

Synthese der ϵ -Amino-*n*-heptylsäure

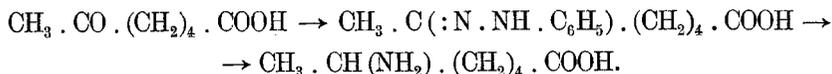
Von

ADOLF MÜLLER und PAUL KRAUSS

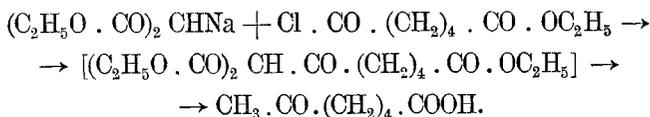
Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 7. Juli 1932)

Die für den Strukturbeweis des *2-Methyl-hexamethylenimins*¹ von uns benötigte ϵ -Amino-*n*-heptylsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{COOH}$, ist bisher in der Literatur nicht beschrieben. Ihre Synthese gelang leicht in Anlehnung an eine Methode von E. FISCHER und R. GROH², nach welcher inzwischen auch die γ -Amino-*n*-kapronsäure³ gewonnen wurde, auf folgendem Wege, der über die Konstitution des Endproduktes keinen Zweifel zuläßt:



Für die als Ausgangsmaterial dienende ϵ -Keto-*n*-heptylsäure⁴ wurde eine neue Darstellungsmethode ausgearbeitet, die auf der Umsetzung von Natrium-Malonester mit Adipinsäure-monoäthylesterchlorid beruht:



Infolge der leichten Zugänglichkeit des Adipinsäure-monoäthylesters⁵ und der günstigen Ausbeute (ca. 48%) eignet sich dieses

¹ Siehe die folgende Abhandlung.

² E. FISCHER und R. GROH, Liebigs Ann. 383, 1911, S. 363.

³ A. MÜLLER und E. FELD, Monatsh. Chem. 58, 1931, S. 22, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 140, 1931, S. 22.

⁴ Die ϵ -Keto-*n*-heptylsäure (bzw. ihr Äthylester) wurde von E. E. BLAISE und A. KOEHLER, Bull. soc. chim. (4) 7, 1910, S. 221, durch Einwirkung von Methylzinkjodid auf Adipinsäureäthylesterchlorid gewonnen. C. G. DERICK und R. W. HESS, Journ. Amer. Chem. Soc. 40, 1918, S. 551, bereiteten diese Ketonensäure durch Hydrolyse von δ -Zyan- α -azetyl-*n*-valeriansäure-äthylester, $\text{CN} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}(\text{CO} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ (aus Trimethylenbromid).

⁵ Nach E. FOURNEAU und S. SABETAY, Bull. soc. chim. (4) 43, 1928, S. 861. Vgl. dazu A. MÜLLER und E. FELD, l. c., S. 24, Anm. 4.

Verfahren zur Darstellung der ϵ -Keto-*n*-heptylsäure in größerer Menge⁶.

Die ϵ -Amino-*n*-heptylsäure ist befähigt, beim Erhitzen unter Wasserabspaltung in ihr inneres Anhydrid, das ϵ -Laktam (7-Ke:0-2-methyl-hexamethylenimin), $\text{NH} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{CO}$, überzugehen. Die Laktambildung vollzieht sich jedoch anscheinend leichter als bei der ϵ -Amino-*n*-kapronsäure⁷.

Die Konstitution des ϵ -Amino-*n*-heptylsäure-Laktams ergibt sich aus seiner Bildungsweise, seiner leichten Rückverwandlung in die Aminosäure und aus seiner Reduzierbarkeit zum 2-Methyl-hexamethylenimin¹.

Experimenteller Teil.

(Bearbeitet von PAUL KRAUSS⁸)

ϵ -Keto-*n*-heptylsäure⁴.

