure eintritt, so vermuten wir, daß daran die ganz langsame Anhydrierung der Amino-oxyssäure Schuld trägt.

Der umgekehrte Vorgang scheint nicht so leicht stattzufinden, denn als 0.2 g Oxypiperidon mit 3 ccm Wasser 10 Stunden im Silberrohr auf 100° erhitzt war, hinterließ die Lösung beim Verdampfen einen krystallinischen Rückstand, der in absolutem Alkohol völlig löslich war, also sicherlich keine erhebliche Menge von Amino-oxyssäure enthielt und nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol auch den Schmelzpunkt des Oxypiperidons zeigte.

Von den Salzen des Oxypiperidons besitzt das Chloroplatinat die schönsten Eigenschaften. Es krystallisiert in mikroskopisch kleinen, rhombenähnlichen oder sechseckigen Täfelchen, die zuweilen auch wie kleine Prismen aussehen, wenn man eine alkoholische Lösung des Oxypiperidons mit wenig alkoholischer Salzsäure und überschüssiger alkoholischer Platinchloridlösung versetzt. Es schmilzt unter Zersetzung gegen 160°.

Bildung des Oxy-piperidons bei der Veresterung der δ -Amino- α -oxy-valeriansäure. — Suspendiert man 1 g Aminosäure in 10 ccm trockenem Methylalkohol und leitet ohne Kühlung trocknes Salzsäuregas ein, so findet bald Lösung und gleichzeitig Veresterung statt. Um dieses zu vervollständigen, haben wir nach einstündigem Stehen die Flüssigkeit unter geringem Druck verdampft und den Rückstand nochmals mit 10 ccm Methylalkohol usw. behandelt. Beim Verdampfen unter vermindertem Druck hinterbleibt ein schwach gefärbter Sirup, der bisher nicht krystallisiert erhalten wurde.

Bei dem Versuch, aus dem Sirup unter guter Kühlung durch Alkali und Kaliumcarbonat den Ester abzuscheiden, erhielten wir kein in Äther lösliches Produkt; als wir aber Essigäther zur Extraktion benutzten, konnten wir ziemlich viel Oxypiperidon gewinnen.

Leichter und in besserer Ausbeute erhält man dieses, wenn der salzsaure Sirup in Wasser gelöst, die Salzsäure mit Silberoxyd entfernt und nach genauer Ausfällung des Silbers die Flüssigkeit unter vermindertem Druck verdampft wird. Der Rückstand erstarrt dann krystallinisch, und es genügt einmaliges Umkrystallisieren aus heißem Essigäther, um reines Oxypiperidon zu gewinnen. Die Ausbeute betrug hier 0.54 g oder 62% der Theorie.

0.1614 g Subst.: 0.3091 g CO₂, 0.1142 g H₂O.

C₃H₉O₂N (115.08). Ber. C 52.14, H 7.88.

Gef. » 52.23, » 7.92.

Verwandlung der δ -Amino-valeriansäure in Piperidon durch Veresterung.

0.5 g reine δ -Aminovaleriansäure wurden in 10 ccm Methylalkohol suspendiert und ohne Abkühlung trockne Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet. Hierbei ging die Aminosäure leicht in Lösung. Als nach zweistündigem Stehen unter vermindertem Druck verdampft wurde, hinterblieb ein krystallinischer Rückstand. Der Sicherheit halber wurde die Veresterung nochmals wiederholt, dann der krystallinische Rückstand in wäßriger Lösung mit Silberoxyd entchlort und nach Entfernung des Silbers die Flüssigkeit wiederum verdampft. Der zurückbleibende Sirup erstarrte nach mehrstündigem Stehen im Exsiccator krystallinisch. Ausbeute 0.3 g. Er war in Äther zum allergrößten Teil löslich, und beim Verdampfen des Äthers blieb wieder eine krystallinische Masse zurück, welche die Eigenschaften des Piperidons besaß. Sie war leicht löslich in Alkohol und Äther und konnte durch mehrstündiges Erhitzen mit 20-prozentiger Salzsäure auf 100° in δ -Aminovaleriansäure zurückverwandelt werden.

Verwandlung des *dl*-Ornithins in β -Amino- α -piperidon.

