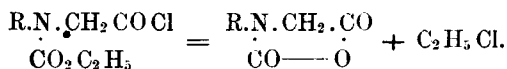


**292. Hermann Leuchs und Walter Geiger:
Über die Anhydride von α -Amino-*N*-carbonsäuren und die
von α -Aminosäuren.**

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. Mai 1908.)

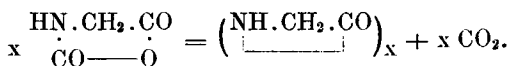
Die inneren Anhydride von Amino-*N*-carbonsäuren entstehen, wie früher ¹⁾ mitgeteilt worden ist, beim Erwärmen von Carbäthoxyl-aminosäurechloriden oder besser von Carbomethoxyl-derivaten unter Abspaltung von Chloräthyl bezw. Chlormethyl. Derartige Anhydride sind bisher vom Glykokoll ¹⁾ und vom *N*-Phenyl-glykokoll ²⁾ dargestellt worden:



In dieser Abhandlung sind *N*-Carbonsäureanhydride der *C*-Phenyl-aminoessigsäure, des Phenyl-alanins und Leucins beschrieben. Für ihre Gewinnung kamen die Carbomethoxyl-derivate zur Verwendung, da diese leichter reagieren. Die Anhydride stellen schön krystallisierende Substanzen dar, die bei ziemlich niedriger Temperatur schmelzen und besonders in gelöstem Zustand gegen Feuchtigkeit äußerst empfindlich sind.

Sie zersetzen sich beim Erhitzen und durch Spuren Wasser unter Kohlensäure-Entwicklung und Bildung eines festen Körpers.

Diese Reaktion ist schon beim Glycin-*N*-carbonsäureanhydrid untersucht worden, und es hatte sich gezeigt, daß dabei nach folgender Gleichung ein Anhydrid des Glycins entstanden war:



Analog scheinen uns auch die Körper zusammengesetzt zu sein, die wir aus den neuen Carbonsäureanhydriden durch Verkochen mit absolutem Alkohol erhielten. Zwar gaben die Analysen für Kohlenstoff um etwa 1% zu niedrige Werte, doch ist dies nicht erstaunlich bei Substanzen, die amorph und auch wegen ihrer geringen Löslichkeit in keiner Weise zu reinigen sind. Ihre chemischen Eigenschaften, die Unlöslichkeit in Säuren und Alkalien sprechen jedenfalls dagegen, daß sie nach Art der Peptide zusammengesetzt oder in ihnen Amino- oder Carboxylgruppen vorhanden sind.

¹⁾ H. Leuchs, diese Berichte **39**, 857 [1906].

²⁾ H. Leuchs und W. Manasse, diese Berichte **40**, 3235 [1907].

Ihren physikalischen Eigenschaften nach sind sie jedenfalls polymere Modifikationen des dreigliedrigen Ringes $R.NH \begin{matrix} \text{C}H_2 \\ \text{CO} \end{matrix}$, der in monomolekularer Form wohl ebenso schwer sich bildet wie das achtgliedrige Lactam, das Manasse ¹⁾ vergebens aus der 7-Aminoheptylsäure zu erhalten suchte. Auch das ϵ -Leucin haben Gabriel und Maas ²⁾ nur zum kleineren Teil in das monomolekulare, krystallisierte Anhydrid überführen können. Es entstehen hier in der Hauptsache und im ersten Fall ausschließlich Produkte, die zwar die Zusammensetzung der Lactame haben, aber nach ihren Eigenschaften als Polymere des Grundtypus angesehen werden müssen, wie auch v. Braun ³⁾, der die älteren Angaben bestätigte, annimmt.

N-Carbomethoxyl-*C*-phenyl-aminoessigsäure.

Das Derivat wurde in der üblichen Weise dargestellt. Die verwendeten Mengen waren 10 g Aminosäure, 66.2 ccm *n*-Natronlauge, 7.5 g chlorkohlensaures Methyl und 3.5 g trockne Soda. Beim Übersättigen mit Säure fiel das Reaktionsprodukt ölig aus: es wurde der Flüssigkeit durch Ausäthern entzogen, und der Rückstand, der nach dem Verdampfen des Äthers blieb, wurde in wäßriger Lösung mit Tierkohle gekocht. Aus dem Filtrat schied sich die Substanz zuerst wieder ölförmig ab, sie erstarrte aber beim Reiben zu einer farblosen Krystallmasse. Die Ausbeute daran betrug 50% der Theorie.

