



**Emil Fischer, Fritz Weigert**

---

## **Synthese der $\alpha$ , $\epsilon$ -Diaminocapronsäure**

In:

Sitzungsberichte der Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin. –  
Berlin: Verlag der Königl. Akademie der Wissenschaften (in Commission bei Georg  
Reimer)

Jahrgang 1902 : Erster Halbband (Januar bis Juni)

S. 270-275

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-41562](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-41562)

---

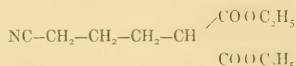


# Synthese der $\alpha, \epsilon$ -Diaminocaprinsäure.

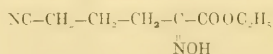
VON EMIL FISCHER UND FRITZ WEIGERT.

In der Mittheilung über die Synthese der  $\alpha, \delta$ -Diaminovaleriansäure<sup>1</sup> wurde die Absicht ausgesprochen, auf ähnliche Weise die homologe  $\alpha, \epsilon$ -Diaminocaprinsäure darzustellen und mit dem von DRECHSEL entdeckten und als Spaltungsproduct vieler Proteinstoffe wichtigen Lysin zu vergleichen. Da aber die Versuche wegen der schwierigen Beschaffung des Tetramethylenbromids sich allzu langwierig gestalteten, so haben wir uns bemüht einen bequemeren Weg zu finden, und es ist uns nach verschiedenen fruchtlosen Anläufen gelungen, auf folgende Weise das Ziel zu erreichen.

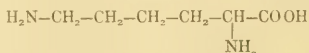
Der von BLANK<sup>2</sup> beschriebene  $\gamma$ -Cyanpropylmalonester



erleidet durch salpetrige Säure dieselbe Verwandlung, welche VICTOR MEYER für die Monoalkylacetessigester aufgefunden hat und welche nach einer kurzen Bemerkung von DIECKMANN und GROENEVELD<sup>3</sup> auch bei dem Methylmalonester eintritt. Unter Austritt von einem Carboxäthyl entsteht nämlich der  $\alpha$ -Oximido- $\delta$ -cyanvaleriansäureäthylester.



Wird diese Verbindung mit Alkohol und Natrium reducirt, so bildet sich in verhältnissmässig glatter Weise die  $\alpha, \epsilon$ -Diaminocaprinsäure.



Das synthetische Product hat die grösste Ähnlichkeit mit dem natürlichen Lysin, wie der Vergleich verschiedener Salze und der Phenyleyanatverbindungen zeigte. Es unterscheidet sich davon nur durch die optische Inaktivität und kleine Differenzen in den Schmelzpunkten der Derivate.

<sup>1</sup> Diese Berichte 1900, S. 1111.

<sup>2</sup> Ber. d. D. chem. Ges. 25, 3041 [1892].

<sup>3</sup> Ber. d. D. chem. Ges. 33, 601 [1900].

Wir halten uns deshalb für berechtigt, die künstliche Diaminosäure für die racemische Form des Lysins zu erklären, werden aber den Versuch nicht versäumen, diesen Schluss noch durch Racemisirung der activen Base oder durch Spaltung des künstlichen Productes in die optischen Componenten zu prüfen.

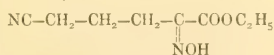
Da die Synthese nur wenige Operationen mit verhältnissmässig billigen Materialien erfordert, so dürfte das künstliche Product leichter als das natürliche zu beschaffen sein.

Durch das Resultat der Synthese wird ferner der definitive Beweis für die Richtigkeit der schon üblichen Structurformel des Lysins geliefert.

### $\gamma$ -Cyanpropylmalonester.

Zur Bereitung des Esters wurden nach der Vorschrift von BLANK 7 Theile Natrium in 55 Theilen absolutem Alkohol gelöst, dann 48 Theile Malonester und 33 Theile  $\gamma$ -Chlorbutyronitril zugegeben. Das Erhitzen geschah aber nicht am Rückflusskühler, sondern im verschlossenen Gefäss (Druckflasche oder Autoclaven) im Wasserbade und dauerte 15 Stunden. Dann wurde der Alkohol und das unveränderte Nitril mit Wasserdampf abgeblasen, das ausgeschiedene Oel ausgeäthert und nach dem Verdampfen des Aethers und Trocknen mit Kaliumcarbonat unter stark vermindertem Druck fractionirt: der Siedepunkt lag unter 11–12<sup>mm</sup> Druck bei 175° (corr.). Die Ausbeute betrug durchschnittlich 35 Theile oder 52 Procent der Theorie, während BLANK nur 13 Procent nichtdestillirten Ester erhielt.

