

Der freie Ester wurde durch verdünnte Säuren aus dem Natriumsalz in Freiheit gesetzt und in darüber geschichtetem Äther sofort aufgenommen. Er wurde aus trockenem Äther oder Benzol umgelöst. Beim Arbeiten mit technischen Cyanamidnatrium beträgt die Ausbeute nicht mehr als 50 % der Theorie.

0.1683 g Sbst.: 0.3363 g CO₂, 0.1049 g H₂O. — 0.1048 g Sbst.: 16.5 ccm N (über 25-proz. KOH) (13°, 750 mm).

Ber. C 54.51, H 6.54, N 18.18.

Gef. » 54.50, » 6.97, » 18.38.

Der Ester ist ziemlich unbeständig. Selbst die reinsten Produkte zersetzen sich allmählich und gehen in ein hellgelbes Öl über. Neben Cyanamid und Acetessigester befindet sich darin ein basischer Körper, der mit Pikrinsäure, Gold- und Platinchlorwasserstoffsäure ölige Fällungen ergibt. Das Pikrat wurde fest.

Im übrigen stimmen meine Beobachtungen mit denen des Hrn. Brigl vollkommen überein.

249. Hermann Leuchs, Michele Giua und J. F. Brewster: Versuche in der C₅-Reihe: 1. Darstellung von Äther-Lactonen und Butylenoxyd-carbonsäureestern. 2. Neue Fälle von Konfigurationsänderung nach Art der Waldenschen Umkehrung bei inaktiven Verbindungen mit mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatomen.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

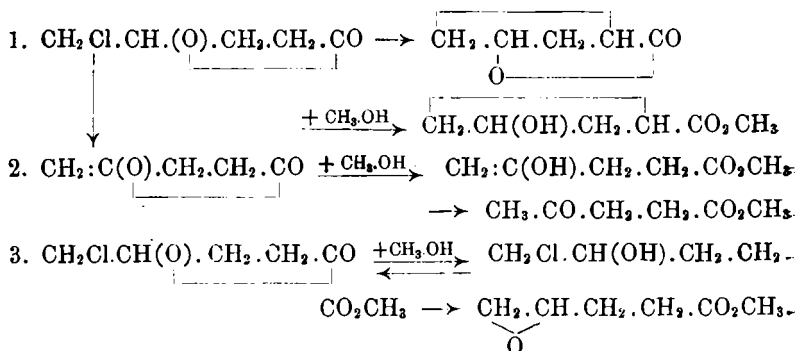
(Eingegangen am 17. Juni 1912.)

Die Umsetzungen der reaktionsfähigen, halogenhaltigen Gruppe des δ -Chlor- γ -valerolactons, $\text{ClCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, mit verschiedenen Agenzien, wie Ammoniak und Methylamin, Phosphor und Jodwasserstoff, Kalilauge, Cyankalium, sind in früheren Mitteilungen¹⁾ beschrieben worden; die vorliegende enthält Versuche über die Einwirkung von Natriummethylat und -äthylat.

Diese sollten Lactone liefern, die zugleich Äther sind und sich vielleicht für manche Synthesen verwerten lassen. Derartige Produkte wurden auch als schwach riechende, etwas niedriger als das Ausgangsmaterial siedende Öle erhalten: nämlich das δ -Äthoxyl- und das δ -Methoxyl- γ -valerolacton von der allgemeinen Formel:

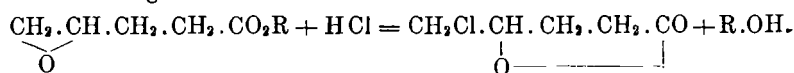
¹⁾ B. 40, 301 [1907]; 42, 1228 [1909].

RO·CH₂·CH(O)·CH₂·CH₂·CO. Daneben bildeten sich jedoch Stoffe von viel niedrigerem Siedepunkt und stark ätherischem Geruch, die mit jenen isomer waren. Isomere könnten sich nach verschiedenen Reaktionen bilden:

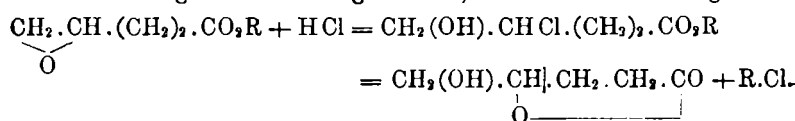


In allen Fällen müßte in irgend einer Phase durch Alkylverdrängung der Lactonring geöffnet werden und eine Salzsäureabspaltung erfolgen, die bei 1. zu einem Cyclobutanderivat führt, bei 2. zum β -Angelicalacton und dann zum Lävulinsäureester¹⁾, bei 3. zum α, β -Butylenoxyd- δ -carbonsäureester.

