nahmen den Rückstand in wenig Wasser auf und neutralisierten mit Bicarbonat. Dabei schied sich Leucin aus, das aus Wasser umkrystallisiert wurde. Es erwies sich als inaktiv (geprüft in salzsaurer Lösung).

2-Phenyl-5-äthoxy-oxazol aus Hippursäure-äthylester und Phosphorpentoxyd.

10 gr Hippursäure-äthylester wurden mit 50 gr Phosphorpentoxyd gut vermischt, und unter Feuchtigkeitsausschluss 3 bis 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionsmasse erstarrt dabei zu einer steinharten Masse. Nach dem Erkalten wird der Kolben zerschlagen, und das zerkleinerte Gemisch in kleinen Portionen in eisgekühlte verd. Natronlauge eingetragen, worin es sich rasch auflöst. Ein Öl scheidet sich ab. Dieses wird ausgeäthert, die Ätherlösung getrocknet und verdampft. Der im Vakuum fraktionierte Rückstand destilliert bei 12 mm Druck in der Hauptmenge bei 150—152° über, und stimmt in allen Eigenschaften mit dem beschriebenen[1]) 2-Phenyl-5-äthoxy-oxazol überein. Ausbeute 3—4 gr.

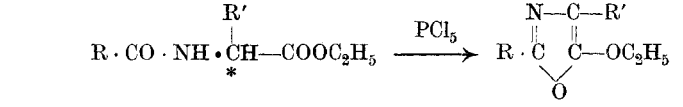
Zürich, Chemisches Laboratorium der Universität.

Über Anhydride von Aminosäurederivaten

von **Ch. Gränacher.**

(18. II. 25.)

In Arbeiten von *P. Karrer* und mir[2]) ist an einer Reihe von Beispielen gezeigt worden, dass bestimmte acylierte Aminosäure-ester unter dem Einfluss von Phosphorpentachlorid in Anhydridformen übergehen, die als Oxazolderivate aufzufassen sind:

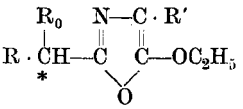


Diese Verbindungstypen zeichnen sich durch ihre grosse Unbeständigkeit gegenüber Säuren aus, indem sie durch dieselben glatt wieder zu acylierten Aminosäuren aufgespalten werden. Es ist schon früher bemerkt worden, dass die Anhydrisierung oft vorteilhaft auch mit Phosphorpentoxyd durchgeführt werden kann, wofür als typisches Beispiel die unten beschriebene Anhydrisierung des Campholyl-leucinesters dienen möge.

[1]) Helv. **7**, 772 (1924).
[2]) Helv. **7**, 763 (1924).

Da es nicht ausgeschlossen erschien, dass auch im natürlichen Eiweiss derartige Ringsysteme enthalten sein könnten, die durch Anhydrisierung aus Polypeptidketten entstanden sind, hat sich zunächst u. a. auch das Problem ergeben, zu untersuchen, in welcher Weise sich die Aktivität einer Aminosäure mit asymmetrischen Kohlenstoffatom verändert, wenn durch Anhydrisierung dieselbe an einer derartigen Ringbildung teilgenommen hat.

Durch den Ringschluss verschwindet das asymmetrische Kohlenstoffatom der Aminosäure, durch Ringöffnung entsteht es wieder. Denkt man sich nun die Aminosäure nicht durch eine einfache inaktive Säure acyliert, sondern durch eine optisch aktive, wie es in einer natürlichen Polypeptidkette der Fall ist, so ergibt sich bei der Anhydrisierung trotz Verschwindens des einen asymmetrischen Kohlenstoffatoms ein optisch aktives Oxazolderivat vom Typus

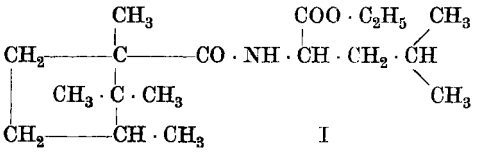


und es fragt sich nun, ob die durch Spaltung neu entstehende Aminosäure — entsprechend einer asymmetrischen Synthese — in der optisch aktiven Form entsteht, oder ob die Spaltung symmetrisch verläuft, d. h. das Acylderivat der inaktiven Aminosäure entsteht.

