

Sdp. 90—105°, 14 mm; 16.0 g. Das gesamte Destillat wurde in bekannter Weise mit Hydrazin-Hydrat zum Sieden erhitzt. Die farblose Krystallisation wird von allen organischen Lösungsmitteln, auch von Wasser²⁵⁾, sehr leicht aufgenommen. Man reinigt sie durch mehrfaches Umlösen aus Aceton oder Benzol: lanzettförmige, farblose Nadelchen vom Schmp. 106—109°. Durch Schmp., Misch-Schmp., Analysen und Molekulargewichts-Bestimmungen wurde sie als 3.5-Dimethyl-pyrazol²¹⁾ erkannt.

Bei einer Wiederholung desselben Versuches ergab die Fraktion vom Sdp. 65—90° bei 13 mm mit Hydrazin ein noch unbekanntes Kondensationsprodukt vom Schmp. 192° (aus Alkohol) und einer wahrscheinlichen Bruttoformel $C_{10}H_{14}N_2O_3$.

229. Hermann O. L. Fischer und Leonhard Feldmann: Synthese der α -Amino- β,γ -dioxy-*n*-buttersäure.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 18. Juni 1932.)

An natürlich vorkommenden aliphatischen Oxy-amino-säuren kennt man bisher das Serin und die β -Oxy-glutaminsäure¹⁾. Bekanntlich läßt sich Serin unter anderem auch aus Glykolaldehyd²⁾ gewinnen, indem man diesen der Streckerschen Synthese unterwirft. Es lag nahe, das gleiche Verfahren auf Glycerinaldehyd anzuwenden, um so die α -Amino- β,γ -dioxy-*n*-buttersäure zu gewinnen: Monomolekularer Glycerinaldehyd wurde mit Blausäure in das Cyanhydrin verwandelt und in gleichem Arbeitsgang zum Aminonitril umgesetzt, dieses sauer verseift und die Oxy-amino-säure als schön krystallisiertes, lavendelblaues Kupfersalz isoliert. Durch Umsatz mit Schwefelwasserstoff läßt sich daraus leicht die freie Oxy-amino-säure bereiten. Sie wurde näher charakterisiert durch ihre Phenylisocyanat-Verbindung und die β -Naphthalinsulfo-Verbindung ihres Lactons.

Inzwischen haben E. Klenk und W. Diebold³⁾ durch Ozon-Spaltung des Triacetyl-sphingosins einen Dioxy-amino-aldehyd gewonnen, den sie durch Oxydation mit Brom in eine optisch aktive α -Amino- β,γ -dioxy-*n*-buttersäure ($[\alpha]_D^{25} = -33.45^\circ$) verwandeln. Leider ist uns bisher eine optische Spaltung unseres Racemkörpers noch nicht geglückt. Ein exakter Vergleich mit dem Präparat aus Sphingosin ist natürlich dadurch erschwert, daß theoretisch vier optisch aktive Isomere möglich sind.

Beschreibung der Versuche.

α -Amino- β,γ -dioxy-*n*-buttersäure, $CH_2(OH).CH(OH).CH(NH_2).COOH$.

20 g kryst. Glycerinaldehyd werden in 200 ccm trockn. Methylalkohol durch mehrstündiges Kochen am Rückfluß gelöst und zu der auf 0° abgekühlten Lösung 6 g wasserfreie Blausäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 48 Stdn. bei 25° stehen gelassen. Dann leitet man bei 0° trockn. Ammoniak bis zur Sättigung ein und hebt die gut verschlossene Flasche 3 Tage bei 25° auf. Die Lösung nimmt einen roten Farbton an, bleibt aber klar und

²⁵⁾ Das schließt die Anwesenheit von Triacetyl-essigester vollständig aus.

¹⁾ H. D. Dakin, Biochem. Journ. **12**, 290 [1918], **13**, 398 [1919].

²⁾ E. Fischer u. H. Leuchs, B. **35**, 3787 [1902]; vergl. auch H. Leuchs u. W. Geiger, B. **39**, 2644 [1906].