Die von uns isolierten Produkte erwiesen sich nun als die Butylenoxyd-Derivate, die nach Gleichung 3 entstehen, und zwar durch ihr Verhalten gegen verdünnte Salzsäure, mit der sie sofort unter Wärmeentwicklung und unter Rückbildung des Chlor-valerolactons reagieren:



Sehr gut läßt sich die Abspaltung des Alkohols bei dem Amyl-ester, den wir deshalb hergestellt haben, an dem charakteristischen Geruch erkennen. Ob daneben vielleicht in geringem Maße die Reaktion nach folgender Gleichung verläuft, haben wir nicht festgestellt:



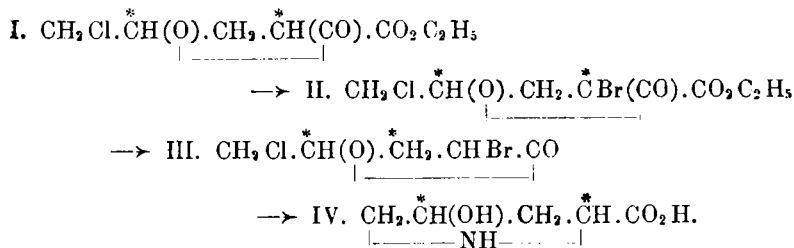
Die Alkylverdrängung nach Gleichung 3 ist eine umkehrbare Reaktion, deren Gleichgewicht sehr zugunsten des Lactons liegen wird.

¹⁾ Für diese Möglichkeit spricht eine Beobachtung von R. Fittig, der beim Kochen von δ -Brom-valerolacton mit Wasser eine geringe Menge Lävulinsäure erhalten hat. A. 268, 61.

Sie geht nur deshalb im anderen Sinn, weil das γ -Hydroxyl durch Oxydbildung verschwindet.

Der zweite Teil der Arbeit enthält Versuche über die auch in α -Stellung chlorierten δ -Chlor-valerolactone.

Mit Hilfe eines unreinen δ -Chlor- α -brom-valerolactons wurde früher¹⁾ die Synthese der γ -Oxy-pyrrolidin- α -carbonsäure (γ -Oxy-prolin) ausgeführt:



Es wurden damals 2 stereoisomere γ -Oxyproline isoliert und als solche durch ihre Überführung in Prolin gekennzeichnet²⁾. Ihre Entstehung ist bedingt durch die Anwesenheit zweier asymmetrischer Kohlenstoffatome, die sich aber auch schon in sämtlichen oben angegebenen Vorstufen finden. Es wurde deshalb geschlossen, daß auch diese, die Flüssigkeiten sind, Gemische zweier Stereoisomere vorstellen. Dieser Schluß ist nach den neueren Untersuchungen von E. Fischer und H. Scheibler über Waldensche Umkehrung und den Ergebnissen dieser Arbeit nicht mehr zulässig, wengleich die Tatsache, daß Gemische vorliegen, richtig sein mag. Zu ihrem Nachweis kann auch nicht mehr eine Beobachtung von W. Traube und Lehmann³⁾ verwertet werden, die bei der Chlorierung des δ -Chlorvalerolacton- α -carbonsäureesters (Formel I) zwei Chlor-Derivate, ein festes und ein öliges, erhalten haben, die von ihnen als isomer angesehen worden sind. Daß sie dies tatsächlich sind, haben wir durch die Analyse des Öles nachgewiesen, die noch nicht ausgeführt worden war. Daß die Art der Isomerie räumlicher Natur sei, mußte auf dem Wege der Überführung der einzelnen Isomeren in Oxyprolin festzustellen sein. Bei positivem Ergebnis war dann die Möglichkeit gegeben, durch Verwendung des sicher einheitlichen Materials auch gleich sterisch einheitliche γ -Oxyproline zu erhalten. In der Tat gelang nun die Verwandlung der

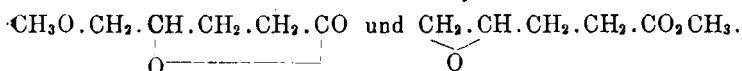
¹⁾ H. Leuchs, B. **38**, 1937 [1905].

