

## Studien über Aminosäuresynthesen.

### VIII. Diaminodicarbonsäuren und Oxyaminosäuren.<sup>1)</sup>

Von

S. P. L. Sørensen und A. C. Andersen.

(Der Redaktion zugegangen am 29. Mai 1908.)

Bis vor wenigen Jahren war die Diaminobernsteinsäure die einzige bekannte Diaminodicarbonsäure. Sie wurde in dem Laboratorium Lothar Meyers von J. Lindner durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Dibrombernsteinsäure zum erstenmal dargestellt: die Ausbeute war aber n $\ddot{u}$  gering. Die Lindnersche Arbeit wurde erst von Th. Lehrfeld,<sup>2)</sup> der die Eigenschaften der Diaminobernsteinsäure n $\ddot{a}$ her untersucht hat, ver $\ddot{o}$ ffentlicht. Sp $\ddot{a}$ ter hat J. Tafel<sup>3)</sup> bei Reduktion des Diphenylhydrazons der Dioxybernsteinsäure in schwach alkalischer L $\ddot{o}$ sung durch Natriumamalgam die Diaminobernsteinsäure in weit besserer Ausbeute gewonnen, und au $\ddot{a}$ erdem hat er nachgewiesen,<sup>4)</sup> da $\ddot{b}$  auf diese Weise sowohl die racemische Verbindung, die mit salpetriger S $\ddot{a}$ ure Traubens $\ddot{a}$ ure gibt, wie auch die Mesoverbindung, die mit salpetriger S $\ddot{a}$ ure die optisch inaktive Weins $\ddot{a}$ ure liefert, gebildet werden.

Andere Diaminodicarbons $\ddot{a}$ uren waren nicht bekannt,<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Wird gleichzeitig in franz $\ddot{o}$ sischer Sprache in den Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VII, S. 85 (1908), ver $\ddot{o}$ ffentlicht.

<sup>2)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XIV, S. 1816 (1881).

<sup>3)</sup> Ibid., Bd. XX, S. 244 (1887).

<sup>4)</sup> J. M. Farachy und J. Tafel, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXVI, S. 1980 (1893); J. Tafel und H. Stern, *ibid.*, Bd. XXXVIII, S. 1589 (1905).

<sup>5)</sup> Die im Jahre 1902 von W. Traube (Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXV, S. 4121) und ein Jahr sp $\ddot{a}$ ter von W. K $\ddot{o}$ hl und Dinter (*ibid.*, Bd. XXXVI, S. 172) dargestellte  $\beta\beta_1$ -Diaminoadipins $\ddot{a}$ ure wird hier au $\ddot{a}$ er acht gelassen, weil dieselbe ihre Aminogruppen in der  $\beta$ -Stellung enth $\ddot{a}$ lt, w $\ddot{a}$ hrend, wie bekannt, die aus den Proteinen gewonnenen Aminos $\ddot{a}$ uren fast ohne Ausnahme die Aminogruppe in der  $\alpha$ -Stellung enthalten.

bis die Glieder  $C_8$  und  $C_{10}$  ( $\alpha_1$ -Diaminokorksäure und  $\alpha_1$ -Diaminosebacinsäure) im Jahre 1905 von C. Neuberg und E. Neimann<sup>1)</sup> und die Glieder  $C_6$  und  $C_7$  ( $\alpha_1$ -Diaminoadipinsäure und  $\alpha_1$ -Diaminopimelinsäure) zu derselben Zeit im hiesigen Laboratorium<sup>2)</sup> dargestellt wurden. Da C. Neuberg und M. Federer<sup>3)</sup> später das Glied  $C_9$  ( $\alpha_1$ -Diaminoazelainsäure) gewonnen haben, ersieht man, daß mit Ausnahme von Diaminoglutarsäure nunmehr alle Verbindungen von der allgemeinen Formel  $\text{COOH} \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot (\text{CH}_2)_n \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$  bis zu dem Glied  $C_{10}$  bekannt sind.<sup>4)</sup> Es muß aber hinzugefügt werden, daß nur die Diaminobernsteinsäure sowohl als racemische, wie auch als Mesoverbindung gekannt ist, während es in Betreff aller übrigen dargestellten Diaminodicarbonsäuren noch unentschieden ist, ob die gewonnenen Produkte racemische oder wirklich inaktive Verbindungen oder vielleicht Mischungen von beiden darstellen.

C. Neuberg hat bei seinen Präparationen ein ganz ähnliches Verfahren wie Lindner und Lehrfeld benutzt, indem er die  $\alpha_1$ -dibromsubstituierten Dicarbonsäuren mit Ammoniumcarbonat und konzentriertem wässerigen Ammoniak bei  $125^\circ$  behandelt hat. Was die Glieder  $C_8$  und  $C_9$  betrifft, war die Ausbeute nur so leidlich (30% bzw. 20% der berechneten), für das Glied  $C_{10}$  dagegen eine vorzügliche (72% der berechneten.)

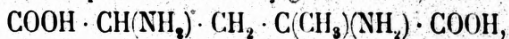
Für die Darstellung von  $C_6$  und  $C_7$  ist ein entsprechendes Verfahren kaum verwendbar. R. Willstätter<sup>5)</sup> hat die Dibrompimelinsäure mit konzentriertem wässerigen Ammoniak behandelt und dadurch eine geringe Menge Cyclopentendicarbon-

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XLV, S. 92 (1905).

<sup>2)</sup> Ibid., Bd. XLIV, S. 451 (1905), und Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 147 (1905) (vorläufige Mitteilung).

<sup>3)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. I, S. 282 (1906).

<sup>4)</sup> Der Vollständigkeit wegen sei hinzugefügt, daß das von S. Gabriel (Liebig's Ann., Bd. CCCXLVIII, S. 72 [1906]) dargestellte Dilanin wahrscheinlich als eine  $\alpha_1$ -Diamino-methylglutarsäure,

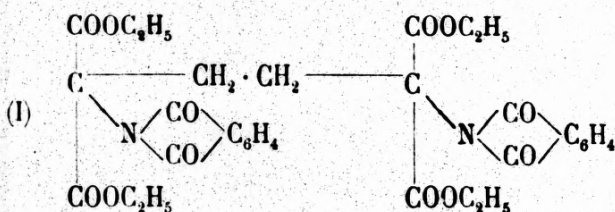


aufzufassen ist.

<sup>5)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXVIII, S. 657 (1895).

säure gewonnen; es geht aber aus seiner Abhandlung nicht hervor, ob er zugleich nach der Diaminopimelinsäure gefahndet hat. Jedenfalls hat E. Fischer<sup>1)</sup> umsonst versucht, durch Behandlung von  $\alpha\alpha_1$ -Dibrompimelinsäureester mit flüssigem Ammoniak diese Aminosäure zu gewinnen; aus dem Reaktionsprodukt konnten nur zwei stereoisomere  $\alpha\alpha_1$ -Piperidindicarbonsäuren isoliert werden. Die Reaktion ist also unter Ringschließung verlaufen, ganz wie die von R. Willstätter und seinen Mitarbeitern studierten Umsetzungen, bei welchen  $\alpha\alpha_1$ -dibromsubstituierte Adipinsäuren Pyrrolidinderivate gegeben haben. So haben R. Willstätter und W. von Sicherer<sup>2)</sup> beim Erhitzen von  $\beta$ -Methyl- $\alpha\alpha_1$ -dibromadipinsäureester mit methylalkoholischem Ammoniak ungefähr die Hälfte der berechneten Menge  $\beta$ -Methyl- $\alpha\alpha_1$ -pyrrolidindicarbonsäure gewonnen und bei Erwärmung von  $\alpha\alpha_1$ -Dibromadipinsäureester mit in Benzol gelöstem Methylamin haben R. Willstätter und R. Lessing<sup>3)</sup> n-Methyl- $\alpha\alpha_1$ -pyrrolidindicarbonsäure in beinahe berechneter Menge dargestellt.

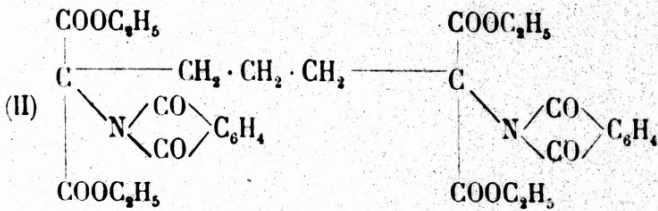
Das Verfahren, welches wir zur Darstellung von  $\alpha\alpha_1$ -Diaminoadipinsäure und  $\alpha\alpha_1$ -Diaminopimelinsäure verwendet haben, schließt sich eng an die früher im hiesigen Laboratorium mit Phthalimidmalonester als Ausgangsmaterial ausgeführten Synthesen an. Wie in der oben erwähnten vorläufigen Mitteilung in Kürze erwähnt worden ist, werden bei der Umsetzung zwischen 2 Molekülen Natriumphthalimidmalonester und 1 Molekül Äthylen- bzw. Trimethylenbromid die entsprechenden Äthylen- (I) bzw. Trimethylen-di-phthalimidmalonester (II) gebildet:



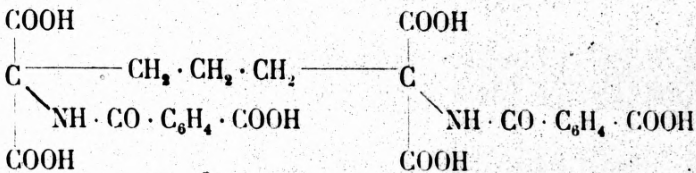
<sup>1)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXIV, S. 2543 (1901).

<sup>2)</sup> Ibid., Bd. XXXII, S. 1290 (1899).

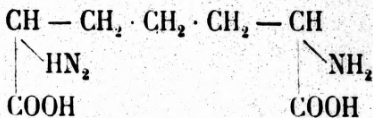
<sup>3)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXV, S. 2065 (1902).



Durch Behandlung von diesen Estern mit Basen und nachfolgendes Eindampfen mit Salzsäure vollzieht sich die Spaltung in gewohnter Weise, indem z. B. die Trimethylenverbindung durch Erwärmen mit Barytlauge Alkohol und das Baryumsalz der Trimethylen-di-phthalaminsäure-malonsäure



liefert, welche letztere durch Eindampfen mit Salzsäure in Kohlensäure, Phthalsäure und  $\alpha\alpha_1$ -Diaminopimelinsäure



gespalten wird.

Diese Umsetzungen verlaufen bei der Trimethylenverbindung ganz glatt und die Ausbeute an Diaminopimelinsäure beträgt ungefähr 90% der (mit Trimethylen-di-phthalimidmalonester als Ausgangsmaterial) berechneten Menge. Bei der Eindampfung von Äthylen-di-phthalaminsäuremalonsäure mit Salzsäure, ja bloß durch Erwärmen mit Wasser, spielen sich dagegen Nebenreaktionen ab, durch welche die Flüssigkeit dunkelbraun und die Ausbeute an Diaminoadipinsäure beträchtlich herabgedrückt wird. Diese Schwierigkeit läßt sich indessen beseitigen, wenn die Spaltung der Äthylen-di-phthalaminsäuremalonsäure in zwei Stufen geteilt wird. Wird nämlich diese sechsbasische (vgl. die obenstehende Formel) Säure, welche leicht aus dem Äthylen-di-phthalimidmalonester in einer Ausbeute von mehr als 90% der berechneten gewonnen werden kann, im Vakuum bei 100—105° 24 Stunden erwärmt, so wird, wie es zu erwarten war, Kohlensäure und außerdem ein wenig Phthalsäure

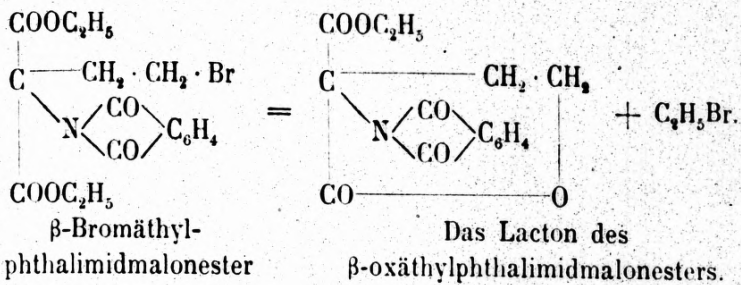
abgespalten. Durch dieses Erwärmen nimmt die Substanz wohl eine gelbe Farbe an, bei der nachfolgenden Erwärmung mit Barytlauge (s. S. 269) und Eindampfen mit Salzsäure verläuft aber die Abspaltung der Phthalsäure ganz normal ohne Nebenprozesse, so daß die Diaminoadipinsäure in einer Ausbeute von 90% von der (mit Äthylen-di-phthalaminsäuremalonsäure als Ausgangsmaterial) berechneten Menge gewonnen werden kann.

Es geht hieraus hervor, daß man leicht und in vorzüglicher Ausbeute die beiden Diaminodicarbonsäuren aus den entsprechenden Phthalimidmalonestern darstellen kann. Dagegen ist es uns nicht möglich gewesen, die letzteren und zwar besonders den Äthylen-di-phthalimidmalonester in befriedigender Ausbeute zu erhalten, und wir haben uns daher veranlaßt gefunden, auch die bei der Darstellung dieser Verbindungen gebildeten Nebenprodukte zu untersuchen um dadurch die wichtigsten Nebenprozesse klarzulegen.

Äthylen-di-phthalimidmalonester. Bei der Darstellung dieser Verbindung erwies es sich als zweckmäßig, einen nicht zu geringen Überschuß an Äthylenbromid zu verwenden, welcher nach Beendigung der Reaktion mit Wasserdampf abgetrieben wurde. Das gebildete, ölige Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgerührt oder ausgekocht, wodurch ein Teil krystallinisch ausfiel (A), ein anderer in ätherischer Lösung ging (B). Das krystallisierte Produkt (A) besteht nach Reinigung mit Alkohol (s. S. 264) aus einem Gemisch von dem gesuchten Äthylen-di-phthalimidmalonester (in einer Ausbeute von ca. 25% der aus dem angewandten Phthalimidmalonester berechneten Menge) und dem Lacton des  $\beta$ -Oxäthyl-phthalimidmalonesters (in einer Ausbeute von 30—40% der berechneten). Die Bildung dieser beiden Verbindungen ist leicht verständlich, wenn man sich den  $\beta$ -Bromäthylphthalimidmalonester (siehe die Formel unten) als Zwischenglied vorstellt.<sup>1)</sup> Bei Umsetzung mit noch 1 Molekül Natriumphthalimidmalonester wird die Bromverbindung, wie leicht ersichtlich, Äthylen-di-phthalimidmalonester geben,

<sup>1)</sup> Vergleiche die Darstellung des analog zusammengesetzten  $\gamma$ -Brompropyl-phthalimidmalonesters (Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 148 [1905]).

während eine Abspaltung von Äthylbromid zu der oben erwähnten lactonartigen Verbindung führen wird:



Aus diesem Gemisch ist es sehr leicht, den Äthylen-diphthalimidmalonester in reinem Zustande darzustellen, indem das Lacton bei Erwärmung mit Natronlauge von passender Konzentration verseift wird und in Lösung geht, während die Äthylenverbindung bei dieser Behandlung fast gar nicht beeinflusst wird. Nach Abfiltrieren und Waschen mit Wasser ist die Äthylenverbindung so gut wie vollständig rein, und dieselbe kann übrigens ohne einen nennenswerten Verlust aus Benzol umkrystallisiert werden.

Aus dem oben erwähnten Gemisch läßt sich das Lacton in einigermaßen reinem Zustande gewinnen, nämlich durch Auskochen mit und wiederholtes Umlösen aus absolutem Alkohol; es ist aber schwierig, auf diese Weise die letzte Spur der Äthylenverbindung zu entfernen, da dieselbe in Alkohol nicht ganz unlöslich ist. Das Lacton bildet ein vorzügliches Material für die Darstellung der  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure und mit diesem Ziel im Auge ist die oben erwähnte Behandlung der Mischung von Äthylenverbindung und Lacton mit Natronlauge sehr zweckmäßig. Die resultierende alkalische Lösung gibt nämlich beim Eindampfen mit Salzsäure ein Gemisch von Kochsalz, Phthalsäure und dem salzsauren Salz der genannten Aminosäure oder, richtiger gesagt, ihres Lactons, aus welchem Gemisch die Oxyaminosäure, am besten in Form von der schwerlöslichen Benzoylverbindung des Lactons, auf die in dem experimentellen Teil näher beschriebene Weise isoliert werden kann (s. S. 273).

Die oben erwähnte ätherische Lösung (B) gab beim Abtreiben des Äthers ein Öl, das beim Stehenlassen nicht krystal-

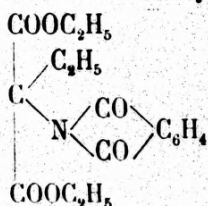
lisierte. Dieses Öl enthielt eine ganz geringe Menge Äthylen-di-phthalimidmalonester, eine etwas größere Menge von dem oben besprochenen Lacton und außerdem, da das Öl einen Bromgehalt von 2—3% zeigte, wahrscheinlich auch eine dem Bromgehalt entsprechende Menge von  $\beta$ -Bromäthylphthalimidmalonester, ferner die bei den Phthalimidmalonestersynthesen immer sich bildenden «glycingebenden Verunreinigungen». Bei der Spaltung dieses Öls durch Natronlauge und nachfolgende Eindampfung mit Salzsäure wurde ein Gemisch gewonnen, aus welchem Kochsalz, Phthalsäure und Salzsäure in gewohnter Weise entfernt werden konnten. Wir erhielten dadurch eine Mischung von Aminosäuren, welche eine nicht unbeträchtliche Menge  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure enthielt, deren Isolierung aber durch die anwesende große Glycinmenge erschwert wurde. Wie bei der Darstellung der  $\alpha$ -Amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure,<sup>1)</sup> haben wir es auch hier zweckmäßig befunden, den Umstand, daß Glycin in 80%igem Alkohol viel schwerlöslicher als die Oxyaminosäure ist, zur Trennung beider zu benutzen. Wenn auf diese Weise die Hauptmenge des Glycins entfernt wurde, gelang es, die Oxyaminosäure in Form der Dibenzoylverbindung in einigermaßen guter Ausbeute zu gewinnen.

