

Verseifung. Da die drei Carbomethoxygruppen von Alkali leichter als das Äthyl abgespalten werden, so läßt sich die Verbindung auf folgende Art in Gallussäureäthylester umwandeln.

3 g Carbomethoxyverbindung werden in einer Flasche, durch die andauernd ein Strom Wasserstoff hindurchgeht, mit 15 ccm Alkohol, 20 ccm Wasser und 33 ccm 2-n. Natronlauge (8 Mol.) übergossen. Beim kräftigen Schütteln geht der größte Teil der Substanz während 15–20 Minuten in Lösung. Man läßt noch 2 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen, übersättigt dann mit kalter Salzsäure, wobei viel Kohlensäure entweicht, filtriert, falls noch ein ungelöster Rückstand vorhanden sein sollte, und extrahiert mit Äther. Beim Verdampfen des Äthers hinterbleibt der Gallussäure-äthylester zunächst als Öl, erstarrt aber bald.

Zur Reinigung wurde mehrmals aus warmem Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle unkristallisiert. Er schmolz dann von 151–152° (korr. 154–155°), nachdem ein Grad vorher Sinterung stattgefunden hatte.

Bei diesen Versuchen habe ich mich der Hülfe der HHrn. Dr. Adolf Krämer und Dr. Adolf Sonn erfreut. Der erste hat die Verwandlung des Carbomethoxy-*p*-oxybenzoylchlorids in Oxybenzophenon bearbeitet; der andere war bei allen übrigen Beobachtungen beteiligt. Ich sage beiden Herren auch hier meinen besten Dank.

153. Emil Fischer und Géza Zemlén: Neue Synthese der inaktiven α,δ -Diamino-valeriansäure und des Prolins.

[Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 9. März 1909.)

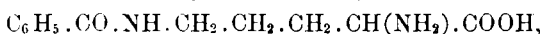
Für die α,δ -Diaminovaleriansäure oder das racemische Ornithin sind zwei Synthesen bekannt. Die erste¹⁾ führt vom Phthalimido-propylbrommalonsäureester über die δ -Phthalimido- α -bromvaleriansäure und das entsprechende Ammoniakderivat zum Ornithin. Bei der zweiten, durch S. P. J. Sörensen²⁾ gefundenen sehr ähnlichen Methode dient der Phthalimidomalonester als Ausgangsmaterial. Seine Natriumverbindung wird mit γ -Brompropylphthalimid kombiniert und

¹⁾ E. Fischer, diese Berichte **34**, 455 [1901].

²⁾ Compt. rend. des travaux du Laboratoire de Carlsberg, Kopenhagen **6**, 1; siehe auch Chem. Zentralbl. **1903**, II, 33.

der so entstehende Phthalimido- γ -Phthalimidopropylmalonester durch totale Hydrolyse und Abspaltung von Kohlensäure in Ornithin verwandelt.

Wir haben nun eine dritte Bildung der α, δ -Diaminovaleriansäure beobachtet, bei der die aus Benzoylpiperidin durch Oxydation mit Permanganat entstehende Benzoyl- δ -aminovaleriansäure³⁾, $C_6H_5.CO.NH.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.COOH$, den Ausgangspunkt bildet. Sie wird mit Brom und Phosphor behandelt, und das so entstehende Bromderivat, welches sicher zum größten Teil Benzoyl- δ -amino- α -brom-valeriansäure, $C_6H_5.CO.NH.CH_2.CH_2.CH_2.CHBr.COOH$, ist, mit Ammoniak umgesetzt. Dabei entsteht in recht befriedigender Ausbeute die Monobenzoylverbindung



aus der wir durch weitere Benzoylierung leicht die inaktive Ornithursäure (Dibenzoyl- α, δ -diaminovaleriansäure) bereiten konnten.

Für die Darstellung des Monobenzoyl- und Dibenzoylornithins ist dieses Verfahren sicherlich zurzeit das bequemste, und wir glauben, daß es auch für die Gewinnung des inaktiven Ornithins selbst den beiden älteren Synthesen überlegen ist.

Eine ganz ähnliche Methode hat im letzten Heft (Bd. 42, 839 [1909], dieser Berichte Hr. J. v. Braun als neue Synthese des Lysins aus der von ihm entdeckten ϵ -Benzoylamino-capronsäure durch Brom und Ammoniak beschrieben⁴⁾.

Bei dieser Gelegenheit sind wir auch einer neuen Bildung des Prolins begegnet. Die δ -Benzoylaminobrom-valeriansäure liefert nämlich beim Kochen mit Salzsäure große Mengen der cyclischen Aminosäure. Diese Reaktion war allerdings nach den früheren Erfahrungen über die leichte Bildungsweise von Prolin aus α, δ -Dibrom-valeriansäure¹⁾ oder aus Phthalimidopropylbrommalonester²⁾ voraus-zusehen.

1) C. Schotten, diese Berichte 17, 2544 [1884].