### $\alpha$ -Oximido- $\delta$ -cyanvaleriansäureäthylester



Mischt man 10<sup>gr</sup> Cyanpropylmalonester bei 0° mit 5<sup>gr</sup> Aethylnitril, so färbt sich die Flüssigkeit schwach gelblich grün. Diese wird allmählich in eine unter –10° abgekühlte Lösung von 1<sup>gr</sup> Natrium in 20<sup>ccm</sup> absoluten Alkohol eingetragen, und das Gemisch unter fortwährender Kühlung durch Eis und Salz 15 Stunden verschlossen aufbewahrt, wobei die Anfangs dunkelgelbe Farbe in braun umschlägt. Der Alkohol wird jetzt im Vacuum über Schwefelsäure verdunstet, der halb erstarrte braune Rückstand, welcher einen süsslichen kaffeeartigen Geruch hat, in wenig Wasser gelöst, das ausgeschiedene Oel mit Aether entfernt und die wässrige Lösung des Natriumsalzes mit verdünnter Schwefelsäure übersättigt. Dabei fällt der  $\alpha$ -Oximido- $\delta$ -cyanvaleriansäureester als dunkelbraunes Oel aus und wird durch mehrmaliges Ausziehen mit Aether abgetrennt. Das beim Verdunsten des Aethers

bleibende Oel erstarrt beim Aufbewahren im Vacuum über Schwefelsäure krystallinisch. Die Ausbeute an Rohproduct betrug bei gut gelungener Operation 7<sup>st</sup>6 oder 93 Procent der Theorie. Es kann für die Reduction mit Natrium und Alkohol direct verwendet werden. Zur völligen Reinigung wird die krystallinische Masse zunächst durch Aufstreichen auf Thon oder Abpressen von einer kleinen Menge Oel befreit und dann aus Ligoïn vom Siedepunkt 90–100° umkrystallisirt. Beim Abkühlen fällt der Ester erst in Oeltropfen aus, welche sich nach einiger Zeit in sehr dünne langgestreckte, schief abgeschnittene farblose Platten vom Schmelzpunkt 74° verwandeln. Für die Analyse war das Präparat im Vacuum getrocknet.

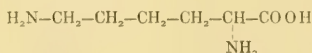
0<sup>st</sup>1500 Subst. gaben 0<sup>st</sup>2854 CO<sub>2</sub> und 0<sup>st</sup>0853 H<sub>2</sub>O.

0<sup>st</sup>1724 » » 22<sup>cem</sup>9 N bei 19<sup>st</sup>5 und 762<sup>mm</sup> Druck.

Berechnet für C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Gefunden
C 52.13 Procent	C 51.90 Procent
H 6.56 »	H 6.36 »
N 15.24 »	N 15.37 »

Der Ester ist in Wasser und in Ligoïn auch in der Wärme recht schwer, in den anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln dagegen sehr leicht löslich. Von Alkalien wird er in Folge der Salzbildung sehr leicht aufgenommen. Beim Kochen mit starker Salzsäure wird er unter Abspaltung von Hydroxylamin zerlegt.

