

Die nächsten Homologen des «Sarkosins» und des «Kreatins».

Von
Emil Gansser.

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut der Universität Tübingen.)

(Der Redaktion zugegangen am 22. Juni 1909.)

Im Jahre 1834 isolierte Chevreul¹⁾ aus der Fleischbrühe einen Körper, der sich durch seine Eigenschaften wesentlich von den bereits bekannten Verbindungen unterschied. Chevreul benannte denselben «Kreatin». Vergeblich suchten Berzelius²⁾ und Simon diese Verbindung wiederzugewinnen. Wöhler erhielt eine kleine Quantität davon aus Ochsenfleisch, während Schloßberger³⁾ bei der Untersuchung der Muskeln eines Alligators «aus mehreren Pfund Fleisch kaum 150 mg Kreatin» gewinnen konnte.

Eine bequeme Methode zur Isolierung des Kreatins sowie eine genauere Beschreibung des Körpers brachte erst Liebig⁴⁾ im Jahre 1847 in seiner klassischen Arbeit: «Über die Bestandteile der Flüssigkeiten des Fleisches».

Auf Grund seiner Analysen erkannte Liebig die chemische Zusammensetzung des Körpers entsprechend der Formel:
 $[C_4H_9N_3O_2 \cdot H_2O]$.

Nachdem schon Chevreul bemerkt hatte, daß das Kreatin unter dem Einfluß von Baryt eine Säure gibt, «welche sehr verschieden von der Asparaginsäure ist», erhielt Liebig bei der Spaltung des Kreatins mit Baryt erneut diese Säure von der Zusammensetzung — $C_3H_7NO_2$ — und benannte dieselbe

¹⁾ Chevreul, Journ. de Pharm., Bd. XXI, S. 236.

Ders. — Berzelius, J. b., Bd. XIII, S. 382 (1834).

²⁾ Berzelius, Handb., Bd. IX, S. 589 (1840).

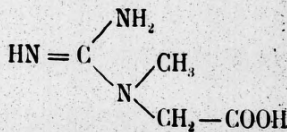
³⁾ Schloßberger, Ann. d. Ch. u. Ph., Bd. XLIX, S. 343.

⁴⁾ Liebig, Ann., Bd. LXII, S. 257—369 (1847).

«Sarkosin».¹⁾ Letzteres wurde 1862 von J. Volhard²⁾ durch Einwirkung von Methylamin auf Chloressigester synthetisch dargestellt und damit als Methylaminoessigsäure



gekennzeichnet, während das Kreatin, ebenfalls nach Volhards³⁾ Synthese, aus Sarkosin und Cyanamid als eine Methylguanidoessigsäure aufzufassen war:



In der oben zitierten Arbeit zeigte Liebig, daß das Kreatin durch Einwirkung starker Mineralsäuren in eine neue Verbindung — $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ — übergeht, die sich vom Kreatin durch den Mindergehalt von 2 Molekülen H_2O und vor allem durch ihren stark basischen Charakter unterscheidet; Liebig benannte diesen Körper «Kreatinin».⁴⁾ Letzteres hatte schon 3 Jahre früher Pettenkofer⁵⁾ gelegentlich einer bei Scherer in Würzburg begonnenen, in Liebigs Laboratorium in Gießen fortgesetzten Arbeit 1844 beobachtet.

Die Tatsache, daß nach Liebigs Untersuchungen das Kreatin als ein nie fehlender Bestandteil der Muskeln aller höher entwickelten Tiere anzusehen ist,⁶⁾ ließ darauf schließen, daß diesem Körper eine große biologische Bedeutung zukommen müsse, zumal das Kreatinin bald als nie fehlender Bestandteil des Harns eben dieser Tiere erkannt war.⁷⁾

Erhöhtes Interesse gewann die Frage nach der Rolle des Kreatins und des Kreatinins im Stoffwechsel, als im Jahre

¹⁾ Liebig, Ann., Bd. LXII, S. 310 ff.

²⁾ J. Volhard, Ann., CXXIII, S. 261 (1862).

³⁾ J. Volhard, Sitz.-Ber. d. k. Bayer. Akad., 1868, H. 3, S. 472.

⁴⁾ Liebig, Ann., Bd. LXII, S. 297 ff. (1847).

⁵⁾ Pettenkofer, Ann., Bd. LII, S. 97 ff. (1844).

⁶⁾ Liebig, Ann., Bd. LXII, S. 292.

⁷⁾ Vgl. bes. Voit, J. 1867, S. 791.

1895/6 S. Hedin¹⁾) bei der hydrolytischen Spaltung der verschiedensten Proteinsubstanzen das Arginin — $C_6H_{14}N_4O_2$ — auffand, das schon 1887 E. Schulze²⁾) und Steiger in etiolierten Lupinen- und Kürbis-Keimlingen entdeckt hatten und welches nach der Synthese von E. Schulze³⁾) und Winterstein aus Cyanamid + Ornithin (= α - δ -Diaminoveriersäure) als eine α -Amino- δ -guanidovaleriansäure aufzufassen ist.

Die Vermutung, daß zwischen diesen sich doch ziemlich nahestehenden Verbindungen — der Methylguanidoessigsäure (= Kreatin), als ständigem Bestandteil des Muskelplasmas, und der α -Amino- δ -guanidovaleriansäure (= Arginin), als fast nie fehlendem Bestandteil der Spaltprodukte der meisten Proteine —, gewisse Beziehungen bestehen müssen, lag außerordentlich nahe. Auffallenderweise sind jedoch bis heute weder Kreatinin selbst, noch Verbindungen, die als Homologe des Kreatinins aufzufassen wären, als direkte Eiweißspaltungsprodukte bei künstlicher Eiweißspaltung mit Sicherheit nachgewiesen worden.

Drechsel⁴⁾) will zwar bei der hydrolytischen Spaltung von Casein und Leim zwei Körper erhalten haben, die er als «Lysatin» und «Lysatinin» bezeichnete und in welchen er Homologe des Kreatins bzw. Kreatinins vermutete, doch konnten diese Körper von späteren Forschern⁵⁾) bis jetzt nicht wiedergefunden werden. Da indes noch bei keinem Eiweißkörper eine wirklich «quantitative» Hydrolyse durchgeführt werden konnte, schien es immerhin nicht ganz ausgeschlossen, daß sich vielleicht in dem noch «unbekannten Rest» Homologe des Sarkosins und des Kreatins finden könnten.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, stellte mir weiland

¹⁾ S. Hedin, Diese Zeitschrift, Bd. XX, S. 186 (1895).

Ders., Diese Zeitschrift, Bd. XXI, S. 155 (1895/6).

²⁾ Schulze u. Steiger, Diese Zeitschrift, Bd. XI, S. 43 (1887).

³⁾ E. Schulze u. Winterstein, Ber., Bd. XXXII, S. 3191 (1899); Diese Zeitschrift, Bd. XXXIV, S. 128 (1901/02).

⁴⁾ Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1891, 248 ff.

Ders., Ber., Bd. XXIII, S. 3098 (1890).

Vgl. auch Schwarz, Diese Zeitschrift, Bd. XVIII, S. 497 (1894).

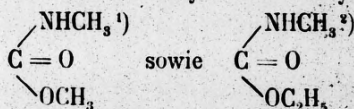
⁵⁾ Hedin, Diese Zeitschrift, Bd. XXI, S. 297 (1895/6).

Siegfried, Diese Zeitschrift, Bd. XXXV, S. 192 (1902).

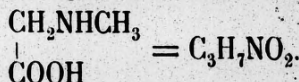
Professor Dr. G. von Hüfner die Aufgabe, die nächsten Homologen des Sarkosins und des Kreatins synthetisch herzustellen. An der Hand der Kenntnis der Eigenschaften dieser Verbindungen konnte man vielleicht mit mehr Aussicht auf Erfolg versuchen, nach solchen «Homologen» in der Hydrolysenflüssigkeit zu fahnden.

Von einfach methylierten Aminosäuren, zu welchen das Sarkosin und seine Homologen zu zählen sind, kannte man bisher:

1. Methylaminoameisensäure oder Methylcarbaminsäure, jedoch nur in Form ihres Methyl- und Äthylesters:



2. Methylaminoessigsäure = Sarkosin³⁾ =

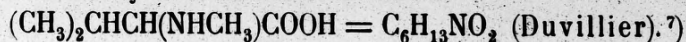


3. α -Methylaminopropionsäure: $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NHCH}_3)\text{COOH} = \text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$, von Lindenberg⁴⁾ in Kolbes Laboratorium hergestellt 1875; derselbe erwähnt auch schon vergebliche Versuche zur Herstellung der isomeren β -Methylaminopropionsäure.

4. Von den 3 möglichen Methylamino-n-buttersäuren beschrieb Duvillier⁵⁾ die α -Verbindung, während Tafel⁶⁾ und Wassmuth gleichzeitig mit mir zur

5. γ -Methylaminobuttersäure gelangten. Während jedoch Tafel und Wassmuth diese durch Methylierung von Pyrrolidon und Aufspaltung des Methylpyrrolidons mit Baryt erhielten, kam ich zu der Säure durch Einwirkung von Methylamin auf γ -Chlorbuttersäureester.

6. α -Methylaminoisovaleriansäure =



1) Franchimont u. Klobbie, R., Bd. VII, S. 353.

2) Von Schreiner in Hüfners Laborat. hergestellt (J. pr. Ch. [2], Bd. XXI, S. 124).

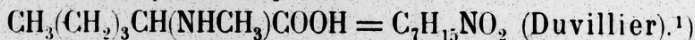
3) J. Volhard, Ann., Bd. CXXIII, S. 261 (1862).

4) Lindenberg, J. pr. Ch. [2], Bd. XII, S. 244 ff. (1875).

5) Duvillier, A. ch. [5], Bd. XX, S. 188.

6) Tafel u. Wassmuth, Ber., Bd. XL, S. 2831 (1907).

7) Duvillier, A. ch. [5], Bd. XXI, S. 434.

7. α -Methylaminocapronsäure =

Diese sämtlichen methylierten Aminosäuren wurden erhalten durch Umsetzung der entsprechenden Halogenfettsäuren mit Methylamin.

In vorliegender Arbeit werden die α -Methylaminopropionsäure sowie die α -Methylaminobuttersäure nur soweit beschrieben, als meine Ergebnisse von den Angaben der älteren Autoren (Lindenberg bzw. Duvillier) abweichen, ferner die Darstellung der bisher nicht bekannten β -Methylaminopropionsäure sowie der auf diesem Weg über die Halogenfettsäure ebenfalls neu hergestellten γ -Methylaminobuttersäure.

Um von den Methylaminosäuren zu den entsprechenden Methylguanidosäuren zu kommen, benutzte ich das schon von Strecker²⁾ bei der Darstellung des «Glykocyamins» oder der Guanidoessigsäure angewandte Verfahren der Einwirkung von Cyanamid auf die entsprechende Aminosäure in ammoniakalischer Lösung bei Zimmertemperatur.

Durch eine kleine Änderung des Streckerschen Verfahrens (Erhitzen der Komponenten in alkoholischer Lösung) gelangte Volhard³⁾ 1868 zum Kreatin, das im gleichen Jahre Strecker⁴⁾ selbst nach seinem ursprünglichen Verfahren erhielt.

Auf demselben Weg brachte später Baumann⁵⁾ die α -Aminopropionsäure, Lindenberg⁶⁾ die α -Methylaminopropionsäure mit Cyanamid in Reaktion, ferner Mulder⁷⁾ und Holm⁸⁾ die β -Aminopropionsäure, Duvillier die α -Aminobuttersäure,⁹⁾ α -Methylaminobuttersäure¹⁰⁾ — α -Äthylaminobuttersäure¹¹⁾ —

¹⁾ Duvillier, A. ch. [5], Bd. XXIX, S. 166.

²⁾ Strecker, Compt. rend., Bd. LII, S. 1212 (1861).

³⁾ Volhard, Sitz.-Ber. der k. Bayer. Akad., 1868, S. 472.

Ders., Z. f. Ch., 1869, S. 318.

⁴⁾ Strecker, J., 1868, S. 686.

⁵⁾ Baumann, A., Bd. CLXVII, S. 83 [1873]; B., Bd. VI, S. 1371 (1873).

⁶⁾ Lindenberg, J. pr. Ch. [2], Bd. XII, S. 253 (1875).

⁷⁾ Mulder, B., Bd. VIII, S. 1266 (1875), und Bd. IX, S. 1905 (1876).

⁸⁾ Holm, Arch. d. Pharm., Bd. CCXLII, S. 612 (1904).

⁹⁾ Duvillier, Compt. rend., Bd. XCI, S. 171.

¹⁰⁾ Duvillier, Compt. rend., Bd. XCV, S. 457 (1882), 2.

¹¹⁾ Duvillier, Bull., Bd. XLII, S. 265.

Methylaminoisovaleriansäure¹⁾ — α -Aminocapronsäure²⁾ und α -Methylaminocapronsäure.³⁾

Eine zweite Methode zur Synthese der Guanidosäuren rührt von Nencki⁴⁾ und Sieber her. Sie beruht darauf, daß die entsprechende Aminosäure mit Guanidincarbonat auf 140° erhitzt wird. Korndörfer⁵⁾ vollzieht dieselbe Reaktion bei 100°. Horbaczewsky⁶⁾ gelangte nach dieser Methode zum Kreatin.

Da das Verfahren von Volhard, sowie die Methode von Nencki und Sieber weniger günstige Ausbeuten ergaben, als das alte Verfahren von Strecker, folgte ich bei meinen Versuchen zur Synthese der nächsten Homologen des Kreatins den Angaben Streckers, obwohl dieser Weg den großen Nachteil hat, daß es oft nicht nur Wochen, sondern Monate dauert, bis die Krystallisation der Kreatine erreicht ist.

Das niederste Glied der Guanidosäurereihe, die Guanidoameisensäure, ist nur in Form ihres Äthylesters bekannt unter dem Namen «Guanolin», und wurde 1874 von Nencki⁷⁾ dargestellt durch Erhitzen von Guanidodikohlensäureester mit alkoholischem NH_3 auf 100°. Letzteren hatte Nencki⁸⁾ durch Erhitzen von Guanidin mit Chlorameisenester erhalten.

Bei derselben Reaktion erhielt Nencki auch direkt den Guanidoameisensäureester (das «Guanolin»). Nencki⁹⁾ berichtet darüber: «Wird eine konzentrierte, wässrige Lösung von freiem Guanidin mit Chlorkohlensäureäther versetzt, so erhält man in Wasser lösliche, weiße Nadeln einer Substanz, die nach dem Umkrystallisieren sich als die Base $\text{C}_8\text{N}_6\text{H}_{18}\text{O}_4$ er-

¹⁾ Duvillier, Compt. rend., Bd. XCV, S. 458 (1882); 2.; Bull., Bd. XXXIX, S. 539.

²⁾ Duvillier, Compt. rend., Bd. CIV, S. 1290 (1887); J., 1887, S. 664.

³⁾ Duvillier, Bull., Bd. XL, S. 307.

⁴⁾ Nencki u. Sieber, J. pr. Ch. [2], Bd. XVII, S. 478 (1878).

⁵⁾ Korndörfer, Arch. d. Pharm., Bd. CCXLII, S. 621 (1904).

⁶⁾ Horbaczewsky, Wien. Med. Jahrb., 1885, S. 459.

⁷⁾ Nencki, B., Bd. VII, S. 1589/90 (1874).

⁸⁾ Nencki, Ber., Bd. VII, S. 1588 (1874).

⁹⁾ Nencki, l. c. S. 1590 (1874).

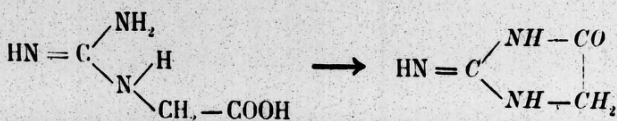
kennen ließ». Nencki beschreibt dann noch die schön krystallisierenden Salze seines «Guanolin» mit H_2SO_4 , HNO_3 und H_2PtCl_6 .

In dieser Umsetzung von freiem Guanidin mit Halogenfett-säureester hat somit Nencki 1874 eine dritte Methode zur Gewinnung von Guanidosäuren gegeben, welche Henrik Ramsay¹⁾ 1908 als «neue Darstellung der Guanidosäuren» beschrieben hat.

