

Synthesen einiger Oxybetaine.

I. Mitteilung.

Synthese des β -Trimethyl- α -Lactobetains.

Von

Adolf Rollett.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 25. Juni 1910.)

Die eingehende Untersuchung der Extraktivstoffe der Muskeln und der Bestandteile des Harns mit neuen Methoden, wie sie insbesondere von Kutscher mit seinen Mitarbeitern, sowie von Gulewitsch und Krimberg ausgearbeitet worden sind, hat unsere Kenntnisse um eine ganze Anzahl bisher unbekannter Basen bereichert. Die Konstitutionsermittlung dieser Basen, die allerdings nur bei einer geringen Zahl derselben als abgeschlossen betrachtet werden kann, hat ergeben, daß ein großer Teil dieser neuaufgefundenen Körper zu den Betainen resp. Oxybetainen in naher Beziehung steht, und es hat sich naturgemäß das Interesse jetzt den Körpern, die zur Gruppe der Betaine gehören, in erhöhtem Maße zugewandt.

Leider reichen unsere chemischen Kenntnisse in dieser Gruppe nicht weit. Außer den drei im Pflanzenreich aufgefundenen Betainen, dem schlechthin als «Betain» bezeichneten Anfangsgliede, dem Trigonellin und dem Stachydrin,¹⁾ sind nicht allzu-viele Körper dieser Klasse näher studiert.

Von neueren synthetischen Versuchen ist insbesondere eine Arbeit von Willstätter²⁾ bemerkenswert, der u. a. das β -Tri-

¹⁾ Wegen einer erschöpfenden Literaturzusammenstellung über die pflanzlichen Betaine kann ich auf eine jüngst in dieser Zeitschrift, Bd. LXVII, S. 46 (1910), erschienene Arbeit von Schulze und Trier verweisen.

²⁾ Willstätter, Berichte, Bd. XXXV, S. 584 (1902).

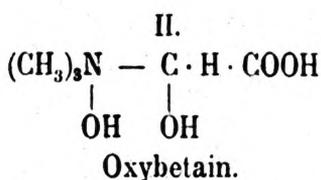
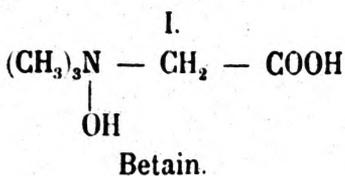
methylpropio- und das γ -Trimethylbutyrobetain studierte. Jedoch kann man ohne Übertreibung sagen, daß selbst beim einfachsten Anfangsgliede dieser Klasse durchaus noch nicht sämtliche Eigenschaften mit der wünschenswerten Exaktheit festgestellt sind.

In erhöhtem Maße gilt dies von den Oxybetainen: von diesen ist überhaupt kaum etwas bekannt, synthetische Versuche scheinen über diesen Gegenstand kaum gemacht worden zu sein.

Zweifellos ist aber eine genauere chemische Kenntnis dieser Körper durchaus erforderlich, wenn man mit Erfolg die Konstitution der natürlich vorkommenden Basen ermitteln will. Und wird doch gerade die am besten studierte von den neuentdeckten Fleischbasen, das Carnitin, von Krimberg¹⁾ und ebenso von Kutscher bezw. Engeland²⁾ als Oxybetain — Trimethyl-oxybutyrobetain — aufgefaßt. Außerdem scheinen drei andere Basen, das Novain,³⁾ das Reduktonovain⁴⁾ und das Oblitin,⁵⁾ in engerer Beziehung zum Carnitin zu stehen.

Aus diesen Gründen folgte ich gern einer freundlichen Anregung von Herrn Prof. Steudel und nahm die Synthese einiger Oxybetaine in Angriff.

Das einfachste denkbare Glied dieser Reihe wäre das «Oxybetain» (Formel II).



Da aber die Synthese dieses Körpers kaum ohne sehr große Schwierigkeiten möglich ist, wurde beim nächst höheren Homologen begonnen, bei dem der einfachsten bekannten Oxyaminosäure, dem Isoserin, entsprechenden Betain (Formel IV).

¹⁾ Krimberg, Diese Zeitschrift, Bd. LIII, S. 514 (1907).

²⁾ Engeland, Berichte, Bd. XLII, S. 2457 (1909).