Beim Arbeiten mit leidlich großen Substanzmengen ist es auf die jetzt skizzierte, in dem experimentellen Teil näher beschriebene Weise (s. S. 273) möglich, aus der oben erwähnten alkalischen Lösung des Lactons und aus dem Öl im ganzen beinahe 40% des Stickstoffes des als Ausgangsmaterial benutzten Phthalimidmalonesters in Form reiner Benzoylsubstitute der  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure zu gewinnen. Da die Ausbeute an Äthylen-di-phthalimidmalonester, wie schon angeführt, nur ca. 25% der berechneten beträgt, und da diese Verbindung nur 90% der berechneten Menge Äthylen-di-phthalaminsäuremalonsäure, und diese letztere ebenfalls nur 90% der berechneten Menge Diaminoadipinsäure liefert, so ersieht man, daß nur 20% des Stickstoffes des Phthalimidmalonesters als Diaminoadipinsäure gewonnen werden.

Noch muß erwähnt werden, daß wir bei der Verarbeitung

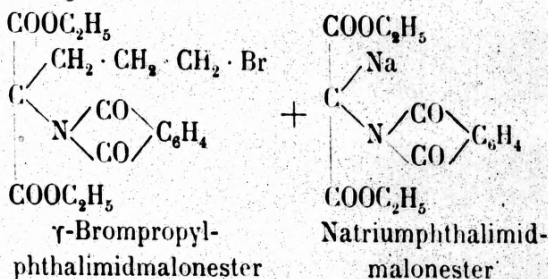
<sup>1)</sup> Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 164 (1905).

des Öls, außer den schon genannten Benzoylsubstituten der  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure neben etwas Hippursäure auch eine kleine Menge einer Substanz isoliert haben, die ohne Zweifel als Benzoyl- $\alpha$ -aminobuttersäure anzusehen ist. Die Bildung dieser Verbindung ist leicht verständlich, wenn man sich erinnert, daß das Lacton des  $\beta$ -Oxäthylphthalimidmalonesters unter Entwicklung von Äthylbromid entsteht (siehe die Umsetzung S. 255). Durch Einwirkung von Äthylbromid auf den Natriumphthalimidmalonester kann indessen leicht Äthylphthalimidmalonester



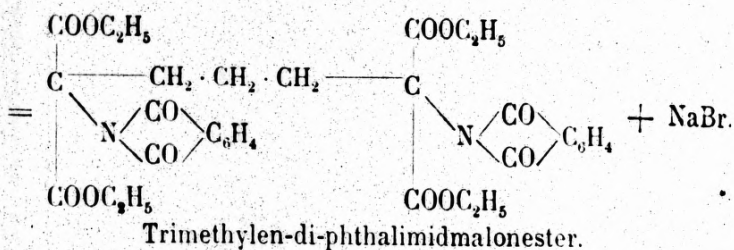
gebildet werden und diese Verbindung gibt, wie leicht ersichtlich, bei der Spaltung mit Natronlauge und Salzsäure  $\alpha$ -Aminobuttersäure.

Trimethylen-di-phthalimidmalonester. Wir haben es zweckmäßig befunden, die Darstellung dieser Verbindung in zwei Stufen auszuführen. Zuerst wurde auf die in einer früheren Abhandlung<sup>1)</sup> beschriebene Weise aus Natriumphthalimidmalonester und Trimethylenbromid der  $\gamma$ -Brompropylphthalimidmalonester dargestellt. Eine Brombestimmung in der gewonnenen ölartigen Masse ergab, in guter Übereinstimmung mit früheren Versuchsergebnissen, daß das Öl beinahe 80% der berechneten Menge des erwähnten Bromids enthält. Beim Erwärmen dieses bromhaltigen Öls mit einer dem Bromgehalt entsprechenden Menge Natriumphthalimidmalonester wurde, wiewohl nicht die berechnete, doch eine reichliche Menge Trimethylen-di-phthalimidmalonester gebildet:



<sup>1)</sup> Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 148 (1905).





Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther erwärmt, wodurch die ölartigen Verunreinigungen in Lösung gingen, während die Trimethylenverbindung in fast reinem Zustande und in einer Ausbeute von 50% der (mit dem verwendeten Phthalimidmalonester als Ausgangsmaterial) berechneten Menge zurückblieb. Es ist schon oben erwähnt worden, daß die Trimethylenverbindung 90% der berechneten Menge  $\alpha_1$ -Diaminopimelinsäure gibt, so daß die Ausbeute sich hier viel besser gestaltet als bei der entsprechenden Äthylenverbindung.

Die oben erwähnte ätherische Lösung ließ beim Abdampfen des Äthers ein gelbliches Öl zurück, welches bromhaltig war und daher, außer ein wenig Trimethylenverbindung und den «glycingebenden Verunreinigungen», wahrscheinlich auch noch etwas  $\gamma$ -Brompropylphthalimidmalonester enthielt. Das Öl wurde daher auf die in der vorigen Abhandlung über die Prolindarstellung<sup>1)</sup> erwähnte Weise mit einer alkoholischen Lösung von Natriumhydroxyd behandelt, worauf das ganze in gewohnter Weise durch Eindampfen mit Salzsäure gespaltet wurde. Aus dem gewonnenen Gemisch wurden das Kochsalz, die Phthalsäure und zuletzt die Salzsäure entfernt, wonach es verhältnismäßig leicht gelang, noch ca. 10% von dem Stickstoff des verwendeten Phthalimidmalonesters in Form reiner Dibenzoyldiaminopimelinsäure und ca. 4% als das charakteristische Kupfersalz des Prolins zu isolieren. Wenn man sich erinnert, daß die Darstellung des  $\gamma$ -Brompropylphthalimidmalonesters eine Ausbeute von ca. 80% der berechneten liefert, darf man wohl bei dem Umtausch des zweiten Bromatoms des Trimethylenbromids mit der Phthalimidmalonestergruppe eine bessere Ausbeute auch nicht erwarten. Unter diesen Verhältnissen scheint

<sup>1)</sup> Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VII, S. 76 (1908); Diese Zeitschrift, Bd. LVI, S. 239 (1908).

uns die oben erwähnte Ausbeute an Diaminopimelinsäure ziemlich zufriedenstellend.

Indem wir übrigens in betreff der Einzelheiten bei der Darstellung sowie bezüglich der Eigenschaften dieser Verbindungen auf den experimentellen Teil verweisen, möchten wir hier nur auf einen einzigen Punkt aufmerksam machen. Es handelt sich um den ausgeprägten Unterschied, welcher hinsichtlich der Löslichkeit in Wasser zwischen den geraden und den ungeraden Gliedern der Diaminodicarbonsäurereihe regelmäßig zutage tritt. Ebenso wie das Glied  $C_4$  (Lehrfeld, J. Tafel) und die Glieder  $C_8$  und  $C_{10}$  (Neuberg und Neimann) ist auch das von uns dargestellte  $C_6$  selbst in kochendem Wasser sehr schwerlöslich. Dagegen ist  $C_7$  ebenso wie das von Neuberg und Federer dargestellte  $C_9$  wohl ziemlich schwerlöslich in kaltem Wasser, beim Erwärmen geht es aber leicht in Lösung und krystallisiert nicht wieder aus, selbst wenn die Lösung abgekühlt wird; erst nach Zusatz von Alkohol fällt die Aminosäure wieder aus.

In einer vor drei Jahren veröffentlichten Abhandlung<sup>1)</sup> über die  $\alpha$ -Amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure wurden die bis da bekannten Synthesen von Oxyaminosäuren, sowie auch das Vorhandensein derartiger Aminosäuren unter den Proteinspaltprodukten eingehend besprochen; wir können uns daher an dieser Stelle damit begnügen, die Arbeiten in Kürze zu erwähnen, welche auf diesem Gebiete seitdem erschienen sind.

C. Neuberg und M. Silbermann<sup>2)</sup> haben bei Behandlung von meso-Diaminobernsteinsäure mit der berechneten Menge Baryumnitrit und Schwefelsäure die Oxyaminobernsteinsäure dargestellt, und L. Szydowski<sup>3)</sup> hat auf analoge Weise aus Lysin eine Oxyaminocaprinsäure gewonnen. C. Neuberg und M. Federer<sup>4)</sup> haben bei Einwirkung von Ammoniak auf die

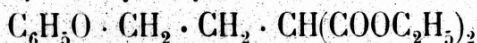
<sup>1)</sup> Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 137 (1905).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XLIV, S. 147 (1905).

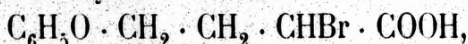
<sup>3)</sup> Sitzungsber. d. Wien. Akad., mathem.-naturw. Klasse, Bd. CXV, IIb, S. 621 (1906).

<sup>4)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. I, S. 296 (1906).

$\alpha$ -Dibrombuttersäure außer dem Hauptprodukt, der Diaminobuttersäure, eine geringe Menge einer Oxyaminobuttersäure erhalten, welche ohne Zweifel die  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -aminobuttersäure ist, da ihr Kupfersalz ein Atom Stickstoff für jedes Atom Kupfer enthält. Schließlich mag erwähnt werden, daß im vorigen Jahr, bevor die gegenwärtige Arbeit noch vollendet war, E. Fischer und H. Blumenthal<sup>1)</sup> eine Synthese der in dem vorgehenden schon öfters erwähnten  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure veröffentlicht haben. Fischer und Blumenthal benutzten als Ausgangsmaterial den  $\gamma$ -phenoxy-äthylmalonsäureester:



der beim Verseifen die entsprechende Säure liefert. Diese letztere gibt beim Bromieren und Abspalten von Kohlensäure die  $\alpha$ -Brom- $\gamma$ -phenoxybuttersäure,



welche bei Einwirkung von Ammoniak und nachfolgendem Kochen mit starker Bromwasserstoffsäure die  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure oder, richtiger gesagt, das Lacton dieser Säure als bromwasserstoffsäures Salz liefert.

Dagegen hat man im Laufe der letzten drei Jahre unter den Proteinspaltprodukten neue Oxyaminosäuren nicht aufgefunden. Es darf jedoch in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß Zd. H. Skraup<sup>2)</sup> unter den Spaltprodukten des Desamidoglutins (d. h. mit salpetriger Säure behandeltes Glutin) eine Oxyaminovaleriansäure gefunden hat; Skraup<sup>3)</sup> hält es für wahrscheinlich, daß diese Oxyaminosäure von einer in das Gelatinmolekül eingehenden, aus den Spaltprodukten noch nicht isolierten Diaminovaleriansäure herrührt. Ebenfalls mag es erwähnt werden, daß Skraup seine Mitteilung<sup>4)</sup> über das Vorhandensein von Diaminoglutarsäure und Diaminoadipinsäure unter den Spaltprodukten des Caseins und des Glutins selbst

<sup>1)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XL, S. 106 (1907).

<sup>2)</sup> Sitzungsber. d. Wien. Akad., mathem.-naturw. Klasse, Bd. CXV, IIb, S. 453 (1906).

<sup>3)</sup> Ibid., Bd. CXVI, IIb, 345 (1907).

<sup>4)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVII, S. 1596 (1904); Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 274 (1904).

widerrufen hat.<sup>1)</sup> Die vermeintliche Diaminoadipinsäure bestand nur aus d-Alanin, die Diaminoglutarsäure aus einem Gemisch von d-Alanin und Glycin.—

Unter den Proteinspaltprodukten ist es also bisher, was die Serinreihe, die einfachste Oxyaminosäurereihe, betrifft, nur gelungen, das erste Glied zu isolieren, und Verbindungen, welche zu der Diaminobernsteinsäurereihe, der einfachsten Diaminodicarbonsäurereihe, gehören, sind unter den Spaltprodukten gar nicht nachgewiesen worden. Die bisher isolierten noch komplizierter gebauten Oxyaminopolycarbonsäuren sind gewöhnlich nur in kleinen Quantitäten gewonnen, und mehrere von diesen Aminosäuren sind übrigens nur sehr mangelhaft identifiziert worden. Es ist ja möglich, daß Oxyaminosäuren und Aminopolycarbonsäuren in dem Proteinmolekül nur in ganz geringer Menge vorhanden sind, dies scheint uns aber nicht wahrscheinlich. Die Oxyaminosäuren bilden eine natürliche Brücke zwischen den bisher gekannten Proteinspaltprodukten, den einfachen Aminosäuren, einerseits und den Hydrolyseprodukten der Kohlenhydrate, den Monosacchariden, anderseits. Daß man bisher kein<sup>2)</sup> solches Zwischenglied zwischen den Aminosäuren und den Zuckerarten unter den Proteinspaltprodukten isoliert hat, findet in der schwierigen Isolierung solcher Verbindungen seine natürliche Erklärung.

Eine rationelle Trennung derartiger Verbindungen, welche ähnlich wie die Aminosäuren sowohl sauren wie auch basischen Charakter haben, läßt sich erst dann bewerkstelligen, wenn die eine dieser Funktionen neutralisiert wird. Beim Verestern der Aminosäuren wird der saure Charakter derselben gesättigt, und die Mischung der gebildeten Basen läßt sich dann wie andere Basenmischungen trennen. Das bekannte «Fischersche Esterverfahren», bei welchem die gebildeten flüchtigen Aminosäureester im Vakuum fraktioniert werden, fußt auf diesem Prinzip

<sup>1)</sup> Sitzungsber. d. Wien. Akad., mathem.-naturw. Klasse, Bd. CXIV, IIb. S. 274, 879 und 887 (1905).

<sup>2)</sup> Es muß jedoch bemerkt werden, daß A. Orgler und C. Neuberg diese Zeitschrift, Bd. XXXVII, S. 418 [1903] unter den Spaltprodukten von Chondrosin eine Tetraoxyaminocaprinsäure gefunden haben.

und hat in den Händen E. Fischers und E. Abderhaldens wertvolle Aufklärungen über das Vorhandensein unter den Proteinspaltprodukten von den einfachsten Aminosäuren, besonders den Monoaminomonocarbonsäuren, gegeben. Da indessen schon der Serinester in den bei ziemlich hoher Temperatur kochenden Fraktionen sich befindet, ist es zu erwarten, daß die höheren Glieder der Serinreihe und um so mehr die noch komplizierter gebauten Oxyaminosäuren sich kaum auf diesem Wege isolieren lassen. Wir haben an die Möglichkeit gedacht, eine Fraktionierung derartiger komplizierter Aminosäuren auf dem entgegengesetzten Wege zu bewerkstelligen, indem wir durch Benzoylierung die basische Funktion der Aminosäuren absättigen und dadurch die Möglichkeit erschaffen, die Mischung von Benzoylierungsprodukten auf ganz ähnliche Weise wie andere Säuremischungen trennen zu können. Wenn Arginin, Lysin und Histidin durch Phosphorwolframsäure gefällt und dann die einfachen Monaminosäuren nach Fischer verestert und abdestilliert werden, scheint es uns sehr wahrscheinlich, daß eine Benzoylierung der restierenden Aminosäuren wertvolle Aufklärungen über die Art und Menge derselben geben können wird. Versuche in dieser Richtung haben wir im hiesigen Laboratorium schon angefangen.

Bei derartigen Benzoylierungsversuchen ist es indessen von großer Bedeutung, daß man im voraus darüber orientiert ist, wie die verschiedenen Aminosäurereihen bei der Benzoylierung sich verhalten werden. Wir haben daher das Verhalten sowohl einiger Oxyaminosäuren (Serin,  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure und  $\alpha$ -Amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure) wie auch einiger Diaminodicarbonsäuren (Diaminoadipinsäure und Diaminopimelinsäure) bei Benzoylierung unter verschiedenen Umständen eingehend untersucht. In dem letzten Abschnitte des experimentellen Teiles sind diese Benzoylierungsversuche sowie auch die Eigenschaften der gewonnenen Benzoylsubstitute genau beschrieben, und wir beschränken uns hier darauf, eine Übersicht von den Resultaten zu geben.

Beim Benzoylieren in ausgeprägt alkalischer Flüssigkeit (d. h. eine Flüssigkeit, deren Alkalinität während des ganzen

Benzoylierungsprozesses mindestens einer  $n/2$ -Lösung entspricht) werden nur die Aminogruppen benzoyliert, so daß die verwendeten Oxyaminosäuren auf diese Weise die verhältnismäßig leicht löslichen Monobenzoylsubstitute liefern. Wird dagegen die Benzoylierung in ungefähr neutraler Lösung vorgenommen, können auch die Hydroxylgruppen benzoyliert werden, und als Hauptprodukt erhält man dann die so gut wie unlöslichen Dibenzoylsubstitute. Die Benzoylierung der Oxyaminosäuren läßt sich auch in zwei Stufen ausführen, indem die in ausgeprägt alkalischer Lösung gebildeten Monobenzoylsubstitute bei einer nachfolgenden Benzoylierung in neutraler Flüssigkeit Dibenzoylverbindungen liefern.

