

Synthese der γ -Amino-*n*-kapronsäure und des α -Äthyl- α -pyrrolidons

Von

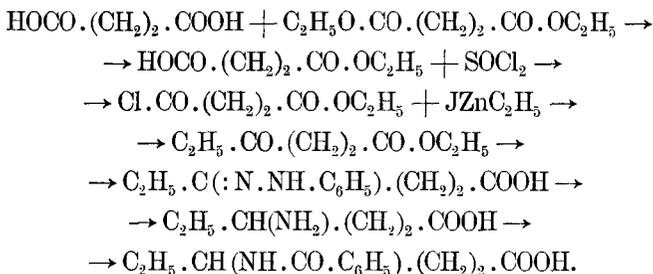
ADOLF MÜLLER und ERICH FELD

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 19. Februar 1931)

Wie in der voranstehenden Abhandlung auseinandergesetzt wird, war es für den Identitätsnachweis des Oxydationsproduktes aus dem *N*-Benzoyl- α -äthylpyrrolidin, $C_6H_5 \cdot CO \cdot N \cdot (CH_2)_3 \cdot CH \cdot C_2H_5$, durch Vergleich mit γ -(Benzoylamino)-*n*-kapronsäure, $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH(NH \cdot CO \cdot C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, notwendig, diese Säure auf einem Wege synthetisch aufzubauen, der über ihre Konstitution keinen Zweifel aufkommen läßt.

Da E. FISCHER und R. GROH¹ die von J. TAFEL² zuerst dargestellte und untersuchte γ -Amino-*n*-valeriansäure leicht zugänglich gemacht haben, war es in Anlehnung an die Erfahrungen dieser Forscher für uns einfach, die bis jetzt unbekannte γ -Amino-*n*-kapronsäure zu bereiten. Ausgehend von der Bernsteinsäure erhält man die schon bekannte γ -Keto-*n*-kapronsäure und aus dem Phenylhydrazon der letzteren durch Reduktion mit Aluminiumamalgam die Aminosäure in guter Ausbeute. Aus dieser läßt sich das Benzoylderivat sehr leicht gewinnen:



¹ E. FISCHER und R. GROH, Liebigs Ann. 383, 1911, S. 363.

² J. TAFEL und Mitarbeiter, Ber. D. ch. G. 19, 1886, S. 2414; 20, 1887, S. 249; 22, 1889, S. 1860; 27, 1894, S. 2313; 31, 1898, S. 906.

Ebenso wie die γ -Amino-*n*-valeriansäure² ist auch die γ -Amino-*n*-kapronsäure zur Wasserabspaltung beim Erhitzen befähigt, so daß durch Destillation derselben das noch nicht beschriebene α' -Äthyl- α -pyrrolidon (*5-Keto-2-äthyl-pyrrolidin*), $\text{HN} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, in sehr guter Ausbeute erhalten wird.

Einige Derivate und die wichtigsten Eigenschaften der γ -Amino-*n*-kapronsäure und ihres inneren Anhydrides werden beschrieben.

Experimenteller Teil.

(Bearbeitet von ERICH FELD.)

Bernsteinsäure-monoäthylester.