26.4 g Natrium werden in einem 5-l-Rundkolben in 800 cm³ siedendem Toluol geschmolzen und durch heftiges Schütteln möglichst fein gepulvert. Nach Erkalten fügt man weitere 1600 cm³ Toluol und dann 202 g Malonsäurediäthylester unter Umschwenken in einem Guß hinzu, verschließt mit Kork und Chlorkalziumrohr und kühlt das Gemisch sofort. (Dazu eignet sich ein mit Petroleum gefüllter Topf, der von fließendem Wasser umgeben ist.) Nach 1½—2tägigem Stehenlassen unter zeitweiligem Umschwenken ist die Wasserstoffentwicklung beendet. Nun läßt man eine Lösung von 200 g Adipinsäure-äthylesterchlorid (aus Adipinsäuremonoäthylester⁵ und Thionylchlorid) in 200 cm³ Toluol unter maschinell starkem Rühren (Quecksilberschluß) anfangs sehr langsam, später etwas rascher innerhalb 3—3½ Stunden zutropfen, wobei der Kolben durch fließendes Wasser stets gut gekühlt wird (Außentemperatur 9—10°). Nach Zusatz des gesamten Säurechlorids wird noch etwa 10 Minuten weitergerührt, über Nacht stehengelassen und der Kolben hierauf am Rückflußkühler in siedendem Wasserbad 1 Stunde erwärmt (starke Trübung). Nach Erkalten wird der Inhalt mit Wasser in einen Scheidetrichter gebracht, mit Salzsäure angesäuert, von der wässerigen Schicht, die das Natriumchlorid

⁶ Unsere Erwartung, durch Reduktion des ϵ -Keto-*n*-heptylsäuremethyl-esters nach BOUVEAULT und BLANC zu dem noch nicht bekannten 1, 6-Dioxy-*n*-heptan zu gelangen (vgl. dazu A. MÜLLER und H. WACHS, Monatsh. Chem. 53/54, WEGSCHEIDER-Festschrift, 1929, S. 420, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 138, Suppl. 1929, S. 420) hat sich nicht erfüllt. Man erhält zwar ein zähflüssiges Reduktionsprodukt (Kp.₁₁ ca. 129°) in guter Ausbeute; seine Molekularrefraktion weicht indessen von der für jenes Glykol berechneten stark ab, ein Dibromid ließ sich daraus nur in geringer Menge gewinnen.

⁷ W. H. CAROTHERS und G. J. BERCET, Journ. Amer. Chem. Soc. 52, 1930, S. 5289.

⁸ Einige Vorversuche bezügl. der ϵ -Keto-*n*-heptylsäure wurden von Hermann WACHS ausgeführt.

enthält, getrennt und mit wenig Wasser gewaschen. Man bringt die Toluollösung wieder in den 5-l-Kolben und destilliert das Toluol aus siedendem Wasserbad im Wasserdampfstrom ab, wobei man darauf achtet, daß sich im Kolben möglichst wenig Wasser ansammelt. Sobald nur mehr Malonester übergeht (die Tropfen im Destillat sinken zu Boden) wird die Destillation unterbrochen, der Kolbeninhalt mit möglichst wenig Wasser in einen Scheidetrichter gebracht und sowohl die wässrige wie die ölige Schicht gewogen. Die erstere wird (als Wasser in Rechnung gestellt) gleich dazu benützt, um damit die 4—5fache Gewichtsmenge an 20%iger Salzsäure zu bereiten. Mit dieser kocht man das Öl 4 Stunden unter Rückfluß. Nun wird alles Flüchtige (zuletzt aus siedendem Wasserbad) im Vakuum abdestilliert, der feste Rückstand mit möglichst wenig heißem Wasser in eine Reibschale gebracht, (nach Einkühlen in Wasser) zerrieben, abgesaugt und durch noch zweimalige Wiederholung dieser Operationen mit wenig kaltem Wasser die Trennung der leicht wasserlöslichen Ketonensäure von der (durch Säurespaltung entstandenen) Adipinsäure bewirkt. Aus dem Filtrat saugt man das Wasser im Vakuum ab, destilliert den Rückstand, der die Ketonensäure und noch etwas Adipinsäure enthält, im Vakuum, bis sich letztere im Kühlrohr auszuscheiden beginnt und rektifiziert das Destillat nochmals im Vakuum. Kp_s 166—167°. Ausbeute 72 bis 75 g = 48—50% der Theorie, bezogen auf Adipinsäure-äthylesterchlorid. Die gewonnene Ketonensäure ist farblos und hygroskopisch. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 33° korr. (Lit. ⁴ 31—32° bzw. 36·5°).

0·1404 g Substanz gaben 0·2990 g CO₂, 0·1071 g H₂O.