Werden die Dibenzoylverbindungen der Oxyaminosäuren mit ganz schwacher Natronlauge erwärmt (die Versuche haben ergeben, daß eine  $n/20$ -Natronlauge eine passende Konzentration darstellt), wird nur der an die Oxygruppe gebundene Benzoylrest abgespalten, und nachher können die Monobenzoylverbindungen in beinahe berechneter Menge isoliert werden.

Die Diaminodicarbonsäuren lassen sich sowohl in ausgeprägt alkalischer wie auch in ungefähr neutraler Lösung unter Bildung der in Wasser so gut wie unlöslichen Dibenzoylsubstitute glatt und leicht benzoylieren. Diese letzteren, sowie auch die Benzoylsubstitute der einfachen Aminosäuren, z. B. die Hippursäure, werden durch Erwärmen mit  $n/20$ -Natronlauge gar nicht oder nur in ganz geringem Grade zersetzt.

Es ist leicht ersichtlich, wie man bei der Trennung von den Benzoylverbindungen der Oxyaminosäuren einerseits und denjenigen der übrigen Aminosäuren andererseits sich die eben besprochenen Versuchsergebnisse zunutze machen kann.

## Experimenteller Teil.

### A. $\alpha_1$ -Diaminoadipinsäure und $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure.

#### 1. Äthylen-di-phthalimidmalonester.

In einem  $3/4$  l Rundkolben, welcher mit einem Rückflußkühler, der oben ein Calciumchloridrohr trug, versehen war,

wurde  $\frac{1}{2}$  Gramm-Molekül Natriumphthalimidmalonester<sup>1)</sup> mit 250 g Äthylenbromid im Ölbad bei 150—170° 4 mal 12 Stunden behandelt. Nach 12 stündigem Erhitzen war die Masse weicher geworden, konnte aber noch nicht losgeschüttelt werden: nach 24 stündigem Erhitzen war das Ganze breiartig geworden, aber erst nach einer Erhitzung von 4 mal 12 Stunden war die Reaktion zu Ende geführt, und eine Stichprobe reagierte auf gefeuchtetes Lackmuspapier völlig neutral. Der Überschuss an Äthylenbromid wurde mit Wasserdampf abgetrieben<sup>2)</sup> und nach Abkühlung des öligen Reaktionsprodukts die gebildete wässrige Lösung von Natriumbromid so vollständig wie möglich abgossen. Das Öl wurde unter gutem Schütteln mit  $\frac{1}{4}$  l Äther schwach erwärmt, wodurch dasselbe zum Teil krystallisierte (A), zum Teil in ätherische Lösung ging (B). Nach zweitägigem Stehenlassen im Eisschrank wurde der Niederschlag abgenutscht und sorgfältig mit Äther gewaschen. Der aus zwei Versuchen, für welche also im ganzen 1 Gramm-Molekül Phthalimidmalonester verwendet worden war, herrührende Niederschlag betrug 225 g. Er wurde von dem letzten Rest der ölartigen Verunreinigungen durch Erwärmen mit  $\frac{1}{2}$  l absolutem Alkohol befreit; nur ein Teil des Niederschlages wurde dadurch gelöst, und die Hauptmenge schied sich beim Abkühlen wieder aus. Nach Stehenlassen bis zum nächsten Tage wurde filtriert, mit Alkohol und schließlich mit Wasser (um die letzte Spur von Natriumbromid zu entfernen) gewaschen. Der lufttrockene Niederschlag wog 190 g.

Aus der alkoholischen Lösung wurde der Alkohol und aus der oben erwähnten ätherischen Lösung (B) der Äther abdestilliert, und die dadurch gewonnenen ölartigen Produkte wurden zusammen aufgearbeitet (siehe S. 275).

<sup>1)</sup> Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 10 (1902), und Diese Zeitschrift, Bd. XLIV, S. 454 (1905).

<sup>2)</sup> Aus zwei Versuchen, für welche also im ganzen 500 g Äthylenbromid verwendet worden waren, wurden 371 g wiedergewonnen; 343 g derselben destillierten zwischen 129° und 131°, und aus der bei der niedrigsten Temperatur kochenden Fraktion konnten wir einige Gramm erhalten, welche einen Siedepunkt unterhalb 60° hatten und wahrscheinlich hauptsächlich aus Äthylbromid bestanden.

Der krystallinische Niederschlag, welcher aus einem Gemisch von Äthylen-di-phthalimidmalonester und dem Lacton des  $\beta$ -Oxäthyl-phthalimidmalonesters bestand, wurde unter wiederholtem Schütteln eine Stunde bei gewöhnlicher Temperatur mit 1200 ccm normaler Natronlauge behandelt, und schließlich wurde  $\frac{1}{2}$  Stunde auf dem Wasserbade erwärmt.<sup>1)</sup> Hierdurch ging das Lacton in Lösung, und der nach Abkühlung abfiltrirte und mit Wasser gewaschene Niederschlag, der im lufttrockenen Zustande 81 g wog (25% der berechneten Menge), erwies sich als fast reiner Äthylen-di-phthalimidmalonester.

Die gewonnene alkalische Lösung des Lactons wurde zur Darstellung von  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure benutzt (siehe S. 273).

Die rohe Äthylenverbindung hatte ein schwach gelbliches Aussehen, zeigte aber den richtigen Schmelzpunkt 209° (Bl. M.).<sup>2)</sup> Sie wurde aus 1000 + 500 + 100 + 100 ccm Benzol umkrystallisiert und schied sich bei schnellem Abkühlen<sup>3)</sup> als lange dünne, prismatische, oft schräg abgeschnittene Krystalle ab, die nach Absaugen und Waschen mit 2×50 ccm Benzol eine rein weiße Farbe hatte. Ausbeute in lufttrockenem Zustande: 76 g.

0,2797 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, die 12,17 mg Stickstoff entsprach (4,35% N).

0,1956 g gaben beim Verbrennen 0,4320 g Kohlensäure und 0,0905 g Wasser (60,23% C und 5,18% H).

		Berechnet:	Gefunden:
C <sub>32</sub>	384,00	60,35	60,23
H <sub>32</sub>	32,26	5,07	5,18
N <sub>2</sub>	28,08	4,41	4,35
O <sub>12</sub>	192,00	30,17	
	636,34	100,00	

<sup>1)</sup> Es empfiehlt sich, mit der Erwärmung auf dem Wasserbade erst dann zu beginnen, wenn der größte Teil der Natronlauge von dem Lacton schon verbraucht worden ist (die in dem hier beschriebenen Versuche anwesende Lactonmenge verbraucht im ganzen ein wenig mehr als 1 l n-Natronlauge); denn der Äthylen-di-phthalimidmalonester wird beim Erwärmen mit normaler Natronlauge in merkbarer Menge verseift.

<sup>2)</sup> Der Schmelzpunkt wird hier gewöhnlich auf dem «Bloc Maquenne» bestimmt, welches durch (Bl. M.) bezeichnet wird.

<sup>3)</sup> Bei langsamer Abkühlung scheidet sich die Verbindung bisweilen in kurzen derben Krystallen ab, die etwas Benzol einschließen, welches selbst bei längerem Liegenlassen in der Luft nicht vollständig weggeht.



Der Äthylen-di-phthalimidmalonester schmilzt bei 209—210° (Bl. M.). Er ist in Wasser, Äther und Ligroin unlöslich, in absolutem Alkohol in der Wärme schwerlöslich und in der Kälte sehr schwerlöslich; in Chloroform ist er leicht, in heißem Benzol ziemlich leicht, in kaltem Benzol dagegen sehr schwer löslich. Bei gewöhnlicher Temperatur wird er selbst von 2-n-Natronlauge so gut wie gar nicht zersetzt, in der Wärme wirkt dagegen schon  $n/2$ -Natronlauge deutlich zersetzend ein, aber erst durch sehr starke Natronlösungen (1 Teil Hydroxyd + 2 Teile Wasser) wird er leicht und schnell verseift.

## 2. Äthylen-di-phthalaminsäuremalonsäure.

76 g Äthylen-di-phthalimidmalonester wurden in einem geräumigen Kolben mit Alkohol durchgefuechtet, worauf eine 60—70° warme Lösung von 60 g Natriumhydroxyd (die doppelte der berechneten Menge) in 120 ccm Wasser zugesetzt wurde. Die Reaktion fing sogleich an, und nach 5—10 Minuten bildete das Ganze eine beinahe klare Lösung, welche jedoch, um die Verseifung zu vervollständigen, noch eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt wurde. Nach Abkühlung wurde der größte Teil des überschüssigen Natrons durch Zusatz von 120 ccm 5-n-Salzsäure neutralisiert und ein wenig flockiger Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde in Eiswasser gekühlt und durch langsame Zugabe von im ganzen 250 ccm gut gekühlter konzentrierter Salzsäure gefällt. Hierdurch fiel die Äthylen-di-phthalaminsäuremalonsäure aus als kurze, dicke Krystalle, welche rektangulären Körpern mit abgerundeten Ecken ähnlich sahen. Nach zweitägigem Stehen im Eisschrank wurde der Niederschlag abgesaugt und mit eisgekühltem Wasser chlorfrei gewaschen. Ausbeute im lufttrockenen Zustande: 65 g (91,3% von der für eine Säure mit 2 Molekülen Wasser berechneten Menge).

1,1645 g verloren im Vakuum über Schwefelsäure im Laufe von 48 Stunden, wonach das Gewicht konstant blieb, 0,0705 g Wasser (6,05% Wasser, auf wasserhaltige Säure berechnet).

0,2257 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 10,65 mg Stickstoff entsprechend (4,72% auf die wasserhaltige, 5,02% auf die wasserfreie Säure berechnet).

0,3524 g wasserfreie Säure gaben beim Verbrennen 0,6657 g Kohlen- säure und 0,1155 g Wasser (51,52% C und 3,67% H, auf wasserfreie Säure berechnet).

		Berechnet:	Gefunden:
C <sub>24</sub>	288,00	51,41	51,52
H <sub>20</sub>	20,16	3,60	3,67
N <sub>2</sub>	28,08	5,01	5,02
O <sub>14</sub>	224,00	39,98	
	560,24	100,00	
2 H <sub>2</sub> O	36,03	6,04	6,05
	596,27		

Die auf diese Weise dargestellte Säure enthält also 2 Moleküle Krystallwasser. Wird dagegen die Fällung bei Zimmer- temperatur ausgeführt, so ist die Ausbeute eine geringere, und die Säure enthält weniger als 2 Moleküle Wasser. Wird die Säure in noch wärmerer Flüssigkeit ausgefällt, so wird ein Teil derselben unter Kohlensäureentwicklung gespalten, während der übrige Teil sich in reinem wasserfreien Zustande ab- scheidet.

Die Äthylen-di-phthalaminsäuremalonsäure hat keinen schar- fen Schmelzpunkt; bei 240° (Bl. M.) schmilzt sie augenblick- lich unter Kohlensäureentwicklung, aber auch bei 210° schmilzt oder richtiger gesagt zersetzt sich die Säure in sehr kurzer Zeit. Die Säure ist in den üblichen neutralen Lösungsmitteln unlöslich, das Natriumsalz ist in Wasser leichtlöslich, das Baryumsalz schwer- oder unlöslich.

Das Verhalten der Säure beim Erwärmen mit Wasser oder mit verdünnten Mineralsäuren wird in dem folgenden Ab- schnitte besprochen.

### 3. $\alpha_1$ -Diaminoadipinsäure.

Wenn der Äthylen-di-phthalimidmalonester auf die im vorigen Abschnitte beschriebene Weise in starker Natronlauge gelöst und die Lösung mit reichlichem Wasser verdünnt wird, kann die Flüssigkeit mit Salzsäure angesäuert werden, ohne daß die Äthylen-di-phthalaminsäuremalonsäure dadurch ge- fällt wird. Versucht man aber dann, die bloß einigermaßen saure Flüssigkeit zu erwärmen, um in gewohnter Weise Kohlen-

säure und Phthalsäure abzuspalten, scheidet sich die wasserfreie Phthalaminsäuremalonsäure (in einer Menge von ungefähr der Hälfte der berechneten) aus, und selbst bei stundenlangem Erwärmen auf dem Wasserbade geht dieselbe nicht wieder in Lösung. Auch gelingt es nicht, die reine wasserhaltige Äthylen-di-phthalaminsäuremalonsäure durch Erwärmen auf dem Wasserbade mit Salzsäure in Lösung zu bringen und zwar ganz gleichgültig, ob die Salzsäure 5n oder 0,5n oder von einer dazwischen liegenden Stärke ist.

Dagegen löst sich die genannte Phthalaminsäuremalonsäure durch Erwärmen mit reichlichem Wasser auf, aber erst nach ein- bis zweistündigem Erwärmen ist die Kohlensäureentwicklung beendet und gleichzeitig hiermit ist eine tiefer gehende Spaltung eingetreten, denn es hat sich eine geringe Menge Diaminoadipinsäure abgeschieden, und die Flüssigkeit hat eine gelbe oder braungelbe Farbe angenommen. Versucht man nun, durch Eindampfen auf dem Wasserbade mit Salzsäure oder einer passenden Menge Schwefelsäure die Spaltung zu Ende zu führen, so gelingt es auch sehr leicht, beinahe die berechnete Menge Phthalsäure zu isolieren: die saure Mutterlauge hat aber eine fast schwarze Farbe und es ist uns nicht möglich gewesen, aus derselben mehr als ungefähr die Hälfte der berechneten Diaminoadipinsäure zu gewinnen. Es spielen sich demnach ohne Zweifel bei diesen Spaltungen Nebenprozesse ab, welche sich auch dadurch zu erkennen geben, daß nach der Spaltung ungefähr 20% der Gesamtstickstoffmenge sich als Ammoniak vorfinden. Diese Nebenprozesse vollziehen sich während der Spaltung der Phthalaminsäuremalonsäure, denn wenn die Kohlensäure und die Phthalsäure erst abgespalten worden sind, läßt sich die gebildete Diaminoadipinsäure mit Salzsäure (übrigens auch mit Basen), wie direkte Kontrollversuche es uns gezeigt haben, ohne eine nachweisbare Zersetzung eindampfen. Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde (s. S. 253), ist es indessen möglich, diese sekundären Prozesse zu vermeiden, wenn die Spaltung der Äthylen-di-phthalaminsäuremalonsäure in zwei Stufen geteilt wird. Die Darstellung der Diaminoadipinsäure gestaltet sich dann wie folgt.

59,6 g wasserhaltiger Äthylen-di-phthalaminsäuremalonsäure ( $\frac{1}{10}$  g Mol.) wurden in einer Schale bei  $105^{\circ}$  und 40 mm Druck 24 Stunden stehen gelassen, wodurch ein Gewichtsverlust von 20,5 g entstand. Da der für die Abspaltung des Krystallwassers und der Kohlensäure berechnete Gewichtsverlust nur 12,4 g beträgt, muß außerdem etwas Phthalsäure abgespaltet worden sein, und es zeigte sich denn auch, daß der Thermostat, in welchem die Erwärmung stattgefunden, inwendig sich mit langen dünnen Krystallen, wahrscheinlich aus Phthalsäureanhydrid bestehend, überzogen hatte. Das in der Schale befindliche Pulver, welches eine gelbe Farbe angenommen hatte, wurde eine Stunde auf dem Wasserbade mit 2 l  $\frac{4}{10}$ -n-Barytlauge erwärmt und darauf mit 100 ccm konzentrierter Salzsäure<sup>1)</sup> bis zu einem geringen Volumen eingedampft. Nach Zusatz von  $\frac{1}{2}$  l 33%iger Salzsäure wurde die breiartige Masse unter schwachem Erwärmen mit einem Pistill gut durchgeknetet und darauf in Eiswasser gekühlt. Der ausgeschiedene Niederschlag (Baryumchlorid und Phthalsäure) wurde abgesaugt und viermal mit eisgekühlter, 33%iger Salzsäure gewaschen; er enthielt danach im ganzen nur 35 mg Stickstoff.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Es ist nicht tunlich, sogleich mit Salzsäure einzudampfen, da die Substanz, ohne vorhergehende Erwärmung mit Barytlauge, selbst beim Erwärmen mit Salzsäure nicht gelöst wird. Wahrscheinlich rührt dieses davon her, daß das Trocknen der Phthalaminsäuremalonsäure zur Bildung von Anhydriden — vielleicht unter gleichzeitiger Abspaltung einer Phthalsäuregruppe — Veranlassung gegeben hat, welche Anhydride durch Erwärmen mit Basen erst aufgespalten werden müssen, ehe die Salzsäure wirken kann.

<sup>2)</sup> Wenn die Mischung von Baryumchlorid und Phthalsäure eine größere Stickstoffmenge enthält, kann dieses davon herrühren, daß etwas Diaminoadipinsäure durch die starke Salzsäure als salzsaures Salz gefällt worden ist (vgl. S. 271). Man braucht dann nur die Mischung ein paar mal mit Wasser auszuwaschen, die gewonnene Lösung mit dem gleichen Volumen konzentrierter Salzsäure unter Eisabkühlung zu versetzen und das dadurch gefällte Baryumchlorid abzufiltrieren; das Filtrat, welches die Diaminoadipinsäure enthält, wird der Hauptlösung zugesetzt.