Zur Herstellung dieses Esters bedienten wir uns der von E. FOURNEAU und S. SABETAY³ für die Darstellung der sauren Ester von Dikarbonsäuren ausgearbeiteten Methode. Die Angabe dieser Forscher, daß nach mehrstündigem Erhitzen der Bernsteinsäure mit ihrem Diäthylester auf ca. 190° (Ölbad, Luftkühlrohr) kein Gewichtsverlust eintritt, können wir bestätigen. Bei dem Versuch, nach Absaugen der ausgeschiedenen Bernsteinsäure das Gemisch von Mono-, Diester und etwas gelöster Bernsteinsäure durch Fraktionieren im Vakuum (bei 15 mm) zu trennen, zeigte sich indessen, daß nach Abdestillieren des Diesters gleichzeitig mit dem Monoester etwas *Bernsteinsäure-anhydrid* (identifiziert durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit einem reinen Vergleichspräparat) übergeht, welches teils im Kühlrohr erstarrt, teils vom Monoester gelöst wird und diesen verunreinigt. Die Menge des übergehenden Anhydrids scheint am geringsten zu sein, wenn das Gemisch (aus einem EMERY-Kolben) rasch destilliert wird; bei langsamer Destillation, wie sie für eine Trennung wohl vorteilhaft wäre (besonders aber bei Anwendung eines Destillierkolbens mit angeschmolzenem WURTZSCHEN Aufsatz) scheint mehr von dem Anhydrid im Kühlrohr sich abzuscheiden. Die Trennung des überdestillierten Gemenges von Monoester und wenig Anhydrid durch Destillation ist in Anbetracht der nahe gelegenen Siedepunkte dieser beiden Stoffe nicht möglich.

³ E. FOURNEAU und S. SABETAY, Bull. soc. chim. (4) 43, 1928, S. 859; 45, 1929, S. 834.

Genau die gleichen Beobachtungen bezüglich der Anhydridbildung machten wir beim Versuch, ein durch partielle Verseifung des Bernsteinsäure-diäthylesters mit alkoholisch-wässrigem Kali erhaltenes Gemisch von Monoester und Säure durch Vakuumdestillation zu trennen. Bei der analogen Darstellung von *Glutarsäure-monoäthylester* zeigten sich dieselben Erscheinungen, aber in geringerem Ausmaß.

Unsere Versuche deuten darauf hin, daß die Methode von E. FOURNEAU und S. SABETAY, sofern es sich um die zur Anhydridbildung stark neigenden Dikarbonsäuren handelt⁴, für präparative Arbeiten zwar mit gutem Erfolg angewendet werden kann, nicht aber ohne weiteres, wenn es auf die Gewinnung der Monoester der Bernstein- und wahrscheinlich auch der Glutarsäure in möglichst reinem Zustand ankommt⁵.

γ -Keto-*n*-kapronsäure (Homolävulinsäure).

Der Äthylester dieser Säure wurde nach der Vorschrift von BLAISE⁶ für die Darstellung von Ketonsäureestern durch Einwirkung von *Bernsteinsäure-monoäthylesterchlorid* (aus der rohen Estersäure mit Thionylchlorid dargestellt, Kp.₁₀ 86—90°, 113 g) auf überschüssiges *Athylzinkjodid* als farblose Flüssigkeit vom Kp.₁₃ ca. 95° (76 g entsprechend ca. 70% der Theorie) gewonnen. Zur Verseifung kocht man denselben mit wässriger Natronlauge in geringem Überschuß, schüttelt die Lösung nach Erkalten mit Äther und dann mit Benzol aus, um etwa vorhandene unverseifbare Anteile zu entfernen, setzt die Ketonsäure mit Salzsäure in Freiheit, sättigt die Lösung mit Ammonsulfat, äthert aus und destilliert nach Verjagen des Äthers den Rückstand im Vakuum. Man erhält nach mehrmaligem Fraktionieren einen

⁴ Bei der Darstellung des *Adipinsäure-monoäthylesters* nach dieser Methode hat sich ergeben, daß derselbe im Einklang mit der großen Beständigkeit der Adipinsäure bei der Destillation nach mehrmaligem Fraktionieren im Vakuum rein und ganz konstant siedend erhalten werden kann.

⁵ In diesem Falle wird man statt des Bernsteinsäure-monoäthylesters vorteilhaft den *Monomethylester* darstellen, der sich vermöge seines höheren Schmelzpunktes (58°) durch Umkristallisieren gut reinigen läßt: BONE, SUDBOROUGH und SPFRANKLING, Journ. Chem. Soc. London 85, 1904, S. 539; C. F. VAN DUIN, Rec. trav. chim. 47, 1928, S. 724.