*α, ε-Diaminocaprönsäure.*



7<sup>st</sup>6 des rohen *α*-Oximido-*δ*-cyanvaleriansäureesters, welche 10<sup>st</sup> Cyanpropylmalonester entsprechen, werden in 600<sup>cem</sup> absolutem Alkohol gelöst und in die am Rückflusskühler siedende Flüssigkeit unter häufigem Umschütteln möglichst rasch 60<sup>st</sup> Natrium in dünnen Scheiben eingetragen. Die Operation nimmt 1¼–1½ Stunden in Anspruch. Die alkalische Lösung wird jetzt zur Entfernung des Natriums gut gekühlt und eine ebenfalls gekühlte Mischung von 80<sup>cem</sup> concentrirter Schwefelsäure und 120<sup>cem</sup> Wasser unter Umrühren zugetropft. Zum Schluss muss die Flüssigkeit stark sauer reagiren. Das Natriumsulfat wird abgesaugt, mit Alkohol nachgewaschen, dann die alkoholische Lösung unter vermindertem Druck auf etwa 250<sup>cem</sup> eingengt und der Rest des Alkohols mit Wasserdampf abgeblasen. Zur Isolirung der Diaminösäure diente die successive Überführung in Phosphorwolframat und Pierat, welche KOSSEL und KUTSCHER<sup>1</sup> für die Abscheidung des Lysins

<sup>1</sup> Zeitschr. für physiol. Chemie 31, 177 (1900).

empfohlen haben. Zu dem Zweck wurde die wässrige Lösung mit soviel Schwefelsäure versetzt, dass der Gehalt an freier Säure 5 Procent betrug, und dann eine concentrische Lösung von  $60^{\circ}\text{F}$  Phosphorwolframsäure zugefügt. Der scharf abgesaugte, mit kaltem Wasser gewaschene Niederschlag wurde in der üblichen Weise mit Barytwasser zersetzt, die Barylösung mit Wasserdampf behandelt, bis die flüchtigen Basen entfernt waren, in der Hitze mit Kohlensäure gefällt und das Filtrat auf dem Wasserbade verdampft. Dabei blieb ein bräunlich gefärbter, stark alkalisch reagirender dicker Syrup zurück, dessen Menge  $4^{\circ}6$  betrug.

Zur Umwandlung in das Picrat wurde derselbe mit Alkohol übergossen, wobei er zu Klumpen zusammenballte, und dann eine starke alkoholische Lösung von Picrinsäure unter sorgfältigem Umrühren solange zugefügt, als dadurch noch eine gelbliche Trübung der Flüssigkeit hervorgerufen wurde. Die hierbei entstehende, Anfangs bräunlich gelbe, zähe Masse erstarrte beim längeren Durchkneten krystallinisch. Sie wurde zum Schluss filtrirt, mit Alkohol gewaschen und bei  $100^{\circ}$  getrocknet. Die Menge des Picrats betrug  $5^{\circ}3$  oder 32 Procent der Theorie. Durch Verarbeitung der Mutterlaugen konnten noch 3 Procent gewonnen werden. Zur Analyse wurde das Picrat zweimal aus heissem Wasser umkrystallisirt und bei  $100^{\circ}$  getrocknet.

$0^{\circ}1415$  Subst. gaben  $0^{\circ}2011$   $\text{CO}_2$  und  $0^{\circ}0595$   $\text{H}_2\text{O}$ ,  
 $0^{\circ}1569$  " "  $25^{\text{cm}}2$  N bei  $19^{\circ}$  und  $757^{\text{mm}}5$  Druck.

Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_9\text{N}_5$	Gefunden
C 38.40 Procent	C 38.77 Procent
H 4.53 " "	H 4.71 " "
N 18.66 " "	N 18.51 " "

Das Salz krystallisirt aus heissem Wasser, worin es ziemlich leicht löslich ist, in hellgelben, mikroskopisch kleinen kurzen und ziemlich dicken Nadeln: die Krystalle sind aber nicht so schön ausgebildet wie diejenigen des natürlichen Lysinpicrats. Dagegen verhalten sich beide Salze ganz gleich beim Erhitzen im Capillarrohr, denn sie färben sich gleichzeitig gegen  $230^{\circ}$  dunkel und zersetzen sich. Beide Präparate sind in absolutem Alkohol sehr schwer und in Benzol und Aether ganz unlöslich.