Folgende Untersuchung hatte als Ziel, das Verhalten eines derartigen optisch aktiven Oxazolderivates bei der Spaltung aufzuklären, wobei sich herausgestellt hat, dass die neu entstehende Aminosäure inaktiv ist. Damit ist aber nicht ausgeschlossen, dass in anderen Fällen die Spaltung der Oxazolderivate doch asymmetrisch verlaufen kann.

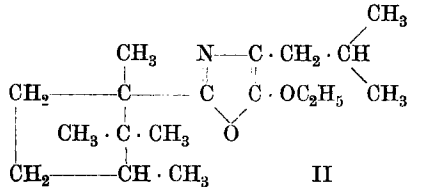
Weitere Untersuchungen in dieser Gruppe haben gezeigt, dass sich nicht irgendwelche Acylderivate von Aminosäure-estern nach den bis jetzt bekannten Methoden in Oxazolderivate überführen lassen, sondern dass bei einer ganzen Anzahl untersuchter Säurederivate aus noch nicht genau bekannten Gründen das erwartete Oxazolderivat nicht isoliert werden konnte.

Als geeignete aktive Säure zur Einführung in ein Aminosäureester mit asymmetrischem Kohlenstoffatom haben wir die d-Campholsäure gefunden, als Aminosäure-ester den l-Leucinester gewählt. Mit Hilfe des Säurechlorides haben wir den gut krystallisierenden, festen d-Campholyl-l-leucinester hergestellt,



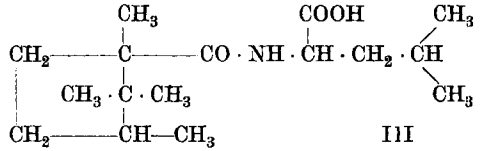
I

und daraus durch Einwirkung von Phosphorpentoxyd das d-2-Tetramethyl-cyclopentyl-4-isobutyl-5-äthoxy-oxazol gewonnen:



II

Diese Verbindung ist ein wohldefiniertes, im Vakuum unzersetzt destillierendes Öl, dessen basischer Charakter aber so abgeschwächt ist, dass es sich in Säuren nicht löst. Es ist stark rechtsdrehend. Durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbad wird es allmählich aufgespalten, indem das d-Campholyl-leucin entsteht:



III

Durch Erhitzen desselben mit konz. Salzsäure erhält man direkt Leucin und Campholsäure zurück. Das auf diese Weise zurückgewonnene Leucin erwies sich als inaktiv.

Anschliessend werden noch einige bisher unbekannte acylierte Aminosäurederivate beschrieben, aus denen wir, z. T. allerdings ohne Erfolg, versucht haben, die entsprechenden Oxazolderivate herzustellen. Der praktischste Weg zur Gewinnung derartiger Produkte, der stets eingeschlagen wurde, besteht darin, dass die trockene ätherische Lösung des Aminosäure-esters unter guter Kühlung mit dem Säurechlorid bis zur stark sauren Reaktion des Gemisches versetzt wird, wobei annähernd die Hälfte der angewendeten Menge des Aminosäure-esters als Hydrochlorid wieder zurückgewonnen werden kann. Es wurden so hergestellt: Chloracetyl-leucinester, α-β-Diphenyl-propionyl-glycinester, Phtalyl-glycyl-glycinester, Acetyl-leucinamid und Hippursäurediäthylamid.

Experimentelles.

d-Campholyl-l-leucinester. (Formel I.)

Die als Ausgangsmaterial dienende d-Campholsäure kann nach *M. Guerbet*[1]) durch Erhitzen von Campher mit Kaliumhydroxyd sehr leicht erhalten werden. 250 gr Campher wurden im Rührautoklaven mit 500 gr Kaliumhydroxyd (möglichst rein und wasserfrei) während 24 Stunden auf 280—290° erhitzt. Ausbeute an Campholsäure (roh)

[1]) C. r. **147**, 70—72 (1908); **148**, 98—101, 720—722 (1909).