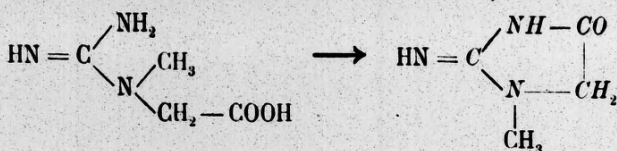
Die bei der Einwirkung von Cyanamid auf α -Aminosäuren entstehenden α -Guanidosäuren spalten unter dem Einfluß verdünnter Mineralsäuren leicht Wasser ab und gehen dabei unter Ringschluß in deutlich basische Körper über, während die Guanidosäuren selbst zwar deutlich Salze vom Ammoniumtypus zu bilden imstande sind, sonst aber neutrale Reaktion zeigen.

Diese Ringbildung tritt ja stets besonders leicht ein, wenn die Bedingungen zur Bildung eines Fünfrings gegeben sind. Als Beispiele aus dem uns hier interessierenden Gebiet seien erwähnt:

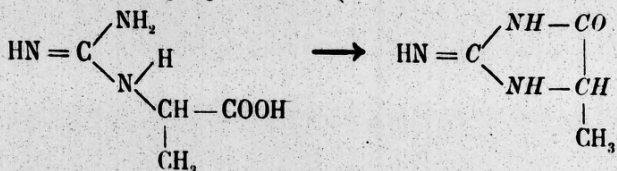
1. Die Überführung von «Glykocyamin»²⁾ in «Glykocyamidin»:



2. Kreatin (Methylguanidoessigsäure):³⁾



3. α -Guanidopropionsäure («Alakreatin» Baumann):⁴⁾

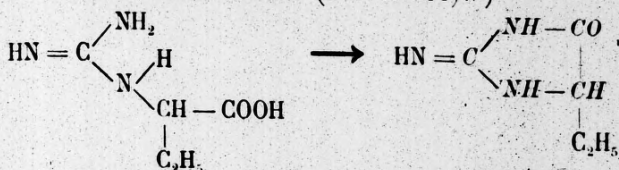
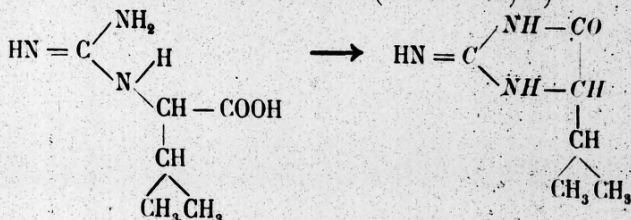
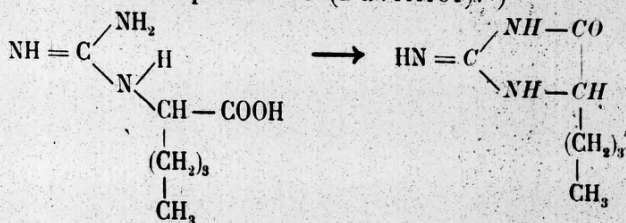


¹⁾ H. Ramsay, Ber., Bd. XLI, S. 4386 (1908); Bd. XLII, S. 1137 (1909).

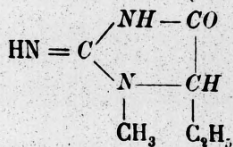
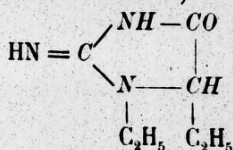
²⁾ Strecker, Compt. rend., Bd. LII, S. 1212 (1861); J., 1861, S. 530.

³⁾ Liebig, A., Bd. LXII, S. 293, 298 (1847).

⁴⁾ Baumann, A., Bd. CLXVII, S. 83; B., Bd. VI, S. 1372 (1873).

4. α -Guanidobuttersäure (Duvillier):¹⁾5. α -Guanidoisovaleriansäure (Duvillier):²⁾6. α -Guanidocaprinsäure (Duvillier):³⁾

In einzelnen Fällen ist sogar die Neigung zum Ringschluß so groß, daß die Isolierung der offenen Guanidosäure bis jetzt überhaupt nicht gelungen ist; diese leichte «Lactam»-bildung findet statt bei:

1. α -Methylguanidobuttersäure (Duvillier):⁴⁾2. α -Äthylguanidobuttersäure:⁵⁾

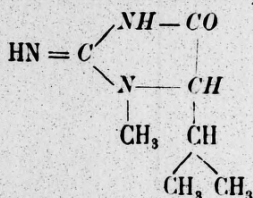
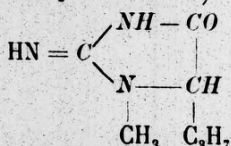
¹⁾ Duvillier, J., 1880, S. 420.

²⁾ Duvillier, Bull., Bd. XXXIX, S. 539.

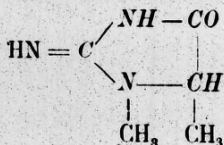
³⁾ Duvillier, C. r., Bd. CIV, S. 1290 (1887); J., 1887, S. 664.

⁴⁾ Duvillier, Bull., Bd. XXXIX, S. 539.

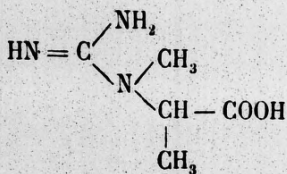
⁵⁾ Duvillier, Bull., Bd. XLII, S. 265.

3. α -Methylguanidoisovaleriansäure:¹⁾4. α -Methylguanidocaprinsäure:²⁾

Die gleiche Beobachtung machte ich selbst beim Versuch,³⁾ die α -Methylguanidopropionsäure zu gewinnen, indem ich bei wiederholten Versuchen stets direkt das «Lactam» erhielt:



Dieser Befund steht allerdings im Widerspruch mit den Angaben von Lindenberg,⁴⁾ der bei der Einwirkung von Cyanamid auf α -Methylaminopropionsäure eine α -Methylguanidopropionsäure als «Homokreatin» erhalten hat:



Ob diese Differenz ihren Grund darin hat, daß die Versuchsbedingungen Lindenbergs andere waren, als die meinigen, läßt sich nicht entscheiden, da Lindenberg keine bestimmten Angaben über Konzentration und Temperatur der reagierenden Lösungen, sowie über die Menge des zugesetzten NH_3 macht.

Was die Nomenklatur der hier beschriebenen Verbindungen betrifft, so wähle ich der Einheitlichkeit halber dem

¹⁾ Duvillier, Bull., Bd. XXXIX, S. 539.

²⁾ Duvillier, Bull., Bd. XL, S. 307.

³⁾ cf. S. 35.

⁴⁾ Lindenberg, J. pr. Ch. [2], Bd. XII, S. 253 (1875).

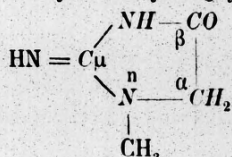
Vorgang von Mulder und Ramsay folgend für die Additionsprodukte aus Cyanamid + Aminosäuren den Namen «Guanidosäuren».

Das Kreatin selbst ist daher als: «Methylguanidoessigsäure» bezeichnet.

Schwieriger ist die Benennung der Lactame der Guanidosäuren.

Das Kreatinin wäre als «Methylguanidoessigsäurelactam» zu benennen.

Der Fünfring, der dem Kreatinin, sowie sämtlichen oben erwähnten Ringen zugrunde liegt, die durch Kombination von Cyanamid mit α -Aminosäuren unter H_2O -Abspaltung entstanden sind, ist ein Glyoxalinring, und wäre entsprechend das Kreatinin als « μ -Imido- β -keto-n-methyltetrahydroglyoxalin» zu bezeichnen:

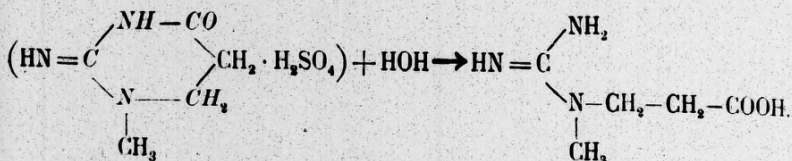


Bringt man β -Aminosäuren mit Cyanamid in Reaktion, so tritt die Lactambildung, und damit Ringschluß ungleich schwieriger ein. Der hierbei entstehende Sechsring — ein Hexahydropyrimidinring — wird schon in Berührung mit Wasser allein aufgespalten, und die offene Guanidosäure zurückgebildet.

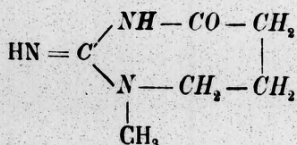
Bei Gegenwart von freier Mineralsäure ist der Sechsring dagegen recht beständig, so daß die entsprechenden «Kreatinine» in Form ihrer Salze mit Mineralsäuren isoliert werden können.

Entfernt man aber aus der Verbindung des Kreatinins mit Säure die letztere, um das «Kreatinin» als freie Base zu gewinnen, so erhält man allerdings zunächst eine stark basische Lösung, die jedoch beim Einengen die alkalische Reaktion allmählich verliert! Entfernte man z. B. aus schwefelsaurem β -Methylguanidopropionsäurelactam die Schwefelsäure mit $BaCO_3$, so wurde beim Einengen des Filtrats als einziges faßbares Produkt bis jetzt stets nur das «Kreatin», d. h. die offene Methylguanidopropionsäure erhalten.¹⁾

¹⁾ Dasselbe Verhalten hatte Holm bei der β -Guanidopropionsäure beobachtet (Arch. d. Pharm., Bd. CCXLII, S. 619 (1904)).



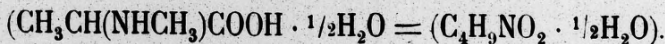
Wurde endlich eine γ -Aminosäure mit Cyanamid in Reaktion gebracht, so ließ sich bei der entstandenen γ -Guanidosäure, der γ -Methylguanidobuttersäure, ein Ringschluß überhaupt nicht mehr erzielen. Anstatt der an sich unwahrscheinlichen Bildung eines Siebenrings



wurde die Verbindung vielmehr durch wasserentziehende Mittel entweder gar nicht verändert, oder aber trat bei Anwendung stärkerer Mittel vollständige Zerstörung des Moleküls ein.

Experimentelles.

I. dl- α -Methylaminopropionsäure.



Bei der Gewinnung der dl-¹⁾ α -Methylaminopropionsäure folgte ich teilweise dem schon von Volhard ²⁾ bei der Synthese des Sarkosins eingeschlagenen Weg. Je 20 g α -Brompropionsäureesters (= 1 Mol.) wurden unter guter Kühlung mit 30 g 33 % wässriger Methylaminlösung (= 3 Mol.) im Rohr versetzt. Nach dem Zuschmelzen wurde ca. 15 Minuten tüchtig durchgeschüttelt, worauf der Bombeninhalte unter starker Erwärmung eine homogene Flüssigkeit bildete; dann wurde noch 3 Stunden auf 140° erhitzt. Die Röhren zeigten beim Öffnen keinen Druck. Das farblose oder blaßgelbliche Reaktionsprodukt enthielt unter diesen Bedingungen keinen unveränderten Halogenester mehr. Neben der erwarteten α -Methylamino-

¹⁾ Sämtliche hier beschriebenen Verbindungen waren inaktiv. Der Kürze halber lasse ich die Bezeichnung dl bei den folgenden Körpern weg.

²⁾ Volhard, A., Bd. CXXIII, S. 261 (1862).

Lindenberg, J. pr. Ch. [2], Bd. XII, S. 244 (1875).

propionsäure war, wie nach der angewandten Menge Methylamin vorauszusehen war, stets das zugehörige Methylamid gebildet worden. Zur Entfernung überschüssigen Methylamins sowie zwecks Zerlegung des gebildeten Methylamids sowie des Methylaminbromhydrats wurde das Reaktionsprodukt mit einem ziemlichen Überschuß (2 Mol.) heißgesättigter Barytlösung versetzt und die Lösung ca. 10 Stunden im Wasserdampfstrom gekocht, um das dadurch freigemachte Methylamin zu entfernen. Wenn das Destillat nur mehr geringe Mengen Methylamin enthielt (eine vollständige Verjagung der Base kostet außerordentlich viel Zeit), wurde der Baryt mit einem geringen Überschuß an H_2SO_4 gefällt, aus dem Filtrat der BrH mit einem kleinen Überschuß an Ag_2CO_3 niedergeschlagen, geringe Mengen in Lösung gegangenen Silbers durch H_2S entfernt und nach dem Verjagen des H_2S der geringe Überschuß an H_2SO_4 durch titriertes $Ba(OH)_2$ quantitativ gefällt; dieses letzte Filtrat wurde auf dem Wasserbad zum dicken Brei eingengt. Nach etwa eintägigem Stehen im Exsikkator wurde der Krystallbrei scharf abgenutscht und die Krystalle zweimal mit 96 %igem Alkohol bedeckt zur Entfernung des anhaftenden Sirups. Zum Schluß wurde die Rohsäure aus 96 %igem Alkohol zweimal umkrystallisiert, wobei eine kleine Menge eines gallertartigen, flockigen Körpers ungelöst zurückblieb. Letzterer gab deutlich die Biuretreaktion, doch wurde der vermutlich polypeptidartige Körper noch nicht näher untersucht.

Man erhält so die reine Säure in einer Ausbeute von ca. 60 % — berechnet auf den angewandten Halogenester — als schneeweiße, sehr leichte Krystallmasse feiner monokliner Prismen. Die Krystalle lösen sich spielend schon in weniger als ihrem eigenen Gewicht kalten Wassers, ohne jedoch — in reinem Zustand — beim Liegen an feuchter Luft Wasser anzuziehen. Aus der konzentrierten wässerigen Lösung krystallisiert die Säure — allerdings erst nach Wochen — in prächtigen, bis mehrere Zentimeter langen, derben Prismen. In heißem Alkohol lösen sich die Krystalle etwa im Verhältnis 1:10. Auch die aus 96 %igem Alkohol umkrystallisierte Verbindung enthält, wie die aus Wasser erhaltenen Krystalle,

$\frac{1}{2}$ Molekül Krystallwasser, welches sie sowohl im Vakuum über H_2SO_4 , als auch bei 105° abgeben.

Eine genaue krystallographische Beschreibung der aus Wasser umkrystallisierten dl- α -Methylaminopropionsäure verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Dr. Sommerfeldt vom geologisch-mineralogischen Institut der hiesigen Universität. «Die Krystalle der dl- α -Methylaminopropionsäure sind monoklin holoedrisch und werden von dem Klinopinakoid 010 sowie von 2 der Symmetrieachse parallel laufenden Flächenpaaren begrenzt. Nach einem dieser Flächenpaare findet eine sehr vollkommene Spaltbarkeit statt (eine zweite, jedoch weit weniger vollkommene, herrscht längs der Symmetrieebene). Wählt man die vollkommene Spaltbarkeit zur Basis 001 und das andere, der Symmetrieachse parallel laufende Flächenpaar als Orthopinakoid 100, so beträgt der Winkel zwischen 100 und 001 = $49^\circ 23'$. Da außer diesen Flächen nur noch eine recht matte und goniometrische Messungen nicht gestattende Begrenzungsfläche vorkommt, reicht die Flächenzahl zur Aufstellung eines Achsenverhältnisses nicht aus.»

«Die optischen Eigenschaften stehen mit der angenommenen Symmetrie im Einklang, denn es lassen Spaltungsblättchen nach 001 erkennen, daß die Ebene der optischen Achsen senkrecht auf der Symmetrieebene steht, und daß die Normale des Spaltungsblättchens ungefähr mit der spitzen Mittellinie der optischen Achsen übereinstimmt. Der Achsenwinkel ist groß, die Dispersion schwach; dagegen ist die Doppelbrechung so stark, daß es nur an den dünnsten erzielbaren Spaltungsblättchen möglich ist, andere Interferenzfarben als das Weiß höherer Ordnung zu erzielen.»

Die Verbindung zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt, schrumpft allmählich bei 270° , bei 280° sintert dieselbe, um von 292° ab zum Teil unverändert zu sublimieren. (Lindenberg erhielt nur die krystallwasserfreie Säure und gibt als Schmelzpunkt 260° an.)