²⁾ H. Leuchs und H. Felser, B. **41**, 1726 [1908].

³⁾ B. **34**, 1979 [1901].

Bearbeitet von Hrn. M. Giua.

δ -Methoxyl- γ -valerolacton und α, β -Butylenoxyd-
 δ -carbonsäuremethylester,



Zu einer Lösung von $13\frac{1}{2}$ g δ -Chlorvalerolacton in 20 ccm Methylalkohol fügte man bei gewöhnlicher Temperatur eine solche von 3.5 g Natrium (1.5 Atomgew.) in 30 ccm Methylalkohol. Die Mischung erwärmte sich schwach und schied Kochsalz ab. Nach 24 Stunden machte man die gelbgefärbte Flüssigkeit mit Salzsäure schwach sauer und filtrierte das Kochsalz ab. Das Filtrat dampfte man im Vakuum bei niedriger Temperatur ein. Der ölige Rückstand gab zwei Hauptfraktionen, von denen die eine unter 12 mm bei $80-85^\circ$, die andere bei $120-125^\circ$ überging.

Die höher siedende Fraktion enthielt noch geringe Mengen Chlor in Form des Chlorvalerolactons. Zu seiner Entfernung durch Überführung in das höher siedende δ -Oxy-valerolacton behandelte man das Öl mit überschüssiger Kalilauge auf dem Wasserbade, fügte dann mehr als das Salzsäure-Äquivalent zu, dampfte im Vakuum ein, extrahierte mit Äther und destillierte nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wieder unter vermindertem Druck. Unter starken, wohl durch die Flüchtigkeit der Substanz mit Wasserdampf bedingten Verlusten erhielt man nun ein chlorfreies, unter 12 mm bei $122-123^\circ$, unter 19 mm bei $129-130^\circ$ siedendes Produkt.

0.2052 g Sbst.: 0.4148 g CO_2 , 0.1351 g H_2O . — 0.1628 g Sbst.: 0.2726 g AgJ (nach Zeisel).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (130). Ber. C 55.38, H 7.69, $(\text{CH}_3)_1$ 11.53.
Gef. » 55.13, » 7.31, » 10.68.

Das Präparat hat bei 19° das spezifische Gewicht 1.113; es besitzt nur schwachen Geruch; es ist in Wasser und organischen Mitteln mit Ausnahme von Petroläther leicht löslich. Die wäßrige Lösung reagiert kaum sauer; auf Zusatz von Soda scheidet sich das Lacton als Öl ab. Mit verdünnter Salzsäure tritt keine Erwärmung ein.

Die erwähnte Fraktion I stellte eine leicht bewegliche Flüssigkeit dar, die für die Analyse ein zweites Mal destilliert wurde: Sdp. 14 mm = $83-85^\circ$.

0.1841 g Sbst.: 0.3731 g CO_2 , 0.1280 g H_2O . — 0.0618 g Sbst.: 0.1115 g AgJ (nach Zeisel).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (130). Ber. C 55.38, H 7.69, $(\text{CH}_3)_1$ 11.50.
Gef. » 55.27, » 7.72, » 11.45.

Die Substanz hat bei 19° das spezifische Gewicht 1.069; sie ist in Wasser und organischen Mitteln, auch in Petroläther, leicht löslich; sie besitzt einen ätherischen, in der Verdünnung melonenartigen Geruch. Die wäßrige Lösung reagiert kaum sauer; Soda salzt aus.

Für die Konstitution der Verbindung ist folgender Versuch beweisend:

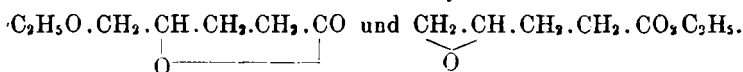
2 g Substanz wurden mit 10 ccm 5-n. Salzsäure übergossen. Die sofort ölig getrübe Flüssigkeit erwärmte sich dabei um etwa 15°. Nach einigem Stehen verdampfte man die Salzsäure im Vakuum, nahm den Rückstand in Äther auf, trocknete mit Natriumsulfat und destillierte unter vermindertem Druck. Unter 15 mm ging bei 135° ein chlorhaltiges Öl über, das nach dem Siedepunkt und den sonstigen Eigenschaften δ -Chlor- γ -valerolacton war.