2) Versuche über die Verwandlungen der Benzoyl- δ -aminovaleriansäure, welche die Gewinnung der Polypeptide der δ -Aminovaleriansäure, der δ -Amino- α -oxy-valeriansäure und des Ornithins zum Ziele haben, sind im hiesigen Institut seit Oktober 1908 im Gange. Als ich Hrn. Dr. J. v. Braun, der mir Ende Dezember v. J. seine neue Lysin-Synthese kurz mitteilte, davon benachrichtigte, hat er zur Vermeidung von Kollisionen in freundlicher Weise darauf verzichtet, seine Studien auf die Benzoyl- δ -aminovaleriansäure auszu-dehnen.

E. Fischer.

3) Willstätter, diese Berichte 33, 1160 [1900].

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

Bromierung der Benzoyl- δ -aminovaleriansäure.

1 Teil Benzoyl- δ -aminovaleriansäure wird mit 0.05 Teilen rotem Phosphor gründlich verrieben und zu der durch eine Kältemischung gekühlten Masse 1.6 Teile Brom vorsichtig zutropft. Unter heftiger Reaktion verwandelt sich die feste Masse in einen rotbraunen Sirup. Wird dieser im Wasserbade erhitzt, so erfolgt bald starke Entwicklung von Bromwasserstoff. Wir haben es zweckmäßig gefunden, das Erwärmen auf 100° schon nach 20 Minuten zu unterbrechen, weil sonst kompliziertere Vorgänge stattfinden. Nach dem Erkalten versetzt man die Masse mit ungefähr 15 Teilen eiskaltem Wasser, und fügt allmählich unter tüchtigem Schütteln Natriumbicarbonat zu, wobei der allergrößte Teil in Lösung geht.

Beim Ansäuern der filtrierten Lösung fällt die Bromverbindung als rotgelbes dickes Öl aus. Sobald es sich ganz abgesetzt hat, wird die Mutterlauge durch reines Wasser ersetzt, und bei mehrtägigem Stehen verwandelt sich dann das Produkt allmählich in eine fast farblose, feste Masse, die aber keine deutliche Krystallform zeigt. Durch Eintragen einer Probe der festen Substanz wird das Erstarren etwas beschleunigt, dauert aber noch immer ein bis zwei Tage. Die Ausbeute betrug durchschnittlich 70% der angewandten Benzoyl- δ -aminovaleriansäure oder 52% der Theorie.

Leider ist es uns nicht gelungen, ein gutes Verfahren für die Krystallisation des Körpers zu finden. Nach allen seinen Eigenschaften müssen wir ihn noch für ein Gemisch halten; aber der Hauptmenge nach besteht er sicherlich aus der α -Bromverbindung.

Wie begreiflich, haben die Analysen nur annähernd mit der Formel stimmende Werte gegeben.

$C_{12}H_{14}O_3NBr$. Ber. Br 26.65. Gef. Br 24.34, 24.63.

Das Produkt ist sehr leicht löslich in Aceton, Essigäther, Chloroform und warmem Alkohol, weniger in Äther und Benzol, und nur schwer in Petroläther.

In Alkalien, Alkalicarbonaten und Ammoniak ist es sehr leicht löslich. Versetzt man die ziemlich neutrale Lösung in Ammoniak in der Kälte mit Silbernitrat, so fällt ein fast farbloser, dichter, amorpher Niederschlag aus. Das nach dem Waschen mit Alkohol und Äther im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknete Salz wurde analysiert:

0.2321 g Sbst.: 0.1140 g AgBr.

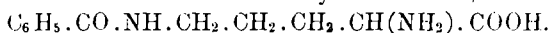
$C_{12}H_{13}O_3NBrAg$ (407.0). Ber. Ag 26.52. Gef. Ag 28.21.

Eine bessere Übereinstimmung der Zahlen läßt sich bei einem Präparat von so zweifelhafter Reinheit nicht erwarten.

Schon beim Kochen mit Wasser zersetzt sich das Silbersalz, ohne in Lösung zu gehen, und verwandelt sich in Bromsilber.

Für die nachfolgenden Synthesen konnte glücklicherweise die nicht weiter gereinigte Bromverbindung, sogar in sirupösem Zustande, benutzt werden.

Inaktives δ -Benzoyl-ornithin,



10 g Bromkörper werden in 60 ccm gewöhnlichem Ammoniak gelöst, die Flüssigkeit bei 0° mit Ammoniak gesättigt und drei Tage bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt, dann filtriert und unter stark vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Einmaliges Umkrystallisieren des krystallinischen Rückstandes aus heißem Wasser genügt zur Reinigung. Die Ausbeute betrug durchschnittlich 5 g oder 64 % der Theorie, trotzdem die angewandte Bromverbindung sicherlich recht unrein war. Für die Analyse wurde noch einmal aus heißem Wasser umgelöst und bei 80° unter 15 mm Druck getrocknet.

0.1130 g Subst.: 0.2523 g CO₂, 0.0714 g H₂O. — 0.1501 g Subst.: 15.1 ccm N über 33-proz. Kalilauge (16°, 773 mm).

C₁₂H₁₆O₃N₂ (236.14). Ber. C 60.98, H 6.83, N 11.87.

Gef. » 60.89, » 7.07, » 11.92.