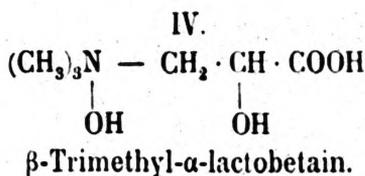
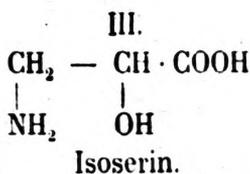
³⁾ Kutscher, Diese Zeitschrift, Bd. XLIX, S. 47 (1906).

Krimberg, Diese Zeitschrift, Bd. LV, S. 466 (1908).

⁴⁾ Kutscher, Diese Zeitschrift, Bd. LI, S. 457 (1907).

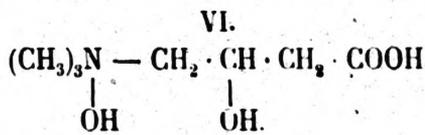
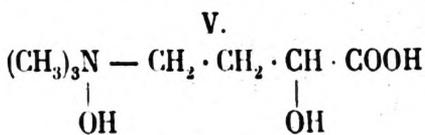
⁵⁾ Kutscher, Diese Zeitschrift, Bd. XLIX, S. 47 (1906).

Krimberg, Diese Zeitschrift, Bd. LVI, S. 417 (1908).



Im Sinne der von Willstätter¹⁾ vorgeschlagenen und von anderen Autoren²⁾ übernommenen Nomenklatur wäre dieser Körper als β -Trimethyl- α -lactobetain zu bezeichnen.

Die Darstellung dieses Körpers gelingt ohne erhebliche Schwierigkeit. Bei den nächst höheren Homologen jedoch, von denen die Synthese des γ -Trimethyl- α - sowie β -Oxybutyrobetains (Formel V u. VI) in Angriff genommen worden ist, zeigte es



sich, daß eine Reihe von Hindernissen die Synthese erschwert. Ich entschloß mich daher, vorläufig die Synthese des β -Trimethyl- α -lactobetains mitzuteilen, umsomehr, als bei diesem Körper manche interessante Einzelbeobachtung gemacht werden konnte. Ich hoffe jedoch in kurzer Zeit auch über die Darstellung des isomeren α -Trimethyl- β -lactobetains, sowie der beiden angeführten Oxybutyrobetaine berichten zu können.

Fernerhin liegt es im Plane der Untersuchung, durch Tierversuche der Frage näher zu treten, ob es sich bei den tierischen Basen, wie es Pictet und Court³⁾ bei den Pflanzenbasen annehmen, um bloße «Entgiftungsprodukte» von Aminosäuren handelt, oder ob diesen Produkten, und vielleicht auch deren synthetisch erhaltenen Isomeren und Homologen eine irgendwie geartete physiologische, eventuell auch pharmakologische Bedeutung zukommt.

Experimenteller Teil.

Von den beiden altbekannten Wegen der Betaindarstellung — Einwirkung von Trimethylamin auf die halogensubstituierte

¹⁾ Willstätter, Berichte, Bd. XXXV, S. 585 (1902).

²⁾ Z. B. Engeland, Berichte, Bd. XLII, S. 2457 (1909).

³⁾ Pictet u. Court, Berichte, Bd. XL, S. 3771 (1907).

Säure¹⁾ und Einwirkung von Jodmethyl auf die Aminosäure²⁾ — erwies sich im vorliegenden Fall nur der letztere als beschreibbar: Bei der Einwirkung von Trimethylamin auf die Chlormilchsäure findet schon bei gewöhnlicher Temperatur weitgehende Zersetzung statt, sodaß das gesuchte Betain auch bei in mancherlei Weise modifizierten Versuchsbedingungen auf diesem Wege nicht dargestellt werden konnte.

β -Chlormilchsäure und Trimethylamin.

Die β -Chlormilchsäure wurde nach Richter³⁾ durch Oxydation von Epichlorhydrin mit Salpetersäure dargestellt und zwar wurden die von Fischer und Leuchs⁴⁾ angegebenen Versuchsbedingungen genau eingehalten. Das so gewonnene Rohprodukt wurde nach dem Abpressen auf Ton aus 2 Teilen eines Gemisches von 20% absoluten Alkohols und 80% Benzol umkrystallisiert. Wenn die Mutterlauge weiter eingengt und mit noch mehr Benzol verdünnt wird, so überschreitet der Verlust beim Umkrystallisieren nicht 20—25%, und die Ausbeute an reiner Chlormilchsäure beträgt ca. 40% des angewandten Epichlorhydrins.