Ber. für C₇H₁₂O₃ (144·10): C 58·29, H 8·40%.

Gef.: C 58·08, H 8·54%.

Das Semikarbazon zeigte den Schmelzpunkt 142—143° korr. (Lit. ⁴ 144°).

Die ϵ -Keto-*n*-heptylsäure wurde in ihren Äthylester und dieser in das *Semikarbazon* übergeführt. Analyse, Schmelzpunkt (gef. 108·3° korr., Lit. ⁴ 107°) und Mischschmelzpunkt desselben mit einem nach BLAISE und KOEHLER mittels Methylzinkjodid hergestellten Vergleichspräparat zeigten völlige Identität.

0·1487 g Substanz gaben 0·2860 g CO₂, 0·1160 g H₂O.

Ber. für C₁₀H₁₉O₃N₃ (229·18): C 52·36, H 8·36%.

Gef.: C 52·46, H 8·73%.

ϵ -Amino-*n*-heptylsäure.

Das ϵ -Keto-*n*-heptylsäure-phenylhydrazon erhält man nach einstündigem Schütteln der wässrigen Lösung der reinen Ketonensäure mit der berechneten Menge frisch destillierten Phenylhydrazins als hellbraun gefärbten Kuchen. Zur weiteren Verarbeitung genügt es, dieses Rohprodukt mit Wasser zu waschen. Dasselbe kann aus einem Gemisch von 2 Volumina Petroläther und 1 Volumen Benzol umkristallisiert werden, ist dann hellgelb, an der Luft rasch, im Vakuum langsam unter Bräunung zersetzlich und

schmilzt nach vorhergehender schwacher Zersetzung bei ca. 67° zu einer rotbraunen Flüssigkeit.

0·1394 g Substanz gaben 13·80 cm³ N (17°, 759 mm).

Ber. für C₁₃H₁₈O₂N₂ (234·16): N 11·96%.

Gef.: N 11·64%.

Zur Reduktion schüttelt man in einer mit Steigrohr versehenen Flasche das frisch bereitete rohe Phenylhydrazon in wässrig-alkoholischer Lösung mit *Aluminiumamalgam* ca. 90 Stunden lang, wobei auf je 1 g Ketoheptylsäure 15·3 cm³ 96-prozentiger Alkohol, 3·8 g Wasser und 0·55 g amalgamierter Aluminiumgrieß zur Anwendung gelangen. Nach Absaugen von der Tonerde, Abdestillieren des Alkohols aus dem Filtrat im Vakuum, Ausschütteln mit Äther zur Entfernung des Anilins und Eindampfen auf dem Wasserbad erhält man die rohe Aminosäure als braunen Rückstand in einer Ausbeute von ca. 52% der Theorie, bezogen auf die Ketoheptylsäure. Ihre Reinigung gelingt durch Lösen in möglichst wenig Wasser, Versetzen mit dem 3—4fachen Volumen Alkohol, eventuell Filtrieren, Fällen mit Azeton (nicht mit Äther) und mehrmalige Wiederholung dieser Operationen. Die auf diese Weise erhaltene ϵ -Amino-*n*-heptylsäure — ein farbloses Pulver — ist luftbeständig, leicht wasserlöslich (mit neutraler Reaktion), in Alkohol, Äther, Azeton, Benzol fast unlöslich. Sie schmilzt unter Zersetzung bei ca. 188°.

4·670 mg Substanz gaben 9·856 mg CO₂, 4·390 mg H₂O.

Ber. für C₇H₁₅O₂N (145·13): C 57·88, H 10·42%.

Gef.: C 57·56, H 10·52.

Das *Hydrochlorid* erhält man durch Eindampfen der ϵ -Amino-*n*-heptylsäure mit überschüssiger Salzsäure auf dem Wasserbad. Es ist nicht hygroskopisch, sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol und wird mit Äther aus der alkoholischen Lösung kristallinisch gefällt. Sein Schmelzpunkt liegt bei 131° (korr.).

0·1055 g Substanz gaben 0·0827 g AgCl.

Ber. für C₇H₁₆O₂NCl (181·59): Cl 19·53%.

Gef.: Cl 19·39%.