Der Stickstoffgehalt der Mischung kann aber auch davon herrühren, daß die oben erwähnte Behandlung des getrockneten gelben Pulvers mit Barytlauge nur unvollständig gewesen ist, und in diesem Falle ist es notwendig, die ganze Masse mit einem Überschuß von Baryt-

Die gewonnene salzsaure Lösung wurde bis auf ca.  $\frac{1}{4}$  l eingedampft und darauf die noch in der Lösung anwesende Phthalsäure mit Äther ausgeschüttelt.

Eine Stickstoffbestimmung ergab, daß die Lösung jetzt 2760 mg Stickstoff, wovon nur 80 mg als Ammoniak, enthielt.

Die Lösung wurde auf dem Wasserbade so weit wie möglich eingengt, und der Rückstand in 50 ccm warmem Wasser gelöst. Ein wenig Ungelöstes wurde abfiltriert und mit 50 ccm Wasser gewaschen, worauf das ganze klare Filtrat mit Ammoniak neutralisiert wurde. Hierdurch begann sogleich die Diaminoadipinsäure als flache, prismatische, oft dachförmig abgeschnittene Krystalle auszufallen. Nach Stehenlassen bis zum nächsten Tage wurde filtriert und der Niederschlag mit kaltem Wasser gewaschen, bis das Waschwasser chlorfrei war: schließlich wurde ein paarmal mit Alkohol gewaschen.

Ausbeute an lufttrockener roher Diaminoadipinsäure : 16 g.

Beim Eindampfen der Mutterlauge bis zu einem kleinen Volumen, Stehenlassen bis zum nächsten Tage, Filtrierung und Waschen mit Wasser, wodurch das ausgeschiedene Ammoniumchlorid gelöst wurde, konnten nur weitere 0,2 g Diaminoadipinsäure gewonnen werden.

Die Ausbeute (16,2 g) an roher Diaminoadipinsäure beträgt ungefähr 92% der berechneten (17,6 g); die Säure war aber nicht ganz rein, sie enthielt geringe Mengen von Salzsäure und Ammoniak. Waschen mit kaltem Wasser hatte keine Wirkung und selbst nach achtmaliger Auskochung mit je 125 ccm Wasser, wodurch im ganzen nur 0,2 g Diaminoadipinsäure in Lösung gingen, war die Säure nicht chlorfrei; dieses wurde erst durch Auskochen mit Ammoniakwasser erreicht.

15 g rohe, nur mit kaltem Wasser gewaschene Diaminoadipinsäure wurde 10 Minuten mit 125 ccm warmem Wasser und 5 ccm 5-n-Ammoniakwasser erwärmt und darauf abfiltriert; diese Behandlung wurde zehnmal wiederholt. Der fünfte Auszug enthielt noch reichlich Chlorid, der achte gab dagegen nur eine kaum wahrnehmbare Chlorreaktion. Schließlich wurde

---

lauge aufs neue zu erwärmen und darauf die Eindampfung mit Salzsäure usw. ganz wie oben zu wiederholen.

die Säure ein paarmal mit ammoniakfreiem kochenden Wasser und darauf mit absolutem Alkohol gewaschen. Die nun erst vollständig reine Diaminoadipinsäure wog in lufttrockenem Zustande nur 7 g; die gewonnenen ammoniakalischen Lösungen schieden aber beim Stehenlassen bis zum nächsten Tage etwas Diaminoadipinsäure in großen Krystallen aus, welche mit kaltem Wasser rein, auch chlorfrei, gewaschen werden konnten und lufttrocken 4,3 g wogen. Die Mutterlauge lieferte beim Eindampfen auf dem Wasserbade bis auf ein geringes Volumen und mehrtägigen Stehenlassen noch 2,5 g fast reine Diaminoadipinsäure. Die reine lufttrockene Aminosäure verlor nichts beim Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure.

0,1269 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 20,15 mg Stickstoff entsprechend (15,88% N).

0,2380 g gaben 0,3568 g Kohlensäure und 0,1485 g Wasser (40,89% C und 6,98% H).

		Berechnet:	Gefunden:
C <sub>6</sub>	72,00	40,87	40,89
H <sub>12</sub>	12,10	6,87	6,98
N <sub>2</sub>	28,08	15,94	15,88
O <sub>4</sub>	64,00	36,32	
	176,18	100,00	

Die Diaminoadipinsäure schmeckt nicht süß. Sie schmilzt nicht bei 275° (Bl. M.), wird aber bei längerem Erwärmen bis auf diese Temperatur allmählich zersetzt.

Die Diaminoadipinsäure ist in den üblichen neutralen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich. In ganz schwacher Schwefel- oder Salzsäure, ja selbst in einem reichlichen Überschuß normaler Lösungen dieser Säuren ist die Diaminoadipinsäure schwerlöslich: in 5-n-Schwefelsäure und besonders in 5-n-Salzsäure löst sich dieselbe leicht auf. Von noch stärkerer Salzsäure wird die Diaminoadipinsäure wieder schwieriger gelöst, weil das salzsaure Salz in starker Salzsäure schwerlöslich ist. In 33%iger Salzsäure wird sie jedoch, wenn auch langsam, bei Zimmer-temperatur gelöst, aber in konzentrierter Salzsäure löst sie sich erst beim Erwärmen und beim Abkühlen fällt sie wieder aus. In mit Chlorwasserstoff gesättigtem Alkohol löst sich die Diaminoadipinsäure, selbst beim Erwärmen, nicht auf.

In Ammoniakwasser ist die Diaminoadipinsäure sehr schwerlöslich, in Natronlauge dagegen leichtlöslich. Das Cuprisalz, welches durch Fällung des Natriumsalzes mit Cuprisulfat dargestellt werden kann, ist unlöslich.

Eine salzsaure, einigermaßen starke Lösung der Diaminoadipinsäure (2—3 mg Stickstoff pro Kubikzentimeter) wurde sogleich, schwächere Lösungen (0,5—1 mg Stickstoff pro Kubikzentimeter) dagegen erst nach Reiben und Stehenlassen durch eine normale Phosphorwolframsäurelösung gefällt: noch schwächere Lösungen gaben keinen Niederschlag. Das Phosphorwolframat war körnig krystallinisch und zeigte unter dem Mikroskop kurze, dicke vielflächige Formen mit einigen oktaedrischen und einigen prismatischen Krystallen vermischt. Es wurde von kochendem Wasser ziemlich leicht gelöst und schied sich beim Abkühlen, am besten nach Zusatz von ein wenig Phosphorwolframsäure, als lange, schräg abgeschnittene Prismen wieder aus. Der Niederschlag löst sich (wenn auch langsam) in einem reichlichen Überschuß von Phosphorwolframsäure, auf.

Die Dibenzoyl-diaminoadipinsäure wird später beschrieben (s. S. 303).

#### 4. Das Lacton des $\beta$ -Oxäthyl-phthalimidmalonesters.

Aus der Mischung von Äthylen-di-phthalimidmalonester und dem Lacton des  $\beta$ -Oxäthyl-phthalimidmalonesters, welche wie oben beschrieben erhalten wird (s. S. 264), kann das Lacton durch Auskochen mit absolutem Alkohol, Abkühlung der gewonnenen Lösung und wiederholtes Umlösen der dadurch ausgeschiedenen Krystallmassen aus absolutem Alkohol in fast reinem Zustande gewonnen werden.

0,2329 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 10,70 mg Stickstoff entsprechend (4,59% N).

0,1237 g gaben 0,2687 g Kohlensäure und 0,0464 g Wasser (59,24% C und 4,20% H).

		Berechnet:	Gefunden:
C <sub>15</sub>	180,00	59,38	59,24
H <sub>13</sub>	13,10	4,32	4,20
N	14,04	4,63	4,59
O <sub>6</sub>	96,00	31,67	
	303,14	100,00	

Das Lacton krystallisierte aus Alkohol in flachen, dachförmig abgeschnittenen Prismen, die bei 132° (Bl. M.) schmolzen. Die Verbindung ist in Chloroform, warmem Alkohol und warmem Benzol leichtlöslich, dagegen in kaltem Alkohol und kaltem Benzol schwerlöslich und in Äther und Ligroin sehr schwerlöslich.

Bei Behandlung des Lactons bei Zimmertemperatur mit 2-n-Natronlauge wurde dasselbe mit einem Verbrauch von 2 Äquivalenten Natriumhydroxyd für jedes Atom Stickstoff leicht gelöst. Wahrscheinlich findet bei diesem Auflösen außer der Spaltung der Lactonbindung auch eine Verseifung der Carboxäthylgruppe des Lactons statt; die Phthalimidgruppe wird dagegen erst bei längerer Einwirkung in der Kälte oder beim Erwärmen angegriffen. Auch ganz verdünnte Natronlauge konnte, am leichtesten in der Wärme, das Lacton in Lösung bringen; es zeigte sich, daß hierbei immer ein wenig Äthylen-di-phthalimidmalonester zurückblieb, selbst wenn auch ein mehrmals umgelöstes Lacton benutzt wurde. Wegen der Ähnlichkeit der elementaren Zusammensetzung der beiden Stoffe macht sich diese geringe Verunreinigung bei der Elementaranalyse nicht bemerkbar.

### 5. $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure.

a) Darstellung des Benzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäurelactons aus der bei der Darstellung des Äthylen-di-phthalimidmalonesters gewonnenen, alkalischen Lösung. Die oben erwähnte alkalische Lösung (s. S. 265), welche im ganzen 4900 mg Stickstoff enthielt, wurde auf dem Wasserbade mit 500 ccm konzentrierter Salzsäure bis zu einer breiartigen Masse eingedampft. Darauf wurde  $\frac{1}{2}$  l konzentrierte Salzsäure zugesetzt und, nach gutem Ausreiben, in Eis gekühlt; der Niederschlag wurde abgesaugt und mit im ganzen 1 l eiskühler, 33%iger Salzsäure gewaschen.<sup>1)</sup>

Das ungelöste Gemisch von Kochsalz und Phthalsäure enthielt nur wenige Milligramm Stickstoff.

Die salzsaure Lösung wurde stark eingeeengt, mit Wasser

<sup>1)</sup> Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 25 (1902).



verdünnt, die Phthalsäure mit Äther extrahiert und darauf die Lösung so weit wie möglich auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand, welcher hauptsächlich aus dem salzsauren Salz des  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäurelactons bestand, wurde in ein wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Natronlauge neutralisiert und darauf in ausgeprägt alkalischer Lösung (s. S. 289) mit 4mal der nach dem Stickstoffinhalt berechneten Menge Benzoylchlorid benzoyliert. Zuerst wurden 175 ccm 5-n-Natronlauge zugesetzt, wodurch die Salzsäure neutralisiert und das Lacton in das Natriumsalz der Aminooxybuttersäure umgebildet wurde, außerdem war noch soviel Natronlauge im Überschuß vorhanden, daß die Lösung, deren Gesamtvolumen ca. 350 ccm betrug, ungefähr halbnormal war. Die Benzoylierung wurde in gewohnter Weise (s. S. 290) ausgeführt: im ganzen wurden 196 g Benzoylchlorid und 1700 ccm 2-n-Natronlauge verwendet. Nach Stehenlassen bis zum nächsten Tage wurde filtriert und das Filtrat unter Eiskühlung mit 550 ccm 5-n-Salzsäure (die berechnete Menge beträgt ein wenig mehr als 500 ccm) versetzt. Die gefällte Benzoesäure wurde abfiltriert und mit eisgekühltem Wasser gut gewaschen.<sup>1)</sup>

Aus der salzsauren Lösung wurde die Benzoesäure mit Äther extrahiert und darauf die Lösung auf dem Wasserbade eine Stunde erwärmt; dadurch wurde die Benzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure in das entsprechende, neutral reagierende, ziemlich schwerlösliche Lacton umgebildet.<sup>2)</sup> Nachdem die freie Salzsäure durch Natronlauge beinahe neutralisiert worden war, wurde im Vakuum eingedampft, wodurch das Lacton bald anfang sich ölartig abzuscheiden. Nachdem eine reichliche Menge Lacton sich ausgeschieden hatte, wurde das Eindampfen eingestellt und darauf das Ganze auf dem Wasserbade erwärmt, wodurch das Lacton wieder in Lösung ging.

<sup>1)</sup> Die Benzoesäure enthielt nur geringe Mengen Stickstoff, wahrscheinlich von ein wenig Dibenzoyl-diaminoadipinsäure (siehe S. 303) herrührend; die Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure wird dagegen beim Benzoylieren in ausgeprägt alkalischer Lösung nicht gebildet (siehe S. 294).

<sup>2)</sup> Siehe auch E. Fischer und H. Blumenthal, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XL, S. 113 (1907).

Nach Filtrieren auf dem Heißwassertrichter krystallisierte das Lacton als rechtwinklig abgeschnittene prismatische Krystalle aus. Nach Stehenlassen im Eisschrank bis zum nächsten Tage wurden die Krystalle abfiltriert und mit eisgekühltem Wasser chlorfrei gewaschen. Das Lacton wog in lufttrockenem Zustande 48 g und war völlig rein, indem es die berechnete Zusammensetzung hatte und bei  $145^{\circ}$  (Bl. M.) schmolz (s. S. 295).

0,2511 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 17,15 mg Stickstoff entsprechend (6,83% N).

0,2400 g gaben 0,5672 g Kohlensäure und 0,1123 g Wasser (64,46% C und 5,24% H).

		Berechnet:	Gefunden:
C <sub>11</sub>	132,00	64,35	64,46
H <sub>11</sub>	11,09	5,41	5,24
N	14,04	6,84	6,83
O <sub>3</sub>	48,00	23,40	
	205,13	100,00	

Die Mutterlauge und die Waschwässer wurden im Vakuum bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 500 ccm 93%igem Alkohol ausgekocht. Dadurch ging das noch anwesende Lacton in Lösung, während die Hauptmenge des Kochsalzes ungelöst zurückblieb. Aus der gewonnenen alkoholischen Lösung konnten beim Zusatz von Wasser, Eindampfen im Vakuum usw., ganz wie oben, noch 10 g reines Lacton dargestellt werden.

Die Gesamtmenge des Lactons (58 g) enthält 81% der im Ausgangsmaterial vorhandenen Stickstoffmenge (4900 mg) und beträgt 28% der mit 1 Gramm-Molekül Phthalimidmalonester als Ausgangsmaterial berechneten Menge.

Die letzte Mutterlauge wurde mit den ölartigen Produkten gemischt, deren Bearbeitung in dem folgenden Abschnitte beschrieben werden wird.

b) Darstellung der Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure aus den bei der Darstellung des Äthylen-di-phthalimidmalonesters gewonnenen ölartigen Nebenprodukten. Die oben erwähnten (s. S. 264) ölartigen Produkte wurden in 200 ccm 93%igem Alkohol gelöst und durch Erwärmen auf dem Wasserbade mit einer Lösung von 80 g Natrium-

hydroxyd in 400 ccm Wasser zersetzt. Nach einstündigem Erhitzen wurde die am Schlusse des vorigen Abschnittes erwähnte Mutterlauge zugesetzt und darauf das Ganze stark eingedampft. Nach Abkühlung wurde  $\frac{1}{2}$  l konzentrierte Salzsäure zugesetzt und darauf weiter auf dem Wasserbade eingedampft, bis sich eine reichliche Menge Kochsalz und Phthalsäure ausgeschieden hatte. Das breiartige Gemisch wurde in gewohnter Weise mit 33%iger Salzsäure behandelt, wodurch der größte Teil des Kochsalzes und der Phthalsäure beseitigt wurde. Die salzsaure Lösung wurde, um den Rest der Phthalsäure (und die Benzoessäure, von der öfters erwähnten Mutterlauge herrührend) zu entfernen, mit Äther erschöpft und darauf bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Alkohol behandelt, wodurch ein wenig Kochsalz zurückblieb.<sup>1)</sup> Aus der alkoholischen Lösung wurde die Salzsäure durch Behandlung mit Bleiweiß und Silbercarbonat in gewohnter Weise entfernt.<sup>2)</sup> Die gewonnene Lösung von Aminosäuren, welche im ganzen ca. 6000 mg Stickstoff enthielt, wurde im Vakuum bis zur Trockene eingedampft.

Da es sich unzweckmäßig erwies, diese, hauptsächlich aus  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure und Glycin bestehende Aminosäuremischung mit 80%igem Alkohol auszukochen, weil die ganze Masse schmolz und somit eine wirkungsvolle Extraktion verhindert wurde, wurde die vorläufige Reinigung auf folgende Weise bewerkstelligt. Die Aminosäuremischung wurde in einem Kolben in 150 ccm Wasser gelöst und der warmen Lösung unter gutem Schütteln und stetiger Erwärmung nach und nach 1 kg 93%iger Alkohol zugesetzt, wodurch die Mischung einen Alkoholgehalt von ungefähr 80 Gewichtsprozent erhielt. Nach Stehenlassen bei Zimmertemperatur bis zum nächsten Tage wurde der Niederschlag (B<sub>1</sub>) abfiltriert und ein paarmal mit 80%igem Alkohol gewaschen (Filtrat F<sub>1</sub>).

<sup>1)</sup> Das ungelöste Kochsalz enthält bisweilen einen stickstoffhaltigen Stoff, und zwar das salzsaure Salz des  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäurelactons, welches in Alkohol schwerlöslich ist. In solchem Falle wird das Kochsalz in Wasser gelöst und die wässrige Lösung in schwach alkalischer Flüssigkeit benzoiliert (siehe S. 296); hierdurch kann die Hauptmenge der Aminosäure als Dibenzoylsubstitut gewonnen werden.

<sup>2)</sup> Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 152 (1905).

Der lufttrockene Niederschlag (B<sub>I</sub>) wog 14 g; er enthielt 2% Wasser und in wasserfreiem Zustande 14,6% Stickstoff; der Gesamtstickstoff betrug also 2003 mg.