3,1 g der so dargestellten β -Chlormilchsäure wurden mit 4,4 g (1 Mol.) einer 33%igen Trimethylaminlösung in absolutem Alkohol im Rohr 6 Stunden auf 100° erwärmt. Beim Öffnen war ein nicht unbeträchtlicher Druck im Rohr. Das Reaktionsprodukt war schwach gelb gefärbt, roch aldehydartig, enthielt viel durch Silbernitrat fällbares Chlor und reduzierte sehr stark ammoniakalische Silberlösung. Mit Platinchlorid entstand ein Niederschlag, der aber nach Schmelzpunkt und Platingehalt als reines Trimethylaminchloroplatinat sich erwies.

Wenn auch kein quantitativer Versuch gemacht wurde, so scheint nach diesen Befunden das β -chlormilchsäure Trimethylamin unter den angewandten Versuchsbedingungen recht

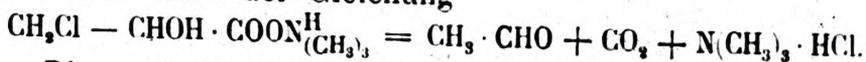
¹⁾ Liebreich, Berichte, Bd. II, S. 12 (1862).

²⁾ Griess, Berichte, Bd. VIII, S. 1406 (1876).

³⁾ Richter, Journ. f. prakt. Chem. [2], Bd. XX, S. 193 (1879).

⁴⁾ E. Fischer und H. Leuchs, Berichte, Bd. XXXV, S. 3794 (1902).

glatt in Kohlensäure, salzsaures Trimethylamin und Acetaldehyd zu zerfallen nach der Gleichung



Dieser Befund, der in einem gewissen Gegensatz steht zur Bildung von Isoserin aus β -Chlormilchsäure, hat sein Analogon in dem von Reisse¹⁾ beobachteten Zerfall des β -chlormilchsauren Natriums beim Kochen der wässerigen Lösung in Metaldehyd, Kohlendioxyd und Chlornatrium. Auch die von Brühl²⁾ beobachtete weitgehende Zersetzung der α -Chlorpropionsäureester unter dem Einfluß von Triäthylamin ist wohl prinzipiell als Analogon zu betrachten, wenn diese Reaktion auch zu ganz anderen Endprodukten führt.

Wurde statt der freien Säure der Methylester genommen, so war das Ergebnis kein besseres, ebensowenig, wenn die Reaktion bei Zimmertemperatur sich vollzog.

Daher wurde dieser Weg verlassen, unsomehr, als sich inzwischen gezeigt hatte, daß es auf andere Weise — durch Einwirkung von Jodmethyl auf Isoserin — ohne Schwierigkeit gelingt, zum gewünschten Körper zu kommen.

Basisches Jodhydrat des β -Trimethyl- α -lactobetains.

a) Natriumsalz.

2,1 g genau nach Fischer und Leuchs³⁾ dargestellten Isoserins werden in 60 ccm einer 7,5%igen methylalkoholischen Natronlauge gelöst, unter Wasserkühlung 7,5 ccm Jodmethyl zugesetzt und über Nacht stehen lassen. Obgleich die Reaktion meist noch alkalisch ist, haben sich reichliche Krystalle abgeschieden, die, aus 200 ccm 96%igem Äthylalkohol umkrystallisiert, in zentimeterlangen dünnen glänzenden Nadeln krystallisieren; sie enthalten Natrium, färben sich im Exsikkator unter Jodabscheidung gelb und schmelzen bei 203—206°. Die Ausbeute, die 2,5 g beträgt, vermehrt sich beim Eindampfen der methylalkoholischen Mutterlauge und Umkrystallisieren des

¹⁾ Reisse, Annalen. Bd. CCLVII, S. 337 (1890).

²⁾ Brühl, Berichte, Bd. IX, S. 35 (1876).

³⁾ loc. cit.

Rückstandes aus 96%igem Äthylalkohol um weitere 1,6 g, und beträgt demnach über 90%.