Die Verbindung $C_6H_{10}O_3$ (Sdp. 14 mm = 83–85°) zeigt im Geruch, spezifischen Gewicht und Siedepunkt annähernde Übereinstimmung mit dem isomeren Lävulinsäuremethylester, unterscheidet sich aber chemisch durch das Verhalten gegen verdünnte Salzsäure und gegen Phenylhydrazin, das in der Kälte ohne sichtbare Wirkung bleibt.

Die ausgeprägte Fähigkeit der einen Verbindung $C_6H_{10}O_3$ zur Anlagerung der Salzsäure läßt die Verwendung dieser zur Neutralisation des überschüssigen Äthylats als ungeeignet erscheinen, und das vorhandene Chlorvalerolacton dürfte in dieser Weise zurückgebildet worden sein. Praktischer ist deshalb die Verwendung von Kohlensäure zur Neutralisation des Alkalis nach folgender Vorschrift:

27 g Chlorlacton ($2/10$ Mol.) wurden bei 0° eingetragen in eine Lösung von 7 g Natrium ($3/10$ At.) in 100 ccm Methylalkohol. Die nicht weiter gekühlte Mischung wurde nach 3 Stunden mit Kohlensäure gesättigt, mit dem gleichen Volumen Äther verdünnt und durch ein gewöhnliches Filter klar filtriert. Dann dampfte man im Vakuum ein, nahm mit Äther auf, trocknete mit Natriumsulfat und destillierte wieder unter vermindertem Druck, was wegen starken Schäumens mit Schwierigkeit verbunden war. Die Menge des bis etwa 140° übergegangenen Öls war 20 g. Bei der Fraktionierung unter 15 mm ging davon etwas weniger als die Hälfte unter 100° über, der Rest bei 120–130°, und bei erneuter Destillation war der Siedebereich der Fraktion I unter 14 mm 83–85°, der von Fraktion II 124–125°. Beide Teile waren völlig chlorfrei.

δ -Äthoxyl- γ -valerolacton und α,β -Butylenoxyd-
 δ -carbonsäureäthylester.



Die Darstellung der genannten Substanzen erfolgte genau so wie die der Methylverbindungen nach der zuletzt gegebenen Vorschrift und

mit den gleichen Mengen. Das Gewicht des isolierten Estergemisches betrug etwa 16 g. Durch Fraktionieren wurden daraus 8 g einer unter 26 mm bei 101—104° und die gleiche Menge einer bei 120—140° siedenden Flüssigkeit isoliert.

Die Fraktion II kochte bei erneuter Destillation unter 14 mm bei 123—124°.

0.2316 g Sbst.: 0.4944 g CO₂, 0.1750 g H₂O. — 0.2172 g Sbst.: 0.3488 g AgJ (nach Zeisel).

C₇H₁₂O₃ (144). Ber. C 58.33, H 8.33, (C₂H₅)₁ 19.44.

Gef. » 58.21, » 8.39, » 19.81.

Das Lacton hat bei 19° das spezifische Gewicht 1.070; es ist in Petroläther schwer, in Wasser leicht, im übrigen sehr leicht löslich. Soda salzt aus. Der Geruch ist schwach und nicht charakteristisch. In verdünnter Salzsäure löst es sich ohne Veränderung.

Die Fraktion I wurde für die Analyse noch einmal destilliert: Sdp. 26 mm = 102—103°; Sdp. 18 mm = 92—94°; Sdp. 760 = 194—196°.

0.1515 g Sbst.: 0.3225 g CO₂, 0.1145 g H₂O.

C₇H₁₂O₃ (144). Ber. C 58.33, H 8.33.

Gef. » 58.05, » 8.40.

Das Präparat stellt eine leicht bewegliche, nach Melonen riechende Flüssigkeit dar. Es ist in allen organischen Mitteln sehr leicht löslich, von Wasser verlangt es weniger als 8 Tle. Soda salzt aus.

α,β-Butylenoxyd-δ-carbonsäure-amylester.

Dieser Ester, dessen Einheitlichkeit in Bezug auf den Amylrest nicht feststeht, da zu seiner in der gewöhnlichen Weise erfolgten Darstellung käuflicher Amylalkohol verwendet wurde, siedete unter 10 mm bei 120—121°. Für die Analyse wurde das Präparat längere Zeit über Schwefelsäure aufbewahrt.

0.1893 g Sbst.: 0.4467 g CO₂, 0.1654 g H₂O.

C₁₀H₁₈O₃. Ber. C 64.51, H 9.67.