Das *dl*-Ornithin wird am bequemsten nach dem von uns kürzlich beschriebenen Verfahren¹⁾ aus seiner Monobenzoylverbindung dargestellt, und da man für die Veresterung das Hydrochlorid direkt benutzen kann, so empfehlen wir folgenden Weg:

5 g Monobenzoylornithin werden mit 50 ccm konzentrierter Salzsäure 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht, nach dem Erkalten die Benzoesäure abfiltriert, der Rest ausgeäthert und die salzsaure Lösung zum Sirup eingedampft. Der Rückstand wird mit 30 ccm Methylalkohol übergossen und trockne Salzsäure ohne Abkühlung bis zur Sättigung eingeleitet. Nachdem die klare Lösung etwa eine Stunde gestanden hat, wird sie unter stark vermindertem Druck verdampft

¹⁾ Diese Berichte **42**, 1022 [1909].

Zur Bereitung des ersteren haben wir 1 g Base in 10 ccm Alkohol gelöst und mit einem kleinen Überschuß von alkoholischer Salzsäure versetzt. Sehr bald erfolgt die Abscheidung von kleinen, farblosen Prismen. Kühlt man in einer Kältemischung, so ist die Abscheidung fast vollständig. Für die Analyse haben wir aus heißem Alkohol umkrystallisiert (erhalten 1 g) und im Vakuumexsiccator getrocknet. Das Salz verlor bei 110° unter 15 mm nicht mehr an Gewicht.

und die ganze Operation nach Zusatz von 30 ccm Methylalkohol wiederholt, um die Veresterung bzw. Anhydrierung ganz zu Ende zu führen. Der schließlich beim Verdampfen zurückbleibende Sirup wird in kaltem Wasser gelöst, mit Silberoxyd entchlort, das Filtrat vom gelösten Silber genau mit Salzsäure befreit und dann unter stark vermindertem Druck verdampft. Kocht man den zurückbleibenden farblosen Sirup zweimal mit je 30 ccm Essigäther aus, so geht der allergrößte Teil in Lösung, und beim Verdampfen des Essigäthers hinterbleibt das β -Amino- α -piperidon als Sirup, der beim Aufbewahren im Exsiccator nach einiger Zeit krystallinisch erstarrt. Es ist äußerst leicht löslich in Wasser, löst sich auch leicht in Alkohol, schon viel schwerer in Essigäther und recht schwer in Äther. Die Ausbeute auf 5 g Monobenzoylornithin betrug 1.8 g oder 74% der Theorie.

Für die Feststellung der Formel dienen das Hydrochlorid und Chloroplatinat.

Zur Bereitung des ersteren haben wir 1 g Base in 10 ccm Alkohol gelöst und mit einem kleinen Überschuß von alkoholischer Salzsäure versetzt. Sehr bald erfolgt die Abscheidung von kleinen, farblosen Prismen. Kühlt man in einer Kältemischung, so ist die Abscheidung fast vollständig. Für die Analyse haben wir aus heißem Alkohol umkrystallisiert (erhalten 1 g) und im Vakuumexsiccator getrocknet. Das Salz verlor bei 110° unter 15 mm nicht mehr an Gewicht.

0.1370 g Sbst.: 0.1991 g CO₂, 0.0905 g H₂O. — 0.1423 g Sbst.: 22.2 ccm N über 33-prozentiger Kalilauge (15°, 762 mm). — 0.1538 g Sbst.: 0.1447 g AgCl.

C₅H₁₀N₂O, HCl (150.56). Ber. C 39.85, H 7.37, N 18.61, Cl 23.55.
Gef. » 39.64, » 7.39, » 18.35, » 23.27.

Das Salz hat keinen scharfen Schmelzpunkt. Es beginnt im Capillarrohr gegen 220° zu sintern und schmilzt vollständig bis 250° unter starker Braunfärbung und Zersetzung.

Das Chloroplatinat fällt aus der salzsauren alkoholischen Lösung der Base durch alkoholisches Platinchlorid rasch krystallinisch aus.