³⁾ Ztschr. physiol. Chem. **198**, 29 [1931].

durchsichtig. Vor der Verseifung des Amino-nitrils entfernt man den großen Überschuß an Ammoniak durch Eindampfen der Lösung im Wasserstrahl-Vakuum aus einem Bade von 20–25°, nimmt den zähflüssigen Rückstand in 100 ccm Methylalkohol auf, spült mit 30 ccm nach, gießt die vereinigten Lösungen langsam in 150 ccm eiskalte konz. Salzsäure und läßt bei 25° stehen. Nach 24 Stdn. leitet man bei 0° bis zur Sättigung Salzsäuregas ein, verschließt die Flasche gut und bewahrt sie bei 25° wieder 3–4 Tage auf. Darnach wird die Lösung vom evtl. ausgeschiedenen Chlorammonium abfiltriert, unter vermindertem Druck (Bad nicht über 50°) eingeeengt, der Rückstand, um die überschüssige Salzsäure möglichst zu entfernen, in 200 ccm H₂O gelöst und nochmals eingedampft. Um das als Chlorammonium festgehaltene Ammoniak zu entfernen, wird in 600 ccm Wasser gelöst, 150 g kryst. Baryt zugegeben und unter 1 mm Druck unter Vorlage von konz. Schwefelsäure aus einem Bade von 40–45° zur Trockne eingedampft. Man wiederholt diese Operation so lange, bis im trocknen Rückstand die Ammoniak-Probe negativ ausfällt. Er wird nun mit 500 ccm Wasser herausgespült und das Barium quantitativ mit verd. Schwefelsäure gefällt. Zu der vom Bariumsulfat abzentrifugierten, braun gefärbten, klaren Lösung werden portionsweise etwa 45 g Silbercarbonat zur Entfernung der Salzsäure zugegeben und mehrere Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Ein Überschuß an Silber muß dann mit Salzsäure ausgetüpfelt werden. Chlorsilber wird abzentrifugiert, die Lösung durch ein mit Tierkohle gedichtetes Faltenfilter filtriert und im Wasserstrahl-Vakuum eingeeengt.

Aus dem sirupösen Rückstand wird die Amino-säure als Kupfersalz isoliert. Hierzu löst man in 100 ccm Wasser, fügt 6 g schwefelsäure-freies Kupferhydroxyd hinzu und erwärmt auf dem Wasserdampfbad. Die Lösung färbt sich dunkelblaugrün, und bei längerem Erwärmen scheidet sich ein Kupferspiegel ab. Nach Erkalten des Reaktionsgemisches wird mit einer Nutsche filtriert, zum Filtrat 200 ccm Methanol gegeben, durchgeschüttelt und 5 Min. stehen gelassen. Es setzen sich die Verunreinigungen ab; die Lösung wird schnell filtriert und im Filtrat beginnt alsbald das blaue Kupfersalz zu krystallisieren. Man setzt noch etwa 30 ccm Methanol zu und läßt einige Tage stehen. Ausbeute 7.2 g an Rohprodukt.

Zur Analyse, sowie für die Isolierung der freien Säure, wird das Kupfersalz in wenig heißem Wasser gelöst, filtriert und im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure eingedunstet. Das Kupfersalz krystallisiert allmählich aus, wird abgesaugt, auf der Tonplatte getrocknet; es enthält kein Krystallwasser. Ausbeute an reiner Substanz 4.3 g oder 12% der Theorie.

0.1870 g Sbst.: 0.0452 g CuO. — 3.939 mg Sbst.: 0.292 ccm N (23°, 752 mm).

C₈H₁₆O₈N₂Cu (331.6). Ber. Cu 19.2, N 8.5. Gef. Cu 19.3, N 8.5.

Zur Bereitung der freien Säure werden 4 g reines Kupfersalz in 200 ccm Wasser gelöst, mit 10 ccm verd. Salzsäure (spez. Gew. 1.08) angesäuert und das Cu als Sulfid gefällt. Die Lösung wird filtriert und zur Entfernung des gelösten Schwefelwasserstoffes unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in 200 ccm Wasser gelöst, mit 6.5 g Silbercarbonat auf der Maschine geschüttelt. Der Überschuß an Silber wird mit verd. Salzsäure ausgetüpfelt, zentrifugiert, die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und durch ein mit Tierkohle gedichtetes Filter filtriert. Aus der wäßrigen Lösung wird die freie α -Amino- β , γ -dioxo-*n*-buttersäure durch Methylalkohol abgeschieden. Ausbeute 1.8 g oder 55.3% d. Th., auf Kupfersalz berechnet.

