



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 575 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1952 · Band 575 · Heft 3 · Seiten 145—241

Inhalt

Karl Freudenberg und Julius Geiger, Die Konfiguration des tertiären Kohlenstoffatoms IV. (Mit 1 Figur im Text)	145
Artur Seher, Darstellung und Eigenschaften von Derivaten der N-Vinyl-carbaminsäure. (Mit 3 Figuren im Text)	153
Dietrich Jerchel, Hans Fischer und Manfred Kracht, Zur Darstellung der Benzimidazole	162
Rolf Huisgen und Josef Reinertshofer, Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester VII. Nitroso-caprolactam und seine Reaktionen. (Mit 1 Figur im Text)	174
Rolf Huisgen und Josef Reinertshofer, Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester VIII. Aliphatische Nitroso-lactame und cyclische Diazo-ester. (Mit 4 Figuren im Text)	197
Stefan Goldschmidt und Manfred Wiek, Über Peptid-Synthesen I	217
Hainz Schulze und Wolfgang Flaig, Zur Kenntnis der Huminsäuren, IV. Mitteilung. Über die Ringsprengung mehrwertiger Phenole mit Sauerstoff in alkalischem Medium. (Mit 1 Figur im Text)	231

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon“.

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern nummeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50.— Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.

Ausgegeben am 6. Februar 1952



JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

575. Band

Die Konfiguration des tertiären Kohlenstoffatoms IV^{1,2)}

Von *Karl Freudenberg* und *Julius Geiger*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Mit 1 Figur im Text)

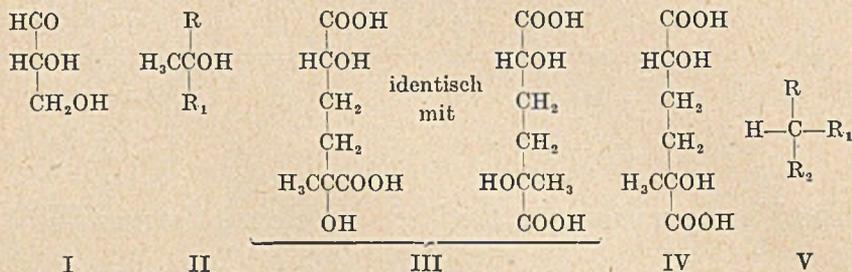
(Eingelaufen am 2. November 1951)

Konfigurationsbestimmung ist die Herstellung der sterischen Beziehung eines Asymmetriezentriums zur Glucose oder zu dem vereinfachten Bezugssystem, dem d(+)-Glycerinaldehyd (I). Werden die 3 Kohlenstoffatome dieses Aldehyds untereinander geschrieben, das am höchsten oxydierte nach oben, so bedeutet die von E. Fischer eingeführte Schreibweise, daß das asymmetrische C-Atom in der Papierebene liegt, die beiden anderen C-Atome hinter, die anderen Substituenten (H und OH) vor ihr stehen. Die sterische Beziehung des sekundären Carbinols zu entsprechenden Aminen, Halogeniden und Thiolen ist durch den Vergleich physikalischer Eigenschaften durchgeführt worden, insbesondere mit Hilfe des Verschiebungssatzes des optischen Drehungsvermögens, der durch die Vicinalregel als zuverlässig befunden ist. Für tertiäres Carbinol (II) versagen diese Verfahren. Hier mußte die Entscheidung durch Ringbildung getroffen werden, durch die einer der Antipoden ausgeschlossen wird. Es ist derselbe Ausschluß, der im Campher trotz der Gegenwart zweier Asymmetriezentren nur ein Antipodenpaar und ein Razemat erlaubt. Auf diese Weise ist in der α, α' -Dioxy- α -methyl-adipinsäure¹⁾ das tertiäre Carbinol mit dem konfigurativen bekannten sekundären Carbinol in Beziehung gesetzt worden. Denn die eine dieser Säuren (III) bildet ein Dilacton, die andere (IV) nur ein Monolacton.

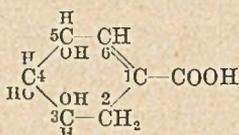
¹⁾ II. Abh. K. Freudenberg, W. F. Bruce und E. Gauf, Ann. 510, 206 (1934).

²⁾ III. Abh. K. Freudenberg, H. Meisenheimer, J. T. Lane und E. Planckenhorn, Ann. 543, 162 (1940).

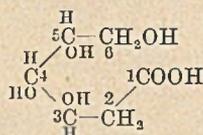
Dasselbe Prinzip läßt sich auf das tertiäre C-Atom, die asymmetrische Methingruppe V anwenden.



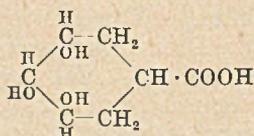
Eine frühere Arbeit ist von der Shikimisäure (VI) ausgegangen²⁾. Ihre Konfiguration haben H. O. L. Fischer und G. Dangschat³⁾ aufgeklärt, indem sie die Säure in Glucodesonsäure (VII) überführten. Dieselben Autoren zeigten ferner, daß die Dihydroshikimisäure (VIII) ein δ -Lacton (IX) bildet⁴⁾. Demnach liegen das Carboxyl der Dihydroshikimisäure und Hydroxyl 4 auf derselben Seite des Ringes. Hierdurch ist eine andere Konfiguration für C₁ ausgeschlossen. Die Dihydroshikimisäure bildet eine Monacetonverbindung, in der Hydroxyl 4 und 5 erfaßt sind. Wir haben seinerzeit das Hydroxyl 3 methyliert, die Acetongruppe abgespalten und die



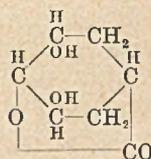
VI Shikimisäure



VII d-Glucodesonsäure



VIII Dihydroshikimisäure



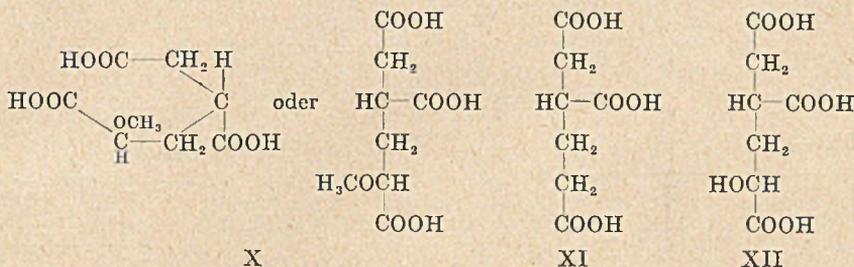
IX

Glykolgruppe oxydiert. So wurde die rechtsdrehende Methoxybutantricarbonsäure der Konfiguration X erhalten. Ihre Überführung in die optisch aktive β -Carboxy-adipinsäure oder Butan-1,2,4-

³⁾ H. O. L. Fischer und G. Dangschat, *Helv.* **17**, 1200 (1934); **18**, 1204, 1206 (1935); **20**, 705 (1937); G. Dangschat und H. O. L. Fischer, *Biochim. Biophys. Acta* **4**, 199 (1950).

⁴⁾ In unserer früheren Arbeit (Zitat 2) steht fälschlich auf S. 163 und 164 γ -Lacton statt δ -Lacton.

tricarbonsäure (XI) ist damals nicht einwandfrei gelungen. Auch die Spaltung der synthetischen Butantricarbonsäure in ihre Antipoden war unbefriedigend. Immerhin war es wahrscheinlich, daß die Säure XI Rechtsdrehung besitzt.



Wir haben jetzt das Acetat des Aceton-dihydroshikimisäureesters vom Aceton befreit, das Glykol nach L. Malaprade mit Perjodsäure gespalten und nach Entfernung der Acetylgruppe ein Lacton der Oxysäure XII⁵⁾ erhalten. In dieser wurde das Hydroxyl durch Brom und das Brom durch Wasserstoff ersetzt. Die so erhaltene Butan-1,2,4-tricarbonsäure (XI) hat die spezifische Drehung +26,9° (in Aceton).

Die Spaltung der synthetischen Butantricarbonsäure in die Antipoden wurde früher mit verschiedenen Alkaloiden versucht; nur mit Brucin wurden Resultate erhalten, die allerdings schwer zu reproduzieren und unvollständig waren. Auch fiel es auf, daß beim Umkristallisieren in Essigester das Razemat zurückerhalten wurde. Wir haben jetzt mit linksdrehendem Ephedrin⁶⁾ gute Ergebnisse erzielt. Wir erhielten die rechtsdrehende Komponente und fanden sie in Übereinstimmung mit der Säure XI aus Dihydro-shikimisäure.

Damit ist die Konfiguration des tertiären C-Atoms in der Butantricarbonsäure mit der Glucose in Beziehung gesetzt, und zwar ausschließlich auf einem chemischen Wege, auf dem auch keine Waldensche Umkehrung eintreten kann. Die Überführung der Säure XI in den einfachsten optisch aktiven Kohlenwasserstoff, das Methyl-äthyl-propyl-methan (XV) behalten wir uns vor. Die rechtsdrehende Form dieses Kohlenwasserstoffs ist zwar bekannt⁷⁾, ihre Konfiguration ist jedoch noch nicht ermittelt.

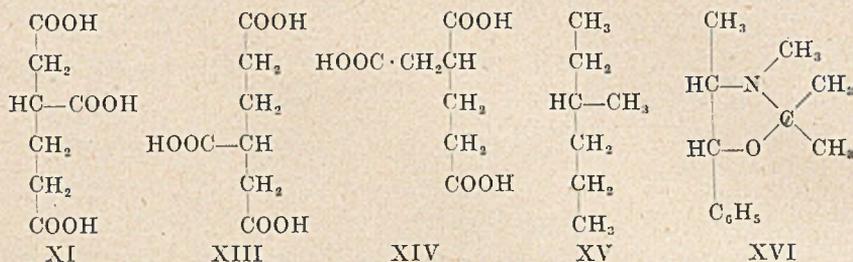
Es ist eine vollständig willkürliche Entscheidung, ob man der rechtsdrehenden Säure XI, die auch wie XIII oder XIV geschrieben

⁵⁾ Eines der beiden Razemate dieser Lactonsäure haben offenbar K. Alder, H. Söll und H. Söll (Ann. 565, 73 (1949)) in Händen gehabt.

⁶⁾ Der Knoll AG. in Ludwigshafen danken wir für die Überlassung des Alkaloids.

⁷⁾ W. Markwald, Ber. 37, 1046 (1904); P. A. Levene und R. E. Marker, JI. biol. Chem. 91, 77, 405, 761 (1931); 92, 455 (1931); 95, 1, 153 (1932).

werden kann, das Präfix d oder l zulegen will. Wir haben früher die Bezeichnung d(+) β -Carboxy-adipinsäure vorgeschlagen, möchten aber die Zuteilung von der Drehung des entsprechenden Kohlenwasserstoffs, des Methyläthyl-propyl-methans oder 3-Methylhexans (XV) abhängig machen.



(+)- β -Carboxy-adipinsäure oder (+)-Butan-1,2,4-tricarbonsäure.

Von den drei Schreibweisen XI, XIII und XIV ist der ersten (XI), der Vorzug zu geben, weil die Kette in der längsten Ausdehnung geschrieben werden soll. Dies trifft für XIV nicht zu. Zwischen XI und XIII entscheidet zugunsten von XI der Umstand, daß die höchste Oxydationsstufe (COOH) in CH_2COOH dem Asymmetriezentrum näher liegt als in $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. In diesem Sinne repräsentiert die Essigsäure-Gruppe die höhere Oxydationsstufe als der Propionsäure-rest und gehört obenhin.

Erwähnt sei, daß wir einer Acetonverbindung des Ephedrins (XVI) begegnet sind, die mit Säuren sehr leicht (—) Ephedrin zurückbildet.

Beschreibung der Versuche

Shikimisäure ist in den Früchten des giftigen oder japanischen Sternanis (*Ilicium religiosum* Siebold) in reichlicher Menge vorhanden und in einer Ausbeute von mehr als 10% isoliert worden^{2,3,9}). Da diese Droge nicht zur Verfügung stand, mußten wir auf den echten oder chinesischen Sternanis (*Ilicium verum*) zurückgreifen, der auch Shikimisäure enthält^{10,11}), wenn auch in viel geringerer Menge.

Fein gemahlener chin. Sternanis wird in dünner Schicht in einem gut belüfteten Heizschrank 12 Stunden bei 90—95° getrocknet und von einem Teil der flüchtigen Öle befreit. Das Pulver wird mit 96-proc. Alkohol 8—10 Tage kalt perkoliert. Das erste, dunkel gefärbte Drittel des Extraktes wird gesondert aufgearbeitet.

²) J. F. Eijkman, Trav. Chim. Pays-Bas 4, 32 (1885).

⁹) Sze Yee Chen, Amer. Journ. Pharmac. 101, 687 (1929).

¹⁰) J. F. Eijkman, Trav. Chim. Pays-Bas 5, 299 (1886); Ber. 24, 1278 (1891).

¹¹) F. Oswald, Arch. d. Pharm. 299, 84 (1891).

Es wird i. V. möglichst weit eingengt. Nach 1—2 Tagen scheidet sich eine obere ölige Schicht ab, die von Zeit zu Zeit abgehebert wird. Aus der unteren rotbraunen Schicht kristallisiert in 3—4 Tagen rohe Shikimisäure. Der Rest des Extraktes liefert einen unmittelbar kristallisierenden Sirup. Die vereinigte rohe Säure wird mit Aceton verrieben, wobei sie als helles Pulver zurückbleibt. Davon werden 100 g in 650 ccm siedendem Methanol gelöst. Nach Erkalten wird mit 2 l Äther versetzt, durch ein Faltenfilter gegossen und nach Zugabe von 1—1,5 l Äther nochmals filtriert. Die Lösung wird erst bei gewöhnlichem Druck, dann i. V. auf 200 ccm eingengt, geimpft, im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht und das Produkt aus heißem Eisessig umkristallisiert. Schmp. 184°, spez. Drehung in Wasser —182°. Ausbeute 2%.

*Dihydroshikimisäure*³⁾. Bei der Hydrierung der Shikimisäure wird stets nur eine Dihydroshikimisäure (Schmp. 180°, spez. Drehung in Wasser —13,7°) erhalten. Wenn ein Derivat der Shikimisäure hydriert wurde, haben wir uns stets davon überzeugt, daß das Produkt derselben Dihydroshikimisäure zugehörte, was stets der Fall war.