⁶ E. E. BLAISE, Bull. soc. chim. (4) 9, 1911, S. I—XXVI. E. E. BLAISE und A. KOEHLER, ebenda (4) 7, 1910. S. 215.

bedeutenden Vorlauf vom Kp.₁₃ 105—145° (der nicht näher untersucht wurde) und die reine γ -Keto-*n*-kapronsäure vom Kp.₁₁ 147 bis 150° (42 g entsprechend ca. 67% der Theorie, bezogen auf den Ester). Der Schmelzpunkt dieser Säure, die sich als nicht hygroskopisch erweist, liegt bei 37—38° (korr.)⁷.

Zur Darstellung des noch nicht beschriebenen (γ -Keto-*n*-kapronsäure)-phenylhydrazons wird eine wässrige Lösung der Ketonsäure mit der berechneten Menge (im Vakuum frisch destilliertem) Phenylhydrazin ca. eine halbe Stunde auf der Maschine geschüttelt, das entstandene fast farblose Hydrazon sofort abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Schwefelsäure im Vakuum getrocknet. Dieses Rohprodukt, welches in sehr guter Ausbeute erhalten wird, kann ohne weiteres zur Reduktion verwendet werden. Beim Liegen an der Luft ist es leicht zersetzlich, hält sich aber im Vakuum über Schwefelsäure unter geringer Braunfärbung einige Wochen. Für die Analyse wurde ein Teil desselben aus einem Gemisch von 1 Vol. Benzol und 2 Vol. Petroläther mehrmals umkristallisiert. Der Schmelzpunkt des so erhaltenen farblosen Hydrazons liegt bei 73° (korr.).

0·1137 g Substanz gaben 12·40 cm³ N (17°, 749 mm).

Ber. für C₁₂H₁₆O₂N₂: N 12·73%.

Gef.: N 12·65%.

γ - A m i n o - *n* - k a p r o n s ä u r e.

Eine Lösung von 50 g des rohen Hydrazons in 500 cm³ Alkohol und 125 cm³ Wasser wird nach Zusatz von 18 g amalgamiertem⁸ Aluminiumgrieß in einer mit Steigrohr versehenen Flasche ca. 72 Stunden auf der Maschine heftig geschüttelt. Danach wird von der Tonerde und etwas unverändertem Aluminiumgrieß durch einen großen BÜCHNER-Trichter (dreifaches Filter) unter schwachem Druck abgesaugt⁹, mit 50%igem Alkohol gewaschen, das völlig klare gelbliche Filtrat im Vakuum bei 30—40° auf ein kleines Volumen eingeeengt, nach Zusatz von etwas Wasser einige Male (zur vollständigen Entfernung des gebildeten Anilins) mit

⁷ Die Werte für den Schmelzpunkt der γ -Keto-*n*-kapronsäure schwanken nach verschiedenen Angaben der Literatur zwischen 32° und 40°.

⁸ Nach H. WISLICENUS und L. KAUFMANN, Ber. D. ch. G. 28, 1895, S. 1325.

⁹ E. FISCHER und R. GROH (l. c.) empfehlen, bei der Darstellung der γ -Amino-valeriansäure zur Trennung von dem Niederschlag zu zentrifugieren. Wir finden, daß die Filtration, wie oben angegeben, keine Schwierigkeit bietet.

Äther ausgezogen und die wässrige Lösung auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft. Als Rückstand erhält man die rohe braun gefärbte γ -Amino-*n*-kapronsäure (ca. 19 g). Zur Reinigung wird dieselbe in möglichst wenig Wasser gelöst, mit dem zirka dreifachen Volum Alkohol versetzt und mit viel Äther gefällt. Nach dem Absaugen, Waschen mit Alkohol-Äther (1:3) und Trocknen erhält man die Substanz farblos (14 g oder ca. 47% der Theorie). Durch mehrmalige Wiederholung dieses Vorganges wird die Aminosäure ganz rein, als luftbeständige Kristallmasse gewonnen.