Die Krystalle sind in Wasser mit neutraler Reaktion leicht löslich, auch in Methylalkohol ziemlich leicht, schwerer in Äthylalkohol. Die Analyse befindet sich weiter unten.

b) Freies Jodhydrat.

5,6 g des eben beschriebenen Natriumsalzes wurden aus 100 ccm 96%igem Äthylalkohol umkrystallisiert, dem 13 ccm einer normalen alkoholischen Lösung von Jodwasserstoff zugefügt werden. (Dies entspricht zirka einem Mol.; ein geringer, $\frac{1}{2}$ Mol. nicht übersteigender Überschuß schadet nicht.)

Es wurden 4,5 g Krystalle erhalten, die nochmals aus 96%igem Alkohol umkrystallisiert derbe glasglänzende Prismen bilden, die natriumfrei sind und bei 198—200° schmelzen. Aus Methylalkohol werden die Krystalle mehrere Millimeter lang und sind zu charakteristischen Drusen vereint. Die Substanz löst sich in ca. 60—70 Teilen 96%igen Äthylalkohols und ist in Methylalkohol leichter, in Wasser sehr leicht löslich; die wässrige Lösung reagiert sauer.

Analyse des Natriumsalzes.

0,2105 g Substanz gaben 0,0344 g Na_2SO_4 ,

0,1998 „ „ „ 0,1070 „ AgJ.

Berechnet $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2\text{NaJ} = 444,15$:	Gefunden:
5,19% Na,	5,30% Na,
28,60% J.	28,93% J.

Analyse des freien Jodhydrates.

I. 0,1967 g Substanz gaben 0,1103 g AgJ,

II. 0,1866 „ „ „ 0,1034 „ „

0,1900 „ „ „ 11,4 g N bei 14° und 753 mm,

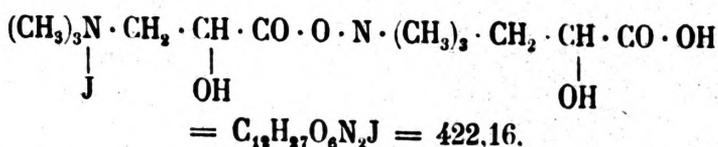
0,1542 „ „ „ 0,0840 g H_2O und 0,1960 g CO_2 .

Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}_2\text{J} = 422,16$:	Gefunden:
J 30,09%,	I. 30,28%, II. 29,93%,
N 6,64%,	7,03%,
C 34,13%,	34,66%,
H 6,45%,	6,09%.

Diese Analysen beweisen mit Sicherheit, daß die Methylierung mit Jodmethyl auch in diesem Fall zum gesuchten Trimethylaminoderivat führt; und zwar entsteht auch hier, wie

meistens, ein basisches Jodhydrat. Ähnliche Salze hat u. a. Hofmann¹⁾ vom Triäthylbetain und Brühl²⁾ vom α -Trimethylpropionbetain dargestellt. Turnau³⁾ hat die entsprechenden Salze bei den Methylbetainen der Picolin- und Nikotinsäure ausführlich studiert.

Unserem Salz wird man wohl die nachstehende Konstitutionsformel zuzuschreiben haben:



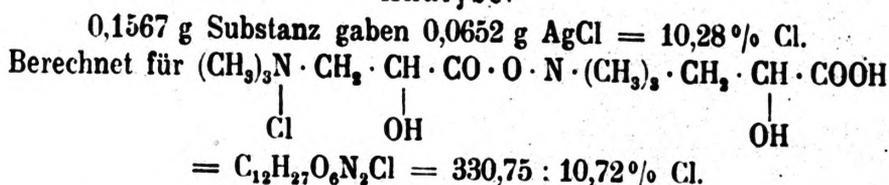
Nach der Willstätterschen⁴⁾ Nomenklatur ist es als basisches Jodhydrat des β -Trimethyl- α -lactobetains zu bezeichnen.

Von besonderem Interesse ist im vorliegenden Fall das schwerlösliche wohlkristallisierte Natriumsalz, durch dessen Existenz die Reindarstellung unseres Betains wesentlich erleichtert wird.

Basisches Chlorhydrat des β -Trimethyl- α -lactobetains.

1 g des basischen Jodhydrats wird in 10 ccm Wasser gelöst, durch Chlorsilber vom Jod befreit und das Filtrat im Vakuum verdunstet. Der feste Rückstand kristallisiert aus 96^o/oigem Alkohol in feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 200^o.