*Methylester*³⁾ aus wenig Methanol, Ausbeute 80%. Schmp. 113—114°, spez. Drehung in Alkohol —137,6°, in Aceton —153,4°.

*4,5-Aceton-shikimisäure-methylester*³⁾. Öl. Ausbeute 80%. Spez. Drehung in Methanol —56°, in Aceton —37°. *Benzoat*. Ausbeute 85%, Sdp. 0,05 mm 185 bis 187°. Spez. Drehung in Aceton —73°.

*4,5-Aceton-dihydroshikimisäure-methylester*³⁾. Öl. Ausbeute 80%. Spez. Drehung in Methanol +3,3°, in Aceton +21,8°.

*3-Benzoyl-4,5-aceton-dihydroshikimisäure-methylester*³⁾ aus Aceton-dihydroshikimisäure-ester durch Benzoylierung oder aus Benzoyl-4,5-aceton-shikimisäureester durch Hydrierung. Schmp. 122°. Spez. Drehung in Aceton +6,7°.

$C_{18}H_{22}O_6$ (334,36)	Ber. C 64,66	H 6,63	OCH ₃ 9,28
	Gef. » 64,53	» 6,64	„ 9,39

*3-Benzoyl-shikimisäure-methylester*³⁾. 15 g 3-Benzoyl-4,5-aceton-shikimisäure-methylester werden in einem Gemisch von 50 ccm Methanol, 30 ccm Eisessig und 20 ccm Wasser gelöst und 3 Stunden gekocht. Dann wird i. V. abgedampft, nach Zugabe von 100 ccm abs. Alkohol wieder i. V. konzentriert und dies noch zweimal wiederholt, bis alle Essigsäure entfernt ist. Der Rückstand wird zweimal aus je 10 ccm Methanol umkristallisiert. Ausbeute 73% d. Th. Schmp. 135°. Spez. Drehung in Aceton —135,3°.

$C_{15}H_{16}O_6$ (292,3)	Ber. C 61,63	H 5,52	OCH ₃ 10,62
	Gef. » 61,66	» 5,53	„ 10,88

3-Benzoyl-dihydro-shikimisäure-methylester wurde aus seiner Acetonverbindung ebenso hergestellt (Ausbeute 75%). Er kann auch durch Hydrierung der obigen Verbindung gewonnen werden. Ausbeute 90%. Schmp. 102—103°. Spez. Drehung in Aceton —6,45°.

$C_{15}H_{18}O_6$ (294,29)	Ber. C 61,21	H 6,17	OCH ₃ 10,55
	Gef. » 61,23	» 6,38	„ 10,64

Die Substanz verbraucht, in Methanol gelöst, die erwartete Menge Perjodsäure. Der entstandene Dialdehyd bildet ein amorphes Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon. Nach der Oxydation des Dialdehyds und Abspaltung der Benzoesäure läßt sich die Benzoesäure schlecht vom übrigen Reaktionsprodukt, einer Lactonsäure, trennen. Aus diesem Grunde wurde mit den Acetylverbindungen weitergearbeitet.

3-Acetyl-4,5-aceton-shikimisäure-methylester³). Schmp. 76°, spez. Drehung in Aceton —60,0°.

3-Acetyl-4,5-aceton-dihydroshikimisäure-methylester. Durch Hydrierung der vorstehenden Verbindung in Methanol hergestellt. Sdp. 0,01 mm 121—122°. Öl, das zu weichen Kristallen erstarrt. Ausbeute 94% d. Th. Schmp. 56—57°, spez. Drehung in Aceton +1,8°.

Dieselbe Verbindung wurde durch Acetylieren (Pyridin+Acetanhydrid) von 4,5-Aceton-dihydroshikimisäure-methylester erhalten.

$C_{13}H_{20}O_6$ (272,29)	Ber. OCH_3 11,39	$OCCH_3$ 15,81
	Gef. „ 11,34	„ 15,40

3-Acetyl-dihydroshikimisäure-methylester. 30 g der vorstehenden Verbindung wurden im Gemisch von 50 ccm Methanol, 175 ccm Eisessig und 25 ccm Wasser 3 Stunden gekocht. Die Mischung wurde i. V. eingengt, 3-mal mit je 100 ccm abs. Alkohol aufgenommen und jeweils eingengt. Zuletzt wurde die Lösung nur auf $\frac{1}{3}$ des Volumens eingedampft und im Kühlschrank der Kristallisation überlassen. Die farblose Masse wurde aus 20 ccm Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 82% d. Th. Schmp. 92—94°. Spez. Drehung in Aceton —20,0°.

$C_{10}H_{16}O_6$ (232,23)	Ber. C 51,72	H 6,94	OCH_3 13,36	$COCH_3$ 18,54
	Gef. » 51,65	» 6,94	„ 13,21	„ 17,88

Mit Kupfersulfat in Aceton bildete sich die Ausgangsverbindung (Schmp. 56—57°) zurück.

Linksdrehendes Lacton der δ -Oxy- β -carboxy-adipinsäure (XII). In einem gesonderten Versuch wurde festgestellt, daß unter den unten mitgeteilten Bedingungen die Aufspaltung der vorstehenden Verbindung mit Perjodsäure in 30—40 Min. beendet ist.

Die Lösung von 27,9 g des Esters in 150 ccm Wasser wurde bei 0° langsam mit 250 ccm Perjodsäurelösung versetzt, die 23,1 g HJO_4 enthielt. Die Mischung blieb eine Stunde bei 20° stehen und wurde mit einer feinen Aufschlammung von 30 g Silberacetat in 200 ccm Wasser versetzt. Das Silbersalz wurde abfiltriert, nachgewaschen und das Filtrat tropfenweise mit n-Salzsäure versetzt bis es kongosauer war. Das Chlorsilber wurde über Kohle abgesaugt und das klare farblose Filtrat bei 15 mm auf 250 ccm eingengt. Bei 0° wurde eine Lösung von 40 g Peressigsäure (ber. 18,25 g) in 30 g Eisessig langsam zugegeben. Nach 30 Min. wurde das Kältebad entfernt. Bei Erreichen der Zimmertemperatur setzte eine lebhaftere Reaktion ein, die durch Abkühlen gebremst werden mußte. Dieser Vorgang wiederholte sich noch zweimal. Nach insgesamt 24 Stunden wurde eine Stunde auf 80° erhitzt, dann bei 15 mm zum Sirup eingengt und in soviel n-Kalilauge aufgenommen, daß die Lösung dauernd alkalisch blieb. Zum Schluß wurde 2 Stunden auf 50° erhitzt, nach dem Erkalten mineralisauer gemacht und mehrere Tage im Apparat ausgeäthert, bis die saure Lösung nicht mehr optisch aktiv war. Der Ätherextrakt wurde eingedampft, zuletzt bei 15 mm. Der bald kristallisierende Rückstand wurde erst in der Kälte, dann bei 80° i. V. über Ätznatron und Phosphorperoxyd von Essigsäure und Wasser befreit. Schmp. 108—109°, Ausbeute 82% d. Th.

Zur Weiterverarbeitung ist die Lactonsäure genügend rein. Zur Analyse wurde aus Aceton-Benzol umkristallisiert. Schmp. 110—111°.

$[\alpha]_D^{20}$ in Aceton = $-0,76^\circ \times 5/0,121 \times 1 = -31,4^\circ$.

$C_8H_8O_6$ (188,13)	Ber. C 44,69	H 4,28
	Gef. » 44,60	» 4,15

Der zwischendurch auftretende Dialdehyd bildet ein amorphes Bis-2,4-dinitrophenyl-hydrason, dessen spez. Drehung in Essigester —20° beträgt.

8-Brom- β -carboxy-adipinsäure-trimethylester. In einem Rundkolben von 250 ccm Inhalt werden 15 g Lactonsäure mit 130 g pulverisiertem Phosphor-pentabromid durchgemischt und, vor Luftfeuchtigkeit geschützt, vorsichtig erwärmt. Nach Abklingen der bald einsetzenden lebhaften Reaktion wurde noch $\frac{1}{2}$ Stunde auf 60° gehalten. Nach 24 Stunden (20°) wurde die teilweise kristallisierte Masse sehr vorsichtig in kleinen Portionen in 500 ccm Methanol (-20°) eingetragen. Die Flüssigkeit darf nicht zum Sieden kommen. Nach 24 Stunden (20°) wurde bei 15 mm auf 150 ccm eingengt, in 500 ccm Eiswasser eingetragen und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser, verd. Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand destillierte bei $145\text{--}148^\circ/0,05$ als hellgelbes Öl. Ausbeute 65% d. Th. Die spez. Drehung der Substanz, die an der bromhaltigen Gruppe nicht sterisch einheitlich sein dürfte, betrug in Aceton $+7,5^\circ$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{Br}$ (311,14) Ber. Br 25,68
Gef. « 25,10

Trimethylester der β -Carboxy-adipinsäure (XI). Die Reaktion wurde in der abgebildeten Apparatur ausgeführt. Im Reaktionsgefäß befanden sich Palladium-Bariumsulfat, gefälltes Calciumcarbonat und 20 g des Bromesters in 100 ccm 90-proc. Methanol. Bei 60° wurde Wasserstoff durchgeleitet, solange sich noch Kohlendioxyd bildete. Die Methanollösung wurde bei 15 mm auf 30 ccm eingengt, mit Wasser vermischt und mehrmals mit wenig Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknung mit CaCl_2 wurde der Äther verdampft und der Rückstand destilliert. Der Ester ging bei $112\text{--}114^\circ/0,02$ als farblose Flüssigkeit über. Ausbeute 85% d. Th. Er war frei von Brom.

$D_4^{27} = 1,1538$; $[\alpha]_D^{20}$ ohne Lösungsmittel =
 $+21,85^\circ/1,1538 \times 1 = +18,9^\circ$;

in Aceton = $+1,11 \times 2/0,1368 \times 1 = +16,2^\circ$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (232,23) Ber. OCH_3 40,09
Gef. » 39,62

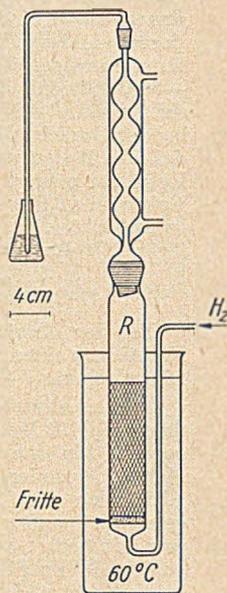


Fig. 1

(+)- β -Carboxy-adipinsäure (XI) aus Dihydroshikimisäure

10 g Trimethylester wurden in 150 ccm $n/1$ -Natronlauge durch Schütteln gelöst und alsdann 30 Min. auf 50° erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde mit 32 ccm 5n-Schwefelsäure versetzt und im Apparat ausgeäthert. Der rasch kristallisierende Ätherrückstand wurde getrocknet, in 30 ccm Aceton gelöst und nach der Filtration und Zugabe von 30 ccm Benzol durch langsames Eindunsten abgeschieden. Die in Nadeln kristallisierende Säure wurde mit sehr wenig Äther gewaschen und i. V. bei $50\text{--}60^\circ$ getrocknet. Ausbeute 71%. Sie schmilzt bei $102\text{--}103^\circ$, bei weiterem Erhitzen schäumt sie bei $118\text{--}120^\circ$ auf, offenbar unter Bildung eines Anhydrides.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_6$ (190,15) Ber. C 44,21 H 5,30
Gef. » 44,15 » 5,33

$[\alpha]_D^{20}$ in Aceton = $+1,20^\circ \times 2/0,0893 \times 1 = +26,9^\circ$;

in $n/1$ -Natronlauge $+0,36^\circ \times 2/0,0805 \times 1 = +8,9^\circ$.

Rac. β -Carboxy-adipinsäure. Der Synthese von H. Leuchs und O. Splettschöcker¹²⁾ sowie H. Leuchs und E. Möbis¹³⁾ wurde die einfachere von P. O.

¹²⁾ Ber. 40, 303 (1907)

¹³⁾ Ber. 42, 1228 (1909).

Tawncy und E. J. Prill¹⁴⁾ vorgezogen. Die Zwischenprodukte wurden nach Organic Syntheses¹⁵⁾ hergestellt. Schmp. 124°.

(+)- β -Carboxy-adipinsäure

In der früheren Arbeit²⁾ wurde die Spaltung der rac. Säure mit Brucin versucht. Die damals erhaltene Säure (+15,5°) enthält, wie wir heute aussagen können, nur 60% aktive Komponente. Bei der Wiederholung der Versuche mit Brucin zeigte sich, daß stets Gemische von Di- und Tribucin-Salz auskristallisieren und deshalb eine systematische Trennung unmöglich ist. Trotz mehrfacher Kristallisation betrug die spez. Drehung des Brucinsalzes in Chloroform rund -50°, während das Brucinsalz der reinen rechtsdrehenden Säure aus Dihydroshikimisäure -21° dreht. Die damals angenommene Labilität der aktiven Säure bei der Umkristallisation aus Essigester wurde durch den Umstand vorgetäuscht, daß das Racemat aus diesem Lösungsmittel bevorzugt auskristallisiert. Mit (-) Ephedrin gelingt die Trennung der Antipoden. Anfänglich wurden 3 Moleküle Ephedrin·H₂O verwendet, bis sich ergab, daß stets ein Di-ephedrinsalz auskristallisierte.

Ber. für Tri-ephedrinsalz	C 64,79	H 8,08	N 6,13
„ „ Di- „	» 62,29	» 7,74	» 5,38
Gef.	» 62,32	» 8,06	» 5,47

Bei der Kristallisation aus Methanol-Aceton haben die zuerst anfallenden Fraktionen einen von 150° bis 135° fallenden Schmelzpunkt und eine ansteigende Linksdrehung (-27° bis -35° in Alkohol).