230—240 gr. Aus der Campholsäure wurde mit Phosphorpentachlorid das Chlorid hergestellt und dieses unter guter Kühlung und in kleinen Portionen in die stark verdünnte ätherische Lösung des Leucinesters eingetragen, bis das Reaktionsgemisch auf Lackmus nicht mehr alkalisch reagiert. Das ausgeschiedene Leucinester-hydrochlorid wurde abgesaugt, die ätherische Lösung zweimal mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde im Vakuum unter 12—14 mm Druck fraktioniert, wobei die Hauptmenge bei 200—205° als dickes Öl überdestillierte, das bald erstarrte.

Nach nochmaliger Destillation erhält man auf diese Weise den Campholyl-leucinester als feste weisse Masse. Durch Lösen derselben in Methylalkohol und Zusatz von Wasser bis zur Trübung wird nach einigem Stehen der Ester in krystallinischen Aggregaten erhalten, die bei 66—67° schmelzen. Die Verbindung ist sehr leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser.

8,240 mgr Subst. gaben 0,329 cm³ N_2 (19°, 728 mm)
$C_{18}H_{33}O_3N$ Ber. N 4,50% Gef. 4,47%

2-Tetramethyl-cyclopentyl-4-isobutyl-5-äthoxy-oxazol. (Formel II.)

30 gr d-Campholyl-l-leucinester wurden fein pulverisiert und dann gut mit 150 gr Phosphorpentoxyd vermischt. Das Gemisch wurde nun unter Ausschluss von Feuchtigkeit während 8—10 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Produkt sintert dabei zu einer steinharten Masse zusammen. Nach dem Erkalten wird der Kolben zerbrochen, das Reaktionsprodukt wird in kleine Stücke zerschlagen und diese werden in kleinen Portionen in eisgekühlte überschüssige Natronlauge gegeben, wobei sie sich rasch auflösen, während sich ein Öl abscheidet. Dieses wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung wird zwei- bis dreimal mit Wasser gewaschen, dann mit Natriumsulfat getrocknet, und der Äther abdestilliert. Es hinterbleibt die Oxazolverbindung als eigentümlich riechendes Öl, das im Vakuum unter 12—14 mm fraktioniert, bei 170—172° siedet. Ausbeute an reinem Produkt 5 gr. Dieses Oxazolderivat bildet ein dünnflüssiges Öl und reagiert nicht basisch, wohl infolge der grossen Reste, die an den Oxazolring gebunden sind. Es ist stark rechtsdrehend und verhältnismässig recht beständig. Durch stundenlanges Erhitzen mit Kalilauge wird die Verbindung nicht verändert, es braucht längeres Erhitzen mit ziemlich konz. Salzsäure, um eine Spaltung zu bewirken.

3,940 mgr Subst. gaben 10,590 mgr CO_2 und 3,840 mgr H_2O
11,430 mgr Subst. gaben 30,850 mgr CO_2 und 11,080 mgr H_2O
6,650 mgr Subst. gaben 0,265 cm³ N_2 (17°, 730 mm)
9,675 mgr Subst. gaben 0,397 cm³ N_2 (17°, 730 mm)
0,4892 gr Subst. gaben in 28,634 gr Benzol eine Depression von 0,315°

$C_{18}H_{31}O_2N$	Ber. C 73,70	H 10,56	N 4,77%	Mol.-Gew. 293
	Gef. „ 73,33; 73,54	„ 10,70; 10,85	„ 4,50; 4,63%	Mol.-Gew. 271

Spaltung des 2-Tetramethyl-cyclopentyl-4-isobutyl-5-äthoxy-oxazols mit Salzsäure.

2 gr der Oxazolverbindung wurden mit 20 cm³ konz. Salzsäure übergossen, und das Gemisch wurde während 4 bis 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das anfänglich dünnflüssige Öl wird allmählich dickflüssig und schliesslich schmierig, und es beginnt oft krystallinisch zu erstarren. Die wässrige stark saure Flüssigkeit wird dann vom ungelösten Teil getrennt, und zur Trockene verdampft. Es hinterbleibt ein bedeutender Rückstand (A).

Der schmierige, halb erstarrte, in Wasser unlösliche Teil wurde mit verdünnter Natronlauge geschüttelt, wobei er bis auf eine milchige Trübung in Lösung ging. Die alkalische Flüssigkeit wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, bis sie vollständig klar war, und dann mit verd. Salzsäure angesäuert. Es fiel sogleich ein öliges, fast farbloses Produkt aus, das nach einiger Zeit krystallinisch erstarrte (B).