Das *Chloroplatinat* fällt beim Versetzen der salzsauren wässrigen Lösung der Aminosäure mit Platinchloridlösung sofort aus. Es kann aus Alkohol durch Verdunstung umkristallisiert oder aus seiner alkoholischen Lösung mit Äther gefällt werden. Zersetzungspunkt unter Aufschäumen 183°.

0·1013 g Substanz gaben 0·0285 g Pt.

Ber. für C₁₄H₂₂O₄N₂Cl₆Pt (700·24): Pt 27·88%.

Gef.: Pt 28·13%.

Die *N-Benzoyl-ε-amino-n-heptylsäure* gewinnt man leicht nach SCHOTTEN-BAUMANN (wobei die Entfernung der mit ausgefällten Benzoesäure am besten durch Wasserdampfdestillation erfolgt). Schmelzpunkt $92\cdot5^{\circ}$ (korr.).

4·770 mg Substanz gaben 11·840 mg CO_2 , 3·376 mg H_2O .

Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ (249·16): C 67·43, H 7·69%.

Gef.: C 67·70, H 7·92%.

Der *Methylester* der *N-Benzoyl-ε-amino-n-heptylsäure* bildet sich leicht durch Kochen der letzteren mit einem großen Überschuß von Methylalkohol und etwas konzentrierter Schwefelsäure. Schmelzpunkt 68° (korr.).

Die *N-Benzolsulfonyl-ε-amino-n-heptylsäure* entsteht bei kräftigem Schütteln der Aminosäure mit Benzolsulfochlorid in verdünnter Natronlauge bei Raumtemperatur. Aus Wasser umkristallisiert, schmilzt sie bei 100° (korr.).

3·076 mg Substanz gaben 6·150 mg CO_2 , 1·770 mg H_2O .

Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$ (285·22): C 54·69, H 6·71%.

Gef.: C 54·53, H 6·44%.

Laktam der ε-Amino-n-heptylsäure.

Erhitzt man die ε-Amino-n-heptylsäure in einem Destillierkolben, so geht zuerst Wasser über, dann destilliert bei $258\text{—}261^{\circ}$ (Metallbad 278°) eine Flüssigkeit, die im Kühlrohr sogleich fast farblos erstarrt. Die bei etwas höherer Temperatur übertriebene Substanz ist braun. Das durch Vakuumdestillation gereinigte *Laktam* (Kp.₁₅ $142\text{—}145^{\circ}$) schmilzt bei 87° und beträgt ca. 46% der theoretischen Ausbeute. Durch Umlösen aus Petroläther erhöht sich der Schmelzpunkt auf $90\text{—}90\cdot5^{\circ}$ (korr.). Der luftbeständige Körper löst sich leicht in Wasser (mit neutraler Reaktion), ebenso in Alkohol, Azeton, Benzol.

4·711 mg Substanz gaben 11·480 mg CO_2 , 4·388 mg H_2O .

Ber. für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ON}$ (127·11): C 66·08, H 10·31%.

Gef.: C 66·46, H 10·42%.

Mol.-Gew. nach RAST: 0·0071 g Substanz in 0·1037 g Kampfer gaben eine Depression von 17·1.

Mol.-Gew. gef.: 160.

Das hier zu hoch gefundene Molekulargewicht steht mit dem Befund von W. HÜCKEL und H. MÜLLER⁹ im Einklang, wonach einige zyklische Imide und Anhydride bis zu zweimal so große Molekulargewichte zeigen, als der einfachen Formel entspricht.

⁹ W. HÜCKEL und H. MÜLLER, Ber. D. ch. G. 64, 1931, S. 1981.

Das *Chloroplatinat* des Laktams ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, sehr wenig in Äther. Es scheint hygroskopisch zu sein und läßt sich nur schwer reinigen.

Erhitzt man das Laktam mit 20%iger *Salzsäure* 4 Stunden im Bombenrohr auf 150°, dampft den Rohrinhalt (eventuell nach Filtration) vollständig ein und trocknet, so zeigt der schwach bräunlich gefärbte Rückstand (ohne weitere Reinigung) fast denselben Schmelzpunkt wie das Hydrochlorid der Aminosäure. Eine Mischprobe beweist die Identität der beiden Präparate. Die Rückbildung der Aminosäure in Form ihres Hydrochlorides aus dem Laktam erfolgt quantitativ.