Analyse:



Normales Jodhydrat des β -Trimethyl- α -lactobetains.

Turnau⁵⁾ erwähnt, daß das Picolinsäure-Methylbetain nur ein basisches Jodhydrat liefert, während das Chlorhydrat leicht auch der normalen Zusammensetzung zu erhalten ist.

¹⁾ Hofmann, Journ. f. prakt. Chem. I, Bd. LXXXVII, S. 218 (1862).

²⁾ Brühl, Berichte, Bd. IX, S. 40 (1876).

³⁾ Turnau, Monatshefte f. Chemie, Bd. XXVI, S. 537 (1905).

⁴⁾ R. Willstätter, Berichte, Bd. XXXV, S. 584 (1902).

⁵⁾ loc. cit.

Es war daher von Interesse, zu untersuchen, ob in unserem Fall nicht neben dem «basischen» auch das «normale» Jodhydrat existenzfähig ist.

1,1 g basisches Jodhydrat wurde in 70 ccm heißem 96% igem Alkohol gelöst und 7,5 ccm normaler alkoholischer Jodwasserstofflösung zugesetzt. In der Lösung war demnach doppelt soviel HJ vorhanden, als zur Bildung des «neutralen» Salzes nötig wäre. Beim Abkühlen entstand kein Niederschlag. Die Lösung wurde auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Äther gefällt. Es fiel ein bald krystallisierender Sirup, der auf Ton abgepreßt unscharf bei 78—80° schmolz.

Analyse:

0,1420 g Substanz gaben 0,1220 g AgJ.

Berechnet $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH} = \text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{J} = 261$. Gefunden:

J

46,18% J.

46,45% J.

Bei einem Versuch, die Substanz durch Umkrystallisieren aus Alkohol weiter zu reinigen, schied sich beim Abkühlen nur «basisches» Jodhydrat ab. Aus der Mutterlauge konnte durch Fällen mit Äther noch etwas «normales» Jodhydrat erhalten werden. Ebenso wird beim Versetzen der heißen alkoholischen Lösung des «basischen» Jodhydrats mit der berechneten Menge Jodwasserstoff — auf 1,1 g Salz 2,5 ccm der $\frac{n}{1}$ -Lösung — ein Teil — ca. die Hälfte — des «basischen» Jodhydrats zurückerhalten, während aus dem Filtrat das «normale», allerdings mit etwas «basischem» verunreinigt, durch Äther gefällt werden kann.

Normales Chlorhydrat des β -Trimethyl- α -lactobetains.

Das «basische» oder «neutrale» Jodhydrat wird in wässriger Lösung mit frisch gefälltem Silberoxyd und überschüssiger Salzsäure behandelt — diese Arbeitsweise ist etwas bequemer, als die Verwendung von AgCl —, das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus wenig Alkohol unter Zusatz von etwas Äther umkrystallisiert. Es wurden feine Krystalle vom Schmelzpunkt 155—158° erhalten.

Analyse:

0,1083 g Substanz gaben 0,0837 g AgCl.

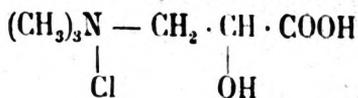
Berechnet $C_6H_{14}NO_3Cl = 183,56$:

Gefunden:

19,32 % Cl.

19,11 % Cl.

Das so bereitete Chlorhydrat hat also ebenso wie das Turnausche Präparat die normale Zusammensetzung



Chloroplatinat.

Das Chloroplatinat wird aus dem Chlorhydrat in alkoholischer Lösung dargestellt und aus 5 Teilen 50%igen Äthylalkohols umkrystallisiert. Es krystallisiert in fast kugelförmigen Krystallgebilden, die in Wasser leicht, in Alkohol sehr schwer löslich sind.

Analyse.

0,1586 g Substanz gaben 0,0438 g Pt.

Berechnet

$$[(CH_3)_3 \cdot N \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot CO \cdot OH]_2PtCl_4 = C_{12}H_{24}N_2O_6PtCl_4 = 703,8:$$

Cl

27,70 % Pt.