- I. 0,6777 g Substanz (aus Alkohol umkrystallisiert) verloren bei 105°
0,0518 g Wasser.
- II. 0,1526 g Substanz (aus Wasser umkrystallisiert) verloren bei 105°
0,0122 g Wasser.

Die Formel ($C_4H_9NO_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$) verlangt: $H_2O = 8,04\%$.

Gefunden: H_2O I. = $7,64\%$; II. = $8,00\%$.

Zur Elementaranalyse wurde krystallwasserfreie (bei 105° bis zur Konstanz getrocknete) Substanz verwandt:

I. 0,1499 g Substanz ergaben 0,2550 g CO_2 und 0,1199 g H_2O .

II. 0,2280 » » » 27,5 ccm N bei 21° und 732,5 mm.

Für $C_4H_9NO_2$ berechnet: C = $46,59\%$, H = $8,79\%$, N = $13,59\%$.

Gefunden: C = $46,40\%$, H = $8,95\%$, N = $13,50\%$.

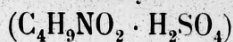
Bezüglich der übrigen Eigenschaften der Säure kann ich die Angaben Lindenberg's bestätigen.

Eine ca. 20 %ige Lösung der Säure im 2-dm-Rohr im Landolt'schen Polarisationsapparat untersucht, erwies sich — wie nach dem krystallographischen Befund zu erwarten war — als optisch inaktiv.

Derivate der α -Methylaminopropionsäure.

Die Salze der α -Methylaminopropionsäure mit Säuren sind in Wasser sehr weitgehend hydrolytisch gespalten und reagieren stark sauer.

Schwefelsaure α -Methylaminopropionsäure



wird erhalten durch Eindampfen einer Lösung der Säure in der berechneten Menge n_{10} - H_2SO_4 auf dem Wasserbad. Das Salz hinterbleibt dabei zunächst als zäher Sirup, der auch im Exsikkator nicht erstarrt. Eine Probe, mit absolutem Alkohol angerieben, wird rasch krystallinisch; der Sirup erstarrt nach dem «Impfen» zu einer strahlig-krystallinischen hygroskopischen Masse, welche mit absolutem Alkohol durchtränkt, scharf abgesaugt und nochmals mit absolutem Alkohol gewaschen wurde. Das Salz löst sich spielend selbst in kaltem Wasser, sehr schwer in Alkohol. Es bleibt im Vakuum über H_2SO_4 gewichtskonstant und ist frei von Krystallwasser. Der Schmelzpunkt ist nicht scharf bei 130 — 135° .

0,1426 g Substanz ergaben 0,1869 g $BaSO_4$.

0,1817 » » » 13,7 ccm N bei 7° und 739 mm.

Berechnet: $H_2SO_4 = 32,22\%$; N = $9,20\%$.

Gefunden: $H_2SO_4 = 32,05\%$; N = $8,98\%$.

Salzsaure α -Methylaminopropionsäure $C_4H_9NO_2 \cdot HCl$.

Das Chlorhydrat hinterbleibt als eisblumenartige Krystallmasse beim Einengen der Lösung der Säure in der berechneten Menge $1/10$ -HCl im Vakuum. Es löst sich spielend in kaltem Wasser, ebenso in Alkohol, woraus es erst nach dem Eindunsten zum dicken Sirup zu Drusen erstarrt. Zur Analyse wurden die rosettenartigen Drusen fein zerrieben, mit absolutem Alkohol durchtränkt und scharf abgesaugt.

0,1818 g Substanz verloren im Vakuum über H_2SO_4 0,0009 g.

0,1809 » vakuumtrockener Substanz ergaben 0,1841 g AgCl.

Berechnet: HCl = 26,13%; gefunden: HCl = 25,88%.

Chloroplatinat der α -Methylaminopropionsäure
 $[(C_4H_9NO_2 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4] \cdot 2H_2O$.

Versetzt man die α -Methylaminopropionsäure mit der berechneten Menge HCl und etwas überschüssiger Platinchloridlösung, und läßt langsam verdunsten, so krystallisiert, nachdem bis fast zur Trockene eingengt ist, das Platinsalz in Form honiggelber Prismen, welche einmal aus Wasser umkrystallisiert in kaltem Wasser weniger, in heißem Wasser sehr leicht löslich sind. Das Salz enthält 2 Moleküle Krystallwasser, welche es im Vakuum über H_2SO_4 oder beim Erhitzen auf 105° abgibt. Es schmilzt bei 202° unter Aufschäumen und Schwarzbraunfärbung. (Das Chloroplatinat Lindenberg's¹⁾ enthält kein Krystallwasser und kann längere Zeit auf 110° erhitzt werden, «ohne sich dabei irgendwie zu verändern»).

Die Analyse ergab:

I. 0,2146 g Substanz verlieren bei 105° 0,0121 g Wasser.

II. 0,2835 » » » im Vakuum über H_2SO_4 0,0152 g Wasser.

Berechnet: H_2O = 5,52%; gefunden: I. 5,64%, II. 5,36%.

III. 0,2025 g des getrockneten Salzes ergaben 0,0638 g Pt.

Berechnet: Pt = 31,65%; gefunden: Pt = 31,51%.

Kupfersalz der α -Methylaminopropionsäure
 $(C_4H_9NO_2)_2Cu + 2H_2O$.

Das Kupfersalz wurde schon von Lindenberg dargestellt, jedoch nicht analysiert. Dasselbe krystallisiert beim Digerieren der wässerigen Lösung der freien Säure (1 : 5) mit einem

¹⁾ Lindenberg, J. pr. Ch. [2], Bd. XII, S. 252 (1875).

Überschuß von Kupferoxydhydrat nach dem Erkalten des Filtrats in Form schuppenförmiger, hellblauer Plättchen, welche in Wasser leicht, in kaltem Alkohol fast nicht löslich sind. Das Salz enthält 2 Moleküle Krystallwasser. Die Analyse ergab:

I. 0,3226 g Substanz verlieren bei 104°	0,0383 g H ₂ O
II. 0,2147 » » » » » 104°	0,0252 » »
III. 0,2147 » » hinterließen gegläht	0,0565 » CuO.

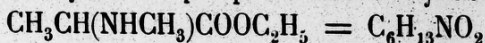
Berechnet:

Gefunden:

2 H ₂ O = 11,86%	I. 11,87%; II. 11,74%
Cu = 20,95%	21,01%.

Die wässrige Lösung des Salzes kann auf 100° erwärmt werden, ohne daß hydrolytische Spaltung eintritt.

α -Methylaminopropionsäureäthylester



Die Veresterung der α -Methylaminopropionsäure verlief ebenso wie die der isomeren β -Säure, sowie der α -Methylaminobuttersäure analog der Veresterung des Sarkosins.¹⁾ Dagegen gelang die Isolierung des γ -Methylaminobuttersäureesters nicht, da dieser bei der Destillation im Vakuum bei 6 mm und ca. 50° glatt unter Ringschluß in Methylpyrrolidon + Alkohol zerfiel.

Die sekundäre γ -Methylaminobuttersäure zeigte somit dasselbe Verhalten wie die primäre γ -Aminobuttersäure, deren Ester zwar J. Tafel²⁾ als Chlorhydrat erhalten hat. Als aber E. Fischer³⁾ aus dem Chlorhydrat den freien Ester isolieren wollte, «resultierte ausschließlich das innere Anhydrid der γ -Aminobuttersäure, das Pyrrolidon».

Im Gegensatz zu diesem primären und sekundären Ester zeigt der tertiäre Dimethylaminobuttersäureester⁴⁾ eine überraschende Beständigkeit. Derselbe destilliert nach Willstätter unter Atmosphärendruck zwischen 171,5—173° (korr.) als farbloses, mit Wasser bei jeder Temperatur mischbares Öl!

¹⁾ E. Fischer, B., Bd. XXXIV, S. 453 (1901).

²⁾ J. Tafel, B., Bd. XXXIII, S. 2232 (1900).

³⁾ E. Fischer, B., Bd. XXXIV, S. 444 (1901).

⁴⁾ Willstätter, B., Bd. XXXV, S. 617 (1902).

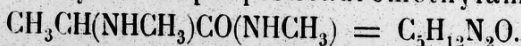
Zur Darstellung des α -Methylaminopropionsäureäthylesters wurden 5 g der reinen, feingepulverten Säure nach der Methode E. Fischers in 25 ccm absoluten Alkohols suspendiert und ohne Kühlung HCl eingeleitet, wobei die Substanz nach 15 Minuten gelöst war. Sodann wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückflußkühler gekocht. Da sich selbst nach 14 tägigem Stehen bei -10° keine Krystallisation zeigte, das Chlorhydrat des Esters somit in Alkohol sehr leicht löslich ist, wurde dasselbe direkt auf freien Ester verarbeitet.

Der Ester siedet unter 7 mm Druck bei $42-43^{\circ}$. Die Ausbeute betrug annähernd 70%, berechnet auf die angewandte Menge Methylaminosäure. Die Dichte des Esters bei $+5^{\circ} = 0,9502$. Farbloses, stark lichtbrechendes Öl von schwach aminartigem Geruch. Die Analyse ergab:

0,1014 g Substanz = 9,7 ccm N bei 10° und 716,5 mm.

$C_6H_{13}NO_2$ berechnet: N = 10,69%; gefunden: N = 10,87%.

α -Methylaminopropionsäuremethyamid



Je 20 g α -Brompropionsäureester wurden unter guter Kühlung durch eine Kältemischung im Rohr mit 30 g 33% alkoholischer Methylaminlösung (= 3 Mol.) überschichtet. Nach dem Erkalten der zugeschmolzenen Bomben wurden die Schichten durch Schütteln gemischt, wobei sich das Gemenge sofort sehr stark erwärmt und eine reichliche Abscheidung von krystallinischem Methylaminbromhydrat stattfindet. Zur Vollendung der Reaktion wurde noch 6 Stunden auf 120° erhitzt.

Nach dem Erkalten wurde die flüssige Reaktionsmasse von dem Methylaminbromhydrat scharf abgesaugt, die Hauptmenge des Alkohols im Vakuum abdestilliert, der Destillationsrückstand auf 0° abgekühlt, mit HCl angesäuert, um eventuell unveränderten Halogenester zu entfernen. Hierauf wurde die salzsaure Lösung mit Äther überschichtet, in der Kältemischung mit konzentrierter K_2CO_3 -Lösung neutralisiert und sodann das Methyamid durch festes K_2CO_3 als Öl ausgesalzen. Das Öl wurde dann mit Äther aufgenommen, wobei es nötig war, ca. 20 mal mit je 100 ccm Äther auszuäthern, bis zuletzt eine

reichliche Menge krystallinischen Bromkaliums zurückblieb, das mit dem Methylamid — welches rein in Äther spielend löslich ist — eine homogene, klare Lösung gebildet hatte, aus der es mit Äther nur sehr schwer zu entfernen war. Die vereinigten Ätherauszüge wurden 10 Stunden mit geglühtem Na_2SO_4 geschüttelt, die Hauptmenge des Äthers abdestilliert, sodann der Rückstand im Vakuum der fraktionierten Destillation unterworfen, wobei der Vorlage noch ein auf -20° gekühlter Fraktionskolben vorgeschaltet wurde. Nach 2maligem Fraktionieren ging die Hauptmenge unter 8 mm Druck bei 110° über. Die Ausbeute an reinem Methylamid betrug 74% der auf den Halogenester berechneten Menge.

Das farblose, stark lichtbrechende Öl erstarrte in der Vorlage bei $43,2^\circ$ zu einer farblosen Krystallmasse und zeigte schwachen Amidgeruch. Die Analyse ergab:

- I. 0,1251 g Substanz: 0,2357 g CO_2 und 0,1153 g H_2O
 II. 0,2259 „ „ 0,4254 „ „ „ 0,2042 „ „
 III. 0,1187 „ „ 24,92 ccm N bei 11° und 724 mm.

Für die Formel $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

Berechnet: C = 51,72%, H = 10,34%, N = 24,14%.

Gefunden: C I. = 51,46%, H = 10,22%, N = 24,04%.

II. = 51,36%, 10,11%.

Die Verbindung ist äußerst hygroskopisch. Eine Probe nahm im Porzellanschiffchen im Wägezimmer bei mittlerer Luftfeuchtigkeit innerhalb 11 Stunden 18,88% ihres Gewichts an Wasser auf!

Sie gibt ein schön krystallisierendes Platin- und Golddoppelsalz. Mit Pikrinsäure bildet sie ein in prächtigen Nadeln krystallisierendes Pikrat.

Zur Gewinnung des

Chloroplatinats des α -Methylaminopropionsäuremethylamids $[(\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl})_2 \cdot \text{PtCl}_4]$

wird die konzentrierte wässrige Lösung der Verbindung mit einem kleinen Überschuß an 10%iger Platinchloridlösung und etwas HCl versetzt und auf dem Wasserbad eingeeengt. Man erhält so das Platinsalz in Form orangegelber, baumartig verzweigter

Krystalle. Dieselben lösen sich spielend in heißem, weniger in kaltem Wasser, schwer in Alkohol.

Schmelzpunkt 201° unter Zersetzung und Schwärzung. Die feingepulverte Substanz blieb sowohl im Vakuum als auch beim Erhitzen auf 120° gewichtskonstant, war somit frei von Krystallwasser. Die Analyse ergab:

0,1652 g Substanz = 0,0502 g Pt, 0,1144 g CO_2 , 0,0665 g H_2O .

Berechnet: Pt = 30,37%, C = 18,79%, H = 4,05%.

Gefunden: Pt = 30,39%, C = 18,89%, H = 4,50%.

Zur Bereitung des

Aurochlorats des α -Methylaminopropionsäuremethylamids = $[(\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}) \cdot \text{AuCl}_3]$

versetzt man die konzentrierte wässrige Lösung des Methylamids mit 10%iger Goldchloridlösung; es entsteht momentan eine ölige Fällung, welche sich zu einem braunen Harz zusammenballt. Wird dieses vorsichtig bei mäßiger Temperatur (ca. 70°) mit Wasser ausgelaugt, und das Filtrat vorsichtig im Exsikkator eingeengt, so erhält man prächtige, citronengelbe, prismatische Krystalle, denen aber immer noch geringe Spuren reduzierten Goldes anhaften. Das Salz schmilzt unscharf bei 159 — 165° und enthält kein Krystallwasser.

Zwei Goldbestimmungen gaben — wie zu erwarten war — etwas zu hohe Werte, da auch beim Verdunsten der Lösung im Vakuum, in ziemlich stark salzsaurer Lösung, eine teilweise Reduktion nicht ganz zu vermeiden war.

I. 0,1708 g Substanz = 0,0754 g Au.

II. 0,1369 » » = 0,0606 » »

Berechnet für $(\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}) \cdot \text{AuCl}_3$: Au = 43,20%.

Gefunden: » I. = 44,14%, II. 44,27%.

Verseifung des α -Methylaminopropionsäuremethylamids zur α -Methylaminopropionsäure.

5,0 g der Verbindung wurden mit 20 g Baryt, gelöst in 100 g Wasser erhitzt, das freigemachte Methylamin mit Wasserdämpfen abgeblasen und in verdünnter HCl aufgefangen. Das Destillat wurde zur Krystallisation eingedampft und ein Teil des Methylaminchlorhydrats mit Platinchloridlösung versetzt;

das sofort ausfallende Platinsalz wurde nochmals aus Wasser umkrystallisiert. Eine Platinbestimmung ergab:

0,1190 g Substanz = 0,0488 g Pt.

Berechnet für $[(\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl})_2 \cdot \text{PtCl}_4]$: Pt = 41,31%.

Gefunden: Pt = 41,01%.

Aus dem Destillationsrückstand wurde sodann das Baryum mit H_2SO_4 quantitativ ausgefällt, und das Filtrat zum Sirup eingedampft. Die zurückbleibenden Krystalle sinterten ab 265° und sublimierten vollständig bei $295-296^\circ$. Aus 96%igem Alkohol umkrystallisiert erwiesen sie sich nach Krystallform, Löslichkeitsverhältnissen, Krystallwassergehalt und Stickstoffgehalt als reine α -Methylaminopropionsäure.