Zur Reinigung wurde es in der 3-fachen Menge warmem Wasser gelöst und die Lösung mit Alkohol bis zur Trübung versetzt. Das Salz krystallisiert dann in mikroskopischen, langen, seidenglänzenden, blaß orangegelben Nadeln, die sich beim raschen Erhitzen im Capillarrohr zwischen 200° und 205° zersetzen. Im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet, nehmen sie bei 100° unter 15 mm nicht an Gewicht ab. Sie enthalten aber nach der Analyse noch 1 Mol. Wasser.

0.2440 g Sbst.: 0.0724 g Pt. — 0.1262 g Sbst.: 0.1644 g AgCl.

(C₅H₁₀N₂O)₂H₂PtCl₆ + H₂O (655.98). Ber. Pt 29.73, Cl 32.51.
Gef. » 29.67, » 32.21.

Dieses Wasser entweicht beim Trocknen im Xylolbad.

0.3226 g Sbst. verloren unter 15 mm beim 5-stündigen Erhitzen im Xylolbad (137°) 0.0085 g H₂O.

(C₅H₁₀N₂O)₂H₂PtCl₆ + H₂O (655.98). Ber. H₂O 275. Gef. H₂O 2.63.

Das trockne Salz gab folgende Zahlen:

0.2521 g Sbst.: 0.1759 g CO₂, 0.0858 g H₂O. -- 0.1984 g Sbst.: 0.0605 g Pt.

(C₅H₁₀N₂O)₂H₂PtCl₆ (637.96). Ber. C 18.81, H 3.47, Pt 30.57.

Gef. » 19.03, » 3.81, » 30.50.

Das Pikrat scheidet sich als gelbes, krystallinisches Pulver, welches unter dem Mikroskop keine charakteristische Form zeigt, langsam ab, wenn eine Lösung des Chlorhydrats mit einer kalten, wäßrigen Lösung von Natriumpikrat versetzt wird. Es schmilzt bei 160—162° (korr.) zu einer gelbroten Flüssigkeit.

Phosphorwolframsäure erzeugt in der mäßig konzentrierten, kalten, sauren Lösung des Aminopiperidons einen starken krystallinischen Niederschlag. Ferrer gibt die mit Alkali versetzte Lösung des Aminopiperidons oder seiner Salze mit Neßlers Reagens eine starke, fast farblose Fällung.

Dagegen wird die Lösung des salzsauren Aminopiperidons weder durch Ferrocyankalium, noch durch Kaliumwismutjodid gefällt.

Stark giftige Eigenschaften scheint die Base nicht zu haben, denn eine mittelgroße Maus, der 8 Milligramm des Hydrochlorids subcutan eingespritzt waren, zeigte im Laufe von 3 Tagen keine Änderung des Wohl befindens.

Rückverwandlung des Amino-piperidons in Ornithin. Sie erfolgt bei mehrstündigem Erhitzen der Base mit der 10-fachen Menge 20-prozentiger Salzsäure auf 100°. Das Ornithin läßt sich durch Verdampfen der salzsauren Lösung und nachträgliche Zerlegung des Hydrochlorids durch Silberoxyd leicht isolieren.

Es unterscheidet sich von dem Aminopiperidon durch die geringe Löslichkeit in absolutem Alkohol und wurde zur Identifizierung von uns noch in die Dibenzoylverbindung verwandelt, deren Schmelzpunkt wir bei 185—186° fanden. Die Probe ist so sicher, daß sie noch mit 0.1 g bequem durchgeführt werden kann.

ϵ -Benzoylamino- α -oxy-capronsäure,

C₆H₅.CO.NH.CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH(OH).COOH.

Da die ϵ -Benzoylamino- α -bromcapronsäure, die nach dem Verfahren von J. v. Braun ziemlich leicht zu bereiten ist¹⁾, sich auch in heißem Wasser sehr schwer löst, so ist es zweckmäßig, hier Alkohol anzuwenden. Wir haben deshalb 60 g der Säure (Rohprodukt, nur einmal umgelöst) in 750 ccm heißem 80-prozentigem Alkohol gelöst, dann 20 g gefälltes Calciumcarbonat zugefügt, wobei sofort starke Kohlensäure-

¹⁾ Diese Berichte **42**, 839 [1909].