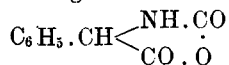
Die Säure schmilzt bei 87—88°. In Äther, Aceton, Alkohol, Essigester, Chloroform ist sie leicht löslich, fast unlöslich dagegen in Petroläther. In heißem Wasser löst sie sich ziemlich leicht, noch leichter in heißem Benzol, woraus sie sich in kleinen Nadeln abscheidet.

Für die Analyse wurde die Säure nochmals aus Benzol umgelöst.

0.1614 g Sbst.: 0.34 g CO₂, 0.077 g H₂O. — 0.1845 g Sbst.: 10.2 ccm N (16°, 772 mm).

C₁₀H₁₁O₄N. Ber. C 57.41, H 5.26, N 6.69.
Gef. » 57.45, » 5.35, » 6.52.

C-Phenyl-amino essig-*N*-carbonsäureanhydrid,



4 g Carbomethoxyphenylamidoessigsäure wurden in einem Destillierkolben mit 6 ccm Thionylchlorid übergossen und eine Stunde auf 60° erwärmt. Die Säure ging unter lebhafter Gasentwicklung in Lösung. Nachdem schließ-

¹⁾ Diese Berichte **35**, 1367 [1902].

²⁾ Diese Berichte **32**, 1266 [1899].

³⁾ Diese Berichte **40**, 1834 [1907].

lich das überschüssige Chlorid im Vakuum bei 40—60° verdampft war, wurde der gelbgefärbte sirupöse Rückstand, der den charakteristischen Geruch des Säurechlorids zeigte, zur Abspaltung von Chlormethyl noch eine Stunde im Vakuum auf 75° erhitzt. Die Masse blähte sich unter Gasentwicklung auf und verwandelte sich in einen dicken braunen Sirup, der schließlich in Essigester gelöst und mit Tierkohle aufgekocht wurde. Nach dem Eindunsten des Filtrats im Vakuum blieb ein goldgelber Sirup, der allmählich krystallinisch erstarrte. Man löste in wenig heißem Benzol und brachte die beim Erkalten abgeschiedenen Krystalle nach dem Filtrieren, Decken mit kaltem Benzol und Abpressen auf Ton sofort in den Exsiccator. Die Ausbeute an diesem farblosen Produkt betrug 1.65 g, gleich 50% der Theorie.

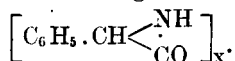
Das Carbonsäureanhydrid schmilzt bei 99—100° unter lebhafter Gasentwicklung und erneuter Bildung eines festen Körpers. In Äther, Aceton, Essigester löst es sich leicht, dagegen kaum in Petroläther. Aus warmem Benzol oder Chloroform krystallisiert es in schief abgeschnittenen Prismen. Von kaltem absolutem Alkohol wird es leicht gelöst, in der Hitze tritt Kohlensäureentwicklung und Abscheidung weißer Flocken ein. In Wasser lösen sich die Krystalle nicht, verwandeln sich aber beim Kochen unter Gasentbindung in weiße Flocken.

0.1716 g Sbst.: 0.385 g CO₂, 0.063 g H₂O. — 0.1912 g Sbst.: 13.2 ccm N (18°, 764 mm).

C₉H₇O₃N. Ber. C 61.02, H 3.95, N 7.91.

Gef. » 61.19, » 4.12, » 7.98.

Phenyl-aminoessigsäureanhydrid,



1.2 g reines Carbonsäureanhydrid wurde in 50 ccm absolutem Alkohol gelöst und dann gekocht. Nach einer Stunde wurde die abgeschiedene Gallerte heiß abgesaugt und mit heißem Alkohol ausgewaschen. Nach längerem Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure hinterblieb eine graue spröde Masse, die zerrieben ein weißes Pulver lieferte. Die Ausbeute war 0.5 g. Durch Eindampfen der Mutterlauge wurde ein schmutziggelbes Produkt erhalten, das verworfen wurde. Das über Phosphorpentoxyd bei 135° und 12 mm. Druck getrocknete Präparat gab folgende Zahlen:

0.1303 g Sbst.: 0.3383 g CO₂, 0.0659 g H₂O. — 0.1379 g Sbst.: 12 ccm N (17°, 764 mm).

C₈H₇O₂N. Ber. C 72.18, H 5.26, N 10.52.

Gef. » 70.81, » 5.67, » 10.34.

Eine andere Probe, die nacheinander mit heißem Alkohol, Essigester, Aceton extrahiert war, lieferte fast die gleichen Zahlen: C 70.66, H 5.59.

Die Substanz ist in fast allen Mitteln unlöslich, insbesondere auch in verdünnten Säuren und Alkalien. Beim Stehen mit diesen gibt sie bei Gegenwart von Kupfersalzen allmählich die Biuretfärbung.