I. 0,1659 g Substanz verlieren bei 105° 0,0131 g Wasser.

Berechnet $\frac{1}{2}$ Mol. aq. = 8,04%; gefunden: 7,90%.

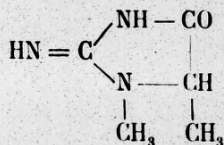
II. 0,1528 g Substanz (bei 105° trocken) ergaben 18,0 ccm N bei 7° und 725,0 mm.

Berechnet für $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$: N = 13,59%; gefunden: N = 13,70%.

α -Methylguanidopropionsäurelactam

$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ oder:

α -Imido- β -Keto- n - α -dimethyltetrahydroglyoxalin.



Zu 20,6 g (= 1 Mol.) α -Methylaminopropionsäure, gelöst in 25 g Wasser, gibt man 8,4 g Cyanamid, gelöst in 10 g Wasser, versetzt die Mischung mit 10 Tropfen konzentrierter Ammoniaklösung und überläßt das Ganze bei Zimmertemperatur sich selbst. Nach 10 Tagen begann die Ausscheidung von Krystallen, nach weiteren 3 Tagen wurde eine erste Krystallisation (= 3,0 g) abgesaugt und mit absolutem Alkohol gewaschen: Im Verlauf von 3 Wochen wurden weitere 9 g Krystalle erhalten. Zur Analyse wurden die Krystalle aus ammoniakhaltigem Wasser umkrystallisiert.

Die farblosen Krystalle enthalten kein Krystallwasser. Im Schmelzröhrchen erhitzt sintert die Substanz ab 270° und zersetzt sich unter Aufschäumen bei 280° . Die Krystalle lösen sich leicht im doppelten Gewicht warmen Wassers. Die wässrige

Lösung (1 : 10) zeigt schwache, aber deutlich alkalische Reaktion und hat einen bittersalzigen Geschmack. Die Analyse ergab:

I. 0,1531 g Substanz = 0,2641 g CO₂ und 0,0976 g H₂O.

Berechnet: C = 47,24%, H = 7,09%.

Gefunden: C = 47,05%, H = 7,13%.

II. 0,1001 g Substanz ergaben 29,8 ccm N bei 22° und 729 mm.

III. 0,0991 » » » 29,8 » » » 24° » 729 »

Berechnet: N = 33,07%; gefunden: N = I. 33,04%, II. 33,15%.

Es hatte sich demnach direkt das Lactam der α -Methylguanidopropionsäure gebildet! Auch die späteren Krystallfraktionen gaben dieselben Analysenwerte.

Bei 4 weiteren Versuchen, primär zur offenen Guanidosäure, also einem «Kreatin» zu gelangen, beobachtete ich stets nur die Bildung des Lactams, also des «Kreatinins», und zwar dauerte es jeweils 1—3 Wochen, bis die ersten Krystalle sich zeigten.

Dieser Befund steht im Widerspruch mit den Angaben Lindenberg's,¹⁾ der bei der Einwirkung von Cyanamid auf α -Methylaminopropionsäure schon nach 4 Tagen eine Krystallisation erhielt, die aus ammoniakhaltigem Wasser umkrystallisiert das « α -Propiokreatin», also die offene α -Methylguanidopropionsäure darstellte!

Ich habe den Versuch zweimal unter Einhaltung der von Lindenberg angegebenen Bedingungen wiederholt, erhielt aber beidemale nur das «Kreatinin».

Lindenberg's Körper verändert sich beim Erhitzen bis 150° nicht, bräunt sich aber zwischen 150—160°. Der von mir erhaltene Körper schmilzt erst gegen 280°.

Die Stickstoffbestimmungen zweier bei neuen Versuchen erhaltener Krystallisationen ergaben:

I. 0,1684 g Substanz: 48,1 ccm N bei 6° und 722 mm.

II. 0,1118 » » 31,2 » » » 6° » 729 »

Berechnet für ein «Kreatinin»: 33,07%; gefunden: I. 33,20%, II. 32,67% N, während ein «Kreatin» 28,97% N erfordern würde!

Durch Kochen der Verbindung mit verdünnter HCl und

¹⁾ Lindenberg, J. pr. Ch. [2], Bd. XII, S. 253 [1875].

Eindampfen erhielt Lindenberg das salzsaure α -Propiokreatinin (•Homokreatinin•).

Ich stellte von dem erhaltenen Propiokreatinin das salzsaure, schwefelsaure und Platindoppelsalz her.

Salzsaures α -Methylguanidopropionsäurelactam
($C_5H_9N_3O \cdot HCl$)

wurde erhalten durch Einengen der Lösung der Base in der berechneten Menge $n/10$ -HCl auf dem Wasserbad und zuletzt im Exsikkator, in Form eisblumenartiger Krystalle. Sie wurden zwecks Befreiung von Mutterlauge mit absolutem Alkohol durchtränkt und dieser rasch wieder abgesaugt. Das Salz löst sich spielend schon in kaltem Wasser, ebenso sehr leicht in Alkohol. Die wässrige Lösung des Salzes reagiert stark sauer.

Beim Erhitzen im Schmelzröhrchen wird die Substanz feucht ab 198° und schmilzt klar bei 207° . Das Salz enthält kein Krystallwasser.

0,1557 g Substanz verloren bei 110° 0,0002 g und ergaben 0,1364 g AgCl.

Berechnet: HCl = 22,29%; gefunden: 22,31%.

Schwefelsaures α -Methylguanidopropionsäurelactam
[($C_5H_9N_3O$) $_2 \cdot H_2SO_4$].

Das schwefelsaure Salz wurde analog erhalten durch Lösen der Base in $n/10$ - H_2SO_4 ; es hinterbleibt beim Eindampfen in Form rosettenartiger Drusen, die sich spielend in kaltem Wasser, sehr schwer dagegen in kochendem Alkohol lösen. Das Salz wurde gereinigt, indem 1 g Rohsalz in 2 ccm Wasser gelöst und diese Lösung mit 30 ccm absoluten Alkohols versetzt wurde. Hierbei bleibt die Lösung zunächst völlig klar; nach ca. 12 Stunden hatte sich das Salz in Form prächtiger rosettenartiger Drusen abgeschieden, die sich aus flaumigen, sehr leichten Nadeln zusammensetzen. Das Salz enthält kein Krystallwasser, seine wässrige Lösung reagiert stark sauer.

Im Schmelzröhrchen schrumpft die Substanz ab 228° und schmilzt ab 232° unter Aufschäumen und Braunfärbung.

0,2400 g Substanz: 0,1594 g $BaSO_4$.

Berechnet: H_2SO_4 = 27,84%; gefunden: 27,90%.

Chloroplatinat des α -Methylguanidopropionsäure-
lactams $[(C_5H_9N_3O \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4] \cdot H_2O$.

1,5 g der Base wurden mit 3 ccm verdünnter HCl und 30 ccm 10%iger Platinchloridlösung auf dem Wasserbad zum dicken Sirup eingengt. Der erkaltete Sirup gibt mit absolutem Alkohol angerieben einen feinen gelben Krystallbrei. Die Krystalle wurden scharf abgenutscht, mit absolutem Alkohol und Äther gewaschen und nochmals aus Wasser umkrystallisiert. Das Salz wird beim Zerreiben in der Achatschale elektrisch. Die an der Luft getrocknete Substanz verliert bei 110° ein Molekül Krystallwasser. Zur Analyse wurde 1 g des Salzes in 2,5 g kalten Wassers gelöst und nach Zusatz von 10 ccm absoluten Alkohols bei 30° verdunstet. Auf diese Weise erhält man das Salz in Form leichter orangeroter prismatischer Täfelchen. Das Salz schmilzt bei 182 — 183° unter Aufschäumen.

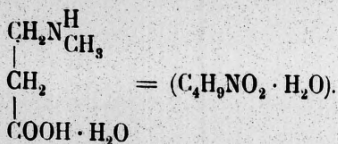
I. 0,2493 g Substanz verlieren bei 110° 0,0072 g Wasser und ergaben 0,0714 g Pt.

II. 0,0748 g Substanz verlieren bei 110° 0,0019 g Wasser und ergaben 0,0213 g Pt.

Berechnet: Krystallwasser = 2,64%; Pt = 28,58%.

Gefunden: I. 2,89%, II. 2,54%; Pt I. 28,63%, II. 28,48%.

II. β -Methylaminopropionsäure:



Die Synthese der β -Methylaminopropionsäure hatte schon Lindenberg¹⁾ versucht durch Einwirkung von wässerigem Methylamin auf β -Jodpropionsäure, ohne dabei einen «krystallinen oder sonst zur Analyse geeigneten Körper» zu erhalten. Der Grund, weshalb Lindenberg die Verbindung nicht erhielt, dürfte darin zu suchen sein, daß eine geringe Beimengung von Methylamid die Isolierung der Säure außerordentlich erschwert, weil dieselbe mit geringen Spuren Methylamid eine äußerst hygroskopische Masse bildet.

¹⁾ Lindenberg, J. pr. Ch. [2], Bd. XII, S. 257 f. (1875).

Je 20 g β -Jodpropionsäure wurden unter guter Kühlung mit 30 g 33%iger Methylaminlösung in Röhren eingeschmolzen. Entfernt man die äußere Kühlung nach dem Zuschmelzen, so löst sich die Säure jeweils unter starker Erwärmung. Die Bomben wurden hierauf 6 Stunden auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt mit einer Lösung von $1\frac{1}{2}$ Molekülen (ber. auf 1 Mol. Jodpropionsäure) $\text{Ba}(\text{OH})_2$ versetzt und das freie Methylamin mit Wasserdämpfen abgeblasen.

Die weitere Isolierung der Aminosäure erfolgte genau analog wie bei der isomeren α -Methylaminopropionsäure. Der zuletzt erhaltene dicke Sirup erstarrte nach ca. 2 Tagen im Exsikkator zu einem Krystallbrei. Die Krystalle wurden von dem anhaftenden, äußerst hygroskopischen Sirup durch scharfes Absaugen getrennt und wiederholt mit kleinen Mengen gut gekühlten absoluten Alkohols nachgewaschen. Sodann wurden die Krystalle zweimal aus 96%igem Alkohol umkrystallisiert. Man erhält so den Körper in Form farbloser Tafeln, welche über Schwefelsäure verwittern unter Abgabe von 1 Molekül Krystallwasser. Die krystallwasserhaltige Substanz sintert bei 72° , schmilzt aber erst bei 99 — 100° zu einem durchsichtigen Tropfen. Die Substanz löst sich spielend in der Hälfte ihres Gewichts kalten Wassers. Ebenso lösen sich 10 Teile der Säure schon in 6 Teilen heißen Alkohols. In kaltem Alkohol ist die Säure weniger löslich. Die wässrige Lösung 1:5 schmeckt etwas süßlich und zeigt deutlich amphotere Reaktion. An trockener Luft sind die Krystalle unverändert haltbar, zerfließen dagegen leicht an feuchter Luft. Beim Erwärmen gibt die Substanz ihr Krystallwasser schon unter 80° vollkommen ab; ebenso im Vakuum über H_2SO_4 . Die Ausbeute an reiner Säure betrug 65% der Theorie. Außerdem konnte durch Veresterung der Mutterlauge noch ein weiterer Teil reiner Säure erhalten werden.

Die Analyse der Verbindung ergab:

- | | | |
|------|--|--|
| I. | 0,3194 g Substanz verlieren über H_2SO_4 | 0,0474 g Wasser. |
| II. | 0,9328 „ „ „ „ „ | 0,1384 „ „ |
| III. | 0,1500 „ „ | ergaben 15,4 ccm N bei 12° und 732 mm. |
| IV. | 0,1441 „ „ | 14,8 „ „ „ 17° „ 729 „ |
| V. | 0,1548 „ „ | 0,2243 g CO_2 und 0,1278 g H_2O . |

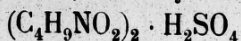
Für $(C_4H_9NO_2 \cdot H_2O)$ berechnet:	Gefunden:	
$H_2O = 14,87\%$	I. 14,84%	II. 14,84%
$C = 39,67\%$	39,52%	
$H = 9,09\%$	9,24%	
$N = 11,57\%$	III. 11,84%	IV. 11,60%

Beim Umkrystallisieren der rohen Krystallmasse aus Alkohol bleibt eine kleine Menge eines amorphen, gallertartigen Körpers, der deutlich die Biuretreaktion zeigt, ungelöst zurück. Derselbe wurde noch nicht näher untersucht.

Die Salze der β -Methylaminopropionsäure mit Mineralsäuren sind sämtlich sehr weitgehend hydrolytisch gespalten und reagieren daher stark sauer. Von den entsprechenden Salzen der isomeren α -Säure unterscheiden sie sich durch ihre geringere Löslichkeit. Sie lassen sich auch aus Alkohol umkrystallisieren.

Derivate der β -Methylaminopropionsäure.

Die schwefelsaure β -Methylaminopropionsäure

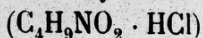


hinterbleibt beim Einengen einer Lösung der Säure in der berechneten Menge n_{10} - H_2SO_4 . Zur Analyse wurde das Salz einmal aus kochendem Alkohol umkrystallisiert, woraus es in schönen prismatischen Nadeln erhalten wird. Das Salz löst sich spielend in kaltem Wasser, sehr schwer selbst in kochendem Alkohol. Im Schmelzröhrchen erhitzt sintert die Substanz bei 120° , schmilzt jedoch klar erst bei 130° . Das Salz enthält kein Krystallwasser.

0,2157 g Substanz: 0,1647 g $BaSO_4$.

Berechnet: H_2SO_4 32,22%; gefunden: 32,08%.

Die salzsaure β -Methylaminopropionsäure



wird erhalten durch Einengen einer Lösung der Säure in der berechneten Menge n_{10} -HCl zuerst auf dem Wasserbad, zum Schluß im Vakuum. Man erhält so farblose Schuppen, die aus einer Lösung in sehr wenig Wasser nach Zugabe des 6-fachen Volumens an absolutem Alkohol als farblose, prismatische, zum Teil zu Bündeln zusammengefügte Nadeln auskrystallisieren.

Die wässrige Lösung reagiert stark sauer. Im Schmelzröhrchen erhitzt sintert das Salz ab 95° und schmilzt zum klaren Tropfen bei 105° .

0,2105 g Substanz: 0,2162 g AgCl.

Berechnet: HCl 26,13 %; gefunden: 26,12 %.

Chloroplatinat der β -Methylaminopropionsäure
($C_4H_9NO_2 \cdot HCl$)₂ · PtCl₄.

5 g der rohen Krystallmasse wurden in etwas HCl gelöst, diese Lösung mit überschüssiger Platinchloridlösung versetzt und auf dem Wasserbad zur Sirupdicke eingengt. Nach dem Erkalten schied sich die Platinverbindung nach einiger Zeit in Form prächtiger, derber, orangegelber Krystalle ab. Durch Zusatz von absolutem Alkohol zu dem eingedickten Sirup konnte die Krystallisation der ganzen Masse fast momentan erzielt werden. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Wasser schmolzen die Krystalle bei 196° unter Zersetzung. Sie lösen sich sehr leicht in heißem, weniger in kaltem Wasser. In absolutem Alkohol sind sie fast unlöslich. Die im Achatmörser zerriebene lufttrockene Substanz bleibt sowohl im Vakuum über H_2SO_4 , als auch beim Erhitzen auf 105° gewichtskonstant, enthält somit kein Krystallwasser. Die Analyse¹⁾ ergab:

I. 0,1301 g Substanz: 0,0751 g CO_2 , 0,0409 g H_2O und 0,0412 g Pt.

II. 0,1796 » » 0,1022 » » 0,0542 » » 0,0571 » »

III. 0,3487 » » 14,30 ccm N bei 18° und 740 mm.

IV. 0,1067 » » 0,1485 g AgCl.²⁾

Für $C_8H_{20}N_2O_4Cl_6Pt$

berechnet:

C 15,58 %

H 3,25 %

N 4,55 %

Cl 34,58 %

Pt 31,65 %

Gefunden:

I.

15,75 %

3,52 %

4,64 %

34,41 %

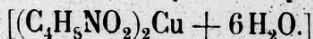
31,67 %

II.