entwicklung eintritt, und diese trübe Lösung in 7 l kochendes Wasser gegossen. Nachdem noch weitere 30 g Calciumcarbonat zugefügt waren, haben wir etwa 15 Minuten in starkem Kochen gehalten, dann filtriert und die Flüssigkeit unter stark vermindertem Druck auf etwa 500 ccm eingedampft. Dabei fiel das Calciumsalz der Benzoylamino-oxy-capronsäure als farbloses, krystallinisches, körniges Pulver aus. Ausbeute 35 g. Es ist bisher nicht analysiert worden. Durch einen besonderen Versuch mit ganz reiner Substanz haben wir uns überzeugt, daß die Abspaltung des Broms unter diesen Bedingungen nahezu vollständig (93%) ist, und daß die Reaktion sehr glatt verläuft, denn die Ausbeute an Calciumsalz betrug hier 90% der Theorie. Für die Umwandlung in die freie Säure wurden 32 g Calciumsalz mit 26 ccm 5-n. Salzsäure, die durch Wasser auf 60 ccm verdünnt waren, übergossen. — Dabei schied sich ein Öl ab, das beim Reiben bald krystallinisch erstarrte. Die Masse wurde nach dem Abkühlen auf 0° abfiltriert (24 g). Die Mutterlauge gab beim längeren Stehen eine zweite Krystallisation (4 g). Die Substanz wurde aus der doppelten Menge kochendem Wasser ungelöst. Beim Erkalten fiel zuerst wieder ein Öl aus, das bald zu kurzen flachen Prismen erstarrte. — Die Ausbeute an reinem Material betrug 19 g. — Durch Verarbeiten der Mutterlauen lassen sich noch mehrere Gramm gewinnen.

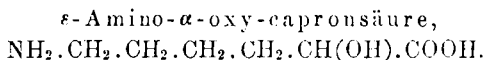
Für die Analyse war bei 78° unter 15 mm getrocknet.

0.1743 g Sbst.: 0.3970 g CO₂, 0.1060 g H₂O. — 0.1822 g Sbst.: 9.0 ccm N über 33-prozentiger Kalilauge (18°, 753 mm).

C₁₃H₁₇O₄N (251.14). Ber. C 62.11, H 6.82, N 5.57.

Gef. » 62.12, » 6.80, » 5.67.

Die Säure schmilzt bei 107° (korr. 108°) zu einer farblosen Flüssigkeit. Sie löst sich sehr leicht in Alkohol und Aceton und schwer in Äther. Aus warmem Essigester erhält man sie in hübschen Krystallen.



Zur Abspaltung der Benzoylgruppe löst man die vorgehende Verbindung in der 10-fachen Menge heißer 5-n. Salzsäure und kocht 5 Stunden am Rückflußkühler. Nach dem Erkalten wird die ausgeschiedene Benzoesäure abfiltriert, der Rest der Benzoesäure ausgeäthert und die salzsaure Flüssigkeit unter vermindertem Druck zum Sirup eingedampft. Man löst dann wieder in Wasser, entfernt die Salzsäure vor-ichtig durch Silberoxyd und im Filtrat das gelöste Silber durch genaue Fällung mit Salzsäure. Das Filtrat wird wieder unter vermindertem Druck stark eingedampft und mit Alkohol versetzt. Die Aminooxysäure scheidet sich bald in mikroskopischen, farblosen

Plättchen aus, die nach dem Waschen mit Alkohol gleich analysenrein sind. Die Ausbeute beträgt 40–45% der angewandten Benzoylverbindung.

Für die Analyse war bei 78° und 15 mm getrocknet.

0.1611 g Sbst.: 0.2877 g CO₂, 0.1273 g H₂O. — 0.1511 g Sbst.: 12.5 ccm N über 33-prozentiger Kalilauge (16°, 765 mm).

C₆H₁₃O₃N (147.11). Ber. C 48.94, H 8.91, N 9.52.

Gef. » 48.70, » 8.84, » 9.73.

