

trollproben mit Naphthalin in Äther-, Chloroform-, Aceton- und Alkohollösung immer unterhalb 2% des berechneten Molekulargewichts.

M (berechnet auf $C_{10}H_7NO_2$) = 172.6.

	Konzentration	Mol.-Gew.	Konzentration	Mol.-Gew.	Konzentration	Mol.-Gew.	
	%		%		%		
I in {	Aceton	5.6	76.4	4.0	175.9	3.1	174.7
	Alkohol	3.8	77.7	3.1	180.1	2.5	176.3
II in {	Aceton	3.1	175.6	2.5	174.6	1.9	174.0
	Alkohol	3.3	175.6	2.4	179.3	1.9	176.2
III in {	Aceton	3.6	201.6	2.8	183.8	2.4	177.3
	Alkohol	4.3	209.7	3.3	200.3	2.5	181.2

Während für I und II das Molekulargewicht bei verschiedenen Verdünnungen innerhalb der Versuchsfehler konstant bleibt, nimmt es für III regelmäßig mit der Verdünnung ab. Bei Wiederholung dieser Messungen erhielt ich übereinstimmende Resultate.

Chem. Laborat. der Höheren Bürgerschule in s'Hertogenbosch, N.-Brabant, April 1911.

181. Emil Fischer und Reginald Boehner: Verwandlung der Glutaminsäure bzw. Pyrrolidon-carbonsäure in Prolin.

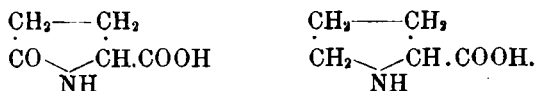
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 8. Mai 1911.)

Die natürlichen Proteine sind bekanntlich qualitativ sehr ähnlich zusammengesetzt, enthalten dagegen die Aminosäuren quantitativ in sehr verschiedenem Verhältnis. Da nun in der Lebewelt die Proteine, wie es scheint, leicht in einander umgewandelt werden, so muß man auch mit der Möglichkeit rechnen, daß ihre Bestandteile die Aminosäuren selbst teilweise einer solchen Umwandlung in einander fähig sind. Aus diesen Gründen erscheint es nicht überflüssig, auf rein chemischem Wege solche Verwandlungen auszuführen. Man hat dabei noch den anderen Vorteil, daß aus solchen Umwandlungen Schlüsse auf die Ähnlichkeit oder Unähnlichkeit der Konfiguration gezogen werden können. So ist es z. B. gelungen, für das natürliche *d*-Alanin, das *l*-Serin und das *l*-Cystin die Gleichartigkeit der Konfiguration festzustellen¹⁾.

¹⁾ E. Fischer und K. Raske, B. 40, 3717 [1907]; 41, 893 [1908].

Wir haben uns deshalb bemüht, die weit verbreitete Glutaminsäure in das ebenfalls so häufig vorkommende Prolin überzuführen. Bekanntlich läßt sich aus der Glutaminsäure das Anhydrid, die Pyrrolidon-carbonsäure, leicht gewinnen, und ihre nahen Beziehungen zum Prolin ergeben sich aus den Strukturformeln



Man konnte deshalb erwarten, daß die erste Säure durch Reduktion in die zweite verwandelt werden könne. Wir sind jedoch erst zum Ziele gelangt, als wir an Stelle der Pyrrolidon-carbonsäure ihren Ester mit Natrium und Alkohol reduzierten. Der bisher unbekannte Ester läßt sich leicht aus dem Glutaminsäureester oder seinem Hydrochlorid durch Erhitzen gewinnen. Die Bildung des Prolins aus dem Ester entspricht der schon bekannten Verwandlung des Pyrrolidons in Pyrrolidin, die Schlinck mit Natrium und Amylalkohol durchführte, nachdem Ladenburg vorher schon die gleiche Reduktion des Succinimids kennen gelehrt hatte¹⁾. In allen drei Fällen ist der Verlauf der Reaktion durchaus nicht glatt und deshalb die Ausbeute wenig befriedigend; auch war das bisher von uns isolierte Prolin racemisch.

Pyrrolidon-carbonsäure-äthylester.