In zugeschmolzener Capillare färbt sie sich von 220° an und schmilzt gegen 360° zu einer zähen, braunen Flüssigkeit.

N-Carbomethoxyl-phenyl-alanin und Phenylalanin-*N*-carbonsäureanhydrid, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH \begin{matrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \\ \text{CO} \cdot \text{O} \end{matrix}$.

Die bei der Bereitung des Derivates des Phenylalanins verwendeten Mengen waren 10 g dieser Säure, 60.6 ccm *n*-Natronlauge, 6.8 g chlorkohlensaures Methyl und 3.2 g wasserfreie Soda. Beim Ansäuern fiel ein Öl aus, das mit Äther extrahiert wurde und nach dem Verdampfen als kaum gefärbter Sirup, der nicht zur Krystallisation zu bringen war, zurückblieb. Die Ausbeute an Rohprodukt war 86 % der Theorie.

11.7 g der Säure wurden durch einstündiges Erwärmen auf 40° mit 15 ccm Thionylchlorid in das Säurechlorid verwandelt; dann wurde das überschüssige Chlorid im Vakuum verdampft und der Rückstand eine Stunde auf 60° erwärmt. Hierbei verwandelte sich das sirupöse Säurechlorid in eine gelbbraune, krystallinische Masse. Diese wurde in möglichst wenig heißem Essigester gelöst, in Eis gekühlt, die abgeschiedenen Krystalle wurden mit Äther-Essigester (1:1), dann mit Äther gewaschen und über Schwefelsäure gebracht. Durch einstündiges Erhitzen des jeweiligen Rückstandes der Mutterlaugen auf 60° wurden noch 2 Portionen des Anhydrids gewonnen, die ebenso wie die Hauptmenge weiße Krystallmassen darstellten.

Die Ausbeute war 5.6 g, gleich 48 % der Theorie, berechnet auf das angewandte Phenylalanin.

Das Anhydrid schmilzt bei 127—128° unter Gasentwicklung und Bildung eines festen Körpers. Es ist unlöslich in Petroläther, wird von Äther nur wenig, von Chloroform und Benzol in der Hitze leicht, in der Kälte schwer gelöst. Aus Essigester krystallisiert es in farblosen, glänzenden, vierseitigen Tafeln. Gegen Alkohol und Wasser verhält es sich wie das zuvor beschriebene Anhydrid.

Für die Analyse war das Präparat noch einmal aus Essigester umgelöst und über Schwefelsäure getrocknet.

0.1605 g Sbst.: 0.3697 g CO₂, 0.0691 g H₂O. — 0.1758 g Sbst.: 11.1 ccm N (17°, 774 mm).

C₁₀H₉O₂N. Ber. C 62.82, H 4.71, N 7.33.

Gef. » 62.82, » 4.82, » 7.42.

Phenylalanin-anhydrid, $\left[C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{CO} \end{matrix} \right]_x$.

3.7 g reines Carbonsäureanhydrid wurden in 140 ccm kaltem, absolutem Alkohol gelöst und während einer Stunde zum Sieden erhitzt. Die dabei abgeschiedene Substanz wurde heiß abgesaugt, mit heißem Alkohol gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Aus dem Filtrat schied sich von neuem in der Kälte ein flockiges Produkt ab. Die Ausbeuten waren 1.22 g und

0.24 g. Die Analyse der bei 135° und 12 mm über Phosphorpentoxyd getrockneten Substanzen gab diese Zahlen:

C_9H_9ON .	Ber. C	73.47,	H	6.12,	N	9.52.	
Fraktion I.	Gef. »	72.29,	»	6.32,	»	9.22.	
	»	»	72.32,	»	6.30.		
	»	II.	»	»	72.00,	»	6.39.

Das Anhydrid schmilzt in geschlossener Capillare gegen 350°, nachdem schon von 240° an Braunfärbung eingetreten ist. Es ist in den gebräuchlichen Mitteln unlöslich; bei anhaltendem Kochen mit Alkohol ging jedoch eine geringe Menge, anscheinend in kolloidaler Form, in Lösung. Eine Reinigung war deshalb nicht möglich.

Mit Natronlauge, worin es nicht löslich ist, und Kupfersalz gibt es allmählich die Biuretreaktion.

N-Carbomethoxyl-leucin und Leucin-*N*-carbonsäure-anhydrid.

