

Zur Kenntniss der Anhydride der aliphatischen α -Amidocarbon- säuren.

Von
E. Hoyer.

Der Rédaction zugegangen am 17. December 1901.)

Durch die letzten Arbeiten von Cohn,¹⁾ Salaskin²⁾ und von E. Fischer³⁾ über Spaltung von Eiweisskörpern ist die Frage über Vorhandensein des Leucinimids im Eiweissmolekül besonders interessant geworden. Während E. Fischer bei seiner Aufspaltung des Caseins nur Amidosäuren verschiedener Art isolirt und demzufolge es für wahrscheinlich hält, dass das Leucinimid ein erst sekundär aus einer Amidocaprinsäure entstandener Körper ist, hält Cohn dasselbe für ein direktes Spaltungsprodukt des Caseins: und Salaskin gelingt es, dieser Anschauung von Cohn eine neue Stütze dadurch zu geben, dass er das Leucinimid unter den Produkten der peptischen und tryptischen Verdauung des Oxyhämoglobins resp. des Globins findet.

Es scheinen sich hierbei zwei isomere Körper zu bilden von verschiedenen Schmelzpunkten, sonst aber gleichen Eigenschaften, welche sich offenbar mit den zwei Leucinimiden decken, welche Cohn einmal bei direkter Spaltung des Caseins, ein zweites Mal synthetisch aus Leucin nach der Vorschrift

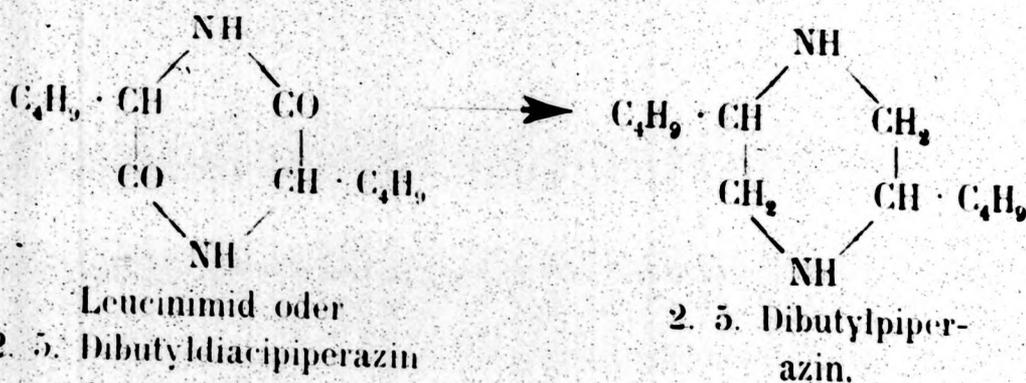
1) Diese Zeitschrift, Bd. XXII, S. 170 (1897) und Bd. XXIX, S. 283 (1900).

2) Diese Zeitschrift, Bd. XXXII, S. 592 (1901).

3) Diese Zeitschrift, Bd. XXXIII, S. 151 (1901).

von Kohler¹⁾ durch Wasserentziehung mittelst Salzsäuregas bei 230° darstellte.

Um nachzuweisen, dass es sich hier um zwei isomere Körper handle, verwandelte Cohn dieselben durch Reduktion in die entsprechenden Piperazinbasen:



die er durch Analyse der Platindoppelsalze unter einander identificirte. Es ist nun sehr wahrscheinlich, dass Cohn die gesuchten Piperazinbasen hierbei in den Händen hatte, und dass nur die ausserordentlich geringen Ausbeuten an Reduktionsprodukt ihn gehindert haben, einen erschöpfenden Beweis für seine Behauptung zu liefern.

Die nachfolgende kleine Arbeit möge nun dazu dienen, den hierfür fehlenden, wenn auch indirekten, Beweis der Richtigkeit zu erbringen, sowie den Gegenstand von einem etwas anderen Standpunkte zu beleuchten.

Die Reduktionsversuche von Cohn, welche er an seinen Leucinimiden vorgenommen, und die hierbei erhaltenen Basen haben aus folgendem Grunde ein besonderes « chemisches » Interesse:

Die Anhydride der aliphatischen α -Amidocarbonsäuren, also Glykokollanhydrid²⁾, Sarkosinanhydrid³⁾, Lactimid⁴⁾, sowie

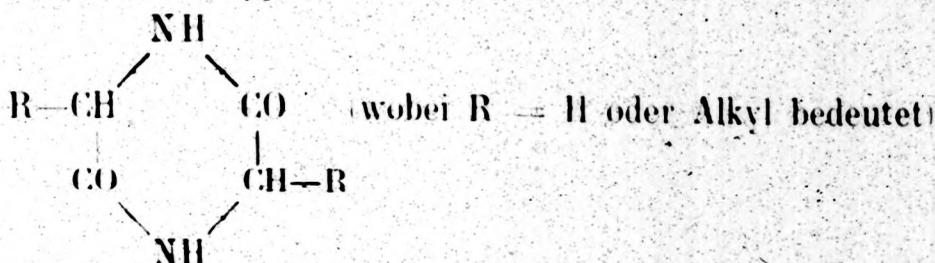
¹⁾ Ann., Bd. 134, S. 367 (1865).