Die γ -Amino-*n*-kapronsäure schmilzt bei 180—181° (korr.) unter Aufschäumen (Wasserabspaltung). Sie löst sich in kaltem Wasser sehr leicht (mit neutraler Reaktion), in kochendem Alkohol schwer, in Äther und Benzol ist sie fast unlöslich.

0·1369 g Substanz gaben 0·2764 g CO₂ und 0·1267 g H₂O
 0·1823 g „ „ 17·00 cm³ N (16°, 739 mm).

Ber. für C₆H₁₃O₂N: C 54·92, H 9·99, N 10·69 %.
 Gef.: C 55·06, H 10·35, N 10·71 %.

Das Hydrochlorid der γ -Amino-*n*-kapronsäure erhält man durch Eindampfen der letzteren mit überschüssiger Chlorwasserstoffsäure auf dem Wasserbade. Man löst den sorgfältig getrockneten Rückstand in wenig absolutem Alkohol und versetzt mit viel absolutem Äther. Nach einigen Stunden scheidet sich das Hydrochlorid in farblosen schönen Kristallen aus, die sich als nicht hygroskopisch erweisen. Sein Schmelzpunkt liegt bei 120 bis 121° (korr.). In Wasser und Alkohol ist es leicht löslich.

0·0920 g Substanz gaben 0·0779 g AgCl.

Ber. für C₆H₁₄O₂NCl: Cl 21·16 %.
 Gef.: Cl 20·95 %.

Das *Chloroplatinat* kann man durch Versetzen der konzentrierten wässrigen Lösung der salzsauren γ -Amino-*n*-kapronsäure mit Platinchlorid und Verdunsten über Chlorkalzium in Form von rotbraunen Kristallen, die nach dem Absaugen mit wenig absolutem Alkohol gewaschen werden, darstellen. Zur Reinigung löst man das Salz in Alkohol und fällt mit Äther. Es schmilzt unter Zersetzung bei 190—191° (korr.).

0·1377 g Substanz gaben 0·0402 g Pt.

Ber. für C₁₂H₂₈O₄N₂Cl₆Pt: Pt 29·04 %.
 Gef.: Pt 29·19 %.

Die *N*-Benzoyl- γ -amino-*n*-kapronsäure wird durch Benzoylieren der Aminosäure nach SCHOTTEN-BAUMANN leicht und in sehr guter Ausbeute gewonnen. Um die gleichzeitig gebildete Benzoesäure zu entfernen, digeriert man das getrocknete Säuregemisch mit Äther und kristallisiert aus Wasser um. Die reine Säure löst sich wenig in kaltem Wasser, Äther und Chloroform, leicht in kaltem Alkohol, in heißem Wasser und Chloroform, sie ist schwer löslich in heißem Benzol, sehr schwer in Ligroin und Tetrachlorkohlenstoff. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 146·5—147° (korr.).

0·1234 g Substanz gaben 0·2980 g CO₂ und 0·0791 g H₂O

0·3006 g „ „ „ 15·40 cm³ N (17°, 752 mm).

Ber. für C₁₃H₁₇O₃N: C 66·34, H 7·29, N 5·96%.

Gef.: C 65·86, H 7·17, N 5·97%.

Der γ -(Benzoylamino)-*n*-kapronsäure-methylester bildet sich leicht beim Kochen der Säure mit einem großen Überschuß von Methanol und etwas konzentrierter Schwefelsäure. Nach Abddestillieren des Methanols im Vakuum und Aufnehmen des Rückstandes mit Wasser und Sodalösung scheidet sich der Methylester erst ölig ab, erstarrt aber nach einigen Minuten. Aus Wasser umkristallisiert, schmilzt der Körper bei 87·5° (korr.).