30 g reine *d*-Glutaminsäure (aus Gliadin) oder die entsprechende Menge Hydrochlorid wurden zur Veresterung mit 225 ccm absolutem Alkohol übergossen und trockner Chlorwasserstoff bis zur völligen Lösung eingeleitet. Nach weiterem Zusatz von 450 ccm Alkohol wurde am Rückflußkühler 3 Stunden gekocht und dann der Alkohol unter stark vermindertem Druck verdampft. Der anfangs sirupöse Rückstand erstarrte meist nach einiger Zeit teilweise krystallinisch. Er wurde ohne weitere Reinigung in einem Ölbad 15 Minuten auf 160—170° erhitzt und gleichzeitig die entstehenden Dämpfe von Salzsäure, Alkohol usw. durch Evakuieren des Gefäßes weggeschafft. Als schließlich unter 12 mm Druck die Temperatur des Ölbad auf 200—210° gesteigert wurde, ging gegen 176° eine dicke gelbliche Flüssigkeit über (15 g). Als sie unter demselben Druck nochmals destilliert war, erstarrte sie bei längerem Stehen krystallinisch. Viel rascher erfolgte das Festwerden bei späteren Operationen durch Impfung. Zur Reinigung wurde das Präparat in trockenem Äther gelöst und durch Ligroin gefällt, wobei es in Nadeln oder ganz dünnen, weißen

¹⁾ Ladenburg, B. 20, 2215 [1887]; Schlinck, B. 32, 952 [1899].

Prismen krystallisiert. Aus der Mutterlauge ließ sich der Rest der Substanz durch Verdampfen des Äthers unter vermindertem Druck fast vollständig wiedergewinnen. Nach dem Trocknen im Vakuum-exsiccator über Paraffin betrug die Ausbeute 13.1 g oder 41 % der Theorie.

0.1696 g Sbst.: 0.3326 g CO₂, 0.1101 g H₂O. — 0.1897 g Sbst. gaben 14.6 ccm Stickgas über 33-prozentiger Kalilauge bei 21° und 760 mm Druck.

C₇H₁₁O₃N (157.1). Ber. C 53.47, H 7.06, N 8.92.

Gef. » 53.48, » 7.26, » 8.81.

Bei einer zweiten Darstellung gaben 92 g Glutaminsäure 49 g Roh-Ester und 40 g fast reines Produkt. Aus dem bei der Destillation bleibenden Rückstand konnten durch Auskochen mit Wasser, Entfärben mit Tierkohle und Krystallisation der eingedampften Lösung 13 g freie Pyrrolidon-carbonsäure gewonnen werden.

Der noch zweimal aus warmem trockenem Äther umkrystallisierte Pyrrolidon-carbonsäureester erweichte im Capillarrohr gegen 49° und schmolz vollständig gegen 54°. Er ist sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton und Benzol, etwas schwerer in Äther und recht schwer in Petroläther. Die wäßrige Lösung drehte schwach nach links.

0.6073 g Sbst. Gesamtgewicht 3.5962 g. $d = 1.032$. Drehung bei 16° im 1-dm-Rohr 0.43° nach links. Mithin

$$[\alpha]_D^{16} = -2.47^\circ.$$

Nach der Darstellungsweise konnte man deshalb vermuten, daß das Präparat stark racemisiert sei. Das ist aber nicht der Fall, wie die Rückverwandlung in *d*-Glutaminsäure durch zweistündiges Erhitzen mit der 15-fachen Menge 5-n. Salzsäure auf 100° zeigte. Diese Lösung drehte dann ziemlich stark nach rechts, und beim Verdampfen hinterblieb salzsaure Glutaminsäure von $[\alpha]_D^{17} = +24.5^\circ$. Auf freie Glutaminsäure umgerechnet, ist das $[\alpha]_D = +30.56^\circ$, während für die reinste Glutaminsäure unter denselben Umständen $+30.85^\circ$ ¹⁾ bzw. 31.2° ²⁾ beobachtet wurden. Nach diesem Versuch kann der Pyrrolidon-carbonsäureester kaum Racemkörper enthalten haben. Sein schwaches Drehungsvermögen ist also zufällig und erinnert an die gleiche Eigenschaft anderer Aminosäureester, z. B. des *d*-Alaninesters³⁾. Wodurch der unscharfe Schmelzpunkt des Esters verursacht wird, bedarf noch der Aufklärung.

Der Pyrrolidon-carbonsäureäthylester entsteht auch aus dem freien Glutaminsäurediäthylester durch Erhitzen im Ölbad auf 150—160°.

¹⁾ E. Fischer, B. 32, 2470 [1899].

²⁾ E. Abderhalden und Kautzsch, H. 64, 450 [1910].

³⁾ E. Fischer, B. 40, 500, Fußnote [1907].