²⁾ Vergl. Curtius u. H. Schulz, Ber. Bd. 23, S. 3041 (1890).

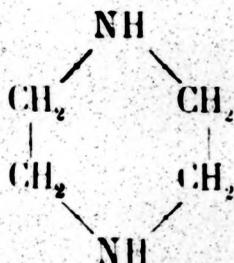
³⁾ Vergl. Mylius, Ber. Bd. 17, S. 286 (1884).

⁴⁾ Vergl. Preu, Ann., Bd. 134, S. 372 (1865) u. G. M. Richardson u. Maxwell Adams Amer. Chem. Journ., Bd. 20, S. 129.

das erwähnte Leucinimid¹⁾ werden als ringförmige Doppelsäureamide vom Typus

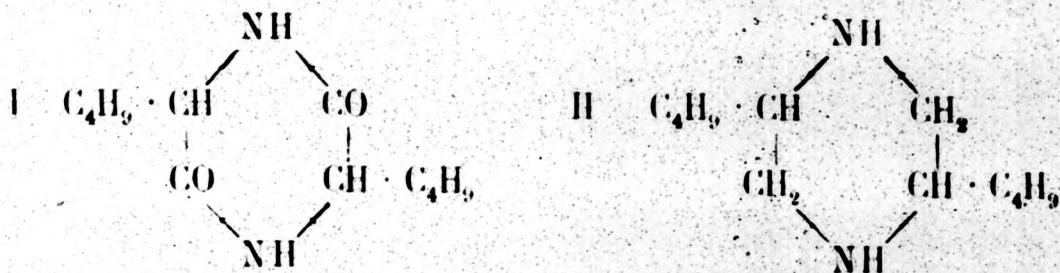


als Diacipiperazine angesehen; abgesehen von kryoskopischen Bestimmungen ist jedoch ein scharfer Beweis hierfür noch nicht erbracht. Die Reduktion solcher Körper könnte zu den entsprechenden ringförmigen Basen führen, welche sich bekanntlich vom Piperazin ableiten



und charakteristische Reactionen haben, an denen sie leicht als solche zu erkennen sind.

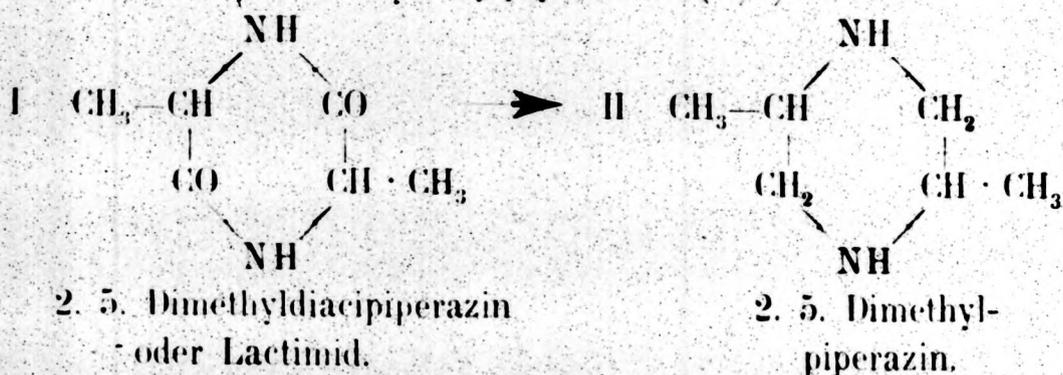
Aus dem Leucinimid (I) hat demnach Cohn wahrscheinlich ein Dibutylpiperazin (II) hergestellt:



Die geringen Ausbeuten bei der Reduktion des schon an und für sich kostbaren und mit grosser Mühe erlangten Materials ermöglichten Cohn jedoch nur die Darstellung und Analysen von Platindoppelsalzen und salzsauren Salzen der Base, welche auf Dibutylpiperazin schliessen liessen. Die Darstellung dieser Körper könnte die erwähnte Frage jedoch noch insofern nicht völlig klären, als gerade ein Dibutylpiperazin, mit welchem das Cohn'sche Präparat hätte verglichen werden können, anderweitig noch nicht bekannt ist.

¹⁾ Vergl. Cohn l. c.

