

Über die intramolekularen Umlagerung des δ , δ -Diäthyl- γ -amino- δ -valerolactons.*

von Seizo KANAO.

(Eingegangen am 20. Mai 1945.)

Es wurde früher⁽¹⁾ vom Verfasser festgestellt, dass beim Grignardieren des α -Aminoglutarsäure-diäthylesters kein Aminoglykol wie beim Asparaginsäure-diäthylester⁽²⁾ entstand, sondern unter Ringschluss [α -Pyrrolidonyl-(α')]-diäthylcarbinol lieferte. Auf diese Weise erhielte Verfasser nicht nur Dialkyl-, Diaryl- bzw. Dialphyl-carbinol in der Pyrrolidonreihe, sondern auch die entsprechende in der Piperidonreihe aus dem α -Amino-adipinsäure-diäthylester. Insbesondere stellt [α -Pyrrolidonyl-(α')]-diäthylcarbinol (I) sehr schwach basische Prismen vom Schmp. 91–92° dar, die durch soda-alkalische 3, 5-Dinitrobenzoësäure kirschrot färben.

Durch Verseifen mit Barytlauge ging dieser Carbinol in eine δ , δ -Diäthyl- δ -oxy- γ -amino-*n*-valeriansäure (II) in fast quantitativer Ausbeute über, wobei sich solche Oxyaminosäure als prachtvolle Prismen vom Schmp. 143° abschied, die in wässriger Lösung die Polarisationsebene nach links, dagegen in salzsaurer Lösung nach rechts dreht. Sie wurde von ihrer β -Naphthalinsulfo-verbindung noch näher charakterisiert.

Leitete man trockenes Chlorwasserstoffgas in absolut alkoholischer Lösung der obigen Oxyaminosäure ein, so verwandelte sie unter Austritt von 1 Mol. Wasser in das δ , δ -Diäthyl- γ -amino- δ -valerolacton (III), das sich als krystallinisches Chlorhydrat vom Schmp. 209° gewonnen lies. Das freie Aminolacton stellt ein basisch riechendes Öl, kp.₁₀ 126–127°, dar, welches bei Zimmertemperatur haltbar, aber in der Wärme nicht stabil ist; beim Vakuum-Erhitzen wandelte das Aminolacton grösstenteils in das erheblich hochsiedende Destillat (kp.₁₂ 210–211°) um, das allmählich in sehr schwach basischen Krystallen erstarrte und die positive 3,5-Dinitrobenzoësäure-Reaktion gab; außerdem erwies sich das letzte Umwandlungsprodukt in all den Eigenschaften mit dem [α -Pyrrolidonyl-(α')]-diäthylcarbinol als identisch.

Auf Grund dieser Ergebnisse lässt sich daran bemerken, dass das Aminolacton durch Atomverschiebung eines in Aminogruppe vorhandenen Wasserstoffs nach benachbartem Lacton-Oxy in ein neues Lactam, nämlich Pyrrolidonderivat, übergegangen worden ist, und damit die genannte Umlagerung intramolekular stattfand. So ist die Beobachtung von E.

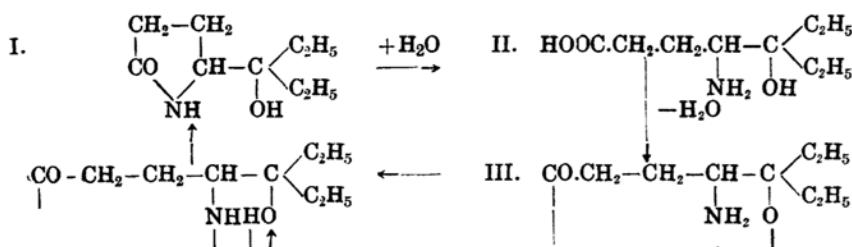
* Über die Umlagerung der Aminosäure u. ihrer Verwandten, VI. Mitteilung.

(1) *J. Pharm. Soc. Japan*, **48** (1928), 41; *Chem. Zentr.*, 1928, II, 50.

(2) C. Paal u. E. Weidenkaff, *Ber.*, **39** (1906), 4844.

Fischer und H. Leuchs⁽³⁾, ein Beispiel, dass das freie α -Amino- γ -valerolacton sich schon bei Zimmertemperatur unter Polymerisierung in Di- β -oxypropyl-diketopiperazin verwandelt; man könnte wenigstens daran denken, dass das δ,δ -Diäthyl- γ -amino- δ -valerolacton in freiem Zustande thermolabil ist.