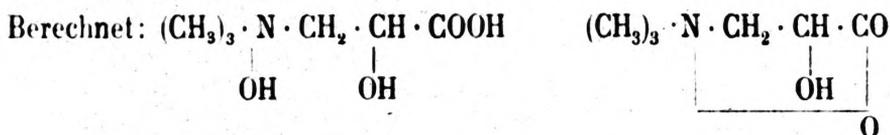
Gefunden: 27,62 % Pt.

Freies β -Trimethyl- α -lactobetain.

1 g des basischen Jodhydrats wird in wenig Wasser gelöst durch frisch gefülltes Silberoxyd vom Halogen befreit, aus dem Filtrat durch Schwefelwasserstoff geringe Mengen von in Lösung gegangenen Silber entfernt und hierauf das Wasser im Vakuum unter öfterem Alkoholzusatz verdampft. Es hinterbleibt ein Rückstand, der sich aus absolutem Alkohol umkrystallisieren läßt. Es werden hierbei sehr stark hygroskopische Krystalle erhalten; sie besitzen süßen Geschmack, zerfließen an der Luft in kurzer Zeit und lösen sich äußerst leicht in Wasser, schwerer in Alkohol, nicht in Äther. Die wässrige Lösung reagiert neutral. Die Substanz schmilzt bei ca. 203° unter Zersetzung. Zur Analyse wurden die Krystalle bei 111° im Vakuum getrocknet.

Analyse:

0,2143 g Substanz gaben 0,1715 g H₂O und 0,3863 g CO₂,
 0,2203 g Substanz gaben 19,5 ccm N bei 18,5° und 751 mm (über 33% KOH).



= C ₆ H ₁₅ O ₄ N = 165,16.	Gef.	= C ₆ H ₁₃ O ₃ N = 147,14.
C 43,58 %	49,16 %	48,94 %
H 9,15 %	8,95 %	8,90 %
N 8,72 %	10,11 %	9,79 %

In der freien Base, wenigstens in der bei 111° getrockneten Substanz, ist demnach ohne Zweifel der typische Betainring vorhanden, der ja in den Salzen offen gedacht werden muß.

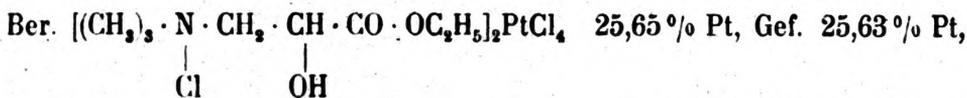
Chloroplatinat des β-Trimethyl-α-lactobetain- äthylesters.

Das oben beschriebene basische Chlorhydrat wird durch zweistündiges Kochen mit alkoholischer Salzsäure verestert. Der Alkohol und die Salzsäure werden im Vakuum abdestilliert, der hinterbleibende Sirup in Alkohol gelöst und mit Platinchlorid gefällt. Das Chloroplatinat krystallisiert aus wässrigem Alkohol in sehr charakteristischen hexagonalen Drusen vom Zersetzungspunkt 235°.

Analyse:

0,1881 g Substanz gaben 0,0482 g Pt,

0,2059 g Substanz gaben 0,0896 g H₂O und 0,1890 g CO₂.



25,26 % C, 25,03 % C,
4,78 % H, 4,86 % H.

Dieser Ester bildet sich äußerst leicht. Wenn man z. B. nach der u. a. von Engeland¹⁾ geübten Arbeitsweise die Methylierung des Isoserins in wässrig-alkoholischer Lösung ausführt und dann die anorganischen Salze durch wiederholtes Aufnehmen in Alkohol und Abdampfen desselben bei salzsaurer Reaktion

¹⁾ Engeland, Berichte, Bd. XLII, S. 2964 (1909).

entfernt, erhält man bereits statt des Betains dessen Äthylester. Dieses Verhalten erinnert an das des Carnitins, das sich nach Krimberg¹⁾ und ebenso nach Engeland²⁾ sehr leicht in den Äthylester verwandelt, der ja nach Krimberg¹⁾ mit dem Kutscherschen³⁾ Oblitin identisch sein soll.

¹⁾ Krimberg, Diese Zeitschrift, Bd. LVI, S. 417 (1908), Berichte, Bd. XLII, S. 3878 (1909).

²⁾ Engeland, Berichte, Bd. XLII, S. 2457 (1909).

³⁾ Kutscher, Zeitschrift f. Unters. d. Nahrungs- und Genußmittel, Bd. X, S. 534 (1906).