15,52 %

3,38 %

Kupfersalz der β -Methylaminopropionsäure



Digiert man die reine Säure in wässriger Lösung mit

¹⁾ Die gleichzeitige Bestimmung von C, H und Pt gelang sehr schön mit dem automatischen Verbrennungsofen von Prof. Fritz Pregl (vgl. B., Bd. XXXVIII, S. 1434, 1905).

²⁾ Cl-Bestimmung nach Wallach, B., Bd. XIV, S. 753 (1881).

einem Überschuß von Kupferoxydhydrat auf dem Wasserbad, engt das Filtrat auf dem Wasserbad ein, und läßt man die konzentrierte Lösung hierauf längere Zeit im Vakuumexsikkator stehen, so erhält man tiefdunkelblaue, rhombische Prismen. Dieselben enthalten 6 Moleküle Krystallwasser. Leichter erreicht man die Krystallisation, wenn man dem eingeengten Filtrat ein gleiches Volumen absoluten Alkohols und 2 Volumen Äther zugibt; an der Berührungsstelle der beiden Schichten scheidet sich dann das Kupfersalz in Form hübscher Krystalle aus.

I. 0,1488 g Substanz verlieren bei 105° 0,0429 g H₂O.

II. 0,0773 » » » » 105° 0,0221 » »

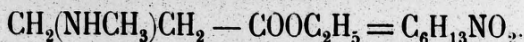
III. 0,1488 » » hinterlassen beim Glühen 0,0311 g CuO.

Berechnet: 6H₂O 28,75 %/o. Gefunden: I. 28,83 %/o, II. 28,59 %/o.

» » Cu 16,93 %/o. » » 16,69 %/o.

Das Salz wird beim Lösen in Wasser zum Teil schon in der Kälte, ganz beträchtlich aber beim Erwärmen hydrolytisch gespalten, während das entsprechende Kupfersalz der isomeren α -Methylaminopropionsäure in wässriger Lösung kurze Zeit ohne Veränderung auf dem Wasserbad erwärmt werden kann.

β -Methylaminopropionsäureäthylester

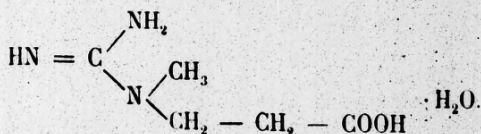
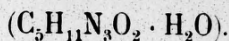


In die Lösung von 5 g Säure in 20 g absoluten Alkohols wurde 10 Minuten lang gasförmige HCl in lebhaftem Strom eingeleitet; alsdann erwärmte man die Lösung noch $\frac{1}{4}$ Stunde auf dem Wasserbad und stellte hierauf in eine Kältemischung. Da sich selbst nach 8 tägigem Stehen bei -10° keine Krystallisation zeigte, wurde das in Alkohol demnach sehr leicht lösliche Chlorhydrat nach der Methode von E. Fischer direkt auf freien Ester verarbeitet. Beim Verdunsten des Alkohols im Vakuum schied sich das Chlorhydrat krystallinisch aus, doch wurde auf die Isolierung und Reinigung desselben verzichtet.

Der Ester siedet unter 8 mm Druck bei 58° (Wasserbad $70-75^\circ$) und zeigt schwach ammoniakalischen Geruch. $D_{+5} = 0,9669$. Eine Stickstoffbestimmung ergab:

0,2000 g Substanz = 18,2 ccm N bei 7° und 727 mm.

Für $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$ berechnet: N = 10,69 %/o; gefunden: N = 10,61 %/o.

β -Methylguanidopropionsäure

Man löst 20,6 g β -Methylaminopropionsäure in 15 g Wasser und 8,4 g Cyanamid in 8 g Wasser, versetzt die Mischung beider Lösungen mit 10 Tropfen konzentriertem wässerigen NH_3 und läßt das Ganze bei Zimmertemperatur stehen. Nach wenigen Stunden schon beginnt eine reichliche Krystallisation. Nach 48 Stunden wurde die Mutterlauge abgegossen. Die erste Krystallisation ergab mit absolutem Alkohol gewaschen und getrocknet 12,7 g sofort analysenreinen Materials.

Nach 3 Tagen wurden nochmals 5 g, nach weiteren 6 Tagen 3 g ebenfalls sofort ganz reiner Krystalle erhalten. Die Gesamtausbeute an reiner β -Methylguanidopropionsäure betrug 23,0 g = ca. 80% der Theorie. Die Verbindung löst sich ziemlich leicht in heißem, schwer in kaltem Wasser. In absolutem Alkohol werden die zuvor glasglänzenden Krystalle beim Erwärmen undurchsichtig — offenbar unter Abgabe des Krystallwassers —, ohne sich mehr als nur in minimalen Spuren zu lösen; in Äther ist die Verbindung fast ganz unlöslich. Aus Wasser krystallisiert die Säure in Form prächtiger, farbloser, stark lichtbrechender, derber Prismen. Die wässerige Lösung (1 = 10) reagiert neutral und schmeckt schwach bitter.

Zu feinem Pulver in der Achatschale zerrieben, bleibt der Körper selbst bei mehrtägigem Stehen im Vakuum über Schwefelsäure durchaus gewichtskonstant. Auf 105° erhitzt aber gibt er 1 Molekül Krystallwasser ab. Die Substanz schmilzt bei $201\text{—}202^\circ$ unter Aufschäumen und Dunkelbraunfärbung.

I. 0,9396 g Substanz verlieren bei 105° 0,1038 g Wasser.

II. 0,2466 „ „ „ „ „ „ 105° 0,0271 „ „

Berechnet für $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: $\text{H}_2\text{O} = 11,04\%$.

Gefunden: I. 11,05%; II. 10,99%.

III. 0,1296 g Substanz ergaben 0,1958 g CO_2 und 0,0916 g H_2O .

IV. 0,1633 „ „ „ „ „ „ 0,2463 „ „ „ „ 0,1118 „ „

Berechnet: C = 41,35 %; gefunden: C = 41,21 %; 41,14 %.

„ H = 7,64 %; „ H = 7,91 %; 7,66 %.

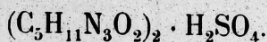
V. 0,0982 g Substanz ergaben 25,6 ccm N bei 17° und 722 mm.

Berechnet: N = 28,96 %; gefunden: N = 29,15 %.

Die Analysen III—V wurden mit krystallwasserfreier, bei 105° gewichtskonstanter Substanz ausgeführt!

Obwohl die Säure gegen Lackmus durchaus neutral reagiert, zeigt sie doch Mineralsäuren gegenüber deutlich basischen Charakter und bildet mit denselben eine Reihe beständiger, wohlcharakterisierter Salze, welche in Wasser weitgehend hydrolytisch gespalten sind und stark saure Reaktion zeigen.

Schwefelsaure β -Methylguanidopropionsäure

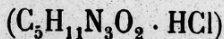


Wird die Säure in der berechneten Menge $n/_{10}$ -H₂SO₄ gelöst und diese Lösung auf dem Wasserbad eingedunstet, so hinterbleibt zunächst ein zäher Sirup, der nach 2 Tagen im Exsikkator zu einer schneeweißen, porzellanartigen Masse erstarrt. Die Lösung dieses Rohsalzes (1,0) in wenig kaltem Wasser (1,0) wird mit dem 5fachen Volumen absoluten Alkohols versetzt. Aus dieser Lösung krystallisiert das Salz in Nadeln, welche zu Drusen gruppiert sind. Im Schmelzröhrchen sintert die Substanz bei 140° und zersetzt sich ab 145° unter Aufschäumen zu farblosen, kleinen Gasbläschen.

0,1867 g Substanz: 0,1122 g BaSO₄

Für (C₅H₁₁N₃O₂)₂ · H₂SO₄ berechnet: H₂SO₄ = 25,26 %; gefunden 25,25 %.

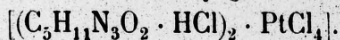
Die salzsaure β -Methylguanidopropionsäure



hinterbleibt beim Abdampfen einer Lösung der Substanz in der berechneten Menge $n/_{10}$ -HCl in Form farbloser Schollen, welche zur Reinigung mit absolutem Alkohol bedeckt und scharf abgesaugt wurden. Das Salz löst sich spielend in kaltem Wasser, ebenso in Alkohol. Die wässrige Lösung reagiert stark sauer. Das Salz sintert bei 150° und schmilzt klar bei 160°.

0,1481 g Substanz ergaben 0,1158 g AgCl.

Berechnet: HCl = 20,07 %; gefunden: 19,88 %.

Chloroplatinat der β -Methylguanidopropionsäure

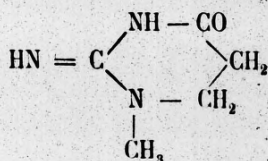
Ein Gramm der feingepulverten Säure wird in 18 g 10%iger Platinchloridlösung bei ca. 35° gelöst. Bald beginnt die Abscheidung prächtiger, sehr stark lichtbrechender Kryställchen; vorwiegend in Form ca. 1 mm großer, anscheinend quadratischer Prismen kombiniert mit vierseitigen Pyramiden. Das Salz bleibt bei 105° gewichtskonstant und ist frei von Krystallwasser. In kaltem Wasser ist dasselbe ziemlich schwer löslich und schmilzt bei 195° unter Aufschäumen. Eine Platinbestimmung ergab:

0,2567 g Substanz: 0,0714 g Pt.

Für $(C_5H_{11}N_3O_2 \cdot HCl)_2PtCl_4$ berechnet: Pt = 27,84%.

gefunden: Pt = 27,82%.

Versuch zur Darstellung des β -Methylguanidopropionsäurelactams = $(C_5H_9N_3O)$?



2 g β -Methylguanidopropionsäure wurden mit 50 cm 10%iger H_2SO_4 6 Stunden am Rückflußkühler im Kochen erhalten. Hierauf wurde die Schwefelsäure mit kohlensaurem Baryum quantitativ ausgefällt, und das Filtrat im Wasserbad zur Krystallisation eingedampft. Das Filtrat reagierte anfangs stark alkalisch; nach der Konzentration jedoch war die Reaktion der Flüssigkeit nur noch schwach alkalisch! Die ausgeschiedenen Krystalle erwiesen sich durch Krystallform, Schmelzpunkt, Krystallwassergehalt und Löslichkeitsverhältnisse als unveränderte β -Methylguanidopropionsäure. Die gesuchte Base war demnach wohl anfangs in der Lösung vorhanden, beim Eindampfen war jedoch der Ringschluß aufgehoben, und die offene Guanidosäure zurückgebildet worden!

Wenn auch die Isolierung der freien Base nicht gelang, so erhielt ich dieselbe wenigstens in Form ihrer Salze mit HCl und H_2PtCl_6 , sowie als Chlorzinkdoppelsalz.

Salzsaures β -Methylguanidopropionsäurelactam
 (= $C_5H_9N_3O \cdot HCl$).

Die Überführung des «Kreatins» in das salzsaure Lactam gelingt leicht, wenn man 1 g der Säure mit 5 ccm verdünnter HCl (1,07 spez. Gew.) auf dem Wasserbad wiederholt zur Trockne verdampft und das zurückbleibende Salz hierauf aus Wasser umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt des Chlorhydrats liegt bei 228° .

Eine HCl-Bestimmung ergab:

0,1251 g Substanz: 0,1104 g AgCl.

Für $(C_5H_9N_3O \cdot HCl)$ berechnet: HCl = 22,29%; gefunden 22,44%.

Chloroplatinat des β -Methylguanidopropionsäure-
 lactams = $[(C_5H_9N_3O \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4] \cdot 2H_2O$.

1 g β -Methylguanidopropionsäure wird mit 2 ccm konzentrierter Salzsäure und 20 ccm 10%iger Platinchloridlösung auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten krystallisiert das Platinsalz des Lactams in Form langer, prismatischer, orangefarbiger, raphidenartig gruppiertener Nadeln aus; diese lösen sich in 4 Teilen warmen Wassers, ziemlich schwer dagegen in kaltem Wasser, fast nicht in Alkohol. Das nochmals aus Wasser umkrystallisierte Salz schmilzt bei 203° unter Aufschäumen. Das Salz enthält 2 Moleküle Krystallwasser.

I. 0,1934 g Substanz verlieren bei 105° 0,0099 g H_2O und hinterlassen
 geglüht 0,0534 g Pt.

II. 0,1655 g Substanz ergaben 0,1031 g CO_2 , 0,0506 g H_2O und 0,0459 g Pt.

Für $(C_5H_9N_3O \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4 \cdot 2H_2O$ berechnet: Gefunden:

H_2O	5,14%	5,12%
C	17,14%	16,99%
H	3,43%	3,42%
Pt	27,86%	27,61%, 27,73%.

Chlorzinkdoppelsalz des salzsauren β -Methylguanido-
 propionsäurelactams $(C_5H_9N_3O \cdot HCl)_2 \cdot ZnCl_2$.

Wird die wässrige Lösung der salzsauren Verbindung des Lactams mit konzentrierter Chlorzinklösung versetzt, so scheidet sich beim Einengen der Lösung das Chlorzinkdoppelsalz in Form weißer Nadeln aus. Einmal aus Wasser umkrystallisiert.

schmilzt das Salz bei 199—200°. Bei 105° bleibt das Salz gewichtskonstant und enthält somit kein Krystallwasser.

Eine HCl-Bestimmung ergab:

0,1068 g Substanz: 0,1319 g AgCl.

Berechnet: HCl = 30,64%; gefunden 30,53%.

III. dl α -Methylaminobuttersäure.



Für die Darstellung der α -Methylaminobuttersäure hatte Duvillier¹⁾ wässrige Methylaminlösung auf die freie α -Brombuttersäure einwirken lassen. Die Isolierung der Säure erreichte er nach einem Verfahren, das der Vorschrift von Volhards Sarkosinsynthese entspricht. Ich benützte das gleiche Verfahren, unter Verwendung von α -Brombuttersäureäthylester als Ausgangsmaterial. Duvillier erhielt die Methylaminobuttersäure durch Ausziehen des Rohprodukts mit Alkohol und Fällen der alkoholischen Lösung mit Äther krystallwasserfrei.

Krystallisiert man die Säure aus Wasser um, so erhält man schöne, farblose, derbe Prismen, welche 1 Molekül Krystallwasser enthalten. Die Krystallisation nimmt in diesem Fall allerdings viele Wochen in Anspruch. Rascher erhält man die krystallwasserhaltige Säure, wenn man die mit Alkohol gewaschene Rohsäure im gleichen Gewicht Wassers löst, das 8fache Volumen absoluten Alkohols zusetzt und diese Mischung langsam verdunsten läßt. Die Verbindung krystallisiert dabei in Form farbloser, zu halbkugeligen Warzen gruppiert Prismen. Die wässrige Lösung 1 : 10 reagiert schwach sauer. Die Säure hat keinen scharfen Schmelzpunkt. Bei 280° beginnt die Substanz langsam zu sublimieren, bei 290—92° ist die Sublimation zu Ende; an der Wand des Schmelzröhrchens hat sich ein krystallinisches Sublimat niedergeschlagen, am Boden des Röhrchens beobachtet man ein gelbliches Öl. Die wässrige Lösung der Säure (1 : 5) ist ohne Wirkung auf die Ebene des polarisierten Lichts. Die Analyse der Substanz ergab:

¹⁾ Duvillier, A. ch. (5), Bd. XX, S. 188.

I. 0,1876 g Substanz verlieren bei 110° 0,0243 g Wasser.

II. 0,1423 » » » » 110° 0,0184 » »

Berechnet: $1\text{H}_2\text{O} = 13,33\%$; gefunden: I. $12,95\%$, II. $12,93\%$.

Die Kohlenwasserstoff- und Stickstoffbestimmung wurden mit krystallwasserfreier, bei 110° getrockneter Substanz ausgeführt.

I. 0,1602 g Substanz: 0,2993 g CO_2 und 0,1372 g H_2O .

II. 0,2639 » » 0,4968 » » 0,2249 » »

III. 0,1761 » » 19,1 ccm N bei 18° und 731 mm.

Für $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$ berechnet:

Gefunden:

C 51,23%

I. II.
50,95%, 51,34%

H 9,46%

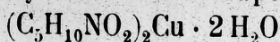
9,58%, 9,53%

N 11,99%

12,24%

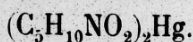
Salze der α -Methylaminobuttersäure.