Schliesslich möchte ich noch darauf hinweisen, dass die oben geschilderte Oxyaminosäure, die zuerst aus dem [α -Pyrrolidonyl-(α')]-diäthylcarbinol geht, über Aminolacton unter ringschliessende Umlagerung in den [α -Pyrrolidonyl-(α')]-diäthylcarbinol zurückkehrt, diese kreislaufende Umwandlung wohl als das folgende Schema aufzufassen ist:



Beschreibung der Versuche.

[α -Pyrrolidonyl-(α')]-diäthylcarbinol (I).

In einer Lösung aus 14.4 g. Magnesium, 65.7 g. Äthylbromid und mässigem absol. Äther wurden 20.3 g. *l* (+)-Glutaminsäure-diäthylester oder 15.7 g. *l* (-)-Pyrrolidoncarbonsäure-äthylester unter Kühlung allmähhlich zugegeben und auf den Wasserbade anderthalbe Stunde erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Eis und berechneter Menge Phosphorsäure behandelt und Ammoniakwasser in die vom Äther abgetrennte sauren Lösung unter Erwärmung zugegeben. Die vom Ammonium-magnesiumphosphat abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingeengt und ätzkalisch erschöpfend ausgeäthert. Der ätherische Auszug wurde über Natriumsulfat getrocknet und den Äther abdestilliert und der hinterbleibende Rückstand im Vakuum destilliert, wobei er fast alle unter 13 mm. bei 211° überging. Beim Umdestillieren gibt er kp., 206°. Das zähe Destillat wurde dreimal aus Äther zu 9 bis 10 g. farblosen, langen Prismen krystallisiert. Der Körper schmilzt bei 91-92°.

Der spezif. Drehwert:

$$[\alpha]_D^{21} = -0.52 \times 18.4500 / 2 \times 1.0048 \times 0.6810 = -7.01 \text{ (in Wasser).}$$

Er löst sich leicht in Wasser, Alkohol, ziemlich in Äther, schwer in Petroläther. Aus der wässrigen Lösung scheidet er als Öl durch festem

(3) Ber., 35 (1902), 3799.

Kaliumcarbonat aus. Beim Erwärmen mit 3,5-Dinitrobenzoësäure in Sodalösung färbt er kirschrot. Durch alkalische Kupferlösung (2% CuSO₄ u. 20% Natronlauge) zeigt er zuerst keine Veränderung, aber nach einiger Stunden schlägt er in purpurblaue Farbe um, die von langsamer Ausbildung einer unten beschriebenen Oxyaminosäure verursacht ist.

δ,δ -Diäthyl- δ -oxy- γ -amino-n-valeriansäure (II).

17.1 g. [α -Pyrrolidonyl-(α')]-diäthylcarbinol wurden mit 20%iger Barytlauge (40 g. Bariumhydroxyd) drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit Wasser auf einem Liter verdünnt und das Barium aus der heißen Lösung durch Einleiten von Kohlensäure gefällt. Aus dem Filtrat wurden die letzte Reste des Bariums mit weniger verd. Schwefelsäure entfernt und die Lösung im Vakuum verdampft. Man löst die hinterbleibende Krystalle aus Wasser zu farblosen kurzen Prismen um. Die Ausbeute beträgt fast quantitativ.

Die Säure schmilzt blasig bei 143°. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol. Die Lösung reagiert sauer und schmeckt bitter. Durch alkalische Kupferlösung gibt sie sofort purpurne Kupferverbindung, die in Wasser leicht löslich ist. Die Ninhydrin-Reaktion ist auch positiv.

C₉H₁₉O₃N (189.16) Ber. N, 7.41. Gef. N, 7.53.

[α]_D²⁰ = +3.36° (in Wasser); [α]_D²⁰ = -14.48° (in 0.3 N-Salzsäure).⁽⁴⁾

β -Naphthalinsulfo-Verbindung der δ,δ -Diäthyl- δ -oxy- γ -amino-n-valeriansäure, (C₂H₅)₂C(OH)-CH(NH·SO₂·C₁₀H₇)-CH₂-CH₂-COOH.