Erst die Darstellung eines bekannten, auch auf anderem Wege erhältlichen Piperazins, musste die völlige Lösung der Frage bringen. Hierzu schien das leicht zugängliche Alanin, die α -Amidopropionsäure $\text{CH}_3\text{—CH}(\text{NH}_2)\text{—COOH}$, am meisten geeignet. Die Reduction seines Anhydrides, des Lactimids (I) musste zum wohlbekannten, von verschiedenen Seiten bereits untersuchten 2. 5. Dimethylpiperazin (II)¹⁾ führen:



Das Lactimid wurde anfangs nach der Methode von Preu (l. c.) durch Ueberleiten von trockenem Salzsäuregas über das auf $180\text{—}200^\circ$ im Oelbade erhitzte Alanin gewonnen. Eine bei weitem bessere Ausbeute gibt die Methode von E. Fischer²⁾, der das Lactimid durch Erhitzen des freien Alaninäthylesters im Rohr auf 180° darstellt.

Reduction.

Zu diesem Zweck wurden 2 g Lactimid in ca. 40 g Alkohol absol. gelöst und nach und nach unter Umschütteln 4 g Natrium eingetragen. Nachdem das Natrium verschwunden ist, wird der Alkohol nach dem Verdünnen mit etwa dem gleichen Volumen Wasser abdestillirt und die sich über der stark eingeeengten Flüssigkeit ansammelnde gelbbraune Base mit überhitztem Wasserdampf abgetrieben. Die wässerigen alkalischen Destillate neutralisirt man mit Salzsäure und dampft sie nach dem Entfärben mit Blutkohle ein. Aus dem dickflüssigen gelben Rückstand, welcher das salzsaure Salz der gesuchten Base vorstellt, wird durch festes Alkali die Base in Freiheit gesetzt und mit Chloroform aufgenommen. Nach

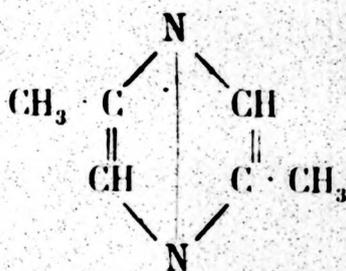
¹⁾ Vergl. Stöhr, Journ. f. pr. Ch., Bd. 47, S. 439 u. Bd. 55, S. 49. und Bamberger u. Einhorn, Ber., Bd. 30, S. 224 (1897).

²⁾ Ber., Bd. 34, S. 442 (1901).

dem Verjagen des Chloroforms aus der durch Stehen über festem Kaliumhydroxyd entwässerten Lösung wird das zurückbleibende dicke gelbe Oel fractionirt destillirt. Zwischen 150° und 175° geht die Base in wasserhellen Tropfen über, welche in der Vorlage sofort zu durchsichtigen weissen Nadeln erstarren (0,2 g).

Die aus Ligroin in weissen geruchlosen Blättchen krystallisirende Substanz schmilzt zwischen 105° und 110° , ist in Alkohol und Wasser sehr leicht löslich; die wässrige Lösung reagirt stark alkalisch. Das salzsaure Salz der Base gibt mit Jodwismuthkaliumlösung den charakteristischen granatrothen krystallinischen Niederschlag, mit Pikrinsäurelösung einen gelben, mit Platinchlorid einen orangegelben (Täfelchen). Das Benzoylprodukt, nach der Schotten-Baumann'schen Methode durch Schütteln der wässrigen Lösung der Base mit verdünnter Natronlauge und Benzoylchlorid dargestellt, krystallisiert aus Alkohol in weissen Nadeln vom Schmelzpunkt $227-228^{\circ}$. Das Nitrosoprodukt der Base wurde gewonnen durch Versetzen der sauren Lösung des salzsauren Salzes mit der berechneten Menge Natriumnitrit. Es erscheint aus Wasser in gelblichen Nadeln vom Schmelzpunkt 172° .

Die vorliegende Base ist somit durch ihre aufgezählten Eigenschaften und die Eigenschaften ihrer Derivate mit dem aus Dimethylpyrazin



durch Reduction von Stöhr, Bamberger und Einhorn (l.c.) dargestellten 2. 5. Dimethylpiperazin identisch, und es ist dadurch der Nachweis geführt, dass das Lactimid und daher auch alle Imide der aliphatischen α -Amidocarbonsäuren aus zwei Molekülen der Säure unter Wasseraustritt und Ringbildung zu Stande kommen, wie es die bei den einzelnen Körpern angestellten Molekulargewichtsbestimmungen voraus sagten.

Aus vorliegender Untersuchung ist fernerhin zu folgern, dass die Basen, welche Cohn (l. c.) aus seinen Leucinimiden durch Reduction erhalten hatte, thatsächlich auch Dibutylpiperazin sind.

Ob hierdurch die Hypothese Cohn's, dass die aus den cyclischen Anhydriden der Amidosäuren durch Reduction entstehenden Piperazine die Bildung analoger Basen im thierischen Organismus erklären könnten, eine neue Stütze erhält, bleibt abzuwarten, und ist in erster Linie abhängig von dem sicheren Nachweis der Piperazinbasen im Thierkörper.