Zur erkalteten Lösung von 20 g β -Carboxy-adipinsäure und 38,5 g Ephedrin·H₂O (2 Mol) in 70 ccm warmem Methanol werden etwa 600 ccm Aceton gegeben bis eine bleibende Trübung entsteht. Diese wird durch einige Tropfen Methanol wieder aufgehoben. Nach einiger Zeit beginnt die Kristallisation. In Abständen von 2—8 Stunden wurden die Kristalle gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Nach der 6. Fraktion wurde bei 15 mm eingengt und mit Aceton aufgenommen. So wurde eine 7. Fraktion gewonnen. Zusammengehörende Fraktionen mehrerer solcher Ansätze wurden zusammen erneut umkristallisiert und die am höchsten schmelzenden und am schwächsten drehenden Fraktionen gesammelt. Aus ihnen wurden einige Gramm Ephedrinsalz vom Schmp. 157—159° und spez. Drehungsvermögen -21,8° (in Alkohol) gewonnen. Durch erneute Umkristallisation änderten sich diese Zahlen nicht mehr.

Zum Vergleich wurde aus der (+)- β -Carboxy-adipinsäure aus Dihydroshikimisäure das Di-ephedrinsalz hergestellt. Es schmolz bei 157—158° und drehte in Alkohol -22,1°. Die Salze waren identisch (Mischschmelzpunkt).

Die Säure aus dem höher schmelzenden und schwächer drehenden Ephedrinsalz schmilzt bei schnellem Erhitzen bei 102—103° (wie die Säure aus Dihydroshikimisäure; Mischprobe) und schäumt bei 117—119° auf.

$[\alpha]_D^{25}$ in Aceton = +27,2°; in Natronlauge +9,0°.

Der Trimethylester wurde mit Diazomethan hergestellt. Sdp. 113—115°/0,02. $D_4^{25} = 1,154$.

$[\alpha]_D^{25}$ ohne Lösungsmittel +21,96°/1,154 \times 1 = +19,03°; in Aceton +1,97° \times 2/0,2417 \times 1 = +16,3.

Die synthetische (+)- β -Carboxy-adipinsäure ist daher mit der aus Dihydroshikimisäure gewonnenen identisch.

¹⁴⁾ Am. Soc. 70, 2828 (1949).

¹⁵⁾ XIV, 38 (1934).

Die entgegengesetzte Fraktion der Ephedrinsalze schmolz bei 128—130°. Die Säure wurde in derselben Weise in Freiheit gesetzt wie aus dem Natriumsalz (s. oben) und drehte 40° nach links. Daraus wurde eine Säure vom Schmp. 110—111° und vom Drehungsvermögen —13,5° (in Aceton) erhalten. Sie ist demnach zur Hälfte mit Racemat vermischt.

Aceton-l-ephedrin (XVI). Die Lösungen von 15 g l-Ephedrin · H₂O in 300 ccm Aceton und von 5 g l-Ephedrin-hydrochlorid in 40 ccm abs. Methanol werden vereinigt und 4 Stunden gekocht. Beim Erkalten kristallisiert der größte Teil des Chlorids aus und wird entfernt. Das Filtrat wird bei 15 mm eingedampft und der kristallisierende Rückstand mit Äther aufgenommen, wobei ein Rest des Chlorids ungelöst bleibt.

Beim Verdunsten des Äthers kristallisiert die Verbindung, sie wird abgesaugt, aus 30 ccm Äther umkristallisiert und mit wenigen ccm eiskaltem Methanol gewaschen. Ausbeute 90% d. Th. Schmp. 44—45°.

$[\alpha]_D^{20}$ in Alkohol $+0,88 \times 5/0,0939 \times 2 = +23,4^\circ$.

C ₁₃ H ₁₅ ON (205,29)	Ber. C 76,06	H 9,33	N 6,82
	Gef. » 76,11	» 9,41	» 6,93

Nach der Mitteilung der Knoll-AG. besitzt die Verbindung keine beachtenswerten pharmakologischen Eigenschaften. Mit verd. Salzsäure wird sie leicht in Aceton und l-Ephedrinhydrochlorid gespalten. Die Konfiguration des l-Ephedrins¹⁰⁾ ist demnach erhalten geblieben.

Herrn Dr. A. Götz und seinen Mitarbeitern danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen.

Darstellung und Eigenschaften von Derivaten der N-Vinyl-carbaminsäure*)

Von Artur Seher

(Aus dem Organ.-Chem. Institut der Techn. Hochschule Berlin-Charlottenburg und dem Institut für Pharmazie und chem. Technologie der Universität Münster i. W.)

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 15. November 1951)

S. Gabriel und R. Stelzner¹⁾ beobachteten, daß Äthylenimin mit Schwefelkohlenstoff in lebhafter Reaktion eine unbeständige Verbindung liefert, die sie als N-vinyl-dithiocarbaminsaures Äthylenimin ansprechen. Beim Erwärmen entsteht daraus das 2-Mercapto-4,5-dihydro-thiazol (I). Das Sauerstoffanalogon dieser Verbindung,

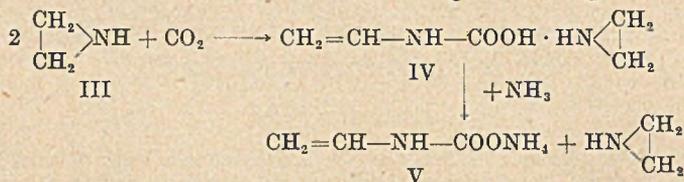
¹⁰⁾ K. Freudenberg und F. Nikolai, Ann. 510, 223 (1934).

*) Die vorliegenden Untersuchungen wurden bereits während der Jahre 1943 bis 1944 zusammen mit Herrn Prof. W. Krabbe begonnen. In Übereinstimmung mit seinem inzwischen eröffneten Nachlaß habe ich die Arbeit allein fortgeführt.

¹⁾ B. 28, 2931 (1895).

2-Oxy-4,5-dihydro-oxazol (II), läßt sich aus β -Brom-äthylamin und Natriumhydrogencarbonat bei mäßiger Wärme gewinnen²⁾. Nachdem beobachtet wurde, daß Äthylenimin (III) mit CO_2 ähnlich heftig reagiert wie mit CS_2 , sollte versucht werden, II auch auf analogem Wege wie I darzustellen. Wird die Reaktion zwischen III und Kohlendioxyd durch intensive Kühlung gemäßigt und Feuchtigkeit ausgeschlossen, so entsteht zunächst eine kristallisierte Verbindung vom Schmp. -10° , die sich ab 0° unter CO_2 -Abspaltung und starker Wärmeentwicklung in ein polymeres Öl umwandelt. Die Reaktion nimmt also einen völlig andersartigen Verlauf als bei Verwendung der entsprechenden Schwefel-Verbindung.

Die zur Bildung der kristallisierten Substanz erforderliche CO_2 -Menge wurde volumetrisch bestimmt und ergab, daß 2 Mol III mit 1 Mol CO_2 reagieren. Die Verbindung hat salzartigen Charakter und liefert mit methylalkoholischem Ammoniak ein Ammoniumsalz und III. Das Ammoniumsalz gibt beim Ansäuern Kohlendioxyd ab und polymerisiert sich beim Aufbewahren langsam zu einem viskosen Öl. Es leitet sich also von einer unbeständigen Säure ab. Die wäßrige Lösung des Salzes entfärbt Kaliumpermanganat- und Brom-Lösung sofort. Die neue Verbindung zeigt also gerade die Reaktionen, deren Ausbleiben eine wesentliche Stütze für die Konstitutionsbestimmung von III darstellten³⁾, und sollte demnach eine Äthylen-Bindung enthalten. Der Ablauf der Reaktion zwischen III und CO_2 und die nachfolgende Umsetzung mit Ammoniak läßt sich nach diesen Beobachtungen wie folgt deuten:



Wird die von der Salzlösung addierte Brommenge nach dieser Formulierung berechnet, so entspricht sie genau einem Mol. Die Bromierungsreaktion in absol. Methanol nimmt durch die Abspaltung von 2 Mol HBr und des gesamten organisch gebundenen Stickstoffs als Ammoniak einen unübersichtlichen Verlauf. Es entstand eine stickstoff-freie Verbindung, die bei der Destillation im Lösungsmittel blieb, sich aber durch eine deutliche Jodoform-Reaktion zu erkennen gab.

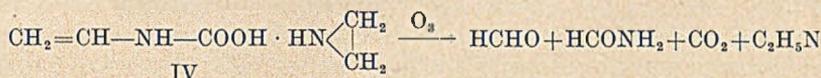
Nach den gemeinsam mit P. Hagedorn ausgeführten Rhodanierungen mit freiem Rhodan in Amylacetat wurde eine Verbin-

²⁾ B. 30, 2494 (1897) und 38, 2410 (1905); vgl. auch L. Knorr und Rößler, B. 36, 1281 (1903).

³⁾ C. Howard und W. Marckwald, B. 28, 2929 (1895).

dung C_2H_2 (SCN) (NH_2) erhalten, deren Konstitution jedoch noch nicht sichergestellt werden konnte. Wir hoffen mit Hilfe dieser Reaktion auch den Ablauf der Umsetzung mit Brom aufklären zu können.

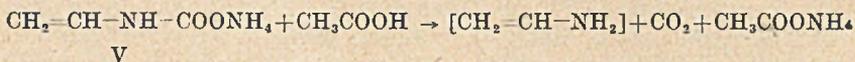
Bei früheren Untersuchungen über Derivate des Vinylamins⁴⁾ konnte in der Ozonolyse eine wesentliche Stütze für die Konstitution gefunden werden. Eine Ozonisation des N-vinyl-carbaminsauren Äthylenimins (IV) bei -60^0 in Chloroform ausgeführt, ergab eindeutig Formaldehyd und Formamid neben CO_2 und III:



Die quantitative Bestimmung der Produkte zeigte, daß je 1 Mol der Spaltstücke entstanden war. Die Bildung von Formaldehyd beweist das Vorliegen einer Vinyl-Gruppe.

Die Umsetzung von III mit CO_2 führt demnach zu einer Aufspaltung des Dimethylenimin-Ringes unter Bildung eines Derivates derjenigen Verbindung, die Gabriel⁵⁾ bei seinen Versuchen ursprünglich hatte darstellen wollen. Zur Erhärtung der hier angenommenen Konstitution wurde versucht die Doppelbindung zu hydrieren. Gegen katalytisch erregten Wasserstoff erwies sie sich indifferent. Dieses Verhalten steht in Übereinstimmung mit der Beobachtung von W. Krabbe⁶⁾, daß β, β -Diphenyl-vinylamin katalytisch nicht zu hydrieren ist. Jedoch gelang in diesem Falle die Überführung in β, β -Diphenyl-äthylamin mit Alkohol und Natrium. Auf dem gleichen Wege läßt sich V in Äthylamin überführen. Die Menge des aufgenommenen Wasserstoffs wurde in der im Versuchs- teil beschriebenen Apparatur volumetrisch bestimmt, und betrug genau 1 Mol, während III bei gleicher Behandlung keinen Wasserstoff bindet.

Bei der sauren Spaltung der Salze der N-Vinyl-carbaminsäure bildet sich CO_2 , und es müßte das — wenigstens intermediäre — Auftreten von Vinylamin zu beobachten sein:



Neben der bereits beschriebenen qualitativen und quantitativen Bestimmung der Äthylen-Bindung läßt sich die prim. Amino-Gruppe durch Umsatz mit $NaNO_2$ nach van Slyke durch die Bildung der berechneten Menge N_2 nachweisen.

⁴⁾ W. Krabbe, A. Seher und E. Polzin, B. 74, 1901 (1941).

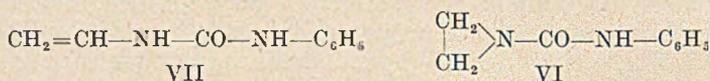
⁵⁾ B. 21, 1049 (1888) und 23, 2929 (1895).

⁶⁾ W. Krabbe und K.-H. Schmidt, B. 72, 381 (1939).

Nachdem dieser Art die Konstitution der Salze der Vinylamin-N-carbonsäure geklärt werden konnte, wurde versucht, andere Derivate der Säure bzw. des Vinylamins zu gewinnen.

IV ließ sich mit Phenylisocyanat umsetzen, wobei ein Harnstoff-Gemisch entstand, das N,N-Äthylen-N'-phenyl-harnstoff (VI)⁷⁾ und N-Vinyl-N'-phenyl-harnstoff (VII) enthielt. Das Gemisch war mit den üblichen Methoden der Kristallisation nicht zu trennen und wurde als solches untersucht. Es besitzt einen Schmp. 75°, der beim Aufbewahren im geschlossenen Gefäß im Laufe einiger Tage auf 77–78° anstieg. Die Werte der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung entsprachen der Berechnung und werden von der Schmelzpunktänderung nicht betroffen. Das Raman-Spektrum des Harnstoff-Gemisches läßt durch eine kräftige Schwingung bei 1600 cm⁻¹ das Vorliegen einer C=C-Doppelbindung erkennen. Der Gehalt an VII wurde durch Bromtitration bestimmt und beträgt 50%. Eine vergleichende Bestimmung der Wasserstoffaufnahme durch Hydrierung war nicht möglich, da der Harnstoff als Derivat des Vinylamins ebenfalls gegenüber katalytisch erregtem Wasserstoff indifferent ist und sich bei der Umsetzung mit Natrium und Alkohol zersetzt. Bei der Verseifung mit verd. Kalilauge bildet sich Anilin und ein Polymerisat.

Mit dem erwähnten Ansteigen des Schmp. nimmt die Fähigkeit der Bromaddition ab, bis der Harnstoff schließlich gegen essigsäure Brom-Lösung beständig wird. Nach einer jetzt erfolgten Verseifung wurde neben Anilin kein Polymerisat mehr gefunden, sondern es war III entstanden. Diese Beobachtungen lassen sich nur so verstehen, daß VII beim Aufbewahren eine Umwandlung in VI erfährt.



Letzterer Harnstoff besitzt einen Schmp. von 82–83°, addiert in vergleichender Umsetzung kein Brom und verändert sich beim Aufbewahren nicht⁷⁾.

IV reagiert bei –50° in Äther mit Diazomethan und bildet einen kristallisierten Ester, der hinreichend stabil war, um aus Äther unkristallisiert werden zu können. Die Elementaranalyse und das Molekulargewicht stimmten mit den für N-Vinyl-methyl-urethan berechneten Werten überein. Die Verbindung unterscheidet sich deutlich von dem bereits bekannten isomeren N,N-Äthylen-methyl-urethan⁸⁾. Bei der Umsetzung von III mit Chlorkohlensäure-methylester entsteht zunächst das bisher noch nicht beschriebene N-[β-

⁷⁾ S. Gabriel und R. Stelzner, B. 28, 2936 (1895).