Der Rückstand A wurde in Wasser aufgenommen und mit Ammoniak alkalisch gemacht; die Lösung trübte sich dabei milchig. Sie wurde deshalb mit Äther ausgeschüttelt, und die klare wässrige, gelb gefärbte Lösung dann mit Tierkohle gekocht, filtriert und eingeengt. Aus der stark konzentrierten Lösung krystallisierte eine weisse Verbindung in feinen Blättchen aus, die sich nach nochmaligem Umkrystallisieren in allen Eigenschaften als Leucin erwiesen.

Das so erhaltene Leucin war optisch inaktiv.

8,340 mgr Subst. gaben 0,809 cm³ N_2 (19°, 720 mm)
$C_6H_{13}O_2N$ Ber. N 10,69% Gef. N 10,72%

Das krystallinisch erstarrte Öl B wurde zweimal aus wenig siedendem Benzol umkrystallisiert, in welchem es in der Hitze leicht löslich ist, in der Kälte daraus aber in glashellen durchsichtigen Krystallen auskrystallisiert.

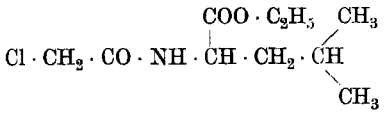
Die Verbindung ist eine ziemlich starke Säure, unlöslich in Wasser, sehr leicht löslich dagegen in Alkohol. Sie erwies sich als d-Campholylleucin, und schmilzt bei 156—158°.

8,31 mgr Subst. gaben 20,710 mgr CO_2 und 7,185 mgr H_2O
6,370 mgr Subst. gaben 0,294 cm³ N_2 (20°, 730 mm)
8,460 mgr Subst. gaben 0,368 cm³ N_2 (16,5°, 730 mm)
$C_{16}H_4O_3N$ Ber. C 68,32 H 9,61 N 4,92%
Gef. „ 68,00 „ 9,67 „ 4,92; 5,16%

Zur weiteren Identifizierung der Verbindung wurde d-Campholyl-l-leucinester direkt mit Lauge verseift, und so das d-Campholyl-l-leucin erhalten, das in allen Eigenschaften der beschriebenen Säure sehr ähnlich ist. Die Verbindung schmilzt bei 155—156°.

7,110 mgr Subst. gaben 0,314 cm³ N_2 (20°, 728 mm)
$C_{16}H_{27}O_3N$ Ber. N 4,98% Gef. N 4,92%

Chloracetyl-leucinester.

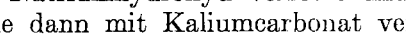


100 gr Leucinester-chlorhydrat wurden in 50—60 cm³ warmem Wasser gelöst, die Lösung wurde stark abgekühlt, mit ca. 200 cm³ Äther überschichtet, und dann mit einer ebenfalls stark gekühlten Lösung von 50 gr Natriumhydroxyd versetzt und stark geschüttelt. Das Gemisch wurde dann mit Kaliumcarbonat versetzt bis es breiig war, der Äther abgegossen, der Rückstand noch einmal mit 100 cm³ Äther ausgeschüttelt; die vereinigten Ätherlösungen wurden während 15 Minuten mit Pottasche getrocknet. Diese ätherische Esterlösung wird hierauf stark gekühlt und in kleinen Portionen mit ätherischer Chloracetylchlorid-lösung (ca. 25 gr Chlorid in der doppelten Gewichtsmenge Äther) versetzt, bis die ätherische Lösung auf Lackmus stark sauer reagiert. Das abgeschiedene Leucinester-chlorhydrat wird abgesaugt, die Ätherlösung zweimal mit wenig Wasser gewaschen, dann einige Stunden mit Calciumchlorid getrocknet und der Äther abdestilliert. Ausbeute 45 gr rohen Chloracetylesters, ca. 40 gr Leucinester-hydrochlorid wird zurückgewonnen.

Chloracetyl-leucinester bildet ein dickflüssiges Öl und destilliert unter 15—18 mm Druck zwischen 164—166° über.