Zur Umwandlung des Picrats in das Chlorid wurde  $1^{\circ}$  in  $15^{\text{cm}}$  heissem Wasser gelöst, mit  $2^{\text{cm}}5$  rauchender Salzsäure versetzt, abgekühlt, von der Picrinsäure abfiltrirt und die Flüssigkeit mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Durch Behandeln mit Thierkohle wurde dann die wässrige Lösung entfärbt und im Exsiccator zur Trockne verdunstet. Dabei blieb das Hydrochlorat als krystallinische Masse zurück, die von einer geringen Menge gelber Mutterlauge durch scharfes

Abpressen befreit wurde. Das Salz war äusserst leicht löslich in Wasser. Im Capillarrohr erhitzt wurde es gegen  $182^{\circ}$  weich und schmolz zwischen  $183^{\circ}$  und  $186^{\circ}$  (corr.). Ungefähr denselben Schmelzpunkt zeigten zwei Proben, die aus heissem Eisessig bez. wenig heissem Alkohol umkrystallisirt waren. Für das active Lysinchlorhydrat wird von HENDERSON<sup>1</sup> der Schmelzpunkt  $192-193^{\circ}$  angegeben.

Zum weiteren Vergleich des künstlichen und natürlichen Productes diente die

#### Phenylecyanatverbindung.

Vor kurzem hat R. O. HERZOG<sup>2</sup> gezeigt, dass das natürliche Lysin in alkalischer Lösung 2 Moleküle Phenylecyanat aufnimmt, und dass die so entstehende Ureidosäure beim Erhitzen mit Salzsäure 1 Molekül Wasser verliert. Ganz die gleichen Erscheinungen haben wir bei der synthetischen  $\alpha, \epsilon$ -Diaminocaprinsäure beobachtet.

1<sup>st</sup> Pierat wurde in der vorher beschriebenen Weise in das Hydrochlorat übergeführt, dieses ohne weitere Reinigung in 5<sup>cem</sup> Wasser gelöst, mit 0<sup>cem</sup>8 Natronlauge von 30 Procent versetzt und unter guter Kühlung und fortwährendem Schütteln allmählich mit 1<sup>st</sup> Phenylecyanat behandelt. Nach 24stündigem Stehen wurde die Flüssigkeit vom ausgeschiedenen Harz filtrirt und mit Schwefelsäure angesäuert. Der ausgeschiedene flockige, farblose Niederschlag wurde filtrirt, gewaschen und mit 30 procentiger Salzsäure gekocht, bis er nach vorheriger Schmelzung in Lösung gegangen war. Das Erhitzen darf nicht zu lange, etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde, fortgesetzt werden, weil sonst secundäre Vorgänge stattfinden. Beim Abkühlen und Verdünnen mit Wasser fiel die neue Verbindung zunächst als harzige Masse aus, welche aber bald erstarrte. Nach dem Filtriren und Waschen mit Wasser wurde sie aus heissem Alkohol umkrystallisirt. Die so erhaltenen farblosen dünnen Nadeln, welche häufig zu warzenförmigen Aggregaten vereinigt sind, begannen bei  $182^{\circ}$  (corr.) zu sintern und waren bei  $185^{\circ}$  (corr.) zu einer nahezu farblosen Flüssigkeit geschmolzen. Für die Analyse diente ein nochmals aus Alkohol umkrystallisirtes und bei  $109^{\circ}$  getrocknetes Präparat.

0<sup>st</sup>1431 Subst. gaben 0<sup>st</sup>3447 CO<sub>2</sub> und 0<sup>st</sup>0801 H<sub>2</sub>O,  
0<sup>st</sup>1202 " " 15<sup>cem</sup>2 N bei  $12^{\circ}$  und 767<sup>mm</sup>5 Druck.

Berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>

C 65.60 Procent  
H 6.02 " "  
N 15.30 " "

Gefunden

C 65.69 Procent  
H 6.22 " "  
N 15.22 " "

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chemie 29, 321 (1900).

<sup>2</sup> Zeitschr. für physiol. Chemie 34, 525 [1902].



Die Substanz ist in Wasser so gut wie unlöslich und auch in starker heisser Salzsäure ziemlich schwer löslich. Sie gleicht durchaus dem Phenyleyanatderivat des activen Lysins, nur im Schmelzpunkt zeigt sich wieder eine Differenz. Herzog giebt denselben für die natürliche Verbindung zu  $183-184^{\circ}$  (nicht corr.) an. Wir fanden ihn bei  $196^{\circ}$  (corr.), wobei als Ausgangsmaterial ein Lysinperat benutzt worden war, welches wir der Güte des Hrn. A. KOSSEL verdanken.