4·545 mg Substanz gaben 11·195 mg CO₂ und 3·170 mg H₂O.

Ber. für C₁₄H₁₉O₃N: C 67·43, H 7·69%.

Gef.: C 67·18, H 7·80%.

α' -Äthyl- α -pyrrolidon.

Erhitzt man die γ -Amino-*n*-kapronsäure vorsichtig in einem Destillierkolben, so geht zuerst Wasser über, dann destilliert bei ca. 258° (Metallbad 270°) langsam und regelmäßig ein Öl. Im Kolben bleibt ein minimaler braunschwarzer Rückstand. Das Destillat wurde mit Kaliumkarbonat geschüttelt, von der wässrigen Lösung getrennt, mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit geglühtem Kaliumkarbonat getrocknet¹⁰. Nach Verjagen des Äthers destilliert das α' -Äthyl- α -pyrrolidon konstant bei 256—257°, erleidet aber dabei eine geringe Zersetzung, worauf eine schwache Braunfärbung des Destillates hindeutet. Bei der Destillation im Vakuum geht es ganz farblos und unzersetzt über,

¹⁰ Es ist vielleicht vorteilhafter, das Äthylpyrrolidon ohne Anwendung von Kaliumkarbonat bloß durch Vakuumdestillation vom Wasser zu befreien.

Kp. 130° . Das Äthylpyrrolidon ist eine fast geruchlose, ziemlich viskose Flüssigkeit, die sich in Wasser, Alkohol, Äther leicht löst. Beim Einkühlen in Eis erstarrt es bald. Da es sehr hygroskopisch ist, wurde zur Bestimmung des Schmelzpunktes ein Teil im Vakuum in ein Röhrchen destilliert und letzteres sogleich abgeschmolzen. Der Schmelzpunkt wurde unter sehr langsamem Erwärmen bei 22° (korr.) gefunden. Für das spezifische Gewicht (SPRENGEL-OSTWALDSCHES Pyknometer von ca. 1.3 cm^3 Inhalt) ergab sich $d_4^{13.7} = 1.026$, für $n_D^{13.7}$ der Wert 1.4800 . Ber. $RM = 31.32$, Gef. $RM = 31.32$.

0.1774 g Substanz gaben 0.4107 g CO_2 und 0.1500 g H_2O .

Ber. für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ON}$: C 63.66, H 9.81%.

Gef.: C 63.14, H 9.46%.

Leitet man in eine Lösung von Äthylpyrrolidon in absolutem Äther trockenen Chlorwasserstoff ein, so wird das *Hydrochlorid* desselben ausgefällt. Es scheint an der Luft sehr rasch Wasser anzuziehen.

Das *Chloraurat* konnte nicht rein erhalten werden. Es scheint äußerst zerfließlich und in Wasser, Alkohol, Azeton leicht löslich zu sein.

Das *Chloroplatinat* erhält man durch langsames Verdunsten der alkoholischen Lösung der Komponenten oder, wenn es nicht auskristallisiert, aus dem Rückstand nach längerem Stehen im Vakuum über Schwefelsäure durch Reiben mit einem Glasstab. In letzterem Falle stellt es eine rotbraune harte Kristallmasse vor. Nach dem Pulverisieren wird es wiederholt mit absolutem Äther digeriert und gewaschen, danach im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Es ist etwas hygroskopisch, leicht löslich in Wasser und absolutem Alkohol. In zugeschmolzener Kapillare erhitzt, sintert es von ca. 113° an, schmilzt bei 125 — 127° unter geringer Zersetzung zu einer rotbraunen Flüssigkeit und zersetzt sich unter Schwärzung bei ca. 135° .

0.1274 g Substanz gaben 0.0369 g Pt.

Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$: Pt 30.69%.

Gef.: Pt 30.53%.

Mit Kaliumwismutjodid und Kaliumquecksilberjodid gibt das Äthylpyrrolidon in schwach salzsaurer Lösung Niederschläge.