Die Amino-oxy-capronsäure schmilzt nicht ganz konstant beim raschen Erhitzen zwischen 220° und 225° (korr. 225–230°) unter Zersetzung und starker Braunfärbung. Wir haben aus der Schmelze kein krystallinisches Produkt isolieren können und halten es für sehr unwahrscheinlich, daß hier ein einfaches inneres Anhydrid entsteht. Sie löst sich in Wasser sehr leicht, und diese Lösung reagiert auf Lackmus ganz schwach sauer. Sie ist in Alkohol und Methylalkohol äußerst schwer löslich und hat nur einen ganz schwachen, faden Geschmack. Gegen Kupferoxyd verhält sie sich ähnlich der δ -Amino- α -oxyvaleriansäure.

Suspendiert man die Aminooxysäure in der 10-fachen Menge Methylalkohol und leitet trocknes Salzsäuregas ein, so löst sie sich rasch auf und verwandelt sich wahrscheinlich in ihren salzsauren Methyl-ester. Beim Verdampfen unter stark vermindertem Druck hinterbleibt ein Sirup. Löst man ihn in Wasser, entfernt die Salzsäure quantitativ durch Silberoxyd und verdampft das Filtrat unter vermindertem Druck, so erhält man große Mengen unveränderter Aminooxysäure, während es uns nicht gelang, ein dem Oxypiperidon entsprechendes Produkt zu isolieren.

Die ϵ -Amino- α -oxycapronsäure ist sicherlich verschieden von der isomeren Verbindung, welche durch Reduktion der Glucosaminsäure durch Jodwasserstoff entsteht und die Aminogruppe in α -Stellung enthält¹⁾.

Ferner hat L. Szydłowski²⁾ aus aktivem Lysin durch salpetrige Säure in sehr geringer Menge (0.35 g aus 10 g salzsaurem Lysin) eine krystallinische Aminooxycapronsäure vom Schmp. 200–201° erhalten. Bei seinen dürftigen Angaben über das Produkt, das weder optisch, noch in seinem Verhalten gegen Kupferoxyd geprüft zu sein scheint, können wir nicht sagen, in welcher Beziehung es zu unserer Amino-oxycapronsäure steht.

Wir möchten aber betonen, daß man in Zukunft die Stellung der Aminogruppe bei derartigen Körpern durch die sehr einfache Probe mit Kupferoxyd feststellen kann.

¹⁾ E. Fischer und F. Tiemann, diese Berichte **27**, 138 [1894].

²⁾ Monatsh. f. Chem. **27**, 821 [1906].

Bildung von α -Milchsäure aus α -Brompropionsäure.

a) Durch Calciumcarbonat. Kocht man eine Lösung von 5 g inaktiver α -Brompropionsäure in 50 ccm Wasser mit 6 g Calciumcarbonat, so ist nach 10 Minuten die Abspaltung des Broms fast vollendet (98%). Verdampft man dann auf etwa 20 ccm und fügt eine Lösung von Zinkchlorid hinzu, so scheidet sich sehr rasch das inaktive Zinklactat ab. Die Ausbeute beträgt 70–75 % der Theorie. Das Salz wurde durch eine vollständige Analyse inklusive Krystallwasserbestimmung identifiziert.

b) Durch Zinkoxyd. 5 g α -Brompropionsäure in 75 ccm Wasser wurden mit 5 g Zinkoxyd 15 Minuten gekocht, dann das Filtrat auf etwa 25 ccm eingedampft und gut abgekühlt. Die Ausbeute an Zinksalz betrug 80–85 % der Theorie.

α -Oxy-isovaleriansäure.

2 g α -Bromisovaleriansäure wurden mit 100 ccm Wasser und 2 g Calciumcarbonat 10 Minuten gekocht. Aus der filtrierten und stark konzentrierten Lösung ließ sich das Calciumsalz durch vorsichtigen Zusatz von Alkohol krystallinisch abscheiden. Seine Menge betrug 0.85 g, und aus der Mutterlauge konnten durch Fällen mit Zinkchlorid 0.35 g schwer lösliches Zinksalz isoliert werden. Die Gesamtausbeute betrug also mehr als 70 % der Theorie.

Die Analyse des umkrystallisierten Calciumsalzes gab Werte, die recht gut auf die Formel des α -oxyisovaleriansauren Calciums, $(C_5H_9O_3)_2Ca + 1\frac{1}{2}H_2O$, stimmten.

α -Oxy-isocapronsäure.