⁸⁾ Ital. P. 381164; C. 42, II, 2732.

Chlor-äthyl]-methylurethan als farblose, stark lichtbrechende Flüssigkeit vom Sdp. 105—106°/18. Die Molrefraktion zeigt die erwarteten Werte. Durch 50-proc. wäßrige Kalilauge wird es in III und Methylalkohol gespalten. Gegen Säuren ist die Verbindung beständig und liefert beim Versuch einer Kjeldahl-Bestimmung keine Spur von Ammoniak. Wird die Verbindung vorsichtig mit der berechneten Menge Alkali behandelt, so geht sie in das bekannte N,N-Äthylen-methylurethan über.

Bei der thermischen Zersetzung von IV bildet sich ein Polymerisat, in dem prim. Amino-Gruppen vorhanden sind, die sowohl nach van Slyke, als auch durch Isonitril-Reaktion nachgewiesen werden können. Ferner läßt sich bei der Polymerisation etwa die Hälfte des ursprünglich angewendeten III wieder abdestillieren. Auch diese Befunde sprechen für eine intermediäre Bildung von Vinylamin. Der Ablauf der Polymerisation verlangsamt sich wesentlich, wenn IV rasch in der 6-fachen Menge Eiswasser gelöst wird. Nach der CO₂-Abspaltung gibt sich die Anwesenheit der ungesättigten Base in dieser Lösung durch die bereits bei den Salzen der N-Vinyl-carbaminsäure beschriebenen Reaktionen — Nachweis der prim. Amino-Gruppe und der Äthylenbindung — zu erkennen. Die Umsetzungen zeigen auch, daß die Base nahezu in der theoretischen Menge gebildet wird. Eine Bestimmung der Molrefraktion des Vinylamins, die im Vergleich zu früheren Untersuchungen⁹⁾ wünschenswert wäre, war wegen des Vorliegens einer ternären Mischung nicht durchzuführen. Doch besitzt die Vinylamin-Lösung einen Brechungsindex n_D^{20} von 1,3895, während eine gleichkonzentrierte Lösung von III nur einen Index von 1,3600 aufweist.

Die geschilderten Versuche machen es wahrscheinlich, daß bei der Zersetzung von IV freies Vinylamin auftritt. Versuche, dieses in „statu nascendi“ oder in der beschriebenen Lösung mit anderen Verbindungen zur Reaktion zu bringen, scheiterten bisher an seiner großen Unbeständigkeit.

So verliefen Versuche, Vinylamin z. B. mit Isopren durch eine Dien-Kondensation zu vereinigen, auch bei bester Kühlung unter Anwendung von einigen Zehntelgramm Substanz bereits unter heftigem Verpuffen. Der Umsatz mit 1,5-Dibrom-pentan trat noch in Eis-Kochsalz-Mischung so energisch ein, daß die Hauptmenge des Kolbeninhalts als Nebel entwich und nur geringe Mengen eines dunklen Harzes zurückblieben. Wurde die Reaktion durch starke Verdünnung mit Lösungsmitteln gemildert, so verlief die Polymerisation rascher als der gewünschte Umsatz, z. T. traten auch Mischpolymerisationen auf. Ebenfalls war es bisher nicht möglich, durch vorsichtiges Einengen i. V. oder Ausfrieren der Lösung das freie Vinylamin in Substanz zu isolieren, da nach einer gewissen Anreicherung in jedem Falle eine spontane Polymerisation einsetzte.

Herr Prof. H. P. Kaufmann danke ich für das Entgegenkommen bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

⁹⁾ W. Krabbe und K.-H. Schmidt, B. 72, 381 (1939) und W. Krabbe, A. Seher und E. Polzin, B. 74, 1892 (1941).

Beschreibung der Versuche

N-vinyl-carbaminsäures Äthylenimin (IV)

1,4 g III auf $-20 \div -30^\circ$ gekühlt und trocknes CO_2 eingeleitet erstarrt nach kurzer Zeit zu einer kristallinen Masse von IV. Schmp. unscharf -12° unter CO_2 -Abspaltung. Die Schmelze polymerisiert sich unter starker Selbsterwärmung. Ausbeute an IV fast quantitativ. Reinigung durch Waschen mit tiefgekühltem Äther.

Zur quantitativen Bestimmung der CO_2 -Aufnahme diente die Apparatur nach Fig. 1.

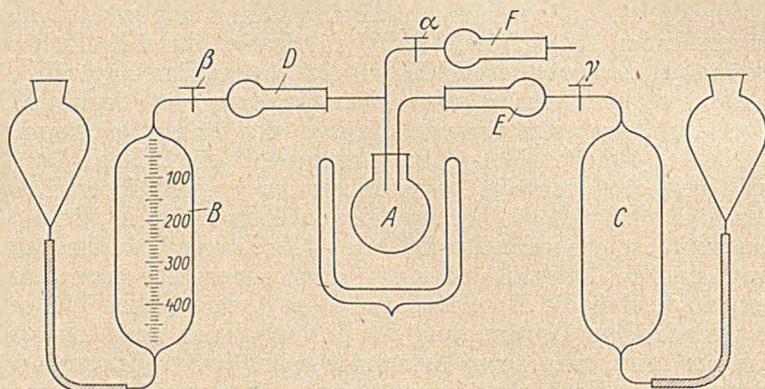


Fig. 1

III in Kolben A eingewogen wurde auf -50° gekühlt. Die Hähne β und γ blieben verschlossen. Durch Hahn α konnte über das Natronkalk-Rohr D Druckausgleich erfolgen. Dann wurde Hahn α geschlossen und durch die geöffneten Hähne β und γ durch die CaCl_2 -Rohre das CO_2 von B nach C gedrückt und umgekehrt. Dieser Vorgang wurde bis zur Konstanz des Restvolumens wiederholt. Die Temp. in A wurde während der exothermen Reaktion durch zusätzliche Kühlung konstant gehalten.

g Äthylenimin	CO_2 -Verbr.				Mol.-Verhältnis
	ccm		mg		
	gemessen	red.	gef.	ber.	
1,0247	328 (20° *)	301	590	524	2:1,12
1,6753	489 (20° *)	448	876	857	2:1,02
1,6322	450 ($16,5^\circ$ *)	417	818	836	2:0,98

*) 749 Torr.

Ozonspaltung

2,12 g IV wurden in 22 ccm Chloroform bei -60° 2 Stunden mit Ozon behandelt, anschließend das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand mit Wasser 10 Min. aufgekocht. Die resultierende bräunlichrote Lösung roch stark

nach Formaldehyd und lieferte mit Dimedon einen Niederschlag von Methylendimedon, Schmp. 183° (Mischschmp. mit Vergleichspräparat zeigt keine Depression). Auf Zusatz gesätt. methanolischer Pikrinsäure-Lösung bildete sich in einem anderen Teil der Lösung III-Pikrat. Schmp. nach Umkrist. aus Methanol 142° (Mischschmp. mit III-Pikrat 142—143°). Beim Aufkochen mit 20-proc. Natronlauge entwickelte die Lösung NH_3 und zeigte nach Ansäuern den Ameisensäure-Nachweis nach Scala¹⁰⁾.

Zur quantitativen Bestimmung dieser Bestandteile wurde in einem aliquoten Teil der Lösung zunächst III durch Titration mit n-HCl bestimmt. (13,2 ccm In-HCl = 570 mg III = 82% d. Th.) Dann wurde die neutralisierte Lösung mit H_2O_2 oxydiert¹¹⁾ und die aus dem Formaldehyd gebildete Ameisensäure titriert. (24,4 ccm In-NaOH = 735 mg Formaldehyd = 98% d. Th.) In einem weiteren Teil der Lösung wurde das Formamid mit 30-proc. Natronlauge verseift und das gebildete NH_3 nebst unverändertem III in In-HCl aufzufangen. (Verbrauch 28,9 ccm minus 13,2 ccm für das vorher bestimmte III = 15,7ccm In-HCl = 707 mg Formamid = 96% d. Th.)

Hydrierung

IV wurde in Wasser gelöst und nach Zusatz von 50 ccm Alkohol in der Apparatur nach Fig. 2 mit Natrium-Metall behandelt.

Das Hydriergefäß bestand aus 2 mit gesicherten Schlifven verbundenen Erlenmeyerkolben und war mit einem geeichten Gasometer verbunden. In den unteren Kolben wurde die Substanz eingewogen und der obere Kolben unter strömendem

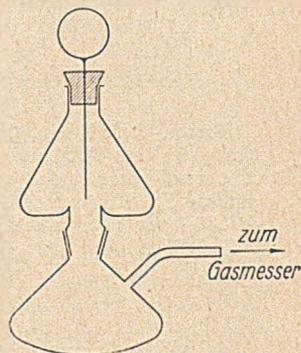


Fig. 2

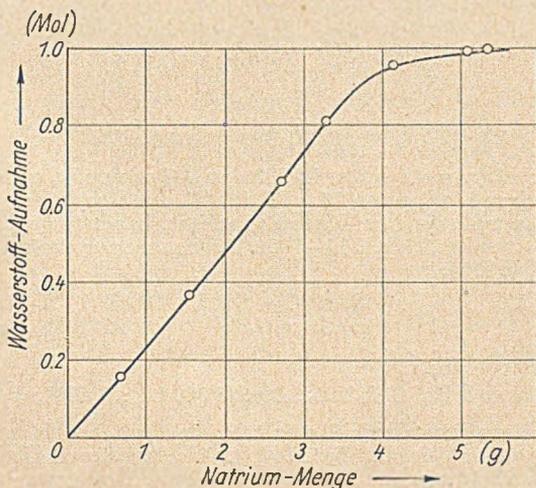


Fig. 3

¹⁰⁾ G. 20, 394 (1890).

¹¹⁾ Blank und Finkonbeiner; vgl. H. Meyer: Nachw. u. Best. organ. Verb., Springer, Berlin 1933.

Stickstoff mit einer genau gewogenen Menge blanken Natriums beschickt. Nach Verschluss der Kolben durch einen Gummistopfen mit Platinnadel wurde das Natrium an dieser langsam in die Lösung eingetragen. Blindversuche ergaben das berechnete Volumen mit einer Genauigkeit von $\pm 5\%$. Anwesenheit von III verändert das Ergebnis nicht.

g Substanz	g Natrium	ccm H ₂ aufgen.	
		ber.	gef.
1,34	5,90	231	232 (101%)
1,40	4,10	241	241 (100%)
2,12	5,45	364	384 (106%)

Brom-Addition. 0,460 g III mit CO₂ in IV übergeführt, wurden mit 10 ccm tiefgekühltem Methanol versetzt und bei -44° zunächst mit einer Mischung Methanol-Eisessig 1:1 schwach angesäuert, so daß noch keine CO₂-Abspaltung eintrat. Diese Lösung entfärbte 2,41 ccm einer Brom-Lösung nach Kaufmann¹²⁾, die 35,7 mg Br₂ im ccm enthielt; entsprechend einer Aufnahme von 1 Mol Br₂ je Mol IV.

N-Vinyl-methylurethan

4,3 g III in 30 ccm Äther gelöst, wurden, wie beschrieben, in IV übergeführt und bei -60° mit überschüssigem Diazomethan-Gas behandelt. Die gelbliche Lösung entwickelt, besonders beim langsamen Anwärmen auf Zimmertemp., lebhaft Stickstoff. Geringe polymere Anteile wurden abfiltriert und die farblose Ätherlösung i. V. eingedampft. Farblose, an der Luft beständige Nadeln. Ausbeute 0,5 g nach Umkristallisieren aus Äther. Beim Erhitzen tritt Erweichung und Gasentwicklung ein.

C ₄ H ₇ O ₂ N	Ber. C 47,26	H 7,00
	Gef. » 47,55	» 6,92

N-(β-Chlor-äthyl)-methylurethan

15 g Chlorkohlensäure-methylester in 100 ccm Äther wurden unter Rückfluß tropfenweise mit einer Lösung von 15 g III in 150 ccm Äther versetzt, und die trübe Mischung bis zur Klärung im Wasserbad erhitzt. Es wurde vom Polymerisat dekantiert und fraktioniert. Sdp. 105—106°. Ausbeute nach dreimaliger Destillation 14,6 g (67% d. Th.).

C ₄ H ₈ O ₂ NCl	Ber. C 34,88	H 5,81	N 10,18
	Gef. » 34,62	» 5,98	» 10,15

Molgew. Ber. 137,5, Gef. 137,5.

Molekularrefraktion MR_D Gef. 30,52, Ber. 30,56. n_D¹⁵: 1,4592; d₄¹⁵: 1,2321.

Die alkalische Verseifung durch 1-stünd. Kochen mit der 20-fachen Menge 30-proc. Kalilauge unter Rückfluß lieferte III. Erhalten durch Überdestillieren und Fällen mit Pikrinsäure. Pikrat Schmp. 142—143°. Destillat angesäuert und erneut destilliert ergab Methanol. Mit KMnO₄ + H₂SO₄ zu Formaldehyd oxydiert und als Dimedon-Verbindung gefällt. Schmp. 183°.

¹²⁾ Vgl. 2. Einheitsmethode der WIZÖF, Kadmer, Fettöle, Wachse, Harze, Wolfenbütteler Verlagsanstalt 1948, S. 32.

N-Vinyl-carbaminsäures Ammonium (V)

3 g IV werden mit 5 ccm etwa 7*n*-methanolischem Ammoniak übergossen. Nach erfolgter Lösung werden weitere 5 ccm NH₃-Lösung zugesetzt, wodurch Abscheidung von V eintritt. Zur Reinigung wird gründlich mit Äther gewaschen. Farblose Nadeln. Ausbeute 1,8 g (60% d. Th.). Verharzen beim Aufbewahren bei Zimmertemperatur und Polymerisation beim Erhitzen ab 75° unter Gasentwicklung. Jod-Zahl (nach Kaufmann $\frac{1}{2}$ Std.) 152,1 Ber. 153,6¹²).

Bromierung. 2 g V in 20 ccm absol. Methanol aufgeschlämmt und unter Rühren 1,1 ccm Br₂ in 20 ccm absol. Methanol eingetropt. Die blaßgelbe Lösung i. V. eingedampft hinterläßt 3,6 g reines NH₄Br (argentometr. bestimmt, 100,6%). Das Destillat liefert mit Hypojodit Jodoform.