Zur Analyse wurde die Aminosäure 2-mal aus Wasser mit Methylalkohol umgefällt und bei 100° im Vakuum über P_2O_5 getrocknet; sie enthält auch luft-trocken kein Krystallwasser.

4.908, 4.942 mg Sbst.: 6.335, 6.430 mg CO_2 , 3.00, 3.03 mg H_2O . — 3.059 mg Sbst.: 0.278 ccm N (23°, 752 mm).

$C_6H_9O_4N$ (135). Ber. C 35.6, H 6.6, N 10.4.

Gef. „ 35.2, 35.5, „ 6.8, 6.9, „ 10.4.

Im Capillarrohr erhitzt, beginnt die Substanz sich bei ca. 180° braun zu färben; bei 211–212° (korr. 215–216°) tritt Zersetzung unter Aufschäumen ein. Unlöslich in Methyl- und Äthylalkohol, Aceton, Äther; löslich in Wasser.

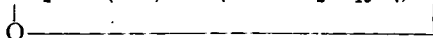
Phenylisocyanat-Verbindung der α -Amino- β , γ -dioxy-*n*-buttersäure, $CH_2(OH).CH(OH).CH(NH.CO.NH.C_6H_5).COOH$.

3 g der Oxy-amino-säure werden in 24.44 ccm *n*-Natronlauge (1.1 Mol.) und 12 ccm Wasser gelöst und unter kräftigem Schütteln 2.65 g Phenyl-isocyanat (1 Mol.) bei 0° tropfenweise eingetragen. Ist der Geruch des Phenylisocyanates verschwunden, so filtriert man vom ausgeschiedenen Diphenyl-harnstoff ab und leitet Salzsäuregas unter Kühlung bis zur sauren Reaktion ein. Die Lösung trübt sich rasch, und ein voluminöser Niederschlag fällt aus. Nach 2-stdg. Stehen in der Kälte werden die Krystalle abgesaugt. Ausbeute 5.5 g oder 97.5 % d. Th. Die Substanz wird 2-mal aus wenig heißem Wasser umgelöst, aus dem sie in zu eisblumen-artigen Gebilden vereinigten, biegsamen Nadelchen krystallisiert. Zur Analyse wurde sie bei 100° unter 0.05 mm über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Im Capillarrohr erhitzt, tritt bei 161° (korr. 163°) Schmelzen unter Aufschäumen nach vorhergehendem Sintern ein. Die Substanz löst sich in Kaliumbicarbonat; es liegt also kein Lacton vor. Gegen Lackmus sauer. In Methyl- und Äthylalkohol, sowie in Aceton leicht löslich, in Äther unlöslich, in heißem Wasser leicht löslich, in kaltem schwer.

4.692 mg Sbst.: 8.930 mg CO_2 , 2.370 mg H_2O . — 2.902 mg Sbst.: 0.283 ccm N (22°, 767 mm).

$C_{11}H_{14}O_5N_2$ (254). Ber. C 52.0, H 5.5, N 11.0. Gef. C 51.9, H 5.6, N 11.4.

β -Naphthalinsulfo-Verbindung des Lactons der α -Amino- β , γ -dioxy-*n*-buttersäure, $CH_2.CH(OH).CH(NH.SO_2.C_{10}H_7).CO$.



Diese Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von E. Fischer und P. Bergell¹⁴⁾ bereitet: 0.3 g der Oxy-amino-säure, gelöst in insgesamt 8.88 ccm *n*-Natronlauge, wurden mit 1 g β -Naphthalin-sulfochlorid in 10 ccm Äther geschüttelt, die filtrierte alkalische Lösung mit Salzsäuregas unter Kühlung angesäuert, wobei die Naphthalinsulfo-Verbindung ausfällt. Über Nacht wurde sie im Eisschrank aufbewahrt und dann abgesaugt. Ausbeute fast quantitativ. Die Verbindung ist in Aceton, Methyl- und Äthylalkohol leicht löslich; in heißem Wasser löslich, in kaltem unlöslich. Zur Analyse wurde sie 2-mal aus Methylalkohol mit Wasser umgefällt, wobei

¹⁴⁾ B. 85, 3779 [1902].

sie in haardünnen Nadeln krystallisiert, und dann im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Schmp. 175° (korr. 177°).