Das prächtig krystallisierende Kupfersalz



hat Duvillier¹⁾ schon beschrieben; die wässerige Lösung desselben (1:10) läßt sich kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmen, ohne daß hydrolytische Spaltung zu beobachten wäre.

α -Methylaminobuttersaures Quecksilber

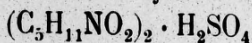


1 g der Säure wird mit überschüssigem, geschlammtem Quecksilberoxyd $\frac{1}{4}$ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, das Filtrat auf ca. 3 ccm eingengt und mit 30 ccm absoluten Alkohols versetzt. Nach etwa 20 Stunden ist der Boden und die Wand der Krystallisierschale mit einer Kruste farbloser Krystalle bedeckt, die unter dem Mikroskop deutlich oktaedrische Formen mit abgestumpften Ecken erkennen lassen. Die Substanz kann auf 260° erhitzt werden, ohne zu schmelzen.

0,3034 g Substanz: 0,1625 g HgS.

Für $(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2)_2\text{Hg}$ berechnet: Hg = 46,28%; gefunden Hg = 46,15%.

Schwefelsaure α -Methylaminobuttersäure



wird erhalten durch Eindampfen einer Lösung der Säure in der berechneten Menge $n/_{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$. Das Salz ist in Wasser

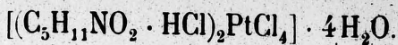
¹⁾ Duvillier, A. ch. (5), Bd. XX, S. 188 (1888).

spielend löslich und wird am besten aus wenig absolutem Alkohol umkrystallisiert, woraus dasselbe sich in feinen, büscheligen Nadeln abscheidet. Es schmilzt bei 199—200°. Die Analyse der bei 105° gewichtskonstanten Substanz ergab:

- I. 0,2236 g Substanz: 0,1554 g BaSO₄.
 II. 0,1881 g Substanz: 13,5 ccm N bei 7° und 740 mm.

Für (C ₅ H ₁₁ NO ₂) ₂ · H ₂ SO ₄ berechnet:		Gefunden:
H ₂ SO ₄	29,50 %	29,19 %
N	8,45 %	8,52 %

Chloroplatinat der α-Methylaminobuttersäure



Die Lösung von 1 g der Aminosäure in 3 g Wasser versetzt man mit einigen Tropfen HCl und 23 g 10%iger Platinchloridlösung; konzentriert man die Lösung im Vakuum, so erstarrt sie zuletzt zu einer strahlig krystallinischen Masse. Das Salz löst sich spielend in Wasser und Alkohol und wurde daher zur Reinigung rasch mit 10 ccm Ätheralkohol durchtränkt (1 : 2) und sogleich scharf abgesaugt. Die orangegelben, langen prismatischen Krystalle sintern zwischen 65—70, schmelzen bei 72° zu einem klaren Tropfen; bei 120° beobachtet man ein leichtes Aufkochen, bei 210° Schwärzung und Zersetzung. Das Salz gibt schon im Vakuum über H₂SO₄ sein Krystallwasser vollkommen ab. Das krystallwasserfreie Salz bleibt bei 105° gewichtskonstant, sintert bei 141°, wird gegen 150° durchsichtig flüssig, schäumt bei 180° sehr stark und zersetzt sich bei 210° unter Schwärzung.

0,2708 g Substanz verlieren im Vakuum über H₂SO₄ 0,0269 g Wasser und hinterlassen beim Glühen 0,0736 g Pt.

Für (C ₅ H ₁₁ NO ₂ · HCl) ₂ PtCl ₄ · 4H ₂ O berechnet:		Gefunden:
H ₂ O	10,07 %	9,93 %
Pt	27,22 %	27,18 %

Duvillier¹⁾ erhielt 2 Platinsalze der α-Methylaminobuttersäure, von denen das eine mit 5 Molekülen, das andere ohne Krystallwasser krystallisiert.

¹⁾ Duvillier, A. ch. (5), Bd. XX, S. 188 (1888).

α -Methylaminobuttersäureäthylester $C_7H_{15}NO_2$.

Die Veresterung der Säure erfolgte nach der Vorschrift, welche E. Fischer für die Veresterung¹⁾ der α -Aminobuttersäure angegeben hat. Das Hydrochlorat des Esters fiel erst nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vakuum aus und wurde auf freien Ester weiterverarbeitet. Der Ester siedet unter 8 mm Druck bei 51—52°.

$D_{+10,8} = 0,9348$. Der Geruch des Esters ist schwach ammoniakalisch. Eine N-Bestimmung ergab:

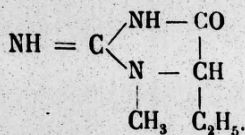
0,1959 g Substanz = 16,6 ccm N bei 11,5° und 731 mm.

Für $C_7H_{15}NO_2$ berechnet: N = 9,65%; gefunden: N = 9,78%.

Einwirkung von Cyanamid auf α -Methylaminobuttersäure. α -Methylguanidobuttersäurelactam

oder

μ -Imido- α -keto- β -äthyl-n-methyltetrahydroglyoxalin = $C_6H_{11}N_3O$.



Bei der Einwirkung von Cyanamid auf α -Methylaminopropionsäure hatte Lindenberg²⁾ ausschließlich die α -Methylguanidopropionsäure (IIa), d. h. ein «Kreatin» bekommen.

Bei der Einwirkung von Cyanamid auf Methylaminoessigsäure erhielten sowohl Volhard³⁾ als Strecker⁴⁾ zunächst die Methylguanidoessigsäure (I) (= Kreatin), welche erst durch Einwirkung von Mineralsäuren in das «Lactam» (= Kreatinin) übergeführt wurde.

Duvillier erhielt aus Cyanamid + α -Methylaminobuttersäure direkt die dem Kreatinin entsprechende Verbindung (III).

Meine Versuche mit der α -Methylaminopropionsäure führten, entgegen dem Befund von Lindenberg, stets zum «Kreatinin» (IIb).

¹⁾ E. Fischer, B., Bd. XXXIV, S. 433 (1901).

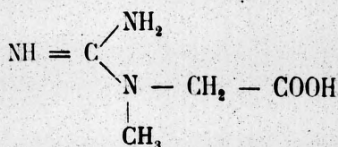
²⁾ Lindenberg, J. pr. Ch. (2), Bd. XII, S. 253 (1875).

³⁾ Volhard, Sitz-Ber. k. Bayr. Akad., 1868, S. 472.

⁴⁾ Strecker, J., 1868, S. 686.

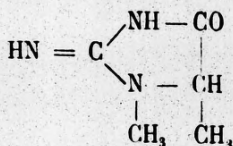
Durch Wiederholung der Versuche von Duvillier zur Synthese der α -Methylguanidobuttersäure, die letzterem, wie erwähnt, nur das «Kreatinin» geliefert hatten, hoffte ich Aufschluß darüber zu erhalten, ob die Bildung des «Kreatinins» (aus Cyanamid + α -Methylaminobuttersäure) von Duvillier und meines «Kreatinins» (aus Cyanamid + Methylaminopropionsäure) nur zufällig erfolgte, oder ob die Gewinnung des freien Kreatins nur bei der einfachsten Verbindung, der Methylguanidoessigsäure, leicht zu erreichen war.

I.



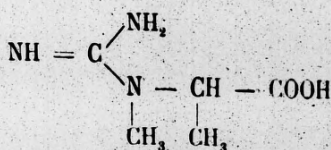
Kreatin (Volhard, Strecker).

IIb.



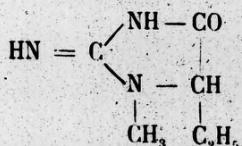
Gansser.

IIa.



Lindenberg.

III.



Duvillier und Gansser.

Bei vier verschiedenen Versuchen gelangte indes auch ich — wie Duvillier — durch Einwirkung von Cyanamid auf α -Methylaminobuttersäure nur zum Lactam (III), d. h. einem «Kreatinin».

Die Reaktion verläuft indes hier jedenfalls weniger glatt als bei den entsprechenden Propionsäurehomologen.

Besonders ist die Isolierung des Lactams infolge seiner großen Löslichkeit in Wasser und Alkohol sehr erschwert, und krystallisiert aus dem Reaktionsgemisch meist gleichzeitig das Lactam und unveränderte α -Methylaminobuttersäure aus.

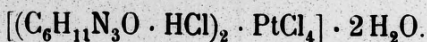
Läßt man die Reaktion in stärker ammoniakalischer Lösung vor sich gehen, so tritt sofort reichliche Bildung von Dicyanamid ein, und erstarrt das ganze Reaktionsgemisch zu einer

1) Duvillier, C. r., Bd. XCV, S. 457 (1882, 2).

festen Masse, aus der sich bis jetzt mit den verschiedensten Lösungsmitteln die einzelnen Reaktionsprodukte noch nicht isolieren lassen. Zudem ist die Charakterisierung der Körper durch den Mangel scharfer Schmelzpunkte an sich schon sehr erschwert.

Verschiedene Analysen, deren Werte zwischen den für das «Kreatin» und andererseits für das «Kreatinin» berechneten liegen,¹⁾ bestärken mich in der Hoffnung, daß es bei geschickter Wahl der Bedingungen noch gelingen muß, die Reaktion in dem einen oder andern Sinn vollständig verlaufen zu lassen oder eventuell das «Kreatinin» in das «Kreatin» überzuführen.

Chloroplatinat des α -Methylguanidobuttersäure-lactams



Bei der homologen β -Methylguanidopropionsäure geben «Kreatin» und «Kreatinin» leicht zu unterscheidende Chloroplatinate. Ich versuchte daher, auch hier durch Herstellung der Platinsalze beide Körper zu isolieren. Doch gelang mir bis jetzt nur die Herstellung des Kreatinindoppelsalzes.

0,5 g der bei der Einwirkung von Cyanamid auf α -Methylaminobuttersäure zuerst ausgeschiedenen Krystalle wurden in wenig Wasser gelöst und nach Zusatz von 10 g 10%iger Platinchloridlösung vorsichtig an der Luft verdunstet. Dabei schieden sich bald 1,2 g dunkelorange-gelber, derber Krystalle aus, welche scharf abgesaugt und mit Alkohol gewaschen wurden. In Wasser ist das Salz sehr leicht löslich, ziemlich leicht in Alkohol, kaum in Äther. Einmal aus Wasser umkrystallisiert, schmilzt das Salz bei 186—187° unter Aufschäumen und färbt sich bei 190° dunkelbraun. Es enthält 2 Moleküle Krystallwasser.

0,2595 g Substanz verlieren bei 105° 0,0130 g Wasser und hinterlassen beim Glühen 0,0693 g Pt.

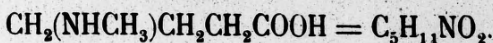
¹⁾ So gaben z. B. 2 verschiedene Krystallisationen 27,39% bzw. 29,21% N.

Berechnet für ein «Kreatin»	26,45% N.
für ein «Kreatinin»	29,83% N.

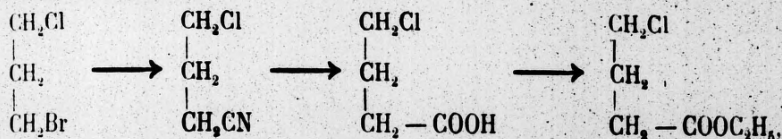
Für die Formel $[(C_6H_{11}N_3O \cdot HCl)_4 \cdot PtCl_4] \cdot 2H_2O$ berechnet: Gefunden:

H ₂ O	4,95 %	5,01 %
Pt	26,76 %	26,70 %

IV. γ -Methylaminobuttersäure.



Den zur Herstellung der γ -Methylaminobuttersäure erforderlichen γ -Chlorbuttersäureester erhielt ich nach dem Reaktionsschema:



unter Kombination der Verfahren von Gabriel,¹⁾ Cloves²⁾ und Henry.³⁾

Je 20 g γ -Chlorbuttersäureester und 8,5 g wasserfreies Methylamin wurden in 25 g Benzol gelöst und unter guter Kühlung durch eine Kältemischung in eine Röhre eingeschmolzen. Nach Entfernung der Kühlung wurden die Bomben 8 Stunden im Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten hatte sich eine reichliche Menge Methylaminchlorhydrats (60% des theoretisch berechneten) krystallinisch ausgeschieden, während der Ester mit dem Benzol eine klare Lösung bildete. Die Benzollösung wurde vom Methylaminchlorhydrat durch Absaugen getrennt und im Scheidetrichter mit dem doppelten Volumen salzsäurehaltigen Eiswassers versetzt. Die vom Benzol, das höchstens noch Spuren unveränderten Halogenesters enthielt, abgegossene wässrige Lösung des salzsauren Esters wurde zwecks Zerlegung des noch vorhandenen Methylaminchlorhydrats mit einem Überschuß heißgesättigter Barytlösung versetzt und das freigemachte Methylamin mit Wasserdämpfen abgeblasen. Aus dem Destillationsrückstand wurde die Salzsäure mit kohlen-saurem Silber gefällt, aus dem Filtrat vom AgCl eine kleine Menge in Lösung gegangenen Silbers durch H₂S entfernt; hierauf fällte man das Baryum quantitativ mit H₂SO₄ und engte

¹⁾ Gabriel, B., Bd. XXIII, S. 1771 (1890).

²⁾ Cloves, Ann., Bd. CCCXIX, S. 360 (1901).

³⁾ Henry, Bl., Bd. XLV, S. 341.

dieses letzte Filtrat zum Sirup ein. Der Sirup wurde mit dem dreifachen Volumen absoluten Alkohols versetzt und hierzu absoluter Äther bis zur beginnenden Trübung zugegeben. Nach ca. 20 Stunden hatte sich eine reichliche Krystallisation ausgeschieden. Die Krystalle wurden rasch abgesaugt, um die Aufnahme von Feuchtigkeit aus der Luft zu vermeiden, und das Reinigungsverfahren durch Lösen der Säure in absolutem Alkohol und Zusatz von absolutem Äther bis zur beginnenden Trübung noch zweimal wiederholt. Man erhält auf diese Weise die Säure in Form leichter, schneeweißer Nadeln, die bei 146° schmelzen. Die Ausbeute betrug nur 20 % der Theorie.

Tafel¹⁾ und Wassmuth erhielten die γ -Methylaminobuttersäure durch Aufspaltung von Methylpyrrolidon. Dieser Weg dürfte, sobald das letztere leicht zugänglich ist, jedenfalls vorteilhafter sein, da bei der Herstellung des γ -Chlorbuttersäureesters die Ausbeute zu wünschen übrig läßt.

Die Säure ist in kaltem Wasser spielend löslich und, wie schon Tafel und Wassmuth berichten, sehr zerfließlich. Ein Teil der Säure löst sich in 5 Teilen heißen, absoluten Alkohols. Die wässrige Lösung 1 : 10 reagiert auf Lackmus schwach, aber deutlich alkalisch, und hat einen eigentümlich süßaromatischen Geschmack. Dieselbe wird durch AgNO_3 nicht verändert. Die konzentrierte wässrige Lösung gibt mit Sublimatlösung eine weiße Fällung.

- I. 0,2322 g Substanz ergaben 0,4349 g CO_2 und 0,2000 g H_2O .
 II. 0,1837 g „ „ 19 ccm N bei 13° und 734 mm.

Berechnet:	Gefunden:
C 51,28 %	51,08 %.
H 9,40 %	9,64 %.
N 11,96 %	11,92 %.

Salze der γ -Methylaminobuttersäure mit Säuren.
 γ -Methylaminobuttersäurechlorhydrat ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$).

1,17 g Säure in 100 ccm n_{10} -HCl gelöst, hinterlassen auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft eine strahligkrystallinische Masse. Das Salz löst sich spielend in kaltem

¹⁾ Tafel u. Wassmuth, B., Bd. XL, S. 1840 (1907).

Wasser. Zur Analyse wurde die konzentrierte Lösung im Exsikkator fast bis zur Trockene eingengt; die ausgeschiedenen blätterigen Tafeln wurden mit absolutem Alkohol durchtränkt, auf der Nutsche rasch abgesaugt, dann auf Filtrierpapier im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Im Schmelzröhrchen sintern die Krystalle bei 120° und werden flüssig bei 125° .