Hydrierung. Ausführung wie bei IV. 1,40 g V verbrauchten 310 ccm H₂ (104% d. Th.).

Die Bestimmung nach van Slyke ergab in verd. Essigsäure 1 NH₂-Gruppe je Mol (gef. 104% Amino-Stickstoff).

Vinylamin-Lösung

1,759 g III wurden wie beschrieben in IV übergeführt und die Kristallmasse sofort mit 6 ccm Eiswasser übergossen. Unter CO₂-Entwicklung trat Erwärmung ein. Als die Temperatur 24° erreicht hatte, wurde nochmals mit 6 ccm Wasser verdünnt. $n_D^{20} = 1,3895$. Nach Auffüllung mit 0,5*n*-Essigsäure auf 20 ccm, lieferten je 2 ccm der Lösung in der Bestimmung nach van Slyke 29,2 mg N₂ (ber. 28,6 mg). Hydrierung der Lösung s. S. 159.

N-Vinyl-*N'*-phenyl-harnstoff (VII)

0,5 g III wurden in IV überführt und unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 1,2 g Phenylisocyanat in 5 ccm Äther versetzt. Die Harnstoff-Bildung tritt unter CO₂-Entwicklung in lebhafter Reaktion ein. Von geringen Mengen Polymerisat wird abfiltriert und der Äther eingedampft. Ausbeute 0,95 g farblose Nadeln, die aus Methanol mit Wasser umgefällt werden können.

C ₉ H ₁₀ ON ₂	Ber. C 66,66	H 6,17
	Gef. » 66,34	» 6,47

Molgew. Gef. 167, Ber. 162.

Bei der Bromierung entfärbten 0,150 g des Harnstoff-Gemisches in essigsaurer Lösung 75 mg Br₂, entsprechend einem Gehalt von 50% an Harnstoff VII.

Raman-Spektrum. Kamera f:12 cm, Platte ISS, t verschieden, mit Filter, Untergrund mittel, Lösung in Äther.

$\Delta\nu$: 291(1), 471(2), 560(4), 630(4), 980(6), 1096(2), 1320(8), 1544(2), 1600(6), 1641(4) und C—H-Frequenzen.

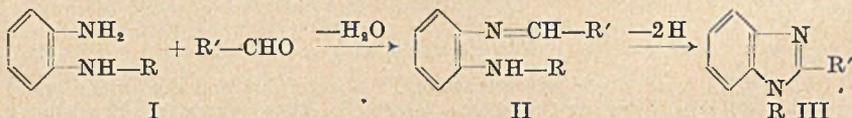
Zur Darstellung der Benzimidazole*)

Von Dietrich Jerchel, Hans Fischer und Manfred Kracht**)

(Aus dem Max Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg, und dem Organisch-Chemischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz)

(Eingegangen am 7. November 1951)

Neben der Darstellung von Derivaten der Benzimidazole aus aromatischen o-Diaminen mit organischen Carbonsäuren und ihren Abkömmlingen wie Anhydride, Chloride, Ester u. a. ist deren Gewinnung aus o-Diaminen und Aldehyden (I) von besonderem Interesse. Diese letztgenannte Reaktion führt über Schiffsche Basen als Zwischenprodukte (II). Ihre Dehydrierung ergibt Benzimidazole (III).



Als Dehydrierungsmittel wurden bisher Luftsauerstoff¹⁾, überschüssiger Aldehyd²⁾, die gebildete Schiffsche Base selbst³⁾, Quecksilber(II)-oxyd⁴⁾, Kupfer(II)-acetat⁵⁾ und in neuerer Zeit Bleitetracetat⁶⁾ verwendet. Das erstgenannte Verfahren lieferte schlechte Ausbeuten, die beiden nächstgenannten sind ihrer Natur gemäß ungünstig. Die Arbeit mit der Weidenhagenschen Kupfer(II)-acetat-Methode wird dadurch erschwert, daß die nach der Dehydrierung entstehende Kupferverbindung⁷⁾ durch H₂S zersetzt werden muß, um die freien Benzimidazole zu erhalten. Der dabei entstehende Kupfersulfid-Niederschlag neigt in manchen Fällen nach unserer Erfahrung dazu, das Reaktionsprodukt adsorptiv festzuhalten. Die Verwendung von Bleitetracetat bewährte sich sehr, jedoch ist dieses wertvolle Dehydrierungsmittel wohl für besondere Fälle vorzusehen⁸⁾.

*) Vorgetragen von D. Jerchel bei der Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Köln, am 27. September 1951.

***) Diplomarbeit M. Kracht, Mainz 1951.

¹⁾ O. Hinsberg, P. Koller, Ber. 29, 1497 (1896).

²⁾ O. Hinsberg, Ber. 20, 1585 (1887).

³⁾ G. B. Crippa, S. Maffei, Gazz. 71, 194 (1941).

⁴⁾ O. Fischer, Ber. 26, 203 (1893); P. Jakobson, M. Jannicke, F. Meyer, Ber. 29, 2682 (1896).

⁵⁾ R. Weidenhagen, Ber. 69, 2263 (1936); mit G. Train, IX. Mittlg. über Imidazole, Ber. 75, 1936 (1942); DRP. 676196 (C 40 I 629) der I. G. Farbenindustrie-A.-G.

⁶⁾ F. F. Stevens, J. D. Bower, Chem. Soc. 1949, 2971; 1950, 1722.

⁷⁾ Zum Beispiel Additionsprodukt von Cu₂Cl₂.

⁸⁾ Zusammenfassung "The Chemistry of the Benzimidazoles", J. B. Wright, Chem. Rev. 48, 397 (1951).

Demgegenüber haben wir ein besonders einfaches Verfahren zur Darstellung von Benzimidazolen angewandt. Wir bedienten uns des bei der Synthese von Heterocyclen schon vielfach gebrauchten Nitrobenzols als Dehydrierungs- und zugleich Lösungsmittel. Erhitzte man das Gemisch von 1 Mol o-Diamin mit 1 Mol Aldehyd, seinem Acetal oder seiner Bisulfitverbindung — man kann in gleicher Weise die isolierte Schiffsche Base verwenden — mit überschüssigem Nitro- oder Dinitrobenzol kurze Zeit beim Siedepunkt dieses Mittels, dann entstanden die gewünschten Benzimidazole. Sie fielen häufig schon beim Abkühlen kristallin an. Durch Versetzen mit ätherischer Chlorwasserstoffsäure ließen sich die

Tab. 1
Benzimidazole nach dem Nitrobenzolverfahren dargestellt

	Schmp.	% Ausbeute
2-Phenyl-benzimidazol ⁹⁾	284—86°	85
aus der Bisulfitverbindung des Benzaldehyds		72
bei Verwendung von o-Dinitrobenzol		70
2-Furyl-benzimidazol ¹⁰⁾	287°	73
2-Isopropyl-benzimidazol ¹¹⁾	225—26°	61
2-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-benzimidazol ¹²⁾	219—21°	57
2-Cyclohexyl-benzimidazol ¹³⁾	281—82°	70
2-Benzyl-benzimidazol ¹⁴⁾	185°	68
aus dem Dimethylacetal des Phenylacetaldehyds		63
2-(α -Pyridyl)-benzimidazol ¹⁵⁾	219°	85
2-Cyclohexyl-5,6-dimethyl-benzimidazol	221—23°	63
2-Furyl-5,6-dimethyl-benzimidazol	209—11°	57
1,2-Diphenyl-benzimidazol ¹⁴⁾	112—13°	89
2-Phenyl-5,6-dichlorbenzimidazol	215—16°	70
2-(2,4-Dichlorphenyl)-4,6-dichlorbenzimidazol	160—61°	80
2-(2-Oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6-dichlorbenzimidazol	221—23°	65
1-Methyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7)-dichlorbenzimidazol	187°	90
1-Methyl-2-(2-oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7)-dichlorbenzimidazol	276—78°	85
2-(2-Oxy-3,5-dichlorphenyl)-benzimidazol	299—300°	85
1-Benzyl-2-(2-oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7)-dichlorbenzimidazol	191—92°	73

⁹⁾ Schmelzpunkte: 280°, 285°, 287—288°, 291°, Beilstein XXIII, S. 230.

¹⁰⁾ R. Weidenhagen⁵⁾, S. 2271; Schmp. 285—286°.

¹¹⁾ R. Weidenhagen⁵⁾, S. 2267; Schmp. 228°.

¹²⁾ R. Weidenhagen⁵⁾, S. 2270; Schmp. 221—222°.

¹³⁾ M. Hartmann, L. Panizzon, *Helv.* **21**, 1692 (1938), Schmp. 280°. Darst. durch katalytische Hydrierung von 2-Phenyl-benzimidazol.

¹⁴⁾ G. H. Hughes, F. Lions, *J. Proc. Roy. Soc. New Wales* **71**, 209 (1938), zit. n. C **38** II 1596, Schmp. 187°.

¹⁵⁾ A. Lecco, V. Ivkovic, *Glasnik hemiskog drustva Kraljevine Jugoslavije* **1** (1930); zit. n. C **32** I 1100, Schmp. 216—217°.

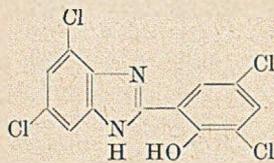
¹⁶⁾ J. Biehringer, A. Busch, *Ber.* **35**, 1964 (1902), Schmp. 112°.

Chlorhydrate abscheiden. Die Umsetzung verlief auch glatt, wenn N-monosubstituiertes o-Diamin eingesetzt wurde. Die Ausbeuten betragen in den von uns untersuchten Fällen zwischen 57 und 90% d. Th. Tab. 1 zeigt die auf diesem Weg dargestellten Benzimidazole¹⁷).

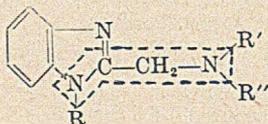
Einige der in 1- oder 2-Stellung substituierten Benzimidazole hemmten noch in geringen Konzentrationen das Wachstum verschiedener pathogener Hautpilze. So wurden z. B. für *Trichophyton granulolum* und *Mikrosporon gypseum* in dem von uns angewandten Plattentestverfahren¹⁸) sowohl für das 2-Phenyl- als auch für 2-Furyl- und 2-Thienyl-benzimidazol noch vollständige Unterdrückung des Wachstums bei einer Verdünnung von 1:250 000 im Nährmedium festgestellt¹⁹).

Die Einführung von Halogen in den Benzolkern des Benzimidazols und in den in 2-Stellung eingetretenen Phenylrest, der aber gleichzeitig noch eine Hydroxylgruppe tragen muß (IV), führt zu einer Verbindung, die das Wachstum von Staphylokokken (*Staph. aureus*) noch in einer Verdünnung von 1:805 000 vollständig hemmt. Diese Wachstumshemmung liegt in der gleichen Größenordnung wie diejenige von 2,2'-Dihydroxy-3,5,6,3',5',6'-hexachlordiphenylmethan (1:1650 000), einer Substanz, welche vielfach als hochwirksames Desinfektionsmittel Verwendung findet.

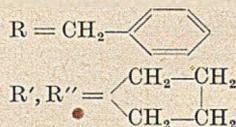
Bei Abwandlung der Konstitution der substituierten Benzimidazole unter Berücksichtigung bisher bei anderen Verbindungsklassen gewonnenen Erfahrungen²⁰) erhält man wirksame Antihistaminica (allgem. Formel V)¹⁹).



IV



V



VI

In den zur Wirkungsprüfung angestellten Testen am Histaminkrampf des Meerschweinchendarmes und im Asthmaversuch am Meerschweinchen bewährte sich 1-Benzyl-2-pyrrolidin-methyl-benzimidazol (VI) am besten.

¹⁷) H. Green und A. R. Day, Am. Soc. **64**, 1173 (1942), verwendeten eine Mischung von Nitrobenzol und Kaliumäthylat-Lösung zur Umwandlung von 3-Benzal-amino-4-acetylamino-toluol in 2-Phenyl-5-(bzw. 6)-methylbenzimidazol.

¹⁸) D. Jerchel und J. Kimmig, Ber. **83**, 277 (1950).

¹⁹) J. Kimmig und D. Jerchel, in Bearbeitung.

²⁰) P. P. Koelzer, Z. Naturforschg. **5b**, 1 (1950); B. Idson, Chem. Rev. **47**, 307 (1950).

Um die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung erkennen zu können, wurden neben den in Tab. 1 aufgeführten eine Reihe weiterer Benzimidazole nach anderen Darstellungsverfahren synthetisiert. In Tab. 2 sind die zu diesem Zweck nach der Kupfer-II-acetat-Methode gewonnenen Benzimidazole zusammengestellt.

Tab. 2

Benzimidazole nach dem Kupfer(II)-acetat-Verfahren dargestellt

	Schmp.	% Ausbeute
2-(α -Pyridyl)-benzimidazol	215—16°	50
2-(α -Thienyl)-benzimidazol	280°	70
2-(4-Isopropylphenyl)-benzimidazol	218—19°	37
2-(4-Aminophenyl)-benzimidazol ²¹⁾	230°	70
2-(2,4-Dichlorphenyl)-benzimidazol	227—28°	65
2-Phenyl-5,6-dimethyl-benzimidazol	253°	70

Tab. 3 enthält neben zwei Imidazolen, welche aus den entsprechenden o-Diaminen mit Säureanhydrid erhalten wurden, die Benzimidazole (mit ihren Vorprodukten), welche Antihistaminwirkung zeigten. Die angeführten 2-Chlormethyl-benzimidazole konnten in guten Ausbeuten aus o-Phenylendiaminen und Chloressigsäure durch 3-stündiges Erhitzen in 4 n-Salzsäure am Rückfluß erhalten werden. Mit verschiedenen sekundären Aminen traten sie glatt in Reaktion. In gleicher Weise wurde ein Naphtho-imidazol dargestellt.