Aus 10 g synthetischem Leucin und 8.7 g chlorkohlensaurem Methyl wurden bei Gegenwart von 76.5 ccm *n*-Lauge und 4.1 g trockner Soda 12 g (gleich 83 % der Theorie) des Derivates erhalten. Dieses fiel aus der angesäuerten Lösung als dickes Öl aus, das in Äther aufgenommen wurde, jedoch nicht krystallisiert erhalten werden konnte.

Zur Umwandlung in das Chlorid wurde das Rohprodukt (12 g) mit 16 ccm Thionylchlorid eine Stunde auf 40° erwärmt, dann das überschüssige Thionylchlorid bei 40° im Vakuum verdampft. Die Abspaltung des Chlormethyls ging bei weiterem einstündigem Erhitzen des sirupösen Säurechlorids auf 75° vor sich. Die zurückbleibende zähe, dunkelbraune Flüssigkeit ließ sich bloß so zur Krystallisation bringen, daß sie in Äther gelöst mit Petroläther bis eben zur Trübung versetzt wurde. Bei dem Stehen über Schwefelsäure schied sich in dem Maße, wie der Äther verdunstete, eine braune, klebrige Masse aus und nach einem Tag begann daneben die Abscheidung von farblosen, großen, schiefen, vierseitigen Tafeln. Als ihre Menge sich nicht mehr vermehrte, wurde die Mutterlauge, welche auch unverändertes Säurechlorid enthielt, abgegossen; die Krystalle wurden herausgefischt und auf Ton zuerst von der braunen Schmiere möglichst befreit, schließlich mit einem Äther-Petroläther-Gemisch gewaschen. Durch Umlösen aus heißem Benzol wurden sie ganz farblos erhalten.

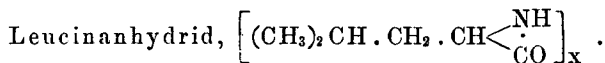
Die Ausbeute war 3.5 g oder 23 % der Theorie, berechnet auf Leucin.

0.1527 g Sbst.: 0.3 g CO_2 , 0.0941 g H_2O . — 0.1612 g Sbst.: 12.7 ccm N (17°, 755 mm).

$C_7H_{11}O_3N$.	Ber. C	53.50,	H	7.00,	N	8.91.
	Gef. »	53.58,	»	6.91,	»	9.03.

Das Carbonsäureanhydrid schmilzt bei 48–50°; weiter erhitzt, spaltet es bei 80° Kohlensäure ab unter Bildung eines festen Körpers. In Petroläther ist es kaum löslich, dagegen leicht in Äther, Aceton, Essigester, Chloroform. Aus Benzol krystallisiert es in Prismen mit

Endflächen. Gegen Alkohol und Wasser verhält es sich wie die anderen Anhydride.



Beim Verkochen des Carbonsäureanhydrids mit absolutem Alkohol entstanden gleichfalls verschiedene Fraktionen. Bei einem Versuch wurden aus 3 g 0.65 g der in heißem Alkohol unlöslichen, 0.2 g der in kaltem schwer löslichen Substanz erhalten.

Beide schmolzen in geschlossener Capillare gegen 370°, färbten sich aber schon von 250° an. Bei 135° und 12 mm Druck getrocknet, gaben sie die folgenden Analysenwerte:

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ON}$.	Ber.	C 63.72,	H 9.73,	N 12.39.
Fraktion I.	Gef.	» 62.42,	» 9.52,	» 12.32.
		» » 62.55,	» 9.45,	» —
» II.		» » 61.36,	» 9.61,	» —

Eine dritte Fraktion (0.8 g) wurde beim Konzentrieren der alkoholischen Lösung gewonnen. Sie war in Alkohol ziemlich leicht löslich und schmolz gegen 330°.

	Gef.	C 61.74,	H 9.45.
		» » 61.81,	» 9.58.

Die in Alkali unlöslichen Anhydride geben bei längerem Stehen damit bei Gegenwart von Kupfer die Biuretfärbung.

293. Hermann Leuchs und Heinrich Felser: Zur Kenntnis der Oxy-proline und über die Synthese von Oxy-hygrinsäuren.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 14. Mai 1908.)

Im ersten Teil der Arbeit sollte die Frage entschieden werden, ob das natürliche Oxyprolin (Oxypyrrolidin- α -carbonsäure) die aktive Form eines der beiden synthetischen Oxyproline sei, die der eine von uns aus dem δ -Chlor- α -brom- γ -valerolacton¹⁾ bei der Einwirkung von Ammoniak erhalten hat. Zunächst wurde die Konstitution dieser Säuren, welche als Stereoisomere angesehen worden waren, sichergestellt durch ihre Überführung mit Hilfe von Phosphor und Jodwasserstoff in Pyrrolidin-carbonsäure. Auch durch die Darstellung von

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