Bei Behandlung des Niederschlags (B<sub>I</sub>) mit 20 ccm Wasser, Filtrieren auf einem kleinen Filter und Waschen mit 4×5 ccm Wasser blieben nur 0,8 g ungelöst zurück. Dieser Rückstand bestand wahrscheinlich aus Diaminoadipinsäure; denn er war selbst in kochendem Wasser sehr schwerlöslich und enthielt 15,40% Stickstoff (berechnet 15,94%).

Die gewonnene Lösung wurde in der Wärme wie oben mit 270 g warmem 93%igen Alkohol gefällt, wodurch wir ein Filtrat (F<sub>II</sub>) und einen glycinreichen Niederschlag (B<sub>II</sub>) erhielten; der letztere wurde nicht weiter behandelt.

Der lufttrockene Niederschlag (B<sub>II</sub>) wog 9 g; er enthielt 0,66% Wasser und in wasserfreiem Zustande 15,6% Stickstoff; der Gesamtstickstoff betrug also 1395 mg.

Das Filtrat (F<sub>I</sub>) und das Filtrat (F<sub>II</sub>) wurde gemischt und darauf im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 100 ccm Wasser gelöst und die warme Lösung wie oben mit 670 g warmem 93%igen Alkohol gefällt. Wir erhielten dadurch das Filtrat (F<sub>III</sub>) und den Niederschlag (B<sub>III</sub>).

Der lufttrockene Niederschlag (B<sub>III</sub>) wog 13 g; er enthielt 2,5% Wasser und in wasserfreiem Zustande 13,6% Stickstoff; der Gesamtstickstoff betrug also 1724 mg.

Der Niederschlag (B<sub>III</sub>) wurde in 30 ccm Wasser gelöst und die warme Lösung wie oben mit 200 g warmem 93%igen Alkohol gefällt, wodurch wir ein Filtrat (F<sub>IV</sub>) und einen glycinreichen Niederschlag (B<sub>IV</sub>) erhielten; der letztere wurde nicht weiter aufgearbeitet.

Der lufttrockene Niederschlag (B<sub>IV</sub>) wog 7 g; er enthielt 0,5% Wasser und in wasserfreiem Zustande 14,8% Stickstoff; der Gesamtstickstoff betrug also 1031 mg.

Das Filtrat (F<sub>III</sub>) und das Filtrat (F<sub>IV</sub>) wurden gemischt und darauf im Vakuum und zuletzt auf dem Wasserbade bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit absolutem Alkohol gut zerrieben, danach abfiltriert und mit Alkohol gewaschen. Der lufttrockene Rückstand wog 26,2 g.

0,8720 g verloren im Vakuum über Schwefelsäure 0,0190 g (2,18%).

0,1816 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 22,50 mg Stickstoff entsprechend (12,39% Stickstoff in dem lufttrockenen, 12,67% in dem über Schwefelsäure getrockneten Stoff); der Gesamtstickstoff betrug also 3246 mg.

Die gewonnenen 26 g Aminosäuren wurden in ganz schwach alkalischer Lösung (s. S. 296) mit im ganzen 128 g Benzoylchlorid und ca. 350 ccm 5-n-Natronlauge benzoyliert. Nach Fällung der benzoylierten Lösung mit Salzsäure enthielt das Filtrat nur 710 mg Stickstoff. Der Niederschlag wurde mit Wasser ausgekocht, wodurch Benzoessäure und die in warmem Wasser löslichen Benzoylsubstitute (mit einem Gesamtstickstoffgehalt von 795 mg) in Lösung gingen.

Der ungelöste lufttrockene Niederschlag wurde aus 750 ccm kochendem 93%igen Alkohol umkrystallisiert, wodurch die Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure als dünne Blättchen ausfiel. Nach Stehenlassen bis zum nächsten Tage wurde filtriert und ein paarmal mit 93%igem Alkohol gewaschen. Die lufttrockene Dibenzoylverbindung wog 34 g (ca. 10% von der mit 1 Gramm-Molekül Phthalimidmalonester als Ausgangsmaterial berechneten Menge) und war ganz rein, indem sie die berechnete Zusammensetzung hatte und bei 210—211° (Bl. M.) schmolz (s. S. 296).

0,3107 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 13,40 mg Stickstoff entsprechend (4,31%).

0,1702 g gaben 0,4128 g Kohlensäure und 0,0822 g Wasser (66,15% C und 5,40% H).

		Berechnet:	Gefunden:
C <sub>18</sub>	216,00	66,02	66,15
H <sub>17</sub>	17,14	5,24	5,40
N	14,04	4,29	4,31
O <sub>5</sub>	80,00	24,45	
	327,18	100,00	

Bei Benzoylierung von Aminosäuremischungen, welche einen beträchtlich höheren Stickstoffgehalt als die eben erwähnte Mischung hatten, haben wir stets eine viel geringere Ausbeute an dem Dibenzoylsubstitut erhalten und wir werden daher die diesbezüglichen Versuche nicht näher besprechen.

Dagegen möchten wir noch anführen, daß wir bei Benzoylierung stickstoffreicher Mischungen, Fällung mit Salzsäure in gewohnter Weise und Behandlung des Filtrats mit Äther,

bisweilen die ausgeschüttelte Benzoesäure stark stickstoffhaltig gefunden haben. Wenn die Benzoesäure mit Ligroin extrahiert und der Rückstand mehrmals aus ganz verdünntem Alkohol umgelöst wurde, schieden sich ganz geringe Mengen einer Verbindung aus, welche wahrscheinlich aus Benzoyl- $\alpha$ -aminobuttersäure bestand.

Die Säure schmolz bei  $139,5^{\circ}$  (Bl. M.), während E. Fischer und A. Mouneyrat<sup>1)</sup> den Schmelzpunkt (im Kapillarrohr) ein wenig höher angeben: «Die Substanz beginnt beim Erhitzen gegen  $140^{\circ}$  zu sintern und schmilzt bei  $143-144^{\circ}$  (korr.  $145-146^{\circ}$ ).»

0,2065 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 14,10 mg Stickstoff entsprechend (6,83% N, berechnet 6,78%).

0,1420 g wurden in 25 ccm warmem Wasser gelöst, die Lösung abgekühlt und mit Phenolphthalein als Indikator titriert. Es wurden 6,85 ccm  $n/10$ -Natronlauge verbraucht, dem Äquivalent 207,3 entsprechend; berechnet 207,14.

c) Darstellung von  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure aus den Benzoylsubstituten.  $1/10$  Gramm-Molekül Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure (32,7 g) wurde in einem Kolben im Ölbad mit 2 l 20%iger Salzsäure bis zum schwachem Kochen erhitzt. Nach 16stündigem Kochen wurde die völlig klare Lösung auf dem Wasserbade stark eingeeengt, die Benzoesäure mit Äther extrahiert und darauf die Eindampfung weiter bis zur Trockene geführt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und die Lösung mit 400 ccm  $4/10$ -n-Barytlauge, um eventuell gebildetes Lacton zu zersetzen, kurze Zeit erwärmt. Zuletzt wurde alles Chlor und Baryum durch Silbersulfat und ein wenig Schwefelsäure niedergeschlagen, und die filtrierte Lösung zuerst im Vakuum und dann auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit absolutem Alkohol ausgerührt, abfiltriert und mit Alkohol gewaschen.

Die Ausbeute an roher lufttrockener Aminooxybuttersäure betrug 11,9 g. Die Säure war nicht völlig rein, indem sie bei ca.  $204^{\circ}$  (Bl. M.) schmolz und einem Stickstoffgehalt von 11,58% statt des berechneten 11,79% zeigte. Die Gesamtstickstoffmenge betrug also 1378 mg = 98,4% von der des Ausgangsmaterials.

<sup>1)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXIII, S. 2389 (1900).

Zur vollständigen Reinigung wurden 11,7 g des Rohmaterials aus 200 + 50 + 50 ccm 80%igem Alkohol umgelöst, wodurch die Oxyaminosäure als ein schöner, weißer, seidenglänzender Niederschlag ausfiel, welcher unter dem Mikroskop sternförmig gruppierte Nadeln zeigte. Die abfiltrierte und mit 80%igem Alkohol gewaschene Säure war rein und wog im lufttrockenen Zustande 6,8 g (Präparat I). Aus der Mutterlauge konnten beim Eindampfen und Umlösen des Rückstandes aus 125 ccm 80%igem Alkohol noch 2 g reine Oxyaminosäure gewonnen werden (Präparat II).

0,1191 g von dem Präp. I gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 13,95 mg Stickstoff entsprechend (11,71% N).

0,1405 g von dem Präp. II gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 16,60 mg Stickstoff entsprechend (11,81% N).

0,1419 g von dem Präp. I gaben 0,2105 g Kohlensäure und 0,0967 g Wasser (40,46% C und 7,63% H).

		Berechnet:	Gefunden:	
C <sub>4</sub>	48,00	40,30	40,46	
H <sub>9</sub>	9,07	7,61	7,63	
N	14,04	11,79	11,71	11,81
O <sub>3</sub>	48,00	40,30		
	119,11	100,00		

Die  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure zeigte keinen scharfen Schmelzpunkt; bei 207° (Bl. M.) schmolz sie sogleich, bei 200° erst nach einigen Sekunden. E. Fischer und H. Blumenthal<sup>1)</sup> geben als Schmelzpunkt bei raschem Erhitzen im Kapillarrohr 187° (korr.) an. Die Oxyaminosäure schmeckt süß, ist in Wasser leicht, in Alkohol schwerlöslich und zeigt übrigens die von E. Fischer und H. Blumenthal angegebenen Eigenschaften.

Aus der Mutterlauge des Präparats II (siehe oben) wurde der Alkohol abdestilliert, worauf die anwesende Oxyaminosäure durch Erwärmen mit Kupfercarbonat in das Kupfersalz umgewandelt wurde. Bei Eindampfen der Lösung schied sich dasselbe als eine blättrige Masse aus. Das Salz war nach Waschen mit Wasser rein und wog in lufttrockenem Zustande 1,8 g

<sup>1)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XL, S. 110 (1907).

(Präp. A): beim Eindampfen der Mutterlauge konnten noch weiter 0,6 g reines Salz gewonnen werden (Präp. B).

0,1695 g von dem Präp. A gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 15,84 mg Stickstoff entsprechend (9,35% N).

0,1083 g von dem Präp. B gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 10,17 mg Stickstoff entsprechend (9,39% N).

0,2188 g von dem Präp. A gaben 0,0581 g Kupferoxyd (21,22% Cu).

0,2262 g von dem Präp. A gaben 0,2657 g Kohlensäure und 0,1082 g Wasser (32,04% C und 5,35% H).

		Berechnet:	Gefunden:	
C <sub>8</sub>	96,00	32,02	32,04	
H <sub>16</sub>	16,13	5,38	5,35	
N <sub>2</sub>	28,08	9,37	9,35	9,39
O <sub>6</sub>	96,00	32,02	—	
Cu	63,60	21,21	21,22	
	299,81	100,00		

## B. $\alpha\alpha_1$ -Diaminopimelinsäure.

### 1. Trimethylen-di-phthalimidmalonester.

Auf die in einer früheren Abhandlung<sup>1)</sup> beschriebene Weise wurde aus  $1\frac{1}{3}$  Gramm-Molekül Natriumphthalimidmalonester der  $\gamma$ -Brompropyl-phthalimidmalonester dargestellt. Es wurden hierdurch 81,1 g reines Öl gewonnen, welches 3,41% Stickstoff und 15,22% Brom enthielt.

Der nach Ausführung der Analysen übrig gebliebene Teil des Öls (79,7 g) wurde in frisch entwässertem Äther gelöst, und die ätherische Lösung über frisch dargestellten alkoholfreien Natriumphthalimidmalonester gegossen; der letztere war aus 48 g Phthalimidmalonester, absolutem Alkohol und 3,5 g metallischem Natrium (der mit dem Bromgehalt des Öls äquivalenten Menge) in gewohnter Weise<sup>2)</sup> dargestellt worden. Nach Abdestillation des Äthers wurde im Ölbad bei 180° erwärmt, indem der Kolben mehrmals geschüttelt und auf solche Weise in dem Ölbad angebracht wurde, daß aller Natriumphthalimidmalonester der Einwirkung des Bromids ausgesetzt

<sup>1)</sup> Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 148 (1905).

<sup>2)</sup> Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 10 (1902), und Diese Zeitschrift, Bd. XLIV, S. 454 (1905).



wurde. Nach 10stündigem Erhitzen war die warme Masse ganz dünnflüssig geworden und reagierte auf angefeuchtetes Lackmuspapier neutral oder äußerst schwach alkalisch.

Nach Abkühlung wurde das Natriumbromid durch Auslaugen mit kaltem Wasser entfernt, worauf die zurückgebliebene, nunmehr dickflüssige, nach Stehenlassen teilweise kristallisierte Masse mit Äther ausgekocht wurde. Dadurch gingen die ölartigen Verunreinigungen in ätherische Lösung (A), während roher Trimethylen-di-phthalimidmalonester ungelöst zurückblieb. Nach mehrmaligem Waschen mit Äther wurde das Rohprodukt aus ca.  $\frac{3}{4}$  l absolutem Alkohol umgelöst, wodurch der Trimethylen-di-phthalimidmalonester sich als flache, bisweilen linsenförmige Nadeln ausschied. Der nach Stehenlassen bis zum nächsten Tage abfiltrierte, lufttrockene Niederschlag wog 54,8 g.

0,3217 g gaben nach Kjeldahl-Gunning-Arnold<sup>1)</sup> eine Ammoniakmenge, 13,65 mg Stickstoff entsprechend (4,24% N; berechnet 4,32%).

Der Schmelzpunkt war 148° (Bl. M.).

Aus der alkoholischen Mutterlauge wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in Äther gelöst, und die Lösung mit der oben erwähnten ätherischen Lösung (A) vermischt. Die Lösung wurde darauf bei mehrtägigem Stehenlassen mit Calciumchlorid entwässert, wobei noch ein wenig Trimethylen-di-phthalimidmalonester auskristallisierte; er wurde zusammen mit dem Calciumchlorid abfiltriert und durch Waschen mit Wasser von demselben getrennt. Auch dieses zweite Produkt der Trimethylenverbindung (4,2 g) war beinahe rein.

0,2927 g gaben nach Kjeldahl-Gunning-Arnold eine Ammoniakmenge, 12,50 mg Stickstoff entsprechend (4,27% N; berechnet 4,32%).

Der Schmelzpunkt war 146° (Bl. M.).

Die Gesamtausbeute (59 g) beträgt ca. 50% von der mit dem verwendeten Phthalimidmalonester als Ausgangsmaterial berechneten Menge.

---

<sup>1)</sup> Verbindungen, welche der Diaminopimelinsäurereihe angehören, können nach dem üblichen Kjeldahlschen Verfahren nicht analysiert werden [Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 193 (1905) und Diese Zeitschrift, Bd. XLIV, S. 429 (1905)].

6 g des Hauptprodukts wurden noch einmal aus 60 + 40 + 10 ccm absolutem Alkohol umgelöst; es wurden 5,7 g lufttrockener Stoff wiedergewonnen, welcher bei eintägigem Trocknen im Vakuum bei 85° 0,75% verlor. Die getrocknete Substanz, welche bei 149° (Bl. M.) schmolz, wurde zu den folgenden Analysen verwendet.

0,2261 g gaben nach Kjeldahl-Gunning-Arnold eine Ammoniakmenge, 9,80 mg Stickstoff entsprechend (4,33% N).

0,1605 g gaben 0,3588 g Kohlensäure und 0,0750 g Wasser (60,97% C und 5,23% H).

		Berechnet:	Gefunden:
C <sub>33</sub>	396,00	60,89	60,97
H <sub>34</sub>	34,27	5,27	5,23
N <sub>2</sub>	28,08	4,32	4,33
O <sub>12</sub>	192,00	29,52	
	650,35	100,00	

Der Trimethylen-di-phthalimidmalonester löst sich bei Zimmertemperatur leicht in Aceton, Essigester, Chloroform und Benzol; dagegen ist er in kaltem Alkohol, in Äther und Ligroin schwerlöslich.

Bei der Abdestillation des Äthers aus der oben erwähnten, mit Calciumchlorid entwässerten ätherischen Lösung blieb ein dickflüssiges Öl (O) zurück, welches 59,3 g wog und 3,86% Stickstoff enthielt. Die weitere Behandlung dieses Öls wird in einem folgenden Abschnitte (siehe S. 287) beschrieben; hier soll nur bemerkt werden, daß das Öl noch bromhaltig war, woraus erhellt, daß die Umsetzung zwischen dem Natriumphthalimidmalonester und dem  $\gamma$ -Brompropyl-phthalimidmalonester nicht quantitativ in der gewünschten Richtung verlaufen ist.