Tab. 3

Benz- und Naphtho-imidazole mit organischen Säureanhydriden und Säuren dargestellt

	Schmp.
2-(p-Tolyl)-5,6-dimethylbenzimidazol	185—86°
2-(p-Tolyl)-[naphtho-1',2':4,5-imidazol]	166—67°
2-Dimethylaminomethyl-benzimidazol	136—37°
2-Methylbenzylaminomethyl-benzimidazol	113°
1-Benzyl-2-chlormethyl-benzimidazol	97°
1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-benzimidazol	90°
1-Benzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol	71°
1-Benzyl-2-piperidylmethyl-benzimidazol	88—89°
1-Benzyl-2-cyclohexamethyleniminomethyl-benzimidazol	ölig
1-(p-Brombenzyl)-2-chlormethyl-benzimidazol	111°
1-(p-Brombenzyl)-2-dimethylaminomethyl-benzimidazol	105°
1-(p-Chlorbenzyl)-2-diäthylaminomethyl-benzimidazol	120°
1-(p-Chlorbenzyl)-2-chlormethyl-benzimidazol	117°
1-(p-Chlorbenzyl)-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol	167°
1-Benzyl-2-chlormethyl-[naphtho-1',2':4,5-imidazol]	121—22°
1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-[naphtho-1',2':4,5-imidazol]	108°

²¹⁾ O. Kym, Ber. 33, 2847 (1900).

Beschreibung der Versuche

I. Darstellungen mit Nitrobenzol als Dehydrierungsmittel

2-Phenyl-benzimidazol. Eine Lösung von 5 g o-Phenylendiamin in etwa 10 ccm Alkohol wurde auf 0° abgekühlt und langsam mit 5 g Benzaldehyd versetzt. Es bildete sich die Monobenzalverbindung des Diamins. Ohne diese Verbindung zu isolieren, versetzte man jetzt mit 15 ccm Nitrobenzol und erhitzte bis zu dessen Sdp. Dabei verdampfte der Alkohol und das bei der Bildung der Benzalverbindung entstandene Wasser. 1 Minute wurde auf der Siedetemperatur gehalten. Nach dem Abkühlen kristallisierten 7,2 g (80% d. Th.) Phenylbenzimidazol aus. Weitere 0,45 g (5% d. Th.) der Substanz konnten erhalten werden, wenn HCl-Gas in die Reaktionslösung eingeleitet und das gebildete Chlorhydrat mittels Äther ausgefällt wurde. Die Imidazolbase konnte durch Na₂CO₃-Lösung freigesetzt und aus Alkohol umkristallisiert werden. Schmp. 284—286°).

Wenn man den Nitrobenzol-Ansatz über 4 Stunden auf 90° erhitzte, ließ sich kein Phenylbenzimidazol isolieren. Bei Verwendung von m-Dinitrobenzol an Stelle von Nitrobenzol und kurzem Erhitzen auf 150° wurde Phenylbenzimidazol in 70-proc. Ausbeute erhalten.

2-Phenyl-benzimidazol aus der Bisulfitverbindung des Benzaldehyds

2,1 g feingepulverter Natriumbisulfitverbindung des Benzaldehyds wurden mit 1,1 g o-Phenylendiamin in etwa 20 ccm Alkohol 3 Minuten lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurde heiß filtriert und mit 5 ccm Nitrobenzol versetzt. Nach einer halben Minute wurde abgekühlt; das kristallin anfallende Benzimidazol ließ sich abfiltrieren. Die Ausbeute betrug 1,4 g (72% d. Th.), Schmp. 284—285°.

2-Isopropyl-benzimidazol. Zu 5,5 g o-Phenylendiamin, suspendiert in 5 ccm Alkohol, wurden 3,5 g Isobutyraldehyd gegeben und wenige Minuten bei Zimmertemperatur gehalten. Nach dem Versetzen mit 3 ccm Nitrobenzol erwärmten wir kurz bis zum Siedepunkt dieses Lösungsmittels. Die Aufarbeitung ergab 4,2 g Isopropylbenzimidazol (61% d. Th. bezogen auf Isobutyraldehyd) vom Schmp. 225—226°¹¹⁾.

2-Furyl-benzimidazol. 1 g Furfurol und 1,1 g o-Phenylendiamin wurden im Reagensglas während 5 Min. bei Zimmertemperatur gehalten. Die Bildung der Schiffschen Base wird durch die Entstehung von Wasser sichtbar. Nun wurde mit 4 ccm Nitrobenzol versetzt und die Mischung einige Minuten auf 170—180° erhitzt. Nach dem Erkalten konnte das Chlorhydrat des Furylbenzimidazols durch Einleiten von HCl-Gas und Versetzen mit Äther gewonnen werden. Durch Lösen in wenig, etwa 50° warmem Wasser und Filtration wurde es von öligen Beimengungen getrennt. Die Base wurde mit Sodalösung freigemacht, in Äther aufgenommen, getrocknet und erneut als Chlorhydrat gefällt. So wurden 1,7 g Furylbenzimidazol-chlorhydrat (73% d. Th.) gewonnen, welches sich aus Alkohol/Äther unter Zusatz von Tierkohle rein weiß mit dem Schmp. 255—256° kristallisieren ließ. Schmp. des freien Imidazols 287°¹⁰⁾.

2-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-benzimidazol. 5 g Vanillin und 4 g o-Phenylendiamin wurden in 30 ccm Alkohol gelöst, 3 Min. auf 60° erwärmt und nach Zugabe von 30 ccm Nitrobenzol einige Min. beim Sdp. dieses Mittels gehalten. Nach dem Abkühlen und Versetzen mit dem dreifachen Volumen an Essigester und der folgenden Aufarbeitung über das Chlorhydrat resultierten 4,5 g Benzimidazol

(57% d. Th. bezogen auf eingesetztes Vanillin), das nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser/Alkohol den Schmp. 219—221^o12) zeigte.

2-Cyclohexyl-benzimidazol. 50 g Cyclohexylchlorid wurden in 100 ccm trock. Äther mit 12 g Mg-Spänen in Reaktion gebracht. Die so erhaltene Lösung wurde unter Kühlung tropfenweise mit 100 ccm Dimethylformamid versetzt. Danach erfolgte Zersetzung mit Eiswasser. Mit Wasserdampf ging der gebildete Hexahydrobenzaldehyd über; er wurde abgetrennt, über CaCl₂ getrocknet und bei 155—158^o/760 mm destilliert. Ausbeute 25,5 g = 60% d. Th.

Aus 3 g o-Phenylendiamin, die mit 3,2 g Hexahydrobenzaldehyd in 12 ccm Nitrobenzol $\frac{1}{2}$ Stunde auf 200^o erhitzt, sodann abgekühlt und mit ätherischer Salzsäure versetzt worden waren, entstanden 4,5 g Chlorhydrat des Benzimidazols. Die daraus durch Behandeln mit Sodalösung erhaltene Base ließ sich aus Alkohol/Wasser kristallin erhalten. Schmp. 281—282^o13). Ausbeute 70% d. Th. Der Schmp. des Chlorhydrates lag bei 268—270^o.

C₁₃H₁₄N₂ · HCl (236,6) Ber. N 11,84 Gef. N 11,64

2-Benzyl-benzimidazol. Die Reaktion von 3 g o-Phenylendiamin mit 4 g Phenylacetaldehyd in 15 ccm Nitrobenzol führte zu 4,6 g (68% d. Th., ber. auf o-Phenylendiamin) Benzyl-benzimidazol-chlorhydrat. Schmp. der Base 184 bis 185^o14).

4,3 g Chlorhydrat wurden erhalten (63% d. Th.), wenn man an Stelle von 4 g Phenylacetaldehyd 4,5 g seines Dimethylacetals anwendete. Schmp. 203—205^o.

2-(α -Pyridyl)-benzimidazol. 4 g 2-Pyridylaldehyd und 4 g o-Phenylendiamin in 15 ccm Nitrobenzol $\frac{1}{2}$ Stunde bis zum Siedepunkt erhitzt und während 5 Min. auf dieser Temperatur belassen, ergaben 2,5 g (85% d. Th.) Pyridylbenzimidazol, welches sich aus Alkohol/Wasser in Kristallschuppen vom Schmp. 219^o15) erhalten ließ. Schmp. des Chlorhydrates 237^o.

C₁₂H₉N₃ · HCl (231,5) Ber. C 62,10 H 4,35 N 18,15
Gef. » 62,00 » 5,24 » 18,54

2-Cyclohexyl-5,6-dimethyl-benzimidazol. 1 g 1,2-Diamino-4,5-dimethylbenzol wurde in 12 ccm Nitrobenzol mit 1,2 g Hexahydrobenzaldehyd einige Minuten zum Sieden erhitzt. So ergaben sich nach der üblichen Aufarbeitung 1,2 g (63% d. Th.) Chlorhydrat der gesuchten Benzimidazolbase, welches nach der Kristallisation aus wenig Alkohol/Äther den Schmp. 284^o zeigte.

C₁₅H₂₀N₂ · HCl (264,6) Ber. N 10,58 Gef. N 10,67

Die aus dem Chlorhydrat gewonnene Base hatte nach der Kristallisation aus Alkohol/Wasser den Schmp. 221—223^o.

C₁₅H₂₀N₂ (228,2) Ber. C 78,88 H 12,28
Gef. » 78,91 » 12,25

2-Furyl-5,6-dimethyl-benzimidazol. 1,5 g 1,2-Diamino-4,5-dimethylbenzol wurden mit 0,57 g Furfurol in 10 ccm Nitrobenzol 5 Min. zum Sdp. dieses Lösungsmittels erhitzt. Die Aufarbeitung führte zu 1,8 g des Benzimidazols vom Schmp. 209—211^o. Kristallisation aus Alkohol/Wasser. Ausbeute 57% d. Th.

C₁₃H₁₂N₂O (212,1) Ber. C 73,55 H 5,70 N 13,20
Gef. » 73,26 » 5,56 » 13,06

1,2-Diphenyl-benzimidazol. 6,4 g o-Amino-diphenylamin wurden bei Zimmer-temperatur mit 3,8 g Benzaldehyd und nach 3 Min. mit 5 ccm Nitrobenzol zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung konnten durch Einleiten von HCl-Gas 10 g (94% d. Th.) Diphenyl-benzimidazol-hydrochlorid abgeschieden

werden. Nach dem Versetzen mit 2n-Sodalösung konnten wir 8,9 g (89% d. Th.) Diphenylbenzimidazol vom Schmp. 112—113^o 1^o) gewinnen.

2-Phenyl-5,6-dichlorbenzimidazol. 0,25 g 1,2-Diamino-4,5-dichlorbenzol²⁾ wurden in 0,5 cem Alkohol suspendiert und mit 0,15 g Benzaldehyd versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf 50^o und darauffolgender Zugabe von 1 cem Nitrobenzol erfolgte zwei Min. langes Erhitzen auf 200^o. Nach dem Abkühlen und Versetzen mit ätherischer Salzsäure fiel das Hydrochlorid des Phenyl-dichlorbenzimidazols in glänzenden Kristallnadeln aus. Es ließen sich daraus 260 mg der analysenreinen, aus Alkohol/Wasser kristallisierten Base gewinnen. Schmp. 215—216^o. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{13}H_8N_2Cl_2$ (263,1)	Ber. C 59,34	H 3,07
	Gef. » 59,20	» 2,94

2-(2,4-Dichlorphenyl)-4,6-dichlorbenzimidazol. 5 g 1,2-Diamino-3,5-dichlorbenzol wurden mit 5 g 2,4-Dichlorbenzaldehyd in 10 cem Nitrobenzol kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen fiel die Benzimidazolbase aus und ließ sich aus Alkohol in Kristallen vom Schmp. 160—161^o gewinnen. Ausbeute 7,4 g = 80% d. Th.

$C_{13}H_6N_2Cl_4$ (332,0)	Ber. N 8,44	Gef. N 8,28
----------------------------	-------------	-------------

2-(2-Oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6-dichlorbenzimidazol (IV). Aus 3,6 g 1,2-Diamino-3,5-dichlorbenzol und 4 g 3,5-Dichlorsalizylaldehyd bildete sich beim Erwärmen in 10 cem Alkohol das Monoanil. Nach Zugabe von 25 cem Nitrobenzol trat die Ringbildung ein. Es ließen sich 4,5 g des Benzimidazols vom Schmp. 232^o nach der Kristallisation aus Alkohol gewinnen. Ausbeute 65% d. Th.

$C_{13}H_6N_2OCl_4$ (348,0)	Ber. C 44,86	H 1,74	N 8,05
	Gef. » 44,37	» 1,81	» 8,17

1-Methyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7)-dichlorbenzimidazol. 3,6 g 1-Methylamino-2-amino-3,5 (bzw. 4,6)-dichlorbenzol wurden in der voranstehend beschriebenen Weise zunächst in 1 cem Alkohol mit 3,8 g 2,4-Dichlorbenzaldehyd in die Schiffsche Base übergeführt und diese ohne sie zu isolieren mit 15 cem Nitrobenzol 1 Min. am Sdp. gehalten. Als Chlorhydrat wurde das gesuchte Benzimidazol aus dem Ansatz isoliert. Aus ihm ließen sich 6,3 g (90% d. Th.) der Base mit dem Schmp. 187^o (aus Alkohol kristallisiert) erhalten.

$C_{14}H_8N_2Cl_4$ (346,05)	Ber. C 48,59	H 2,33	N 8,10
	Gef. » 49,01	» 2,38	» 7,93

1-Methyl-2-(2-oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7)-dichlorbenzimidazol. 3,6 g 1-Methylamino-2-amino-3,5 (bzw. 4,6)-dichlorbenzol mit 3,8 g 3,5-Dichlorsalizylaldehyd zunächst mit etwas Alkohol auf 50—60^o, weiter mit 15 cem Nitrobenzol auf dessen Siedepunkt erhitzt, ergaben 6 g (85% d. Th.) der gesuchten Base vom Schmp. 276—278^o nach der Kristallisation aus Alkohol/Pyridin.

$C_{14}H_8OCl_4$ (362,0)	Ber. N 7,74	Gef. N 8,09
--------------------------	-------------	-------------

2-(2-Oxy-3,5-dichlorphenyl)-benzimidazol. 5 g o-Phenylendiamin in 15 cem Alkohol wurden mit 10 g 3,5-Dichlorsalizylaldehyd kurz zum Sieden erhitzt. Nach 5 Min. gab man 25 cem Nitrobenzol hinzu und erhitze während 2 Min. auf 200^o. Beim Abkühlen fielen 10,5 g des Benzimidazols in weißen Blättchen

²⁾ F. Weygand, A. Wacker, F. Wirth, Z. Naturforschg. 6b, 25 (1951).

vom Schmp. 299—300° aus. Weitere 1,4 g ließen sich über das Chlorhydrat durch Einleiten von HCl-Gas in die Mutterlauge gewinnen. Ausbeute 85% d. Th.