Er läßt sich dann durch Destillation unter 12 mm Druck bei 170—180° leicht übertreiben. Dies Präparat zeigte ähnlichen Schmelzpunkt wie das frühere, und für eine Lösung von 1 g in 10 ccm Wasser war die Drehung im 1-dm-Rohr 0.25° nach links.

Wegen der leichten Bildung des Pyrrolidon-carbonsäureesters muß man bei der Reinigung des Glutaminsäurediäthylesters durch Destillation recht vorsichtig sein. Kleine Mengen lassen sich bei 10—12 mm Druck übertreiben¹⁾. Bei größeren Mengen dagegen verwandelt sich leicht ein erheblicher Teil des Produktes wegen der längeren Dauer des Erhitzens in Pyrrolidon-carbonsäureester. Es erscheint daher zweckmäßig, in Zukunft bei der Destillation des Glutaminsäurediäthylesters viel niedrigere Drucke anzuwenden.

Pyrrolidon-carbonsäure-methylester.

Er wurde auf dieselbe Weise dargestellt wie die Äthylverbindung. Da er nicht krystallisiert, so wurde die Reinigung durch wiederholte Destillation unter 12 mm Druck ausgeführt, wobei der Siedepunkt schließlich ungefähr bei 180° lag. Er bildet ein fast farbloses Öl, das in Petroläther sehr schwer, in Wasser dagegen sehr leicht löslich ist.

0.1560 g Subst.: 0.2876 g CO₂, 0.0920 g H₂O. — 0.1474 g Subst. gaben 12.4 ccm N über 33-prozentiger Kalilauge bei 16° und 755 mm Druck. — 0.1814 g Subst. gaben 15.4 ccm N über 33-prozentiger Kalilauge bei 19° und 756 mm Druck.

C₆H₉O₃N (143.08). Ber. C 50.32, H 6.34, N 9.79.

Gef. » 50.28, » 6.60, » 9.77, 9.74.

Pyrrolidon-carbonsäureester und Ammoniak.

1 g Äthylester wurde mit einem Überschuß von flüssigem Ammoniak im geschlossenen Rohr 3½ Tage bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt. Beim Verdunsten der klaren ammoniakalischen Lösung blieb ein krystallinischer Rückstand, der, aus wenig Wasser umkrystallisiert und über Phosphorsäureanhydrid bei 100° getrocknet, gegen 165° schmolz und in wäßriger Lösung stark nach links drehte. Das Produkt war offenbar das aktive Pyrrolidon-carbonsäureamid, wurde aber nicht analysiert.

Reduktion des Pyrrolidon-carbonsäure-äthylesters.

Eine Lösung von 2 g Ester in 100 ccm absolutem Alkohol wurde in einem Jenaer Kolben am Rückflußkühler gekocht und Natrium durch den Kühler eingeworfen. Nach einigen Minuten trübte sich die

¹⁾ E. Fischer, B. 34, 453 [1901].