## 2. $\alpha\alpha_1$ -Diaminopimelinsäure.

a) Über die Darstellung der Diaminopimelinsäure mit Trimethylen-di-phthalimidmalonester als Ausgangsmaterial.  $\frac{2}{25}$  Gramm-Molekül Trimethylen-di-phthalimidmalonester (52 g) wurden in einer geräumigen Porzellschale in ca. 1 l warmen Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 200 g krystallisiertem Baryumhydroxyd in 400 ccm warmem Wasser vermischt. Die dadurch entstandene breiartige Masse wurde auf dem Wasserbade ein paar Stunden erwärmt, darauf

$\frac{1}{2}$  l Alkohol und  $\frac{1}{2}$  l Wasser zugesetzt und nach gutem Umrühren die Erwärmung noch mehrere Stunden, bis aller Alkohol verdampft war, fortgesetzt. Der Rückstand wurde in Wasser und ein wenig mehr als der dem Baryumhydroxyd entsprechenden Menge Salzsäure gelöst, und die Lösung bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Durch Zusatz von  $\frac{1}{2}$  l konzentrierter Salzsäure und Abkühlung in Eiswasser schied sich so gut wie alles Baryumchlorid, mit etwas Phthalsäure gemischt, aus; der Niederschlag wurde abfiltriert und mit halbkonzentrierter Salzsäure gewaschen.<sup>1)</sup>

Die salzsaure Lösung wurde auf dem Wasserbade stark eingedampft, in Eiswasser gekühlt und die ausgeschiedene Phthalsäure abfiltriert und mit eisgekühltem Wasser gewaschen. Der letzte Rest der Phthalsäure wurde aus der Lösung mit Äther extrahiert, worauf die Hauptmenge der Salzsäure durch Eindampfen auf dem Wasserbade beseitigt wurde. Nach Lösen in Wasser wurde mit Barytlauge neutralisiert und darauf das Chlor und Baryum mit Silbersulfat gefällt. Die dadurch gewonnene Lösung, welche weder Baryum, noch Silber, noch Schwefelsäure, wohl aber eine Spur von Salzsäure enthielt, wurde zuerst im Vakuum und schließlich auf dem Wasserbade bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit absolutem Alkohol ausgerührt, abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und in der Luft getrocknet.

Die Ausbeute an roher, lufttrockener Diaminopimelinsäure betrug 14,4 g; die Säure war aber nicht völlig rein, indem dieselbe teils etwas Wasser, teils auch ein wenig mineralische Verunreinigungen, von den verwendeten Glas- und Porzellangeräten herrührend, enthielt.<sup>2)</sup> Eine Stickstoffbestim-

<sup>1)</sup> Wenn der Niederschlag noch stickstoffhaltig ist, muß er in Wasser gelöst, mit etwas Salzsäure auf dem Wasserbade eingengt und darauf wieder durch Salzsäure gefällt werden. Das gewonnene Filtrat wird mit dem Hauptfiltrat vermischt.

<sup>2)</sup> C. Neuberg und E. Neimann (Diese Zeitschrift, Bd. XLV, S. 99 und 104 [1905]) führen an, daß sowohl die Diaminokorksäure wie auch die Diaminosebacinsäure eine große Neigung ebenfalls dazu haben, Kieselsäure und Tonerde aus den verwendeten Glas- und Porzellangeräten aufzunehmen.

mung (nach Kjeldahl-Gunning-Arnold) gab daher auch einen Gehalt von nur 14,12% Stickstoff, während der berechnete 14,76% beträgt. Von dem Stickstoff des Ausgangsmaterials (2240 mg) sind also 2033 mg (ca. 90%) als rohe Diaminopimelinsäure wiedergewonnen.

14,2 g rohe Diaminopimelinsäure wurden in 400 ccm warmem Wasser gelöst. Nach Abkühlung und Filtrierung wurden 200 ccm absoluter Alkohol nach und nach und unter gutem Umrühren zugesetzt. Hierdurch erschien sogleich kein Niederschlag, im Laufe einer Stunde erstarrte aber das Ganze zu einer krystallinischen Masse, welche aus lauter feinen, oft konzentrisch gruppierten Nadeln bestand. Nach Stehenlassen im Eisschrank bis zum nächsten Tage wurde der Niederschlag abfiltriert, mit 50%igem und schließlich mit absolutem Alkohol gewaschen. Gewicht der lufttrockenen Diaminopimelinsäure 8,1 g.

1,4210 g verloren im Vakuum über Schwefelsäure im Laufe von 24 Stunden 0,0928 g (6,53%).<sup>1)</sup>

0,1388 g über Schwefelsäure getrocknete Säure gaben nach Kjeldahl-Gunning-Arnold eine Ammoniakmenge, 20,50 mg Stickstoff entsprechend (14,77%).

0,1527 g über Schwefelsäure getrocknete Säure gaben 0,2478 g Kohlen- säure und 0,0995 g Wasser (44,26% C und 7,29% H).

		Berechnet:	Gefunden:
C <sub>7</sub>	84,00	44,17	44,26
H <sub>14</sub>	14,11	7,42	7,29
N <sub>2</sub>	28,08	14,76	14,77
O <sub>4</sub>	64,00	33,65	—
	190,19	100,00	

Die gewonnene Säure ist also rein gewesen; wir müssen aber darauf aufmerksam machen, daß es uns nicht immer gelungen ist, auf diese Weise die Diaminopimelinsäure rein und zwar besonders aschenfrei zu gewinnen. Gewöhnlich gelingt es auch nicht, aus der alkoholischen Mutterlauge durch Zusatz

<sup>1)</sup> Lufttrockene Präparate der Diaminopimelinsäure, welche durch Fällung wässriger Lösungen mit Alkohol gewonnen waren, verloren stets leicht wägbare Mengen beim Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure oder im Vakuum bei 80°; für die von uns dargestellten Präparate hat der Gewichtsverlust zwischen 0,8 und 10,6% variiert.

von mehr Alkohol oder durch Eindampfen und nachfolgende Fällung mit Alkohol völlig reine Diaminopimelinsäure zu erhalten; dieses wird erst mittels Reinigung durch das Dibenzoylsubstitut der Säure ermöglicht.

Wenn die Benzoylierung auf die später beschriebene Weise (s. S. 301) in ganz schwach alkalischer Lösung ausgeführt wird, ist die Ausbeute beinahe die berechnete, und die Dibenzoylverbindung kann ohne wesentlichen Verlust durch Umlösen aus 25%igem Alkohol vollständig gereinigt werden. Wird die Dibenzoylverbindung in einer Platinschale (um Verunreinigungen aus Glas und Porzellan zu vermeiden) auf dem Wasserbade mit konzentrierter Salzsäure erwärmt, so wird die Verbindung leicht und vollständig in Benzoesäure, welche mit Äther extrahiert werden kann, und das salzsaure Salz der Diaminopimelinsäure gespalten. Nach Eindampfen auf dem Wasserbade wird der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung mit Barytlauge neutralisiert und wie oben mit Silbersulfat gefällt. Die dadurch gewonnene Lösung gibt beim Eindampfen (stets in einer Platinschale) bis auf ein passendes Volumen und Fällung mit Alkohol eine reine Diaminopimelinsäure.

Die Diaminopimelinsäure schmeckt nicht süß: sie schmilzt nicht bei  $300^{\circ}$  (Bl. M.). In kaltem Wasser ist die Säure ziemlich schwer, in warmem Wasser etwas leichter löslich: aus der warmen Lösung fällt sie aber bei Abkühlung nicht aus, erst nach Zusatz von etwas Alkohol beginnt die Krystallisation. In den anderen üblichen, neutralen Lösungsmitteln ist die Säure so gut wie unlöslich. In Alkalien und in Säuren, auch in konzentrierter Salzsäure und in alkoholischer Salzsäure, löst sich die Diaminopimelinsäure leicht auf; das Kupfersalz ist unlöslich.

Selbst ziemlich schwache Lösungen der Diaminopimelinsäure (0,3—0,5 mg Stickstoff per Kubikzentimeter) werden mit Phosphorwolframsäure sogleich oder wenigstens beim Umrühren gefällt. Noch schwächere Lösungen (ca. 0,1 mg Stickstoff per Kubikzentimeter) geben erst nach Reiben und einigem Stehenlassen einen Niederschlag. Der Niederschlag zeigt unter dem Mikroskop kurze, dicke, oft zu morgensternähnlichen Gruppen vereinigte Nadeln: er scheint nicht in einem Überschuss

des Fällungsmittels löslich zu sein, dagegen läßt er sich ziemlich leicht aus warmem Wasser umlösen, wobei er sich in ähnlichen Formen wie vor der Umkrystallisation ausscheidet.

Es ist schon in der Einleitung auf den bemerkenswerten Unterschied in der Löslichkeit der Diaminoadipinsäure und der Diaminopimelinsäure aufmerksam gemacht worden (s. S. 259). Ein ganz ähnlicher Löslichkeitsunterschied besteht zwischen den Dibenzoylverbindungen dieser Säuren, indem die Dibenzoyldiaminoadipinsäure in allen üblichen neutralen Lösungsmitteln äußerst schwerlöslich ist (s. S. 303), während die entsprechende Pimelinsäureverbindung (s. S. 301), obwohl in Wasser beinahe unlöslich, sich jedoch aus 25%oigem Alkohol umlösen läßt und in absolutem Alkohol, Aceton und Essigester leichtlöslich ist. Ebenfalls mag erwähnt werden, daß das salzsaure Salz der Diaminoadipinsäure schwerlöslich, jenes der Diaminopimelinsäure dagegen leichtlöslich in konzentrierter Salzsäure ist (s. S. 271 u. 286). Es ist daher bemerkenswert, daß die Phosphorwolframate sich umgekehrt verhalten, indem die Diaminopimelinsäure leichter als die Diaminoadipinsäure durch Phosphorwolframsäure gefällt wird (s. S. 272 u. 286).

b) Über die Darstellung von Dibenzoyldiaminopimelinsäure aus den bei der Darstellung von Trimethylen-di-phthalimidmalonester gewonnenen öligen Nebenprodukten. Da das oben erwähnte, bromhaltige Öl (O) (s. S. 283) wahrscheinlich etwas intakten  $\gamma$ -Brompropylphthalimidmalonester enthielt, wurde die Spaltung des Öles derart bewerkstelligt, daß das genannte Bromid in Prolin umgebildet werden könnte. Das Öl wurde in 250 ccm absolutem Alkohol gelöst und die Lösung ganz auf die in der vorhergehenden Abhandlung<sup>1)</sup> beschriebene Weise mit im ganzen 50 g gepulverten Natriumhydroxyd behandelt, worauf die mit Wasser verdünnte Lösung mit Salzsäure übersättigt und bis zu einer breiartigen Masse eingedampft wurde. Nachdem das Kochsalz, die Phthalsäure und zuletzt die Salzsäure in gewohnter Weise entfernt worden waren, lag eine Lösung vor, welche

<sup>1)</sup> Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. I, S. 76 (1908), und Diese Zeitschrift, Bd. LVI, S. 239 (1908).

wahrscheinlich ein wenig Prolin, etwas Diaminopimelinsäure und daneben auch Glycin und andere Verunreinigungen enthielt; der Gesamtstickstoff betrug 2040 mg.

Die Lösung wurde zuerst im Vakuum und dann auf dem Wasserbade bis zu einer sirupösen Masse eingedampft, welche mit 100 ccm 93%igem Alkohol sorgfältig ausgerieben wurde. Nach mehrstündigem Stehenlassen unter wiederholtem Umrühren wurde der Niederschlag abfiltriert, mit 93%igem Alkohol gewaschen und darauf wieder in Wasser gelöst. Die Lösung wurde aufs neue eingedampft und der Rückstand mit 93%igem Alkohol wie oben behandelt. Auf diese Weise wurden teils zwei alkoholische Lösungen, welche vermischt wurden (A) und worin hauptsächlich das Prolin zu suchen war, und teils ein ungelöster Niederschlag (B) gewonnen, welcher hauptsächlich die übrigen Stoffe enthielt.

Die Lösung (A), welche im ganzen 430 mg Stickstoff enthielt, wurde mit Wasser verdünnt und nach Abdestillation des Alkohols mit Kupfercarbonat erwärmt. Aus der gewonnenen blauen Lösung krystallisierte beim Eindampfen und Stehenlassen das schöne, leicht erkennbare Kupfersalz des Prolins. Ausbeute 2,3 g.

0,2535 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 21,90 mg Stickstoff entsprechend (8,64% N; berechnet 8,57%).

Der oben erwähnte, in 93%igem Alkohol ungelöste Niederschlag (B) wurde in 75 ccm Wasser gelöst und der Lösung 90 g 93%iger Alkohol zugesetzt. Nach Stehen im Eisschrank bis zum nächsten Tage hatte ein reichlicher Niederschlag sich abgeschieden, welcher wahrscheinlich die Hauptmenge der Diaminopimelinsäure enthielt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit 50- und schließlich mit 93%igem Alkohol gewaschen. Gewicht in lufttrockenem Zustande 5,3 g.

Der Stoff verlor im Vakuum über Schwefelsäure 3,61% und enthielt danach 13,03% Stickstoff, während der für Diaminopimelinsäure berechnete Stickstoffgehalt 14,76% beträgt.

Die unreine Diaminopimelinsäure wurde in ganz schwach alkalischer Lösung mit im ganzen 20 g Benzoylchlorid und ca. 150 ccm 2-n-Natronlauge benzoiliert (s. S. 301). Die mit einem kleinen Überschuß von Salzsäure ausgefällte Mischung

von Benzoesäure und Dibenzoyldiaminopimelinsäure wurde mit kaltem Wasser chlorfrei gewaschen und darauf ein paar-mal mit Wasser ausgekocht. Nach Trocknen in der Luft wurde der letzte Rest der Benzoesäure durch Extraktion mit Ligroin entfernt, wonach die Dibenzoyl-diaminopimelinsäure, welche lufttrocken 7,5 g wog, so gut wie rein war.

0,2250 g gaben nach Kjeldahl-Gunning eine Ammoniakmenge, 15,90 mg Stickstoff entsprechend (7,07% N; berechnet 7,05%).

Die Ausbeute beträgt ca. 10% von der mit dem verwendeten Phthalimidmalonester als Ausgangsmaterial berechneten Menge.

7,2 g der rohen Dibenzoylverbindung wurden aus 150 ccm 25%igem Alkohol umgelöst; hierdurch wurden als erstes Pro-dukt 5,6 g und aus der Mutterlauge 1 g wiedergewonnen.

0,5140 g verloren beim Trocknen im Vakuum bei 85° von Tag bis zum nächsten nur 0,0010 g (0,19%).

0,2298 g der getrockneten Substanz gaben nach Kjeldahl-Gunning eine Ammoniakmenge, 16,15 mg Stickstoff entsprechend (7,03% N).

0,1564 g der getrockneten Substanz gaben 0,3640 g Kohlensäure und 0,0778 g Wasser (63,47% C und 5,57% H).

		Berechnet:	Gefunden:
C <sub>21</sub>	252,00	63,28	63,47
H <sub>22</sub>	22,18	5,57	5,57
N <sub>2</sub>	28,08	7,05	7,03
O <sub>6</sub>	96,00	24,10	—
	398,26	100,00	

Über die Eigenschaften der Dibenzoyl-diaminopimelinsäure s. S. 301.

### C. Benzoylierungsversuche.

Die in dem folgenden beschriebenen Versuche können in vier Gruppen geteilt werden:

a) Benzoylierung der Aminosäuren in ausgeprägt alkalischer Lösung, bei welchen Versuchen eine so große Natronmenge verwendet wurde, daß die Lösung während der Benzoylierung stets alkalisch und zwar ungefähr halbnormal war. Auf diese Weise benzoyliert haben die Oxyaminosäuren nur Monobenzoylsubstitute gegeben.

b) Benzoylierung in ganz schwach alkalischer Lösung, bei welchen Versuchen nur so viel Natronlauge verwendet wurde,



daß die Lösung während der Benzoylierung stets neutral oder nur ganz schwach alkalisch war. Auf diese Weise benzoyliert, haben die Oxyaminosäuren ein Gemisch von Mono- und Dibenzoylsubstituten ergeben.

c) Benzoylierung der Monobenzoyloxyaminosäuren in ganz schwach alkalischer Lösung, wodurch dieselben teilweise in Dibenzoylsubstitute umgebildet wurden.

d) Erwärmung der Benzoylsubstitute mit  $n/20$ -Natronlauge, wodurch die Dibenzoyloxyaminosäuren in die Monobenzoylsubstitute verwandelt wurden, während Hippursäure und die Benzoylsubstitute der Diaminodicarbonsäuren so gut wie gar keine Veränderung erlitten.

Gewöhnlich haben wir 4 mal die berechnete Menge Benzoylchlorid verwendet und dasselbe ist, wie ebenfalls auch die benutzte Natronmenge, in 10 Portionen in Zwischenräumen von je einer halben Stunde zugesetzt. Die Benzoylierung wurde in einer Flasche ausgeführt, welche in einem auf die Schüttelmaschine gestellten Eiskasten sich befand. Übrigens verweisen wir auf die Versuche mit  $\alpha$ -Amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure, wo wir einige Einzelheiten näher besprechen werden.

### 1. $\alpha$ -Amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure.

a) Benzoylierung in ausgeprägt alkalischer Lösung.  $1/20$  Gramm-Moleküle  $\alpha$ -Amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure (6,66 g) wurden in 12,5 ccm Wasser und 37,5 ccm 2-n-Natronlauge gelöst (25 ccm Natronlauge werden durch die Carboxylgruppe gesättigt; die restierenden 12,5 ccm Natronlauge geben der ganzen Flüssigkeit eine Alkalinität von ungefähr halbnormal). Es wurden mit im ganzen 28 g Benzoylchlorid und 230 ccm 2-n-Natronlauge benzoyliert. Da 28 g Benzoylchlorid 200 ccm 2-n-Natronlauge entsprechen, wird die Alkalinität auch nach der Benzoylierung halbnormal sein (67,5 ccm 2-n-Natronlauge in einem Gesamtvolumen von ungefähr 280 ccm).