$C_{13}H_8N_2OCl_2$ (279,1)	Ber. C 55,94	H 2,89	N 10,04
	Gef. » 55,74	» 3,08	» 9,72

$C_{12}H_8N_2OCl_2 \cdot HCl$ (315,6)	Ber. N 8,88	Gef. N 9,12
---------------------------------------	-------------	-------------

1-Benzyl-2-(2-oxy-3,5-dichlorphenyl)-4,6 (bzw. 5,7)-dichlorbenzimidazol. 4,6 g 1,2-Dinitro-3,5-dichlorbenzol wurden mit 2,4 g Benzylamin versetzt. Die Reaktion trat sofort unter Erwärmung ein. Die entstandene rötliche Kristallmasse wurde aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 5,7 g 1-Benzyl-2-nitro-4,6-dichlorbenzol bzw. 1-Nitro-2-benzylamino-4,6-dichlorbenzol = 95% d. Th. Schmp. 107—108°.

$C_{13}H_{10}N_2O_2Cl_2$ (297,1)	Ber. C 52,54	H 3,39	N 9,44
	Gef. » 52,65	» 3,71	» 9,81

6 g der Nitroverbindung in 25 ccm Alkohol gelöst und mit überschüssigem (15% mehr) $SnCl_2 \cdot 2 H_2O$ in 30 ccm konz. HCl reduziert ergaben 3,4 g Aminokörper vom Schmp. 102—103°. Kristallisation aus Alkohol. Nadeln. Ausbeute 65% d. Th.

100 mg Aminokörper wurden in 3 ccm Alkohol mit 100 mg 3,5-Dichlor-salzylaldehyd und später unter Zusatz von 3 ccm Nitrobenzol auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und die ausgefallenen Kristalle aus Alkohol/Pyridin umkristallisiert. Drusen vom Schmp. 191—192°. Ausbeute 120 mg = 73% d. Th.

$C_{20}H_{12}N_2OCl_4$ (438,15)	Ber. C 54,82	H 2,76
	Gef. » 54,96	» 3,12

II. Kupfer-II-acetat-Verfahren

2-(α -Pyridyl)-benzimidazol. 2,5 g o-Phenylendiamin wurden mit 10 g Kupfer-(II)-acetat in 40 ccm Methanol auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 2,5 g α -Pyridinaldehyd und $\frac{1}{2}$ -stündigem Kochen war die Blaufärbung verschwunden. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und das Kupfer in salzsaurer Lösung als Sulfid abgetrennt. Durch Zugabe von Sodälösung fiel die Benzimidazolbase als weißer Niederschlag an, der sich aus Alkohol/Wasser kristallin mit dem Schmp. 215—216°¹²⁾ erhalten ließ. Ausbeute 2,3 g = 50% d. Th., ber. auf einges. Pyridinaldehyd.

2-(α -Thienyl)-benzimidazol. Aus 10 g Kupfer-(II)-acetat in 40 ccm Methanol und 3 g o-Phenylendiamin, unter den zuvor beschriebenen Bedingungen mit 3 g α -Thiophenlaldehyd in Reaktion gebracht und aufgearbeitet, entstanden 3,8 g aus Alkohol umkristallisiertes Thienylbenzimidazol (Ausbeute 70% d. Th., ber. auf α -Thiophenlaldehyd). Zur Analyse wurde das Hydrochlorid mit dem Schmp. 325° gebracht.

$C_{11}H_8N_2S \cdot HCl$ (236,7)	Ber. C 55,81	H 3,83	N 11,84
	Gef. » 55,91	» 3,84	» 11,55

2-(4-Isopropylphenyl)-benzimidazol. Unter den Bedingungen der Kupferacetat-Methode wurde aus 5 g o-Phenylendiamin in 300 ccm Methanol/Wasser (1:1) 20 g Kupferacetat und 5 g p-Isopropylbenzaldehyd 3 g (37% d. Th., bezogen auf eingesetzten Aldehyd) aus Alkohol/Wasser kristallisiertes Benzimidazol mit dem Schmp. 218—219° erhalten.

$C_{16}H_{16}N_2$ (236,3)	Ber. C 81,32	H 6,48	N 11,86
	Gef. » 80,99	» 6,13	» 11,71

2-(4-Aminophenyl)-benzimidazol. Die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel von nach der Kupfer(II)-acetat-Methode gewonnenen 2-(4-Nitrophenyl)-benzimidazol (70% d. Ausbeute) ergab in fast quantitativer Ausbeute das als Chlorhydrat isolierte Aminophenyl-benzimidazol.

$C_{13}H_{11}N_3 \cdot 2 HCl$ (284,2)	Ber. C 54,94	H 5,33
	Gef. » 55,21	» 4,87

Der Schmp. der Base lag bei 229—230°²³⁾.

2-(2,4-Dichlorphenyl)-benzimidazol. 5,5 g o-Phenylendiamin in 300 ccm Methanol mit 7,5 g 2,4-Dichlorbenzaldehyd in 50 ccm Methanol mit 20 g Kupfer(II)-acetat 10 Min. zum Sdp. des Methanols erhitzt, ergaben nach der Entfernung des Kupfers als Sulfid 7,6 g aus Alkohol kristallisiertes Dichlorphenylbenzimidazol mit dem Schmp. 227—228°. Ausbeute 65% d. Th. ber. auf Dichlorbenzaldehyd.

$C_{13}H_8N_2Cl_2$ (268,1)	Ber. C 59,34	H 3,07	N 10,65
	Gef. » 58,94	» 3,19	» 10,69

2-Phenyl-5,6-dimethyl-benzimidazol. 6 g 1,2-Diamino-4,5-dimethylbenzol in 300 ccm Methanol wurden nach Zusatz von 20 g Kupferacetat mit 6 g Benzaldehyd auf dem siedenden Wasserbad in Reaktion gebracht und nach dem Verschwinden der Blaufärbung wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt ließ sich aus Alkohol umkristallisieren. So konnten 7,15 g (70% d. Th.) Benzimidazol mit dem Schmp. 253° erhalten werden.

$C_{15}H_{14}N_2$ (221,1)	Ber. C 81,36	H 6,35	
	Gef. » 81,49	» 6,65	
$C_{15}H_{14}N_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (267,7)	Ber. C 67,28	H 6,02	N 10,46
	Gef. » 67,57	» 5,87	» 10,66

III. Darstellungsverfahren mit organischen Säuren und deren Abkömmlingen

2-(p-Tolyl)-5,6-dimethylbenzimidazol. 0,5 g 1,2-Diamino-4,5-dimethylbenzol wurden mit 0,7 g Toluylsäureanhydrid 5 Min. auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen ließ sich das rohe Benzimidazol aus dem Reaktionsgemisch nach kurzem Erhitzen mit Sodalösung mittels Essigester extrahieren. Durch Einleiten von HCl-Gas wurde es in sein Chlorhydrat übergeführt und so 0,2 g (20% d. Th., bezogen auf Diamino-dimethylbenzol) mit dem Schmp. 304—306° kristallisiert erhalten.

$C_{15}H_{14}N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (276,7)	Ber. N 10,12	Gef. N 9,90
--	--------------	-------------

Die aus dem analysenreinen Hydrochlorid mit 2n-NH₄OH dargestellte und aus Alkohol in Kristallnadeln erhaltene Base zeigte den Schmp. 185—186°.

2-(p-Tolyl)-(naphtho-1',2':4,5-imidazol). 15,8 g 1,2-Diaminonaphthalin und 25,4 g Toluylsäureanhydrid, 10 Min. auf 210° erhitzt, ergaben nach dem Abkühlen und Aufkochen mit 2n-Sodalösung 7 g festes Reaktionsprodukt, aus dem durch Alkoholextraktion mit Wasser 5,2 g Imidazol (20% d. Th.) in weißen Kristallen vom Schmp. 166—167° gewonnen werden konnten. Zur Analyse wurde das mit ätherischer HCl dargestellte und aus Alkohol/Äther umkristallisierte Hydrochlorid gebracht.

$C_{18}H_{14}N_2 \cdot HCl$ (294,8)	Ber. C 73,35	H 5,13
	Gef. » 73,62	» 5,83

²³⁾ O. Kym gewann diese Verbindung durch Reduktion von 1-(p-Nitrobenzoyl-amino)-2-aminobenzol mit dem Schmp. 235—236°.²¹⁾

2-Methyl-benzylaminomethyl-benzimidazol. 3,3 g Chlormethylbenzimidazol²¹⁾ wurden mit 2,4 g Methylbenzylamin auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten und der Kristallisation aus Alkohol/Wasser erhielt man die gewünschte Base. Ausbeute 3,5 g = 70% d. Th., Schmp. 113°. Zur Analyse wurde mittels ätherischer HCl das Dichlorhydrat dargestellt.

$C_{16}H_{17}N_3 \cdot 2 HCl$ (324,2)	Ber. C 59,26	H 5,91
	Gef. » 59,42	» 5,84

1-Benzyl-2-chlormethyl-benzimidazol. $\frac{1}{10}$ Mol N-Benzyl-o-phenylendiamin-dihydrochlorid wurden mit $\frac{2}{10}$ Mol. Chloressigsäure 4 Stunden lang in 50 cem 5n-HCl zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde neutralisiert, die Base ausgeäthert, die Ätherlösung getrocknet und aus ihr mit Salzsäuregas das Hydrochlorid ausgefällt. Durch Neutralisation mit 2n-Sodalösung konnte die freie Base kristallisiert gewonnen und aus Alkohol/Wasser in Würfeln vom Schmp. 97° erhalten werden. Ausbeute 75% d. Th.

$C_{15}H_{13}N_2Cl$ (256,7)	Ber. C 70,17	H 5,10	N 10,91
	Gef. » 70,81	» 5,26	» 10,81

1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-benzimidazol. 2,6 g Benzylchlormethylbenzimidazol versetzte man mit 5 cem 35-proc. alkoholischer Dimethylaminlösung und erhitzte kurz zum Sieden. Sodann wurde mit Wasser versetzt. Das sich abscheidende Öl wurde zur Abtrennung noch anhaftenden Dimethylamins in Alkohol gelöst und erneut mit Wasser gefällt. Nach dem Einleiten von HCl-Gas kristallisierte das Dichlorhydrat. Ausbeute 2 g = 60% d. Th., Schmp. 90°.

$C_{16}H_{19}N_3 \cdot 2HCl$ (326,3)	Ber. C 58,90	H 6,49
	Gef. » 59,08	» 6,61

1-Benzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol(VI). Zu 2,6 g Benzylchlormethylbenzimidazol wurden 1,4 g Pyrrolidin gegeben und der Ansatz einige Minuten auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Alkohol aufgenommen, filtriert und mit Wasser ölig ausgefällt. Das Öl kristallisierte nach kurzer Zeit. Nach der Kristallisation aus Alkohol/Wasser wurden 2 g (70% d. Th.) an Pyrrolidyl-Verbindung in Nadeln vom Schmp. 71° erhalten.

$C_{19}H_{21}N_3$ (291,4)	Ber. C 78,32	H 7,27
	Gef. » 78,26	» 7,58

Das Chlorhydrat zeigte den Schmp. 199—201°.

$C_{19}H_{21}N_3 \cdot 2 HCl$ (364,3)	Ber. C 62,64	H 6,36
	Gef. » 62,40	» 6,59

1-Benzyl-2-piperidylmethyl-benzimidazol. Zu 2,6 g 1-Benzyl-2-chlormethylbenzimidazol wurden 1,8 g Piperidin gegeben und einige Min. auf 100° erhitzt. Dann nahm man in Alkohol auf und fällte die Piperidylverbindung mit Wasser aus. Nachkristallisation aus Alkohol/Wasser. Ausbeute 2,1 g = 70% d. Th., Schmp. 88—89°.

$C_{20}H_{23}N_3$ (305,4)	Ber. C 78,65	H 7,59	N 13,76
	Gef. » 78,43	» 7,75	» 13,65

1-Benzyl-2-cyclohexamethyleniminomethyl-benzimidazol. Aus 1 g 1-Benzyl-2-chlormethylbenzimidazol, welches zusammen mit 2 g Cyclohexamethylenimin einige Min. bei 50° gehalten wurde, entstand die obige Verbindung als Öl. In

²¹⁾ G. K. Hughes, F. Lions, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 71, 209—222 (1938); zit. n. C 38 II 1596.

Äther konnte sie als Dichlorhydrat erhalten werden vom Schmp. 177—178°. Ausbeute 1,12 g = 75% d. Th.

$C_{21}H_{25}N_3 \cdot 2 HCl$ (294,4) Ber. N 10,66 Gef. N 10,83

1-p-Brombenzyl-2-chlormethyl-benzimidazol. 18 g o-Nitranilin wurden mit 25 g p-Brombenzylbromid²⁵⁾ 5 Min. auf 125° erhitzt, mit 2n-NaOH versetzt und zur Vertreibung von nichtumgesetztem Nitroanilin im Wasserdampfstrom destilliert. Nach dem Abkühlen kristallisierte N-(p-Brombenzyl)-o-nitroanilin und ließ sich aus Alkohol in Kristallblättchen vom Schmp. 113—114° erhalten. Ausbeute 21 g = 68% d. Th. bezogen auf eingesetztes Bromid.

$C_{13}H_{11}N_2BrO_2$ (307,1) Ber. C 50,83 H 3,58
Gef. » 50,90 » 3,62

Löste man 3 g Nitrokörper in 20 cem Alkohol und gab diese Lösung langsam zu der Lösung von 6 g Zinnchlorür in konz. HCl bei 60°, so trat alsbald Entfärbung ein. Nach dem Versetzen mit überschüssiger NaOH wurde das entstandene Diamin ausgeäthert. Mit HCl-Gas konnten 2,1 g N-(p-Brombenzyl)-o-phenylendiamin als Hydrochlorid vom Schmp. 172—173° (nach Kristallisation aus Alkohol/Äther) erhalten werden. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{13}H_{13}N_2Br \cdot HCl$ (313,6) Ber. C 49,78 H 4,50 N 8,93
Gef. » 49,60 » 4,54 » 8,93

Schmp. der Base 76—78°.