Wegen der geringen Löslichkeit der Bromisocapronsäure und des oxyisocapronsäuren Calciums ist hier eine große Wassermenge notwendig. Dementsprechend wurden 5 g Bromverbindung mit 500 ccm Wasser und 5 g Calciumcarbonat 15 Minuten gekocht, bis die Abspaltung des Broms fast vollendet war. Die heiß filtrierte Flüssigkeit wurde unter vermindertem Druck konzentriert, wobei das ziemlich schwer lösliche Calciumsalz der α -Oxyisocapronsäure in flachen, schief abgeschnittenen Prismen ausfiel. Die Ausbeute betrug über 90 % der Theorie. Auch dieses Salz ist durch die vollständige Analyse identifiziert worden.

Bildung der α -Oxy- β -phenyl-propionsäure aus α -Brom- β -phenyl-propionsäure.

Für die Versuche verwandten wir die rohe α -Brom- β -phenyl-propionsäure, die aus 8 g Benzylbrommalonsäure durch Erhitzen auf 125–130° dargestellt war¹⁾. Sie wurde nur mit Wasser gewaschen, ausgeäthert und der beim Verdampfen des Äthers hinterbleibende ölige Rückstand mit 500 ccm Wasser und 6 g Calciumcarbonat 20 Minuten gekocht. Als dann die filtrierte Lösung unter vermindertem Druck

¹⁾ E. Fischer, diese Berichte **37**, 3062 [1904].

eingedampft wurde, schied sich das Calciumsalz der Oxyssäure in farblosen Nadeln ab. Die erste Krystallisation von analysenreinem Salz betrug 4.23 g oder 68 % der Theorie, berechnet auf die angewandte Benzylbrommalonsäure. Die Mutterlauge gab noch 0.6 etwas weniger reinen Salzes. Das bisher unbekannte, in kaltem Wasser recht schwer lösliche Calciumsalz hat in lufttrocknem Zustand die Formel $C_{18}H_{18}O_6Ca + 3H_2O$.

1.5406 g Sbst. verloren im Nylolbad (137°) unter 15 mm 0.1920 g H_2O . — 0.3630 g Sbst. verloren 0.0452 g H_2O .

$C_{18}H_{18}O_6Ca + 3H_2O$ (424.32). Ber. H_2O 12.74. Gef. H_2O 12.46, 12.45.

Das trockne Salz gab folgende Zahlen:

0.2203 g Sbst.: 0.4699 g CO_2 , 0.0986 H_2O . — 0.3978 g Sbst.: 0.0609 g CaO .

$C_{18}H_{18}O_6Ca$ (370.27). Ber. C 58.34, H 4.90, Ca 10.84.

Gef. » 58.17, » 5.01, » 10.94.

Zur Bereitung der freien Säure haben wir das Salz in einem mäßigen Überschuß von verdünnter Salzsäure gelöst, mit Äther extrahiert und den beim Verdampfen bleibenden Rückstand, der nach einiger Zeit krystallinisch erstarrte, aus wenig warmem Wasser umkrystallisiert. Die so erhaltenen, kleinen, farblosen Prismen schmolzen ebenso wie die β -Phenyl- α -oxypropionsäure bei 97—98° und wurden für die Analyse unter 15 mm bei 60° getrocknet.

0.1612 g Sbst.: 0.3838 g CO_2 , 0.0880 g H_2O .

$C_9H_{10}O_3$ (166.08). Ber. C 65.03, H 6.07.

Gef. » 64.93, » 6.11.

Da die Benzylbrommalonsäure käuflich ist, so scheint uns das vorstehende Verfahren zurzeit für die Darstellung der β -Phenyl- α -oxypropionsäure am bequemsten zu sein.

Nachschrift: Inzwischen haben wir aus den hydrolytischen Spaltprodukten der Gelatine durch den gewöhnlichen Veresterungsprozeß eine Substanz gewonnen, die in der Löslichkeit und dem Verhalten gegen Kupferoxyd dem oben beschriebenen β -Oxy- α -piperidon gleicht. Sie ist allerdings optisch aktiv. Da sie bisher nicht krystallisierte, so konnten wir ihre Zusammensetzung noch nicht feststellen. Wir werden diese Beobachtung selbstverständlich verfolgen.