7,40 mgr Subst. gaben 0,392 cm³ N_2 (20°, 731 mm)
$C_{10}H_{18}O_3NCl$ Ber. N 5,94% Gef. N 5,95%

α, β-Diphenyl-propionyl-glycinester.

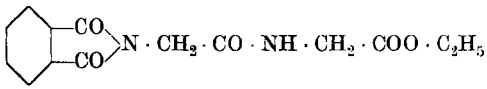


Die Verbindung wurde in der üblichen Weise aus α, β-Diphenyl-propionylchlorid und Glykokollester in ätherischer Lösung hergestellt.

Der Ester wird zunächst ölig erhalten, erstarrt aber nach einiger Zeit krystallinisch, und kann dann durch Lösen in Methylalkohol und langsames Versetzen mit Wasser bei gleichzeitiger Impfung in Form weisser Nädelchen erhalten werden, die bei 78—79° schmelzen. Die Verbindung ist in Wasser unlöslich, recht leicht löslich dagegen in den organ. Lösungsmitteln.

13,695 mgr Subst. gaben 0,569 cm³ N_2 (17°, 719 mm)
$C_{19}H_{21}O_3N$ Ber. N 4,50% Gef. N 4,62%

Phtalyl-glycyl-glycinester.



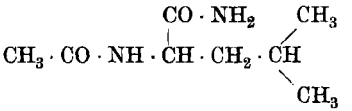
Die trockene ätherische Lösung des aus 50 gr Glykokollester-chlorhydrates frei gesetzten Glykokollesters wurde gut gekühlt und

in kleinen Portionen mit einer Lösung von 25 gr Phtalyl-glycylchlorid in 75 cm³ Äther versetzt, bis das Reaktionsgemisch bleibende saure Reaktion annahm. Dann wurde das abgeschiedene Gemisch, aus Phtalyl-glycyl-glycinester und Glykokollester-chlorhydrat bestehend, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert.

Der Phtalyl-glycyl-glycinester wird auf diese Weise in langen feinen weissen Nadeln erhalten, die bei 190—193° schmelzen. Die Verbindung ist in Wasser unlöslich, leicht löslich in heissem Alkohol.

5,332 mgr Subst. gaben 0,475 cm³ N_2 (21°, 717 mm)
$C_{14}H_{14}O_5N_2$ Ber. N 9,65% Gef. N 9,76%

Acetyl-leucinamid.



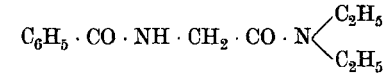
Die Überführung des Acetyl-leucinesters in das Amid gelang nicht durch einfaches Stehenlassen einer Lösung des Esters in alkoholischem Ammoniak. Es wurde der unveränderte Ester zurückgewonnen.

20 gr Acetyl-leucinester wurden in 50 cm³ bei 10° mit Ammoniak gesättigtem Alkohol gelöst, und die Lösung in einem Röhrenautoklaven während 24 Stunden auf 120—140° erhitzt. Nach dem Erkalten der Reaktionsmasse hatte sich schon ein Teil des gebildeten Amides abgeschieden, und wurde durch Fällen mit Wasser noch vermehrt.

Aus wässrigem Alkohol umkrystallisiert, wurde das Acetyl-leucinamid in feinen weissen Blättchen erhalten, die bei 200—202° schmelzen.

8,350 mgr Subst. gaben 1,196 cm³ N_2 (16°, 721 mm)
$C_8H_{16}O_2N_2$ Ber. N 16,09% Gef. N 16,28%

Hippursäure-diäthylamid.



Die Verbindung wurde durch längeres Stehenlassen einer Lösung von Hippursäure-äthylester in Diäthylamin erhalten, wobei sie sich allmählich als weisse Masse ausschied.

Aus wässrigem Methylalkohol umkrystallisiert, wurde das Amid nach längerem Stehen der Lösung in grossen blättrigen Krystallen erhalten, die bei 80—81° schmelzen.

12,318 mgr Subst. gaben 1,299 cm³ N_2 (18°, 723 mm)
$C_{13}H_{18}O_2N_2$ Ber. N 11,97% Gef. 11,77%

Zürich, Chemisches Laboratorium der Universität.