Gef. » 64.35, » 9.70.

Der Ester hat bei 19° das spezifische Gewicht 1.02, die spezifische Drehung ist unbedeutend: +0.1°; er scheint also ein Derivat des Isobutylcarbinols zu sein. Er ist in Wasser sehr schwer löslich. Der Geruch ist nicht stark und erinnert nur wenig an Amylalkohol. Die Substanz gibt sich als der Butylenoxyd-Reihe zugehörig durch den niedrigen Siedepunkt und das Verhalten gegen verdünnte (5-n.) Salzsäure zu erkennen.

Mit 5 Tln. von dieser übergossen, erwärmte sie sich um 15°, und es trat sofort ein sehr intensiver Geruch nach Amylalkohol auf.

Das abgeschiedene Öl lieferte bei der Destillation ein chlorhaltiges Produkt vom Siedepunkt des δ -Chlor-valerolactons.

Darstellung der α, δ -Dichlor-valerolacton-carbonsäureester.

Die Chlorierung des δ -Chlor-valerolacton- α -carbonsäureesters wurde nach der Vorschrift von W. Traube und Lehmann¹⁾ ausgeführt. Das Einleiten des Chlors wurde so lange fortgesetzt, bis die Gewichtszunahme des durch Durchsaugen von trockener Luft und Erwärmen von gelösten Gasen befreiten Öles genau einem Äquivalent Chlor weniger Wasserstoff entsprach.

Bei längerem Stehen des in wenig absolutem Alkohol aufgenommenen Öles im Eisschrank schieden sich reichlich lange Nadeln ab, die, abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert, bei 55° schmolzen: Derivat I. Das erste Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand destilliert: Er ging unter 10 mm fast völlig bei 178—179° über. Die Angabe von Traube und Lehmann (Sdp. 12 mm = 193°) ist deshalb ungenau. Bei längerem Stehen schieden sich aus dem Destillat noch geringere Mengen des Esters I ab. Das davon befreite Öl wurde analysiert und erwies sich als isomer mit dem Derivat I.

$C_8H_{10}O_4Cl_2$. Ber. Cl 29.4. Gef. Cl 28.50.

Aus 105 g Ester ($\frac{1}{2}$ Mol.) wurden erhalten 43 g oder 35% der Theorie des Esters I, der Rest war im wesentlichen der Ester II.

α, δ -Dichlor-valerolactone.

20 g des eben beschriebenen Esters I wurden mit 400 ccm konzentrierter Salzsäure unter öfterem Umschütteln, bis Lösung eingetreten war, $1\frac{1}{2}$ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Dann verdampfte man im Vakuum die Salzsäure und nahm das abgeschiedene Öl, das in Bicarbonat völlig löslich sein muß, in Äther auf. Man wusch zur Entfernung der Salzsäure mit wenig Wasser, trocknete mit Natriumsulfat, verdampfte den Äther und erhitze im Vakuum auf etwa 140°, wobei Kohlensäureabspaltung erfolgte. Nach deren Beendigung steigerte man die Badtemperatur auf etwa 190°. Das Lacton destillierte dann unter 13 mm bei 159—161° (korr.) als dickes farbloses Öl. Ausbeute 9.3 g oder 66% der Theorie.

$C_8H_6O_2Cl_2$ (169). Ber. Cl 41.97. Gef. Cl 41.43.

Das Lacton I hat bei 19° das spezifische Gewicht 1.422; es ist leicht löslich in organischen Mitteln, sehr schwer nur in Petroläther wie auch in Wasser.

¹⁾ B. 34, 1979 [1901].

Der ölige Ester wurde in genau derselben Weise verseift und in das Dichlor-valerolacton II übergeführt: Die Ausbeute war ungefähr dieselbe. Auch im Sdp. 159—161° (korr.) unter 13 mm zeigte sich kein sicherer Unterschied.

$C_5H_6O_2Cl_2$. Ber. Cl 41.97. Gef. Cl 41.73.

Das Lacton II hat bei 19° das spezifische Gewicht 1.437; die Löslichkeiten sind die gleichen wie bei I.

Bearbeitet von Hrn. J. F. Brewster.

Überführung des α, δ -Dichlor-valerolactons I
in Oxy-proline (a und b).