Die benzoylierte, fast vollständig klare Lösung wurde filtriert und das Filtrat mit 75 ccm 5-n-Salzsäure gefällt (berechnet 67 ccm). Nach zweistündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde filtriert und der Niederschlag mit kaltem

Wasser gewaschen, worauf die Benzoesäure aus dem Filtrat ausgeäthert wurde. Bei der nachfolgenden Eindampfung im Vakuum begann die Monobenzoylverbindung bald auszufallen, weshalb die Eindampfung eingestellt wurde. Nach Stehenlassen bis zum nächsten Tage hatte sich eine reichliche Menge Monobenzoyl- $\alpha$ -Amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure als kurze, dicke, viellächige Krystalle ausgeschieden. Der abfiltrierte, mit Wasser chlorfrei gewaschene und in der Luft getrocknete Niederschlag wog 9,5 g.

0,1903 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 11,25 mg Stickstoff entsprechend (5,91% N; berechnet 5,92%).

Aus dem Filtrat und den Waschwässern konnten beim Eindampfen im Vakuum usw. wie oben noch 1,8 g Monobenzoylverbindung gewonnen werden.

0,2130 g enthielten 12,45 mg Stickstoff (5,85%).

Die Gesamtausbeute beträgt 95% der berechneten.

In einer früheren Abhandlung,<sup>1)</sup> wo die Benzoyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure zum ersten Male erwähnt worden ist, wird dieselbe als eine ölartige, nicht krystallisierbare Masse beschrieben. Bei den ersten Benzoylierungen dieser Oxyamino-säure ist es uns auch diesmal nicht gelungen, das betreffende Benzoylsubstitut krystallinisch zu erhalten, auch nicht beim Umlösen aus Wasser oder verdünntem Alkohol. Nachdem aber bei einer Benzoylierung in ganz schwach alkalischer und außerdem sehr konzentrierter Lösung die Monobenzoylverbindung zusammen mit der Dibenzoylverbindung und erst einmal wie diese letztere krystallinisch gefällt worden war, ist es uns später niemals schwierig gewesen, die Verbindung krystallinisch zu erhalten.

Die Monobenzoyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure ist in warmem Wasser einigermaßen leicht, in kaltem Wasser dagegen ziemlich schwerlöslich; sie ist in Alkohol leichtlöslich, in den anderen, üblichen, neutralen Lösungsmitteln dagegen, selbst in der Wärme, sehr schwerlöslich. Die Säure schmilzt bei ca. 170° (Bl. M.), der Schmelzpunkt läßt sich aber nicht scharf bestimmen.

In der oben erwähnten früheren Abhandlung ist eben-

<sup>1)</sup> Compt. rend. du Lab. de Carlsberg, Bd. VI, S. 177 (1905).

falls angegeben worden, daß das Baryumsalz der Benzoyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure in Form von einer in absolutem Alkohol leichtlöslichen, sirupösen Masse gewonnen werden kann. Dieses Salz haben wir jetzt in fester Form dargestellt, indem die sirupöse Masse beim Stehenlassen vollständig erstarrt; auch das feste Salz ist im Gegensatz zu dem entsprechenden Salz der Benzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure (s. S. 295) sowohl in Wasser, wie auch in absolutem Alkohol leichtlöslich.

b) Benzoylierung in ganz schwach alkalischer Lösung.  $\frac{1}{20}$  Gramm-Moleküle  $\alpha$ -Amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure (6,66 g) wurden in 50 ccm Wasser gelöst und mit 28 g Benzoylchlorid und ca. 190 ccm 2-n-Natronlauge benzoyliert, indem es während der Benzoylierung vor jedem Zusatz stets kontrolliert wurde, daß die Reaktion neutral oder doch nur ganz schwach alkalisch war.<sup>1)</sup> Nach Filtrierung wurde die Lösung mit 45 ccm 5-n-Salzsäure (berechnet 36 ccm) gefällt: der Niederschlag wurde nach Stehenlassen bis zum nächsten Tage abfiltriert und mit kaltem Wasser chlorfrei gewaschen. Über das Filtrat (F) siehe unten.

Die lufttrockene Mischung von Benzoesäure und Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure wurde mit Ligroin extrahiert: dadurch blieben 10 g fast reine Dibenzoylverbindung ungelöst zurück. Zur vollständigen Reinigung wurde aus 250 ccm 55%igem Alkohol umgelöst, wodurch die Verbindung in Form ziemlich großer, flacher, beinahe rektangulärer Tafeln ausfiel, welche nach Abfiltrierung, Waschen mit 55%igem Alkohol und Trocknen in der Luft 8 g wogen. Aus der Mutterlauge und dem Waschalkohol wurden noch weitere 0,8 g gewonnen.

0,2323 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 9,55 mg Stickstoff entsprechend (4,11% N; berechnet 4,12%).

Die Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure ist, selbst in warmem Wasser, sehr schwerlöslich; sie ist in Alkohol, Aceton und Essigester leicht, in Chloroform etwas schwerer löslich.

<sup>1)</sup> Der Gesamtverbrauch an 2-n-Natronlauge fällt etwas geringer aus als die den 28 g Benzoylchlorid entsprechenden 200 ccm, weil das in die Oxygruppe eintretende Benzoylradikal keinen Einfluß auf die Alkalinität der Lösung hat.

in Äther und Benzol schwerlöslich und in Ligroin sehr schwerlöslich. Sie schmilzt bei 164–165° (Bl. M.).

Aus dem Filtrat (F) wurde die Benzoesäure mit Äther extrahiert, worauf die Lösung im Vakuum, wie im Abschnitte a (s. S. 291) angegeben, eingedampft wurde: hierdurch wurden 3,9 g reine Monobenzoylverbindung gewonnen.

0,2165 g enthielten 12,70 mg Stickstoff (5,87% N, berechnet 5,92%).

Die Gesamtausbeute der Benzoylsubstitute betrug 85% der berechneten.

c) Benzoylierung der Monobenzoyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure in ganz schwach alkalischer Lösung.  $^{1/20}$  Gramm-Molekül Monobenzoyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure (11,86 g) wurden in 25 ccm 2-n-Natronlauge und 25 ccm Wasser gelöst und mit 28 g Benzoylchlorid und 185 ccm 2-n-Natronlauge benzoyliert (siehe die Bemerkung im Abschnitte b) S. 292). Nach Filtrierung wurde mit 50 ccm 5-n-Salzsäure (berechnet 44 ccm) gefällt.

Wie im Abschnitte b) beschrieben (s. S. 292), wurden aus dem Niederschlag 14 g rohe Dibenzoylverbindung gewonnen, welche beim Umlösen aus 300 ccm 55% igem Alkohol 11,5 + 0,6 g (aus der Mutterlauge) reine Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure lieferten. Aus dem Filtrat wurden 1,3 g Monobenzoyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure wiedergewonnen.

0,2212 g der Dibenzoylverbindung gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 9,05 mg Stickstoff entsprechend (4,09% N, berechnet 4,12%).

0,1865 g der Monobenzoylverbindung enthielten 10,85 mg Stickstoff (5,82% N, berechnet 5,92%).

Die Gesamtausbeute an reinen Benzoylsubstituten betrug somit 82% der berechneten und zwar 71% in Form der Dibenzoylverbindung.

d) Erwärmung der Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure mit  $^{n/20}$ -Natronlauge.  $^{1/25}$  Gramm-Molekül Dibenzoylverbindung (13,65 g) wurden in 105 ccm n-Natronlauge und 395 ccm Wasser gelöst. (Da die Dibenzoylverbindung 40 ccm n-Natronlauge neutralisiert und da die durch die Erwärmung abgespaltene Benzoesäure andere 40 ccm n-Natronlauge neutralisieren wird, wird der nach der Erwärmung vorhandene Überschuß an n-Natronlauge 25 ccm betragen, d. h. die ganze

Lösung [500 ccm] wird ca.  $n/20$  sein.) Die Lösung wurde auf dem kochenden Wasserbade 3 Stunden erwärmt, darauf gekühlt und mit 25 ccm 5-n-Salzsäure (berechnet 21 ccm) gefällt. Nach Abfiltrierung der Benzoesäure wurden aus dem Filtrat in gewohnter Weise 7,1 + 1,9 g Monobenzoyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -oxyvaleriansäure gewonnen.

0,2475 g des ersten Produktes gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 14,40 mg Stickstoff entsprechend (5,82% N, berechnet 5,92%).

0,2172 g des zweiten Produktes enthielten 12,65 mg Stickstoff (5,82% N).

Die Ausbeute betrug 94% der berechneten.

## 2. $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure.

a) Benzoylierung in ausgeprägt alkalischer Lösung.  $1/20$  Gramm-Molekül  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure (5,96 g) wurden in 12,5 ccm Wasser und 37,5 ccm 2-n-Natronlauge gelöst und darauf, wie unter 1 a (s. S. 290) angegeben, mit im ganzen 28 g Benzoylchlorid und 230 ccm 2-n-Natronlauge benzoyliert.<sup>1)</sup> Nach Fällung mit Salzsäure, Abfiltrieren der Benzoesäure und Ausschütteln mit Äther wurde das Filtrat im Vakuum bei niedriger Temperatur eingedampft, bis sich eine reichliche Krystallmenge ausgeschieden hatte. Nach Stehenlassen im Eisschrank bis zum nächsten Tage wurde der Niederschlag abfiltriert und mit eisgekühltem Wasser chlorfrei gewaschen. Ausbeute an reiner Monobenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure: 6,2 g. (Über das Filtrat F siehe unten.)

0,2492 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 15,75 mg Stickstoff entsprechend (6,32% N; berechnet 6,29%).

Die Monobenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure ist in Alkohol, Aceton und Essigester leicht, in Äther, Chloroform, Benzol und Ligroin ziemlich schwerlöslich. In kaltem Wasser ist die Säure ziemlich schwerlöslich, beim Erwärmen geht sie in Lösung, wird aber leicht in das Lacton umgebildet. Bei schnellem Abkühlen der warmen wässrigen Lösung scheidet sich die Säure als nadelförmige, oft zu Rosetten vereinigte Krystalle aus, ge-

<sup>1)</sup> E. Fischer und H. Blumenthal (Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XL, S. 112 [1907]) haben die  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure unter einigermassen ähnlichen Verhältnissen benzoyliert und ebenfalls nur das Monobenzoylsubstitut erhalten.

wöhnlich jedoch mit dem Lacton verunreinigt, welches in flachen Prismen krystallisiert. Die Säure schmilzt unscharf bei  $138^{\circ}$  (Bl. M.). E. Fischer und H. Blumenthal geben als Schmelzpunkt beim Erhitzen im Kapillarrohr  $121^{\circ}$  (korr.) an.

Das Baryumsalz ist im Gegensatz zu dem entsprechenden Salz des Gliedes C<sub>5</sub> (s. S. 292) in Wasser schwerlöslich und in Alkohol so gut wie unlöslich. Aus der wässerigen Lösung schied es sich beim Zusatz von Alkohol und Stehenlassen als prismatische, wasserfreie Krystalle aus.

Das Salz erlitt keine Gewichtsveränderung beim Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure.

0,3300 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 15,90 mg Stickstoff entsprechend (4,82% N; berechnet 4,83%).

0,4081 g gaben 0,1634 g Baryumsulfat (23,56% Ba, berechnet 23,62%).

Das Filtrat (F) wurde  $\frac{1}{2}$  Stunde auf kochendem Wasserbade erwärmt, wodurch die noch anwesende Monobenzoylverbindung in das Lacton umgebildet wurde. Darauf wurde mit Natronlauge beinahe neutralisiert und die nur ganz schwach saure Flüssigkeit im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit 200 ccm 93%igem Alkohol ausgekocht, die alkoholische Lösung mit Wasser stark verdünnt und darauf im Vakuum eingedampft, bis sich eine reichliche Menge des Lactons als Öl ausgeschieden hatte. Danach wurde auf dem Wasserbade erwärmt, wodurch das Lacton wieder in Lösung ging, um bei nachfolgendem langsamen Abkühlen als flache prismatische, bisweilen rechtwinklig, bisweilen dachförmig abgeschnittene Krystalle auszufallen. Ausbeute an reinem Benzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäurelacton = 3 g.

0,1705 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 11,55 mg Stickstoff entsprechend (6,77% N; berechnet 6,84%).

Das Lacton ist in warmem Wasser einigermaßen leicht, in kaltem Wasser dagegen schwer löslich; die wässrige Lösung reagiert neutral. Es ist in Alkohol, Aceton, Essigester und Chloroform leicht löslich, in Benzol schwerer und in Äther und Ligroin schwer löslich. Das Lacton schmilzt bei  $144$ – $145^{\circ}$  (Bl. M.); nach E. Fischer und H. Blumenthal ist der Schmelzpunkt beim Erhitzen im Kapillarrohr  $142^{\circ}$  (korr.).

Die Gesamtausbeute betrug 85% der berechneten.

b) Benzoylierung in ganz schwach alkalischer Lösung.  $\frac{1}{20}$  Gramm-Molekül  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure (5,96 g) wurden in 50 ccm Wasser gelöst und, ganz wie unter 1 b (s. S. 292) beschrieben, mit 28 g Benzoylchlorid und ca. 190 ccm 2-n-Natronlauge benzoyliert.

Die ausgefällte Mischung von Benzoesäure und Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure wurde mit Ligroin extrahiert, wonach die rohe Dibenzoylverbindung 9 g wog. Sie wurde aus 150 ccm 93%igem Alkohol umgelöst und schied sich dadurch als flache, oft sechseckige, bisweilen beinahe blattähnliche Krystalle aus. Ausbeute 7 g.

0,2070 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 8,90 mg Stickstoff entsprechend (4,30% N; berechnet 4,29%).

Die Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure ist, selbst in kochendem Wasser, sehr schwerlöslich; sie ist in Alkohol, Aceton und Essigester in der Wärme leicht, dagegen in Äther, Chloroform, Benzol und Ligroin, selbst in der Wärme, schwerlöslich. Die Säure schmilzt bei 210—211° (Bl. M.).

Aus dem salzsauren Filtrat von dem erwähnten Gemisch von Benzoesäure und Dibenzoylsubstitut wurden auf die oben angegebene Weise (s. S. 295) 4 g Monobenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäurelacton gewonnen.

0,1830 g enthielten 12,45 mg Stickstoff (6,80% N; berechnet 6,84%).

Die Gesamtausbeute an reinen Benzoylsubstituten betrug 82% der berechneten.

c) Benzoylierung der Monobenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure in ganz schwach alkalischer Lösung.  $\frac{1}{20}$  Gramm-Molekül Monobenzoylverbindung (11,16 g) wurden, ganz wie unter 1 c (s. S. 293) angegeben, benzoyliert. Nach der Benzoylierung wurde das unter 2 b beschriebene Verfahren verwendet.

Es wurden 10,1 g rohe Dibenzoylverbindung gewonnen, welche beim Umlösen aus Alkohol als erstes Produkt 8,1 g reine Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure lieferten.

0,2319 g des Rohproduktes gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 9,65 mg Stickstoff entsprechend (4,16% N; berechnet 4,29%).

0,2505 g der umgelösten Verbindung enthielten 10,60 mg Stickstoff (4,23% N).

Aus dem salzsauren Filtrat wurden 2,65 g reines Monobenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäurelacton gewonnen.

0,2622 g enthielten 17,90 mg Stickstoff (6,83% N; berechnet 6,84%).

Die Gesamtausbeute an reinen Benzoylsubstituten betrug 76% der berechneten.

d) Erwärmung der Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure mit  $n/20$ -Natronlauge.  $1/20$  Gramm-Molekül Dibenzoylverbindung (16,36 g) wurden in 125 ccm  $n$ -Natronlauge und 375 ccm Wasser gelöst und die Lösung 3 Stunden auf kochendem Wasserbade erwärmt. Nach Abkühlung wurde mit einem kleinen Überschuß von Salzsäure gefällt, die Benzoesäure abfiltriert und das Filtrat ausgeäthert. Im ganzen wurden 7,1 g Benzoesäure gewonnen, während  $1/20$  Gramm-Molekül Benzoesäure nur 6,1 g wiegen; hieraus erhellt, daß eine geringe Menge (ca. 16%) der gebildeten Monobenzoylverbindung weiter in Benzoesäure und  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxybuttersäure gespaltet worden ist.

Aus dem benzoessäurefreien Filtrat wurden in gewohnter Weise (siehe unter 2 a, S. 294) 5,8 g reine Monobenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure und 2,4 g des Lactons dieser Säure gewonnen.

0,2395 g der Monobenzoylverbindung gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 15,15 mg Stickstoff entsprechend (6,33% N; berechnet 6,29%).

0,2070 g des Lactons enthielten 14,10 mg Stickstoff (6,81% N; berechnet 6,84%).

Die Gesamtausbeute betrug 76% der berechneten.

Wenn bei der Erwärmung eine stärkere Natronlauge verwendet wurde, ging die Benzoesäureabspaltung beträchtlich weiter. Aus den diesbezüglichen Versuchen möchten wir nur erwähnen, daß nach dreistündigem Erwärmen auf dem Wasserbade von  $1/20$  Gramm-Molekül Dibenzoyl- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -oxybuttersäure mit  $1/2$  l  $n$ -Natronlauge die Benzoesäureabspaltung so gut wie vollständig war, indem wir 11,4 g Benzoesäure gewonnen haben, während die berechnete Menge 12,2 g beträgt.