4.928 mg Sbst.: 9.895 mg CO_2 , 1.93 mg H_2O . — 3.002 mg Sbst.: 0.114 ccm N (25° , 756 mm). — 12.217 mg Sbst.: 9.280 mg $BaSO_4$.

$C_{14}H_{13}O_5NS$ (307). Ber. C 54.7, H 4.3, N 4.6, S 10.4.

Gef. „ 54.8, H 4.4, „ 4.3, „ 10.4.

Wie die Analyse zeigt, stellt die Verbindung das Lacton der [β -Naphthalinsulfo- α -amino]- β, γ -dioxy-*n*-buttersäure dar. Damit steht im Einklang, daß sie in Bicarbonat unlöslich und gegen Lackmus neutral ist.

230. Heisaburo Kondo und Shunichi Ikawa: Über das 7-Amino-dihydro-thebainon (ein neues Verfahren für Sauerstoff-Ringschluß der Alkaloide vom Thebainon-Typus).

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Laborat. d. Kaiserl. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 13. Juni 1932.)

Seitdem Cl. Schöpf¹⁾ das 1-Brom-dihydro-kodeinon durch Einwirkung von Brom auf Dihydro-thebainon und darauffolgende Behandlung mit Alkali synthetisiert hatte, wird diese als die einzige Methode für den obengenannten Zweck immer angewandt. So ließen sich das 14-Oxy-dihydro-thebainon¹⁾ und Sinomenin¹⁾ usw. analog in 1-Brom-14-oxy-dihydro-kodeinon bzw. 1-Brom-7-methoxy-kodeinon (1-Brom-sinomenin) usw. überführen. Die Entbromierung dieser Produkte gelingt leicht durch katalytische Hydrierung. Beim 1-Brom-sinomenin aber öffnet sich, wenn der Wasserstoff in der Stellung C_7 durch irgendeine andere Atomgruppe ersetzt ist, gleichzeitig die Sauerstoff-Brücke in C_4-C_5 , und es bildet sich 1-Brom-sinomenin wieder zurück.

Es ist uns jetzt gelungen, ohne Brom einzuführen, direkt aus 4-Benzyl-7-amino-dihydro-thebainon durch Diazotierung mit salpetriger Säure gleichzeitig mit der Überführung der Amino- in die Hydroxylgruppe den Sauerstoff-Ringschluß zwischen den Stellungen C_4 und C_5 zu bewirken.

Das 7-Isonitroso-dihydro-kodeinon (IV) wird gewonnen, indem man von Kodein (I) ausgeht, aus diesem über das Kodeinon (II) durch katalytische Reduktion das Dihydro-kodeinon (III) darstellt und dann durch Behandlung mit Amylnitrit und Salzsäure die Isonitrosogruppe einführt. Diese Isonitrosogruppe ist sehr schwer (nur durch die Skitasche Hydrierung) zur Aminogruppe reduzierbar. Gewöhnlich geht beim Vorhandensein kleiner Mengen freier Salzsäure das 7-Amino-dihydro-kodeinon bei der katalytischen Hydrierung in das 7-Amino-dihydro-thebainon über; eine solche Ringöffnung tritt auch bei der gleichen Hydrierung des Kodeinons ein.

Das 7-Amino-dihydro-thebainon (V) wurde dann mit Benzylchlorid in verd. Alkohol so lange ätherifiziert, bis eine kleine Probe die grüne Eisenchlorid-Reaktion nicht mehr zeigte. Das 4-Benzyl-7-amino-dihydro-thebainon (VI) wurde dann mit Natriumnitrit in verd. Schwefelsäure in der üblichen Weise diazotiert, wobei, neben der Hauptreaktion, der Sauerstoff-Ringschluß zwischen C_4 und C_5 unter Ablösung der Benzylgruppe statt-

¹⁾ A. 483, 157—169 [1930].