I. 0,2483 g Substanz: 20,6 ccm N bei 24° und 731 mm.

II. 0,1348 „ „ 0,1243 g AgCl.

Für $(C_5H_{11}NO_2 \cdot HCl)$ berechnet:

N 9,14 %

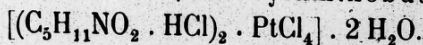
Cl 23,08 %

Gefunden:

9,17 %

22,80 %

Chloroplatinat der γ -Methylaminobuttersäure



Die konzentrierte wässrige Lösung der Säure wird mit HCl angesäuert und mit einem kleinen Überschuß 10%iger Platinchloridlösung versetzt. Nach längerem Stehen hinterblieb ein dunkelbrauner, zäher Sirup, der nach dem Anreiben mit absolutem Alkohol und wiederholtem Ausziehen mit absolutem Äther ein feines, orangerotes Krystallpulver ergab. Zweimal aus wenig warmem Wasser umkrystalliert bildet das Salz prächtig orangerote prismatische Krystalle, leicht löslich in Wasser, schwieriger in Alkohol, unlöslich in Äther. Das Salz enthält 2 Moleküle Krystallwasser, welche es schon unter 100° abgibt. Im Schmelzröhrchen wird das Salz feucht zwischen $80-85^{\circ}$, schmilzt von $85-90^{\circ}$, bleibt dann flüssig bis 202° , wo unter Schwärzung Zersetzung eintritt. Das krystallwasserfreie Salz wird ab 150° feucht, sintert bei 157° , wird ab 160° dunkelrotflüssig und zersetzt sich unter Schwärzung bei 202° .

0,4075 g Substanz verlieren bei 100° 0,0212 g Wasser und hinterlassen beim Glühen 0,1176 g Pt.

Berechnet:

$2 H_2O$ 5,30 %

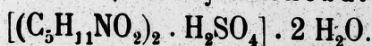
Pt 28,66 %

Gefunden:

5,20 %

28,86 %

Schwefelsaure γ -Methylaminobuttersäure



Durch Lösen der Säure in der berechneten Menge $n/10-H_2SO_4$, Eindampfen auf dem Wasserbad bis zum dünnen Sirup und

mehrtägiges Stehen des Sirups an trockener Luft erhält man farblose Krystalltafeln, welche 2mal mit absolutem Alkohol bedeckt und abgesaugt zunächst zwischen Filtrierpapier, hernach auf einem Uhrglas an trockener Luft bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurden. Aus Alkohol erhält man das Salz in Form farbloser, fiederartig verzweigter Krystallbüschel. Die Analyse ergab:

- I. 0,2022 g Substanz verlieren über KOH im Exsikkator 0,0199 g H_2O .
 II. 0,2160 „ „ ergaben 0,1362 g $BaSO_4$.
 III. 0,2851 „ „ „ 0,1794 „ „
 IV. 0,1847 „ „ „ 12,03 ccm N bei 22° und 739 mm.

Berechnet:		Gefunden:	
H_2O	9,78 %		9,84 %
H_2SO_4	26,63 %	26,49 %	26,43 %
N	7,63 %		7,49 %

Bei dem Versuch, die schwefelsaure γ -Methylaminobuttersäure über Schwefelsäure im Exsikkator vom Krystallwasser zu befreien, wurde auffallenderweise nach Verlust von 2 Mol. H_2O keine Gewichtskonstanz erreicht. Da das Salz bei 4 Wägungen nach je 6stündigem Stehen im Vakuum über H_2SO_4 fortgesetzt langsam an Gewicht verlor, versuchte ich durch Trocknen bei höherer Temperatur (110°) Konstanz zu erreichen. Nach 20mal 5stündigem Erhitzen auf 110° war bei 2 Proben Gewichtskonstanz erreicht, und hinterblieb eine zähe, sirupöse, äußerst hygroskopische Masse.

- I. 0,2791 g verlieren nach 100 Stunden bei 110° 0,1149 g = 41,17 %.
 II. 0,2160 „ „ „ 100 „ „ 110° 0,0892 „ = 41,30 %.

Der Gesamtverlust entsprach also 41,17% bzw. 41,30% des ursprünglichen Gewichts. Eine Schwefelsäurebestimmung bei der einen der beiden Proben ergab nach 100stündigem Erhitzen auf 110° genau den für das ursprüngliche Sulfat berechneten Wert:

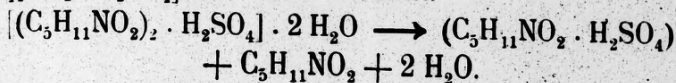
0,2160 g (urspr. Sulfat) = 0,1268 g (bei 110° nach 100 Stunden verbliebener Rest) ergaben 0,1362 g $BaSO_4$.

Berechnet auf das ursprüngliche Salz = 26,49% H_2SO_4 (Theor. verlangt 26,63% H_2SO_4).

Berechnet auf den Salzurückstand (110°) = 45,12% H_2SO_4 .

Für einen Verlust von $2H_2O + 1$ Molekül ($C_5H_{11}NO_2$) wäre berechnet 41,55%. (Gefunden 41,17%, 41,30%).

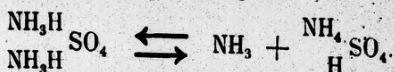
Es hatte sich demnach über Schwefelsäure im Vakuum durch Dissoziation des neutralen Sulfats ein Teil der Aminosäure verflüchtigt und war von der Schwefelsäure des Exsikkators aufgenommen worden. Der Dissoziationsvorgang hatte nach 100 stündigem Erhitzen mit der quantitativen Verflüchtigung von 1 Mol. $(C_5H_{11}NO_2)$ und der Bildung des sauren Salzes $[C_5H_{11}NO_2 \cdot H_2SO_4]$ sein Ende erreicht.



Für das zurückgebliebene saure Salz berechnet sich:

$$H_2SO_4 = 45,57\% ; \text{gef. } H_2SO_4 = 45,12\%.$$

Wir sehen demnach hier genau dieselbe Dissoziation, welche wir bei allen normalen Ammoniumsalzen mehrbasischer Säuren beobachten, wie z. B. beim festen Ammoniumsulfat, $(NH_4)_2SO_4$, das beim Erhitzen NH_3 verliert, und in saures Ammoniumsulfat (NH_4HSO_4) übergeht:



Ein Kupfersalz der γ -Methylaminobuttersäure zu isolieren, gelang nicht. Wird 1 g der Säure mit überschüssigem $Cu(OH)_2$ auf dem Wasserbad erwärmt, so ist die Bildung einer Kupferverbindung an dem Auftreten einer dunkelblauen Färbung erkennbar, und läßt sich das Kupfer auch im Filtrat vom $Cu(OH)_2$ nachweisen. Die Isolierung der Verbindung in festem Zustand gelingt jedoch nicht, da beim Einengen alles Kupfer in Form von Hydroxyd wieder ausfällt!

Wir finden demnach bei den Kupfersalzen dieser sekundären Aminosäuren ganz analoge Verhältnisse, wie solche bei den Kupfersalzen der entsprechenden primären Aminosäuren¹⁾ beobachtet sind.

Während die Kupfersalze der α -Methylaminopropionsäure und α -Methylaminobuttersäure sich in wässriger Lösung sogar auf 100° erwärmen lassen, ohne eine Veränderung zu erleiden, zeigt die wässrige Lösung der β -Methylaminopropionsäure schon

¹⁾ Vgl. Ley, Ber., Bd. XLII, S. 355, 1909.

in der Kälte deutliche hydrolytische Spaltung unter Abscheidung von Kupferhydroxyd, während bei der γ -Methylaminobuttersäure eine Salzbildung an der Farbe der Lösung zwar zu erkennen ist, eine Isolierung des Kupfersalzes in fester Form jedoch nicht möglich war.

Versuche zur Herstellung des γ -Methylaminobuttersäureäthylesters.

3 mal je 20 g γ -Chlor-Buttersäureester wurden mit je 8,5 g wasserfreien Methylamins und 25 ccm Benzol unter Kühlung durch ein Kältegemisch in Röhren eingeschmolzen und nach Entfernung aus dem Kältegemisch 8 Stunden im Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Benzollösung von dem ausgeschiedenen Methylaminchlorhydrat scharf abgesaugt und letzteres mit etwas trockenem Benzol nachgewaschen. Dann wurde das Filtrat auf $+5^{\circ}$ abgekühlt und mit 60 ccm verdünnter Salzsäure versetzt; dabei wird das überschüssige Methylamin gebunden, und der Ester in das Chlorhydrat übergeführt. Die salzsaure Lösung des Esters wurde dann im Scheidetrichter vom Benzol getrennt und zwecks Entfernung einer geringen Menge unveränderten Halogenesters 2 mal mit je 50 ccm Äther ausgeäthert. Hierauf wurde die salzsaure Lösung mit 50 ccm Äther bedeckt in der Kältemischung gekühlt, mit konzentrierter Kalilauge der reine Ester in Freiheit gesetzt und nach der Methode von E. Fischer mit festem K_2CO_3 ausgesalzen und ausgeäthert. Die Ätherauszüge wurden mit geglühtem Natriumsulfat 5 Stunden geschüttelt und nach dem Filtrieren die Hauptmenge des Äthers auf dem Wasserbad unter Atmosphärendruck abdestilliert. Dann wurde der Rückstand im Vakuum auf dem Wasserbad der fraktionierten Destillation unterworfen. Kurz nachdem die letzten Reste des Äthers abdestilliert waren, begann, während das Wasserbad eine Temperatur von wenig über 50° hatte, ein sehr stürmisches Aufkochen; gleichzeitig ging ein leichtflüchtiges Produkt über, das in einem auf -17° gekühlten zweiten Fraktionskolben aufgefangen wurde, und sich durch den Geruch, die Jodoformprobe und Siedepunkt als Alkohol erwies. Nach einem geringen

Vorlauf ging dann die Hauptmenge des Destillats unter einem Druck von 6 mm bei 76° über. (Wasserbadtemperatur = 85°.)

Eine Stickstoffbestimmung des erhaltenen farblosen schwach basisch riechenden Öls ergab einen Gehalt von 14,08% N.

0,1170 g Substanz: 14,3 ccm N bei 7° und 718 mm.

Das Öl erwies sich demnach als Methylpyrrolidon C_5H_9NO .

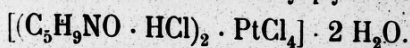
Berechnet N = 14,14%; gefunden N = 14,08%.

Die Ausbeute an reinem Methylpyrrolidon betrug 20 g entspr. ca. 50% der Theorie, berechnet auf den angewandten γ -Chlorbuttersäureester. $D_{+6,5^\circ} = 1,028$. Der erwartete γ -Methylaminobuttersäureester war demnach schon bei relativ niedriger Temperatur zerfallen in Alkohol + Methylpyrrolidon.

Unter Atmosphärendruck zeigte das Methylpyrrolidon den Siedepunkt 202°. Genau denselben Siedepunkt und dieselbe Dichte zeigte ein Methylpyrrolidon, welches zum Vergleich nach der Vorschrift von Tafel¹⁾ und Wassmuth durch Methylieren von Pyrrolidon dargestellt wurde.

Ein Teil des erhaltenen Methylpyrrolidons wurde außerdem in das Platindoppelsalz übergeführt, ein weiterer durch Aufspaltung mit Baryt nach dem Verfahren von Tafel²⁾ und Wassmuth wieder in γ -Methylaminobuttersäure zurückverwandelt.

Chloroplatinat des Methylpyrrolidons:



Versetzt man Methylpyrrolidon mit überschüssiger 10%iger Platinchloridlösung und engt die Lösung im Vakuum ein, so hinterbleibt zuletzt eine Krystallmasse, welche in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich ist. Dieselbe wurde scharf abgesaugt, dann mit einem Gemisch von Alkohol und Äther (1 + 3) 2—3 mal bedeckt und erneut abgenutscht. Die Krystalle wurden in wenig kaltem Wasser gelöst und die Lösung im Vakuum nochmals zur Krystallisation eingeeengt, sodann wird eine Spur absoluten Alkohols zugegeben und mit absolutem Äther fein zerrieben,

¹⁾ Tafel u. Wassmuth, B., Bd. XL, S. 2831 (1907).

²⁾ B., Bd. XL, S. 2840 (1907); B., Bd. XXXIII, S. 2234 (1900).

der Äther abgegossen und mit neuem Äther wiederholt an-
gerieben, bis das Ganze eine gleichmäßig feinpulverige Krystall-
masse darstellte. Das hellorangefarbene Salz enthält 2 Moleküle
Krystallwasser, die es in sehr feingepulvertem Zustand im
Vakuum über Schwefelsäure sehr langsam abgibt. Beim Er-
hitzen des krystallwasserhaltigen Salzes tritt schon unter 100°
Schmelzung und Substanzverlust ein. Das im Vakuum von
Krystallwasser befreite Salz zeigt keinen scharfen Schmelz-
punkt; bei langsamem Erhitzen tritt schon bei 110° Erweichen ein.

I. 0,1962 g Substanz verlieren im Vakuum 0,0114 g H_2O .

II. 0,2079 > > hinterlassen gegläht 0,0628 > Pt.

III. 0,2858 > > > > 0,0862 > >

Für $[(C_5H_9NO \cdot HCl)_2PtCl_4] \cdot 2H_2O$ berechnet:

Gefunden:

H_2O 5,60 %

5,81 %

Pt 30,26 %

30,21 %, 30,16 %.

Die Aufspaltung des Methylpyrrolidons

erfolgte entsprechend der Vorschrift von Tafel¹⁾ und Wass-
muth durch zweistündiges Kochen mit Baryt. Als Schmelz-
punkt der reinen Säure fand ich $146,0^{\circ}$. Zur weiteren Ident-
ifizierung wurde ein Teil der Säure in das Chloroplatinat
übergeführt. Dieses Chloroplatinat wurde im Schmelzröhrchen
feucht ab 79° , flüssig von $85-90^{\circ}$, färbte sich dunkelrot ab
 200° und zersetzte sich unter Schwarzbraunfärbung bei $202-204^{\circ}$.
Es enthielt 2 Moleküle Krystallwasser und eine Platinbestimmung
ergab, daß das Chloroplatinat²⁾ der γ -Methylaminobuttersäure
vorlag.

I. 0,4792 g Substanz verlieren bei 105° 0,0252 g H_2O .

II. 0,1817 > > > > 105° 0,0095 > >

III. 0,1862 > > hinterlassen gegläht 0,0536 > Pt.

Für $[(C_5H_{11}NO_2 \cdot HCl)_2PtCl_4] \cdot 2H_2O$ berechnet:

Gefunden:

H_2O 5,30 %

5,26 %, 5,23 %

Pt 28,66 %

28,79 %.

Ein weiterer Versuch, die γ -Methylaminobuttersäure nach
der Methode von E. Fischer zu verestern, durch Einwirkung

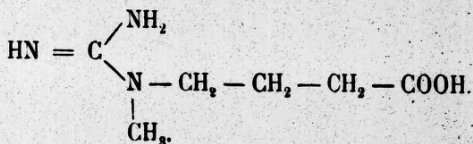
¹⁾ Tafel u. Wassmuth, B., Bd. XL, S. 2240 (1907).

²⁾ cf. S. 55.

von HCl-Gas auf die absolutalkoholische Lösung der Säure (1:5), war auch ohne Erfolg, insofern der anfangs sicher in der Lösung vorliegende Ester bei der Isolierung und Destillation im Vakuum wieder in Methylpyrrolidon + Alkohol zerfiel.

Dieselbe Unbeständigkeit zeigte nach E. Fischer¹⁾ der analoge Ester der primären γ -Aminobuttersäure, wogegen der tertiäre Dimethylaminobuttersäureester nach Willstätter²⁾ sich selbst unter Atmosphärendruck ohne Zersetzung destillieren läßt.