### 3. Serin ( $\alpha$ -Amino- $\beta$ -oxypropionsäure).

a) Benzoylierung in ausgeprägt alkalischer Lösung.  $1/20$  Gramm-Molekül Serin<sup>1)</sup> (5,25 g) wurden in 37,5 ccm

<sup>1)</sup> Nach H. Leuchs und W. Geiger (Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXIX, S. 2644 [1906]) dargestellt.



2-n-Natronlauge und 12,5 ccm Wasser gelöst und die Lösung in gewohnter Weise (siehe unter 1 a, S. 290) mit 28 g Benzoylchlorid und 230 ccm 2-n-Natronlauge benzoylet. Nach Fällung mit Salzsäure und Ausschütteln mit Äther wurde im Vakuum bis zur reichlichen Krystallisation eingedampft. Nach Stehenlassen bis zum nächsten Tage wurde der Niederschlag abfiltriert und mit kaltem Wasser chlorfrei gewaschen. Monobenzoylserin I: 4,7 g.

† Aus der Mutterlauge und den Waschwässern wurde bei weiterem Eindampfen ein zweites Produkt (3 g) gewonnen.

0,2002 g von dem Präparat I gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 13,35 mg Stickstoff entsprechend (6,67% N; berechnet 6,71%).

0,2300 g von dem Präparat II enthielten 15,40 mg Stickstoff (6,70% N).

Die Gesamtausbeute betrug 74% der berechneten; aus der letzten Mutterlauge, welche nicht aufgearbeitet wurde, hätte aber ohne Zweifel noch etwas Monobenzoylserin gewonnen werden können, wenn das Kochsalz auf die unter 3b beschriebene Weise entfernt worden wäre.

Das Monobenzoylserin ist in warmem Wasser einigermaßen leicht, in kaltem Wasser dagegen ziemlich schwer löslich: es krystallisiert in flachen, vier- oder sechseckigen, oft ziemlich langen Tafeln, welche bei 171° (Bl. M.) schmelzen. Es ist in Alkohol, Aceton und Essigester leicht, in Äther, Chloroform, Benzol und Ligroin dagegen schwer oder unlöslich.

b) Benzoylierung in ganz schwach alkalischer Lösung.  $\frac{1}{20}$  Gramm-Molekül Serin (5,25 g) wurden in 50 ccm Wasser gelöst und die Lösung, wie unter 1b (siehe S. 292) angegeben, mit 28 g Benzoylchlorid und ca. 75 ccm 5-n-Natronlauge benzoylet.

Die ausgefällte Mischung von Benzoesäure und Dibenzoylserin wurde mit Ligroin extrahiert, wonoch die rohe Dibenzoylverbindung 4,3 g wog. Beim Auskochen mit 100 + 50 + 25 ccm Benzol ging das Dibenzoylserin in Lösung und krystallisierte in ganz feinen Nadeln beim Abkühlen wieder aus. Ausbeute in lufttrockenem Zustande 3,3 g.

Der bei dem Auskochen mit Benzol zurückgebliebene,

geringe Niederschlag wurde aus Wasser umgelöst, wodurch 0,6 g reines Monobenzoylserin gewonnen wurden.

0,3428 g Dibenzoylserin gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 15,25 mg Stickstoff entsprechend (4,45% N; berechnet 4,48%).

0,3797 g Monobenzoylserin enthielten 25,35 mg Stickstoff (6,68% N; berechnet 6,71%).

Das Dibenzoylserin ist in kochendem Wasser schwer, in kaltem Wasser unlöslich: es ist in Alkohol, Aceton, Essigester und Chloroform leichtlöslich. In warmem Benzol ist es einigermaßen leicht, in kaltem Benzol dagegen sehr schwer löslich: ebenfalls ist es in Äther und Ligroin schwerlöslich. Es schmilzt bei 124° (Bl. M.).

Aus dem salzsauren Filtrat von der ausgefällten Mischung von Benzoesäure und Dibenzoylserin wurde die Benzoesäure mittels Äther entfernt, und darauf die Lösung, welche im ganzen 475 mg Stickstoff enthielt, mit Natronlauge neutralisiert. Nach Zusatz von 35 ccm n-Salzsäure (der dem Stickstoff entsprechenden Menge), wodurch das anwesende Monobenzoylserin frei gemacht wurde, wurde im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde bei Zimmertemperatur mit 150 ccm 93%igem Alkohol behandelt, wodurch stickstofffreies Natriumchlorid zurückblieb, während das Monobenzoylserin in Lösung ging und aus dem Filtrat nach Zusatz von Wasser bei Eindampfen im Vakuum zur Abscheidung gebracht werden konnte. Es wurden als erstes Produkt 5 g reines und aus der Mutterlauge noch weitere 0,6 g fast reines Monobenzoylserin gewonnen.

0,1740 g des ersten Produktes enthielten 11,55 mg Stickstoff (6,64% N; berechnet 6,71%).

0,2413 g des zweiten Produktes enthielten 15,65 mg Stickstoff (6,49% N).

Die Gesamtausbeute betrug ca. 80% der berechneten.

c) Benzoylierung des Monobenzoylserins in ganz schwach alkalischer Lösung.  $\frac{1}{20}$  Gramm-Molekül Monobenzoylserin (10,46 g) wurden, ganz wie unter 1 c angegeben (siehe S. 293), benzoyliert.

Die mit Salzsäure ausgefällte Mischung von Benzoesäure und Benzoylierungsprodukten ließ beim Erschöpfen mit Ligroin 13 g rohes Dibenzoylserin ungelöst zurück. Dasselbe wurde

mit im ganzen 500 ccm Benzol ausgekocht, wobei 0,3 g Monobenzoylserin ungelöst zurückblieben, während aus der Benzollösung 12,1 g reines Dibenzoylserin krystallisierten.

0,1680 g Monobenzoylserin gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 11,35 mg Stickstoff entsprechend (6,76% N; berechnet 6,71%).

0,2145 g Dibenzoylserin enthielten 9,55 mg Stickstoff (4,45% N; berechnet 4,48%).

Das salzsaure Filtrat von der Mischung von Benzoesäure und Dibenzoylserin wurde mit Äther erschöpft und darauf im Vakuum stark eingedampft. Der dadurch auskrystallisierte, mit kaltem Wasser chlorfrei gewaschene Niederschlag, welcher nur ca. 0,2 g wog, bestand aus reinem Monobenzoylserin; die Dibenzoylverbindung ist also mit der Benzoesäure zusammen vollständig ausgefällt worden.

0,2008 g enthielten 13,40 mg Stickstoff (6,67% N; berechnet 6,71%).

Die Gesamtausbeute betrug 82% der berechneten.

d) Erwärmung des Dibenzoylserins mit  $n/20$ -Natronlauge.  $1/25$  Gramm-Molekül Dibenzoylserin (12,53 g) wurden in 105 ccm  $n$ -Natronlauge und 395 ccm Wasser gelöst, und die Lösung 3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Abkühlung wurde mit einem geringen Überschuß von Salzsäure gefällt, die Benzoesäure abfiltriert und das Filtrat ausgeäthert. Im ganzen wurden 5,5 g Benzoesäure gewonnen, während  $1/25$  Gramm-Molekül Benzoesäure nur 4,9 g wiegen; hieraus erhellt, daß ca. 12% des Dibenzoylserins vollständig bis auf Benzoesäure und Serin gespalten worden sind.

Aus dem benzoensäurefreien Filtrat wurden beim Eindampfen, ohne Entfernung des Kochsalzes, 5,5 g und aus der Mutterlauge weitere 0,8 g reines Monobenzoylserin gewonnen.

0,2353 g von dem ersten Produkt gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 15,75 mg Stickstoff entsprechend (6,69% N; berechnet 6,71%).

0,2032 g von dem zweiten Produkt enthielten 13,55 mg Stickstoff (6,67% N).

Die Gesamtausbeute betrug 75% der berechneten.

#### 4. $\alpha\alpha_1$ -Diaminopimelinsäure.

a) Benzoylierung in ausgeprägt alkalischer Lösung.  $1/100$  Gramm-Molekül Diaminopimelinsäure (1,90 g) wurden in 15 ccm  $2-n$ -Natronlauge und 5 ccm Wasser gelöst und die

Lösung in gewohnter Weise (siehe unter 1 a, S. 290) mit 11 g Benzoylchlorid und 90 ccm 2-n-Natronlauge benzoyliert. Die benzoylierte, fast klare Lösung wurde filtriert, und das Filtrat mit einem geringen Überschuß von Salzsäure gefällt. Der anfangs etwas klumpige Niederschlag wurde beim Stehenlassen bis zum nächsten Tage krystallinisch; er wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser chlorfrei gewaschen und nach Trocknen in der Luft mit Ligroin extrahiert. Die zurückgebliebene Dibenzoyldiaminopimelinsäure, welche 3,53 g wog, erwies sich als rein.

0,1973 g gaben nach Kjeldahl-Gunning eine Ammoniakmenge, 13,80 mg Stickstoff entsprechend (6,99% N; berechnet 7,05%).

Die Ausbeute betrug 89% der berechneten.

Die Dibenzoylverbindung wurde aus 100 ccm 25%igem Alkohol umgelöst und fiel dabei als ein klumpiger, käseartiger Niederschlag aus, welcher unter dem Mikroskop ausschließlich feine, oft zu Bündeln vereinigte Nadeln zeigte. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit 25%igem Alkohol gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute 2,9 g.

0,2302 g gaben nach Kjeldahl-Gunning eine Ammoniakmenge, 16,15 mg Stickstoff entsprechend (7,02% N; berechnet 7,05%).

Die Dibenzoyldiaminopimelinsäure ist, selbst in kochendem Wasser, sehr schwerlöslich; sie löst sich bei Zimmertemperatur in Alkohol, Aceton und Essigester leicht auf, ist aber, selbst in der Wärme, in Äther, Chloroform, Benzol und Ligroin schwerlöslich. Sie schmilzt unscharf bei 220° (Bl. M.).

b) Benzoylierung in ganz schwach alkalischer Lösung.  $\frac{1}{40}$  Gramm-Molekül Diaminopimelinsäure (4,76 g) wurden in 25 ccm 2-n-Natronlauge und 50 ccm Wasser gelöst, und die Lösung auf die übliche Weise (siehe unter 1 b, S. 292) mit 28 g Benzoylchlorid und 180 ccm (außer den im voraus zugesetzten 25 ccm) 2-n-Natronlauge benzoyliert. Die mit Ligroin behandelte Dibenzoyldiaminopimelinsäure erwies sich als rein und wog 9,2 g, was einer Ausbeute von 93% der berechneten entspricht.

0,1613 g gaben nach Kjeldahl-Gunning eine Ammoniakmenge, 11,40 mg Stickstoff entsprechend (7,07% N; berechnet 7,05%).

Beim Umlösen aus 200 ccm 25%igem Alkohol wurden als erstes Produkt 7 g und aus der Mutterlauge 1,2 g gewonnen.

0,2386 g des ersten Produktes gaben nach Kjeldahl-Gunning eine Ammoniakmenge, 16,80 mg Stickstoff entsprechend (7,04% N; berechnet 7,05%).

d) Erwärmung der Dibenzoyl-diaminopimelinsäure mit  $n/20$ -Natronlauge.  $1/30$  Gramm-Molekül Dibenzoylverbindung (7,97 g) wurden mit 65 ccm n-Natronlauge und 435 ccm Wasser 3 Stunden auf kochendem Wasserbade erwärmt. Nach Abkühlung wurden 15 ccm 5-n-Salzsäure zugesetzt; die dadurch ausgefällte Dibenzoyl-diaminopimelinsäure war aber, selbst beim Stehenlassen bis zum nächsten Tage, nicht vollständig krystallinisch geworden. Sie wurde daher aus 200 ccm 25%igem Alkohol umgelöst, wodurch die reine Säure in der üblichen Gestalt auskrystallisierte. Ausbeute 6 g.

0,2122 g gaben nach Kjeldahl-Gunning eine Ammoniakmenge, 14,90 mg Stickstoff entsprechend (7,02% N; berechnet 7,05%).

Aus dem bei der Abfiltrierung des Rohproduktes gewonnenen salzsauren Filtrat konnte mit Äther keine oder nur eine ganz minimale Menge Benzoesäure extrahiert werden. Die Flüssigkeit wurde darauf im Vakuum bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 100 ccm 93%igem Alkohol behandelt, wobei stickstofffreies Natriumchlorid zurückblieb. Die alkoholische Lösung wurde mit der Mutterlauge von den oben erwähnten 6 g der reinen Dibenzoylverbindung vermischt und nach Zusatz von 100 ccm Wasser der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Dadurch schieden sich in krystallinischem, wenn auch nicht ganz reinem Zustande, weitere 1,7 g Dibenzoyl-diaminopimelinsäure aus.

0,1575 g gaben nach Kjeldahl-Gunning eine Ammoniakmenge, 10,55 mg Stickstoff entsprechend (6,70% N; berechnet 7,05%).

Von den verwendeten 7,97 g haben wir also 7,7 g wiedergewonnen, d. h. die Verbindung hat keine Veränderung durch die Natronbehandlung erlitten.

### 5. $\alpha_1$ -Diaminoadipinsäure.

b) Benzoylierung in ganz schwach alkalischer Lösung. Es war unsere Absicht,  $1/30$  Gramm-Molekül Diaminoadipinsäure (5,87 g) in gewohnter Weise mit 28 g Benzoylchlorid und ca. 200 ccm 2-n-Natronlauge zu benzoylieren, wes-

halb die Aminosäure in 35 ccm 2-n-Natronlauge (die berechnete Menge beträgt 33,3 ccm) gelöst wurde, wonach das Benzoylchlorid und die restierende Natronlauge portionsweise mit je  $\frac{1}{10}$  zugesetzt wurden. Nach Zusatz von ein paar Portionen begann indessen, obwohl die Flüssigkeit deutlich alkalisch reagierte, ein Niederschlag sich abzuschcheiden und nach 7 Zusätzen war die Flasche so vollständig mit Schaum und Niederschlag gefüllt, daß die Benzoylierung eingestellt werden mußte. Der Niederschlag bestand wahrscheinlich aus dem Natriumsalz der Dibenzoyldiaminoadipinsäure, denn er konnte nicht durch Zusatz von mehr 2-n-Natronlauge, sondern dagegen nach Abfiltrierung durch Waschen mit Wasser in Lösung gebracht werden. Die Lösung und die Waschwasser wurden gemischt, ohne daß in der nun verdünnten Lösung ein Niederschlag erschien, und darauf mit einem geringen Überschuß von 5-n-Salzsäure gefällt. Das Filtrat enthielt nur 5 mg Stickstoff, woraus erhellt, daß erstens die Benzoylierung vollständig vor sich gegangen ist, und zweitens, daß das Benzoylierungsprodukt vollständig ausgefällt worden ist.

Die ausgefällte Mischung von Benzoesäure und Benzoylsubstitut wurde mit kaltem Wasser chlorfrei gewaschen und darauf mit im ganzen 1500 ccm Wasser ausgekocht, wodurch die Benzoesäure in Lösung ging, während die Dibenzoyldiaminoadipinsäure ungelöst zurückblieb.

Aus der gewonnenen wässrigen Lösung schied sich die Benzoesäure beim Abkühlen wieder aus; die auskrystallisierte Benzoesäure enthielt im ganzen 33 mg Stickstoff, während die Mutterlauge stickstofffrei war. Die Dibenzoyldiaminoadipinsäure ist also in kochendem Wasser sehr schwer löslich, in kaltem Wasser dagegen ganz unlöslich.

Die Dibenzoyldiaminoadipinsäure ist, selbst in der Wärme, in den üblichen neutralen Lösungsmitteln (Alkohol, Aceton, Essigester, Chloroform und Benzol) so schwerlöslich, daß sie sich schwierig umkrystallisieren läßt. Die ganze gewonnene Säuremenge wurde mit 800 ccm absolutem Alkohol ausgekocht, aber nur ein Teil der Säure wurde gelöst und erst nach Stehenlassen bis zum nächsten Tage ließ die anfangs fast milchartige Emulsion sich klar filtern. Hierbei blieb die Dibenzoyldiaminoadipinsäure I (6,2 g) ungelöst zurück.

0,2213 g gaben nach Kjeldahl eine Ammoniakmenge, 16,13 mg Stickstoff entsprechend (7,29% N, berechnet 7,31%).

Aus der alkoholischen Lösung wurde nach Zusatz von Wasser der Alkohol im Vakuum abdestilliert; hierbei schied sich die Dibenzoyldiaminoadipinsäure II (6,1 g) mikrokristallinisch aus.

0,2704 g enthielten 19,55 mg Stickstoff (7,23% N; berechnet 7,31%).

Die Gesamtausbeute (12,3 g) betrug 96% der berechneten (12,8 g).

Die Dibenzoyldiaminoadipinsäure schmilzt zwischen 270 bis 275° (Bl. M.) und wird dadurch sogleich zersetzt.

---

Schließlich möchten wir nur noch anführen, daß wir bei dreistündiger Erwärmung von  $\frac{1}{50}$  Gramm-Molekül hippursäurem Natron auf kochendem Wasserbade

a) mit 200 ccm n-Natronlauge 1,5 g Benzoesäure (61% der ganzen Menge) erhalten haben;

b) mit 200 ccm  $n_{15}$ -Natronlauge haben wir dagegen 0,35 g Benzoesäure (14% der ganzen Menge) und

c) mit 200 ccm  $n_{20}$ -Natronlauge nur 0,06 g (2,5% der ganzen Menge) erhalten.

Carlsberg Laboratorium, Kopenhagen, Valby; Mai 1908.

---