Flüssigkeit und schied einen weißen Niederschlag ab. Als ungefähr 12 g Natrium eingetragen waren, fügten wir wiederum eine Lösung von 2 g Ester in 100 ccm Alkohol zu und fuhren mit dem Zusatz von Natrium fort, bis 20 g verbraucht waren. Zum Schluß wurden noch 25 ccm Alkohol eingegossen; während der ganzen Operation befand sich die Flüssigkeit in lebhaftem Sieden. Die Operation dauerte $1\frac{1}{4}$ Stunden, und das Natrium war zum Schluß völlig gelöst. Die Lösung wurde nun in 600 ccm Alkohol eingegossen. 5 solcher Portionen, im ganzen also 20 g Pyrrolidon-carbonsäureäthylester entsprechend, haben wir vereinigt, abgekühlt und mit 870 ccm 5-n. Schwefelsäure versetzt, um das Natrium als Sulfat zu fällen. Der starke Niederschlag wurde abgesaugt und mit Alkohol sorgfältig gewaschen. Nachdem die alkoholische Lösung von etwa $4\frac{1}{2}$ l unter vermindertem Druck auf ungefähr 100 ccm eingeeengt war, wurde mit Wasser verdünnt und die Schwefelsäure mit einem kleinen Überschuß von Baryt gefällt; das Filtrat enthielt dann das Prolin neben unveränderter Pyrrolidon-carbonsäure und anderen Produkten. Um die Pyrrolidon-carbonsäure in schwer lösliche und deshalb leicht abtrennbare Glutaminsäure zu verwandeln, haben wir die Flüssigkeit auf etwa 250 ccm konzentriert und mit 80 g krystallisiertem Bariumhydroxyd $8\frac{1}{2}$ Stunden in einer Eisenblechflasche auf 100° erhitzt. Das nach dem Abkühlen auskrystallisierende Bariumhydroxyd wurde abgesaugt, aus dem Filtrat der Baryt quantitativ mit Schwefelsäure gefällt und die filtrierte Flüssigkeit erst unter vermindertem Druck und zum Schluß in einer Platinschale auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft. Um aus dem Rückstand, der viel Glutaminsäure enthielt, das Prolin herauszulösen, haben wir ihn wiederholt mit Alkohol ausgekocht, dann den alkoholischen Auszug verdampft und den Rückstand abermals mit etwa 50 ccm Alkohol ausgelaugt. Beim Verdampfen blieb jetzt ein dicker Sirup (3.8 g), der in wenig absolutem Alkohol völlig löslich war. Wir haben uns damit begnügt, aus diesem Präparat das racemische Prolin als schwer lösliches Kupfersalz zu isolieren. Zu dem Zweck wurde der Sirup in Wasser gelöst, in der üblichen Weise mit frisch gefälltem Kupferoxyd $\frac{3}{4}$ Stunden erhitzt, dann filtriert und die blaue Flüssigkeit in einer Platinschale auf dem Wasserbad eingeeengt. Während aller dieser Operationen war schon der charakteristische Geruch bemerkbar, den das Prolin beim Eindampfen seiner Salze, insbesondere der Kupferverbindung, verbreitet. Aus der konzentrierten blauen Lösung schied sich beim Abkühlen sofort das racemische Prolinkupfer krystalinisch ab.

Bei Verarbeitung aller Mutterlaugen betrug die Ausbeute an fast reinem Kupfersalz 0.781 g. Das entspricht 3.7 % der Theorie. Für

die Analyse war das Salz nochmals aus Wasser umkrystallisiert. Das lufttrockne Salz enthielt 2 Mol. Wasser.

0.221 g Subst. verloren bei 100° 0.024 g H₂O.

C₁₀H₁₆O₄N₂Cu + 2 H₂O (327.75). Ber. H₂O 10.97. Gef. H₂O 10.86.

Analyse des getrockneten Salzes: 0.04906 g Subst.: 0.01336 g CuO. —
0.1434 g Subst.: 0.2148 g CO₂, 0.0739 g H₂O und 0.0392 g CuO.

C₁₀H₁₆O₄N₂Cu (291.72). Ber. Cu 21.79, C 41.13, H 5.53.
Gef. » 21.76, 21.84, » 40.85, » 5.77.

182. Hermann Kast: Chlorierung von α -Naphthol.

(Eingegangen am 24. April 1911.)

Die kürzlich von Arnold Reibert¹⁾ beschriebene Methode zur Chlorierung von Naphthol veranlaßt mich, einen einfacheren Weg zur Darstellung von 1.4-Chlor-naphthol bekannt zu geben.

Sulfurylchlorid wirkt auf Phenole, wie vor allem Peratoner gezeigt hat, in *para*-Stellung chlorierend. Ich ließ Sulfurylchlorid auf α -Naphthol einwirken und erhielt 1.4-Chlornaphthol mit 20–60% Ausbeute.

144 g Naphthol werden in einem Kolben mit Rückflußkühler in 600 ccm Chloroform heiß gelöst und 132 g Sulfurylchlorid, mit 200 ccm Chloroform verdünnt, langsam eintropfen gelassen. Am anderen Tag ist der Kolbeninhalt mit langen Nadeln des 1.4-Chlornaphthols erfüllt, die bereits bei 117–118° schmelzen. Nochmals aus Chloroform umkrystallisiert, liegt der Schmelzpunkt bei 120–121°. Das Pikrat schmilzt von 170–171°.

Läßt man das Sulfurylchlorid in die kalte Lösung und unter Kühlung eintropfen, so ist die Ausbeute an 1.4-Chlornaphthol geringer.

0.2010 g Subst.: 0.1650 g AgCl.

C₁₀H₇OCl. Ber. Cl 20.30. Gef. Cl 19.86.

Die entstehenden Nebenprodukte sind in den gebräuchlichen Lösungsmitteln viel leichter löslich als das 1.4-Chlornaphthol und lassen sich durch Umkrystallisieren nicht reinigen. Sie sind Gegenstand weiterer Untersuchungen.

¹⁾ B. 44, 865 [1911].