Das analysierte Präparat schmolz unter Zersetzung nicht ganz konstant gegen 260°. Aus Wasser krystallisiert es in farblosen Blättchen. Es löst sich in ungefähr 18 Teilen heißen Wassers und fällt beim Erkalten zum größten Teil wieder aus. Es zeigt große Ähnlichkeit mit dem Monobenzoylornithin, welches Jaffé aus der Ornithursäure durch partielle Hydrolyse erhielt, und welches in der inaktiven Form auch von E. Fischer¹⁾ erhalten wurde. Im Schmelzpunkte scheint eine kleine Differenz zu bestehen. Da die Schmelzung aber unter Zersetzung vor sich geht, so beweist der Unterschied von etwa 20° keineswegs die Verschiedenheit beider Präparate. Von Phosphorwolframsäure werden beide Präparate aus schwach salzsaurer Lösung gefällt, und da wir auch sonst keinen charakteristischen Unterschied bei den inaktiven Präparaten beobachtet haben, so können wir über ihre Identität oder Isomerie kein bestimmtes Urteil fällen.

Vom Piperidin bis zum Monobenzoylornithin sind nur vier Operationen erforderlich: Benzoylierung, Oxydation mit Permanganat, Bromierung und Anidierung; und die Ausbeute an Endprodukt beträgt etwa 20 % vom Gewicht des Piperidins. Der Hauptverlust tritt ein bei der Oxydation des Benzoylpiperidins, denn aus 220 g Benzoylpiperidin, die aus 100 g Base leicht zu gewinnen sind, erhielten wir nur 50 g Benzoyl- δ -aminovaleriansäure, wobei das unveränderte Ausgangsmaterial schon mitberücksichtigt ist.

¹⁾ Diese Berichte **34**, 463 [1901].

Zur sicheren Identifizierung haben wir das δ -Benzoyl-ornithin durch weitere Benzoylierung in Ornithursäure umgewandelt.

Zu dem Zweck wurden 2.4 g Monobenzoylverbindung in 10 ccm *n*-Natronlauge (1 Mol.) gelöst und unter guter Kühlung und kräftigem Schütteln abwechselnd in kleinen Portionen 3.5 g Benzoylchlorid (2.5 Mol.) und 40 ccm *n*-Natronlauge zugefügt. Aus der filtrierten alkalischen Lösung fiel beim Ansäuern ein Gemisch von Ornithursäure und viel Benzoesäure aus, das nach 12 Stunden abfiltriert und mehrmals mit je 50 ccm Wasser ausgekocht wurde, um die Benzoesäure zu entfernen. Die zurückbleibende Ornithursäure war rein weiß und vollständig krystallisiert. Ihre Menge betrug 3.2 g oder 94 % der Theorie. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol, wobei die Menge auf 2.5 g herabging, zeigte das Präparat den Schmp. 185° und die übrigen Eigenschaften der Ornithursäure.

0.1885 g Sbst.: 0.4622 g CO₂, 0.0981 g H₂O. — 0.2183 g Sbst.: 15.7 ccm N über 33-proz. Kalilauge (15°, 757 mm).

C₁₉H₂₀O₄N₂ (340.17). Ber. C 67.03, H 5.92, N 8.24.

Gef. » 66.87, » 5.82, » 8.40.

Verwandlung der Benzoyl- δ -amino-brom-valeriansäure in *dl*-Prolin.

7 g Bromverbindung wurden mit einem Gemisch von 10 ccm Wasser und 40 ccm rauchender Salzsäure (spez. Gewicht 1.19) 6 Stunden am Rückflußkühler erhitzt, wobei gleich im Anfang Lösung erfolgte. Beim Erkalten fiel Benzoesäure aus. Sie wurde abfiltriert und der Rest aus der Lösung durch Ausäthern entfernt. Beim Verdampfen der salzsauren Lösung auf dem Wasserbade blieb das Prolin als Hydrochlorid zurück. Durch Behandlung der wäßrigen Lösung mit Silbersulfat und genaue Ausfällung von Silber und Schwefelsäure haben wir daraus das freie Prolin bereitet und auf die gewöhnliche Weise in das schön krystallisierende Kupfersalz verwandelt. Die Ausbeute an diesem betrug 2.5 g oder 65 % der Theorie trotz der Unreinheit der benutzten Bromverbindung. Für die Analyse wurde das Salz noch einmal aus heißem Wasser umkrystallisiert.

0.2817 g lufttrocknen Salzes verloren bei 110° im Vakuum über P₂O₅ 0.0302 g H₂O.

C₁₀H₁₆O₄N₂Cu + 2 H₂O. Ber. H₂O 10.99. Gef. H₂O 10.72.

Das getrocknete Salz gab folgende Zahlen:

0.2285 g Sbst.: 0.0618 g CuO. — 0.1927 g Sbst.: 0.2888 g CO₂, 0.0982 g H₂O. — 0.2171 g Sbst.: 18.7 ccm N (17°, 752 mm) über 33-proz. Kalilauge.

C₁₀H₁₆O₄N₂Cu (291.74). Ber. Cu 21.80, C 41.13, H 5.53, N 9.60.

Gef. » 21.61, » 40.87, » 5.70, » 9.91.