10 g Lacton wurden mit Hilfe von wenig Alkohol in eine Stöpsel- flasche gespült und darin mit 100 ccm wäßrigem Ammoniak (25-pro- zentig) übergossen. Beim Durchschütteln erfolgte Lösung und dabei sowie noch einige Zeit lang geringe Wärmeentwicklung. Man ließ 2 Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen, verdampfte das Ammo- niak und nahm die weitere Isolierung genau so vor, wie es früher¹⁾ angegeben worden ist. Man stellte schließlich durch einstündiges Kochen der ammoniak- und mineralsäurefreien Lösung mit Kupfer- oxyd die Kupfersalze der Aminosäuren dar. Beim Konzentrieren im Vakuum auf 200 ccm und Abkühlen auf 0° wurden 4.0 g himmel- blaues Salz erhalten; durch Eindampfen auf dem Wasserbad 1.9 g violettees Salz. Die weit eingeeengte Lauge wurde mit Methylalkohol versetzt, wobei sich grünliche Salze abschieden, während die alko- holische Flüssigkeit tiefblau gefärbt war. Aus ihr wurden durch Eindampfen 0.85 g blaues Salz und durch eine zweite ähnliche Be- handlung noch 0.15 g violettees Salz isoliert. Die einzelnen Frak- tionen waren fast einheitlich bis auf die von 0.85 g, die beim Auf- nehmen in 20 Tln. heißem Wasser und Krystallisieren 0.45 g himmel- blaues Salz lieferte: Es wurden also von diesem 4.45 g oder 38% der Theorie gewonnen, von dem violetten 2.45 g oder 26% und im ganzen 6.9 g oder 64% der Theorie.

Zur Identifizierung wurde das letztere Salz in etwa 40 Tln. heißem Wasser gelöst und durch Zusatz von 80 Volumteilen Alkohol wieder zur Abscheidung gebracht, da es sonst nicht auskrystallisiert. Es wurden violette, massive, 6-seitige Tafeln oder Doppelpyramiden er- halten, die lufttrocken frei von Krystallwasser waren und den richtigen Kupfergehalt hatten.

¹⁾ B. 38, 1940 [1905].

0.2266 g Subst.: 0.0551 g CuO.

$(C_5H_9O_3N)_2Cu$. Ber. Cu 19.65. Gef. Cu 19.87.

Das blaue Salz wurde früher aus 1000 Tln. Wasser umgelöst; wir haben jetzt die Beobachtung gemacht, daß es sich häufig beim Kochen schon in 20—30 Tln. Wasser löst; aber nur solange die wasserfreie, violette, in massiven domatischen Prismen krystallisierte Form des Salzes noch nicht gebildet ist; in diesem Fall erhält man die viel schwerer lösliche Substanz, auf die sich die frühere Angabe bezieht; ihre Löslichkeit ist etwa 1 : 600. Die beim Umlösen erhaltenen kleinen Prismen wurden an der Luft getrocknet und verloren dann bei 105° die früher gefundene Menge Wasser:

0.1844 g Subst.: 0.0330 g H₂O.

$(C_5H_9O_3N)_2Cu + 4H_2O$. Ber. H₂O 18.19. Gef. H₂O 17.90.

Die beiden Salze erwiesen sich somit als in jeder Hinsicht identisch mit den früher beschriebenen Kupfersalzen der Oxyproline a und b.

Darstellung der Oxyproline a und b aus dem α, δ -Dichlor-valerolacton II.

Die Darstellung und die Isolierung in Form der Kupfersalze wurde genau so ausgeführt wie im obigen Fall. Bei der Konzentration der Salzlösung wurden zunächst 3 g des blauen Salzes erhalten, dann 1.55 g ziemlich reines violettes, weiter wieder 0.2 g des ersteren.

Durch Behandlung mit Alkohol wurden 0.25 g violettes und ein Gemisch von 0.1 g dieses und 0.2 g des blauen Salzes gewonnen.

Die Ausbeute an Oxyprolinsalz a betrug somit 3.4 g oder 29%; die an Oxyprolinkupfer b 1.9 g oder 20% der Theorie.

Bei der früher und hier verwendeten Art der Verarbeitung ist das genaue Austitrieren des Baryts mit Schwefelsäure und das der Salzsäure mit Silbercarbonat etwas umständlich. Einfacher ist es, die ammoniak- und barytfreie Lösung mit Bleioxyd zu kochen, das sowohl überschüssige Schwefel- wie die Salzsäure niederschlägt. Das gelöste Blei wird mit Schwefelwasserstoff ausgefällt und dieser vor Darstellung der Kupfersalze weggekocht.