Nach der Vorschrift von E. Fischer und P. Bergell⁽⁵⁾ wurden 0.5 g. der Oxyaminosäure mit 10.5 c.c. n-Natronlauge (4 Mol.), 1 g. β -Naphthalinsulfochlorid in 15 c.c. Äther tüchtig geschüttelt, die von ätherische Schicht abgetrennte und filtrierte alkalische Lösung mit Salzsäure unter Kühlung angesäuert. Nach 3 stdg. Stehen in der Kälte wurden die Krystalle abgesaugt, die erst aus verd. Methanol und dann aus Methanol umgelöst wurden. Die Ausbeute beträgt annähernd quantitativ. Rhombische Prismen vom Schmp. 203° (unter Aufschäumen). In Alkohol, Aceton und heissem Methanol löslich. Die Verbindung ist langsam löslich in Kaliumbicarbonatlösung und gegen Lackmus schwach sauer.

C₁₉H₂₆O₅NS (379.28) Ber. C, 60.11; H, 6.55; N, 3.69; S, 8.45.

Gef. C, 60.12; H, 6.81; N, 3.86; S, 8.19.

δ,δ -Diäthyl- γ -amino- δ -valerolacton (III).

(4) J. Pharm. Soc. Japan, 48 (1928), 357.

(5) Ber., 35 (1902), 3779.

5 g. δ,δ -Diäthyl- δ -oxy- γ -amino-*n*-valeriansäure wurden in 30 c.c. absolutem Alkohol gelöst und durch Einleiten von trockenes Chlorwasserstoffgas gesättigt und darauffolgend auf dem Wasserbade eine halbe Stunde erwärmt. Dann wurde sie im Vakuum verdampft und der syrupösen Rückstand mit Äther über Nacht stehen gelassen, wobei es Krystallmasse lieferte, die man abfiltrierte und mit alkoholhaltigem Äther (1:9) nachwusch. Man löste sie aus Aceton-Äther zu weissen Nadeln um. Das Derivat schmilzt bei 209°. Es ist leicht löslich in Wasser, Alkohol. Die wässrige Lösung gibt durch alkalische Kupferlösung keine Farbreaktion, aber durch Ninhydrin zeigt sie eine rötliche Färbung.

$C_9H_{17}O_2N \cdot HC1$ (207.61) Ber. C, 52.02; H, 8.25; N, 6.74; Cl, 17.07.
Gef. C, 51.71; H, 8.46; N, 6.60; Cl, 17.27.

$$[\alpha]_D^{20} = -0.05^\circ \times 5.1403 / 1 \times 1.011 \times 0.1577 = -1.61^\circ \text{ (in Wasser).}$$

Freies Aminolacton : Das oben erwähnte Chlorhydrat wurde möglichst im geringen Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit konz. Kaliumcarbonatlösung versetzt und öfters ausgeäthert, die über wasserfreies Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung möglichst rasch im Vakuum destilliert, wobei es unter 10 mm. Druck bei 126-127° siedete und die Hauptmenge in Pyrrolidonderivat verwandelt wurde.

Umlagerung von δ, δ -Diäthyl- γ -amino- δ -valerolacton.

Wurde diese Aminolacton langsam in Vakuum destilliert, so stieg die Temperatur auf und destillierte nach einiger stossartigen Erscheinung konstant unter 13 mm. Druck bei 210-211° aus. Das zähe Destillat wurde zweimal aus Äther zu Prismen krystallisiert, die den Schmp. 91-92° zeigten. Sie zeigten die 3,5-Dinitrobenzoësäure-Reaktion dagegen keine alkalische Kupferlösung-Reaktion mehr. Die Mischprobe mit dem oben erwähnten [α -Pyrrolidonyl-(α')]-diäthylcarbinol gab keine Depression. Der Analysen- sowie Dreh-wert stimmt auch mit dem Wert des letzten überein.

$C_9H_{17}O_2N$ (171.14) Ber. C, 63.10, H, 10.01; N 8.19.

Gef. C, 63.09, H, 10.06; N 8.28.

$$[\alpha]_D^{20} = -0.47^\circ \times 18.4476 / 2 \times 1.0042 \times 0.6077 = -7.10^\circ \text{ (in Wasser).}$$

Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium von Dainippon-Kagakukogyokaisha (Gross-Japanisch Chem. Industrielle Aktiengesellschaft).