γ -Methylguanidobuttersäure



24,5 g γ -Methylaminobuttersäure, gelöst in 20 g Wasser, werden mit 8,8 g frischbereitetem Cyanamid (molekul. Mengen) gelöst in 10 g Wasser und 5 Tropfen konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, und diese Lösung bei 22° sich selbst überlassen; schon nach 24 Stunden erhält man 7 g einer warzigen, fest an der Glaswand haftenden Krystallmasse. Trotz großer spezifischer Schwere scheidet sich stets ein Teil der Krystalle als Kruste an der Oberfläche der wässrigen Lösung aus, mit der sich dieselben sehr schwer benetzen. Im Lauf von 9 Tagen wurden noch 12 g, also im ganzen 19 g (= 57% der Theorie) des Reaktionsprodukts erhalten. Darauf krystallisierte aus der sirupösen Mutterlauge eine kleine Menge Dicyandiamid aus. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus heißem Wasser erhält man die Verbindung in Gestalt farbloser, stark lichtbrechender, kleiner Prismen, die aber stets zu einer zusammenhängenden Kruste verwachsen sind.

1 g der Substanz löst sich in 20 Teilen Wasser von 100°, oder in 120 Teilen Wasser von 25°. Die wässrige

¹⁾ B., Bd. XXXIV, S. 433, 1901.

²⁾ Willstätter, B., Bd. XXXV, S. 617, 1902.

Lösung reagiert schwach alkalisch auf rotes Lackmuspapier und zeigt keinen deutlich ausgeprägten Geschmack. Die Substanz schmilzt scharf bei 307° und ist frei von Krystallwasser.

Die Verbindung ist gegen Mineralsäuren äußerst beständig und kann selbst 24 Stunden mit verdünnten Säuren gekocht werden, ohne sich zu verändern. Zur Analyse wurde die Substanz bei 110° getrocknet. Dabei verloren 0,8692 g lufttrockene Substanz: 0,0053 g mechanisch anhaftende Feuchtigkeit.

Die Analyse ergab:

I. 0,1683 g Substanz: 0,2785 g CO_2 und 0,1304 g H_2O .

II. 0,1433 g Substanz: 33,7 ccm N bei 20° und 731 mm.

Für $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ berechnet: C = 45,22%, H = 8,23%, N = 26,45%.

Gefunden: C = 45,11%, H = 8,66%, N = 26,35%.

Die γ -Methylguanidobuttersäure bildet mit Säuren wohlcharakterisierte Salze, die in wässriger Lösung stark hydrolytisch gespalten sind und deren Lösungen daher stark sauer reagieren.

Salzsaure γ -Methylguanidobuttersäure: $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$.

0,53 g der Säure in 33,3 ccm $n/10$ -HCl gelöst und diese Lösung bei Zimmertemperatur zur Trockene verdunstet, hinterlassen eine strahlig krystallinische Masse, welche sich in kaltem Wasser unter sehr starker Abkühlung spielend löst.

Zur Reinigung wurde die Substanz in Wasser gelöst, die Lösung fast bis zur Trockene an der Luft verdunstet, der Rückstand mit absolutem Alkohol durchtränkt und die Krystalle scharf abgesaugt. Das reine Salz schmilzt unscharf zwischen 117 — 126° . Die Analyse der bei 105° getrockneten Substanz ergab:

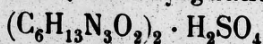
I. 0,2479 g Substanz = 0,1811 g AgCl.

II. 0,1897 g Substanz = 37,5 ccm N bei 24° und 731 mm.

Für $(\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl})$ berechnet: Cl = 18,12%, N = 21,53%.

Gefunden: Cl = 18,06%, N = 21,85%.

Die schwefelsaure γ -Methylguanidobuttersäure



wird erhalten durch Lösen der Guanidosäure in der berechneten Menge $n/10$ - H_2SO_4 , und zwar erhält man dasselbe Salz,

gleichgiltig, ob die Konzentration der Lösung durch Verdunsten bei Zimmertemperatur erfolgt, oder ob die Lösung längere Zeit, selbst 24 Stunden, am Rückflußkühler gekocht und zur Krystallisation eingeengt wird.

Das Salz krystallisiert in Form prächtiger, stark lichtbrechender Prismen, löslich in 5 Teilen heißen Wassers, oder in 15 Teilen Wasser von 20°. In Alkohol ist das Salz schwerlöslich und schmilzt unter Zersetzung bei 245—246°. Bei 110° bleibt dasselbe gewichtskonstant und ist frei von Krystallwasser.

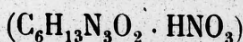
I. 0,1636 g Substanz = 29,9 ccm N bei 23° und 735 mm.

II. 0,3491 „ „ = 0,1957 g BaSO₄.

Berechnet: N = 20,22 %, H₂SO₄ = 23,55 %.

Gefunden: N = 20,38 %, H₂SO₄ = 23,55 %.

Die salpetersaure γ -Methylguanidobuttersäure



wird erhalten durch Lösen der Säure in der berechneten Menge n_{10} -HNO₃ und Eindampfen der Lösung bis fast zur Trockene. Farblose Krystalle, welche einmal aus Wasser umkrystallisiert bei 123° sintern, bei 133° klar schmelzen, und zwischen 255—260° sich unter Gelbfärbung zersetzen. Zwei Stickstoffbestimmungen der bei 105° gewichtskonstanten Substanz ergaben:

I. 0,1314 g Substanz: 30,1 ccm N bei 24° und 732 mm.

II. 0,2069 „ „ 47,8 „ „ „ 24° „ 734 „

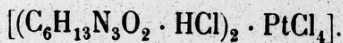
Für (C₆H₁₃N₃O₂ · HNO₃) berechnet:

N 25,27 %

Gefunden:

25,36 %, 25,64 %.

Chloroplatinat der γ -Methylguanidobuttersäure



Löst man 1 g γ -Methylguanidobuttersäure in einem kleinen Überschuß von 10%iger Platinchloridlösung auf dem Wasserbad, so scheidet sich beim Abkühlen eine etwas schmierige Masse aus der Flüssigkeit ab; man filtriert davon ab und stellt das klare Filtrat zur Krystallisation. Nach 2 Tagen wurden die ausgeschiedenen Krystalle (1,3 g) abgesaugt und in warmem Wasser zwecks Umkrystallisierens gelöst; auch hier trat beim Abkühlen Trübung ein. Man trennt nach dem Erkalten durch

Filtration erneut von der ausgeschiedenen Schmiere und läßt im Vakuum über H_2SO_4 zur Krystallisation stehen.

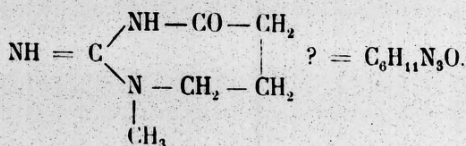
Der Schmelzpunkt der Krystalle liegt bei $190-191^\circ$. Die Farbe derselben war tief rotbraun, während die feingepulverte Substanz besonders nach dem Trocknen bei 105° mattgelblich (wie Bleiglätte) aussah. Die Krystalle schieden sich mit Vorliebe an der Oberfläche der Flüssigkeit aus und benetzten sich sehr schwer mit derselben.

I. 0,2949 g Substanz hinterließen gegläht 0,0797 g Pt.

II. 0,1838 „ „ „ „ „ 0,0496 „ „

Für $(C_6H_{13}N_3O_2 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$ berechnet: Gefunden:
Pt 26,76 % 27,03 %, 26,99 %.

Versuche zur Herstellung des γ -Methylguanidobuttersärelactams.



Eine dem Kreatinin entsprechende Verbindung durch Abspaltung des Säurehydroxyls mit einem Amidwasserstoff zu erhalten, gelang nicht, da bei allen dahinzielenden Versuchen entweder vollständige Zerstörung des Moleküls eintrat, oder aber das Ausgangsmaterial unverändert zurückerhalten wurde.

Zunächst wurde 1 g γ -Methylguanidobuttersäure in 3 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und die Lösung nach 4 stündigem Kochen am Rückflußkühler im Wasserbad zur Trockene verdunstet. Der zähe Rückstand wurde, um überschüssige Salzsäure zu vertreiben, wiederholt in 5 ccm Wasser gelöst, die Lösung erneut eingeeengt, und schließlich zur Krystallisation stehen gelassen. Es resultierte dabei ausschließlich das Chlorhydrat der γ -Methylguanidobuttersäure.

Eine zweite Portion von 1 g der Guanidosäure wurde mit 66 ccm $n/10$ -HCl 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht, und die Lösung hierauf im Wasserbad zum Sirup verdunstet. Nach 3tägigem Stehen bildeten sich rosettenartige Drusen, welche sich auch kalt spielend in Wasser lösten. Die Krystalle

wurden scharf abgesaugt, mit absolutem Alkohol gewaschen und an der Luft getrocknet. Im Schmelzröhrchen wurden die Krystalle feucht ab 103° , schmolzen aber erst gegen 117° zu einem klaren Tropfen. Eine Salzsäurebestimmung ergab, daß das Chlorhydrat der γ -Methylguanidobuttersäure unverändert vorlag.

Versuch einer Wasserabspaltung durch Erhitzen mit 25%iger H_2SO_4 .

1 g Guanidosäure wurde mit 8,0 g Schwefelsäure von 25% 8 Stunden in der Bombe auf 100° erhitzt; aus der Lösung wurde hierauf die Schwefelsäure mit $BaCO_3$ quantitativ gefällt, und das klare Filtrat zur Krystallisation eingedampft. Es resultierten 0,7 g farbloser Krystalle, welche nach Schmelzpunkt (307°), Krystallform und Löslichkeitsverhältnissen das unveränderte Ausgangsmaterial darstellten.

Versuch einer Wasserabspaltung durch Erhitzen mit konzentrierter HCl im Rohr.

Die schwach blaßgelbe Lösung von 1 g Guanidosäure in 5 g HCl (32%) wurde in der Bombe 8 Stunden auf 100° erhitzt. Die in der Farbe unveränderte Lösung wurde hierauf auf dem Wasserbad von der Hauptmenge freier HCl befreit und mit 10%iger Platinchloridlösung versetzt, um das Lactam eventuell als Platindoppelsalz zu isolieren.

Das erhaltene Chloroplatinat zeigte jedoch in Platingehalt, Löslichkeit, Fehlen von Krystallwasser volle Analogie mit dem oben (S. 63) beschriebenen Pt-Salz der γ -Methylguanidobuttersäure. Nur der Schmelzpunkt lag höher ($194-195^{\circ}$; oben $190-191^{\circ}$) und ebenso war die Farbe, wie dies bei Chloroplatinaten häufig beobachtet wird, viel heller, feurig orange-gelb, welche Farbe die feingepulverte Substanz auch beim Erhitzen auf 110° beibehielt. (Das Platinsalz S. 64 war dunkelrotbraun und feingepulvert bei 110° hellmattgelb.)

0,2113 g Substanz hinterließen geglüht 0,0569 g Pt.

Für $(C_6H_{13}N_3O_2 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$ berechnet:

Pt 26,76%

Gefunden:

26,93%

Da beim Erhitzen der Substanz mit konzentrierter HCl auf 100° eine Lactambildung nicht eingetreten war, wurde von neuem 1 g Substanz mit 5 g konzentrierter HCl in der Bombe 8 Stunden auf 200° erhitzt; das blaßgelbliche Reaktionsprodukt wurde wie oben zur Trockene verdunstet, wobei aber nicht die ganze Masse fest wurde; es hinterblieb vielmehr ein von wenig Krystallen durchsetzter zäher Sirup.

Beim Zusatz von 10%iger Platinchloridlösung schied sich sofort ein feiner krystallinischer Niederschlag aus: da dieser Niederschlag auch nach Zusatz von 5 ccm Wasser und Erwärmen auf dem Wasserbad nicht in Lösung ging, wurde derselbe von der Lösung durch Absaugen getrennt.

Aus dem Filtrat schied sich nach eintägigem Stehen eine weitere geringe Menge dieses feinkrystallinischen, schwerlöslichen Platinsalzes aus, das beim Erhitzen im Schmelzröhrchen sich bei 200° dunkler färbte und bei 275° sich schwärzte, ohne zu schmelzen; leider reichte die Menge dieser Krystallisation nicht zu einer Platinbestimmung.

Als dritte und Hauptfraktion erhielt ich endlich ein scharf bei 195° schmelzendes Platinsalz, welches sich indes, wie bei obigem Versuch, als das Platinsalz der γ -Methylguanidobuttersäure erwies.

0,2822 g Substanz hinterließen gegläht 0,0754 g Pt.	
Für $(C_6H_{13}N_3O_2 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$ berechnet:	Gefunden:
Pt 26,76 %	26,72 %.

Bei noch höherem Erhitzen der Substanz mit konzentrierter HCl trat teilweise Zerstörung des Moleküls ein.

Wurde 1 g des Körpers mit 5 g HCl (32%) in der Bombe während 12 Stunden auf 220° erhitzt, so fand sich nach dem Erkalten in der gelblichen Reaktionsmasse eine beträchtliche krystallinische Ausscheidung, die auf gehärtetem Filtrierpapier abgenutscht wurde. Das Gewicht der trockenen Krystalle betrug 0,3 g. Auffallend war schon, daß die Bombe beim Öffnen starken Druck zeigte! (CO_2 ? CO ?). Außerdem machte sich ein deutlicher Fettsäuregeruch (Buttersäure) bemerkbar.

0,1 g der Krystalle in Wasser gelöst und mit 8 g 10%iger Platinchloridlösung versetzt, ergab sofort einen feinkrystalli-

nischen Niederschlag von regulären Oktaedern. Die Krystalle blieben im Schmelzröhrchen bei 340° unverändert. Nach einer Platinbestimmung erwiesen sie sich als Platinsalmiak.

0,2132 g Substanz = 0,0933 g Pt.	
Für $(\text{NH}_4)_2 \cdot \text{PtCl}_6$ berechnet:	Gefunden:
Pt 43,92 %	43,76 %.

Die saure Flüssigkeit wurde 2 mal mit Äther ausgeschüttelt. Beim Verdunsten des Äthers hinterblieb nur ein zu weiterer Untersuchung nicht ausreichender Rückstand. Die vom Äther abgetrennte salzsaure Lösung wurde mit überschüssigem 10%igen Platinchlorid versetzt, wobei sich sofort eine neue reichliche Ausscheidung von Platinsalmiak absetzte. 0,8 g der abgesaugten Krystalle aus 40 g kochendem Wasser umkrystallisiert blieben im Schmelzröhrchen bei 345° unverändert.

Eine Platinbestimmung ergab:

0,2317 g Substanz: 0,1018 g Pt = 43,94% (berechnet 43,92%).

Aus der sirupösen Mutterlauge des Platinsalmiaks war auch bei längerem Stehen nichts Greifbares mehr zu isolieren.

Einwirkung von $\text{Ba}(\text{OH})_2$ auf die γ -Methylguanido-buttersäure.

2 g der Guanidosäure wurden mit 13 g $\text{Ba}(\text{OH})_2$ und 45 g H_2O in der Bombe 8 Stunden auf 150° erhitzt; beim Öffnen zeigte die Bombe keinen Druck. Das Reaktionsprodukt roch stark nach Ammoniak und wurde zunächst mit Wasserdämpfen destilliert. Das Destillat wurde in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Zwei Liter des abgeblasenen Destillats ergaben beim Eindampfen 1,4 g NH_4Cl entsprechend 0,366 g Stickstoff. Es waren somit rund 70% des Stickstoffs in Form von Salmiak im Destillat. Zur Prüfung auf eventuelle Gegenwart der Chlorhydrate alkylierter Basen (CH_3NH_2) wurden 0,5 g des Salzes mit überschüssigem Platinchlorid auf Platinsalz verarbeitet, dabei ergab sich jedoch auch aus den letzten Krystallfraktionen reiner Platinsalmiak.

I. 0,2990 g Substanz: 0,1307 g Pt.	
II. 0,2505 „ „ 0,1096 „ „	
Für Platinsalmiak berechnet:	Gefunden:
Pt 43,92 %.	43,71 % , 43,75 %.

Das Verhalten von Baryt gegen die γ -Methylguanidobuttersäure unter anderen Bedingungen wird noch geprüft werden.

Ich möchte diese Mitteilung nicht schließen, ohne der Dankbarkeit Ausdruck zu geben, die ich meinem hochverehrten Lehrer, weiland Professor Dr. G. von Hüfner schulde für die Anregung zu dieser Arbeit, und für die warme Teilnahme, welche er bis zuletzt für deren Fortgang gezeigt hat.

Gleichfalls ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Dr. E. Letsche für manchen freundlichen Ratschlag meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.