3,2 g des Diamins wurden in 10 cem 5n-HCl gelöst und dazu $\frac{2}{100}$ Mol. Chlor-essigsäure gegeben. Nach 5-stünd. Kochen und Versetzen mit überschüssiger Sodalösung setzte sich der Chlorkörper als Öl ab. Nach der Kristallisation aus Methanol/Wasser zeigte er einen Schmp. von 111°. Ausbeute 2,2 g = 55% d. Th.

$C_{15}H_{12}N_2BrCl$ (335,6) Ber. N 8,35 Gef. N 8,39

1-(p-Brombenzyl)-2-dimethylaminomethyl-benzimidazol. 2,2 g Brombenzylchlormethylbenzimidazol wurden in 5 cem 33-proc. alkoholischer Dimethylaminlösung kurze Zeit auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Dimethylverbindung zunächst als Öl erhalten, welches nach Anreiben mit Wasser kristallisierte. Schmp. 105°. Ausbeute 1,2 g = 50% d. Th.

$C_{17}H_{18}N_3Br$ (344,3) Ber. C 59,31 H 5,27
Gef. » 59,52 » 5,46

Aus der ätherischen Lösung ließ sich nach Einleiten von HCl ein Dichlorhydrat erhalten. Schmp. 224—226°.

$C_{17}H_{18}N_3Br \cdot 2 HCl \cdot H_2O$ (435,2) Ber. C 46,92 H 5,10
Gef. » 46,90 » 5,22

1-(p-Chlorbenzyl)-2-chlormethyl-benzimidazol. 4 g p-Chlorbenzylbromid und 8 g o-Nitroanilin wurden in 50 cem Chloroform 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde sodann zur Entfernung von Ausgangsmaterial einer Wasserdampfdestillation unterworfen. So ließen sich 3,5 g (64% d. Th.) N-p-Chlorbenzyl-o-nitroanilin vom Schmp. 105,5° nach Kristallisation aus heißem Alkohol erhalten.

Aus 3,5 g N-Chlorbenzyl-nitroanilin, gelöst in 60 cem Alkohol und mit Raney-Nickel katalytisch hydriert, entstanden 2,8 g 1-p-Chlorbenzylamino-2-aminobenzol vom Schmp. 84° nach der Kristallisation aus Wasser/Alkohol.

$C_{13}H_{13}N_2Cl$ (332) Ber. N 12,07 Gef. N 12,18

²⁵⁾ Dargestellt nach K. Ziegler und P. Tiemann, Ber. 55, 3414 (1922) aus p-Brombenzylalkohol durch Umsetzung mit PBr₅. Schmp. 63—64°.

1,6 g 1-p-Chlorbenzylamino-2-amino-benzol wurden mit 0,8 g Chloressigsäure in 20 cem 4n-HCl 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das ausfallende, zunächst schmierige Reaktionsprodukt mußte mehrmals aus Alkohol/Wasser umkristallisiert werden. Das aus dem Chlorhydrat gewonnene 1-p-Chlorbenzyl-2-chlor-methylbenzimidazol zeigte den Schmp. 117° (Zers.).

$C_{15}H_{12}N_2Cl_2$ (291,0)	Ber. C 61,86	H 4,16	N 9,62
	Gef. » 62,09	» 4,42	» 9,52

1-(p-Chlorbenzyl)-2-diäthylaminomethyl-benzimidazol. Die Umsetzung von 0,8 g dieses Chlormethylkörpers mit 1 g Diäthylamin in alkoholischer Lösung bei 50° unter Rühren führte zu 0,7 g des Reaktionsproduktes mit dem Schmp. 120°. Sein Chlorhydrat zeigte den Schmp. 158—160°.

$C_{15}H_{22}N_2Cl$ (327,8)	Ber. C 69,61	H 6,76	N 12,82
	Gef. » 69,50	» 7,00	» 12,59

1-(p-Chlorbenzyl)-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol. 7,5 g 2-Pyrrolidylmethylbenzimidazol wurden in Alkohol gelöst und in der Kälte und unter Lichtausschluß mit der wäßrigen Lösung von 6 g Silbernitrat versetzt. Das Silbersalz fällt als weiße Substanz an (6,2 g), welche zur Weiterverwendung über P_2O_5 getrocknet wurde.

6 g des Silbersalzes wurden mit 10 g p-Chlor-benzylbromid 20 Min. erhitzt bis sich der entstehende Niederschlag von AgBr nicht mehr vermehrte). In viel Äther aufgenommen und mit 2n-HCl daraus ausgeschüttelt konnten nach der Neutralisation 1,8 g Chlorbenzyl-pyrrolidylmethyl-benzimidazol gewonnen werden. Umkristallisation aus Alkohol/Wasser, Schmp. 167°.

$C_{19}H_{20}N_3Cl$ (325,6)	Ber. N 12,90	H 6,19	
	Gef. » 13,06	» 6,05	

1-Benzyl-2-chlormethyl-(naphtho-1',2':4,5-imidazol). 9,9 g ($\frac{1}{20}$ Mol.) N-Benzyl- α,β -naphthylendiamin wurden mit 9,45 g ($\frac{1}{10}$ Mol.) Chloressigsäure in 70 cem konz. HCl 3 Stunden am Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen mit Soda-lösung neutralisiert. So erhielten wir 5 g (60% d. Th.) an Chlormethylverbindung, die nach der Kristallisation aus Alkohol/Wasser den Schmp. 121—122° zeigte.

$C_{19}H_{15}N_2Cl$ (306,7)	Ber. C 74,39	H 4,93	N 9,13
	Gef. » 74,57	» 5,28	» 8,98

1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-(naphtho-1',2':4,5-imidazol). Aus 1 g Chlormethylverbindung und 5 cem 33-proc. alkoholischer Dimethylaminlösung entstanden nach kurzer Erwärmung auf 50° und dem Versetzen mit kaltem Wasser 0,75 g (70% d. Th.) der Imidazolbase. Aus Alkohol/Wasser ließ sie sich in Nadeln vom Schmp. 108° gewinnen.

$C_{21}H_{21}N_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (324,4)	Ber. C 77,75	H 6,84	N 12,95
	Gef. » 77,93	» 7,34	» 12,63

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester VII

Nitroso-caprolactam und seine Reaktionen

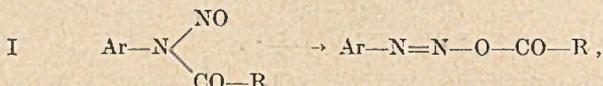
Von Rolf Huisgen und Josef Reinertshofer

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 17. November 1951)

A) Nitroso-acyl-alkyl-amine
und aliphatische Diazoester

Den Nitroso-acyl-*aryl*-aminen stehen zur Entfaltung der Diazo-Reaktionsweise zwei Wege offen, einmal die schon bei Raumtemperatur erfolgende Spontanisomerisierung¹⁾ zu Aryldiazoestern nach

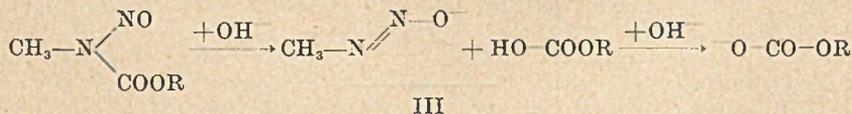


zum andern die sehr schnelle Ablösung des Acylrestes mit Basen²⁾, bei der das Aryl-diazotat-ion resp. Aryl-diazo-hydroxyd entsteht gemäß



Die Fähigkeit der Nitroso-acyl-Derivate primärer *aliphatischer* Amine zur spontanen Acylwanderung ist offensichtlich viel geringer. Die Nitroso-acyl-*alkyl*-amine sind relativ stabile Verbindungen; die niedersten Glieder sind unter Normaldruck unzersetzt flüchtig, viele der höheren sind i. V. destillierbar.

Dagegen stehen die Nitroso-acyl-alkyl-amine den aromatischen Vertretern in der *Aktivität als Acylierungsmittel* nicht nach. Auf diese Ablösbarkeit des Acylrestes mit Basen gründet sich die präparativ wichtigste Reaktion der Nitroso-acyl-alkyl-amine, der von H. v. Pechmann³⁾ entdeckte Übergang in die Diazo-alkane. Bei der Behandlung etwa des Nitroso-methyl-urethans mit Kalilauge wird zuerst der Acylrest abgelöst (III); das primär gebildete

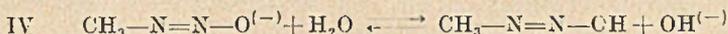


¹⁾ R. Huisgen und G. Horeld, A. 562, 137 (1949); R. Huisgen und L. Krause, A. 574, 157 (1951).

²⁾ R. Huisgen, A. 573, 163 (1951).

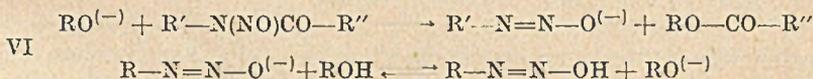
³⁾ B. 28, 855 (1895).

Methyl-diazotat konnte von A. Hantzsch⁴⁾ bei Verwendung hochkonz. Kalilauge gefaßt werden; normalerweise unterliegt es der Hydrolyse nach IV. Das bei der elektrolytischen Dissoziation des Methyl-diazo-hydroxyds entstehende Methyl-diazonium-kation spaltet in saurer oder neutraler Lösung sofort Stickstoff ab, wie das



Verhalten der Alkylamine gegenüber salpetriger Säure zeigt. Im stark alkalischen Medium wird dagegen dem Kation vom Hydroxylion ein Proton entzogen, wobei Diazomethan entsteht (V)⁵⁾.

Wie stark die acylierende Aktivität der Nitroso-acyl-amine ist, zeigt sehr eindrucksvoll das Verhalten gegenüber einer alkoholischen Suspension von Pottasche. Die winzigen Mengen an Alkoholationen, die durch Wechselwirkung mit dem Alkalicarbonat entstehen, greifen sofort das Nitroso-acyl-amin an und übernehmen dessen Acylrest. Bei dieser Reaktion mit Pottasche in Alkohol, der die aliphatischen wie die aromatischen Vertreter²⁾ der Nitroso-acyl-amine unterliegen, handelt es sich um einen katalytischen Typ der Acylablösung, wie das Formelschema VI zeigt. An die Acylablösung



schließt sich meist der Zerfall des Diazohydroxyds unter Stickstoffentwicklung an. Dieses schwach basische Medium genügt übrigens, um dem Methyl-diazo-hydroxyd den Weg zum Diazomethan zu öffnen. H. Meerwein⁶⁾ baute auf dieser Reaktion des Nitroso-methyl-urethans mit Kaliumcarbonat in Alkohol eine Darstellungsweise für „nascierendes Diazomethan“ auf, die erhebliche präparative Bedeutung erlangt hat⁷⁾.

Ein bemerkenswerter *Unterschied* zwischen den Nitroso-acylverbindungen der aliphatischen und aromatischen Reihe liegt also nur in der Neigung zur spontanen Umlagerung in Diazoester, die nur bei den Derivaten der Arylamine groß ist. Den einzigen Hinweis der Literatur auf eine Acylwanderung bei Nitroso-acyl-alkylaminen scheint eine Beobachtung H. v. Pechmanns⁸⁾ zu bieten,

⁴⁾ A. Hantzsch und M. Lehmann, B. **35**, 897 (1902).

⁵⁾ Die beiden Reaktionsschritte in V könnten sehr wohl auch gleichzeitig erfolgen.

⁶⁾ DRP. 579 309 (Schering-Kahlbaum); C. **1933**, II, 1758.

⁷⁾ Ringerweiterung von Ketonen: Adamson und J. Kenner, Soc. **1939**, 181; Bildung von Diazo-ketonen: B. Eistert, Ang. Ch. **61**, 185 (1949).

⁸⁾ B. **31**, 2640 (1898).

die Bildung von Benzyl-benzoat aus Nitroso-benzoyl-benzyl-amin in sied. Alkohol. Von der präparativen Sicherung und der Geschwindigkeitsmessung der Umlagerung von Nitroso-acyl-alkyl-aminen zu aliphatischen Diazoestern, die in unserem Arbeitskreis durchgeführt wurden, sei in einer folgenden Mitteilung die Rede. Die Umlagerung erfordert hohe Temperaturen, meist 100° und darüber. Von dieser Reaktionsträgheit und Stabilität der Nitroso-acyl-alkyl-amine fanden wir eine *Ausnahme* in den Nitrosoverbindungen cyclischer Säureamide, den *aliphatischen Nitroslactamen*. Die Übertragung des Formelschemas I läßt als Umlagerungsprodukt cyclische aliphatische Diazoester, eine bislang unbekannte Verbindungsklasse, erwarten.

Das als Ausgangsmaterial für Perlon L großtechnisch hergestellte ϵ -Caprolactam war in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Bearbeitung. Über die Einwirkung salpetriger Säure konnten wir keine Angaben finden. Leitet man nitrose Gase in eine eiskalte Lösung von Caprolactam in Eisessig, dann wird glatt das Proton am Stickstoff gegen die Nitrosogruppe ausgetauscht. Beim Versetzen mit Wasser scheidet sich das Nitroso-caprolactam (VII) als gelbes Öl aus. Nach einigen Reinigungsoperationen, zum Schluß eine Tieftemperatur-Kristallisation aus Petroläther, fällt die neue Verbindung in blaßgelben Kristallen an, die bei $12,8-14^{\circ}$ schmelzen und positive Liebermann-Reaktion geben.

Auf die große *Bereitschaft zur innermolekularen Acylwanderung* wurden wir aufmerksam anläßlich eines Darstellungsversuches der Nitrosoverbindung bei unzureichender Kühlung. Es kam zu einer stürmischen Stickstoffentwicklung, die sich auf Grund des exothermen Charakters der Reaktion zu explosionsartiger Heftigkeit steigerte. Die Untersuchung der Produkte der kontrollierten Reaktion ließ keinen Zweifel daran, daß es sich um einen Zerfall des spontan entstandenen cyclischen Diazoesters VIII handelte.

Um näheren Einblick in das Wesen der Reaktion zu erhalten, vor allem aber, um eine gefahrlose Handhabung des Nitroso-lactams zu ermöglichen, wurde zunächst

B) Die Zerfallskinetik des Nitroso-caprolactams

untersucht.

Die verd. Lösung in Benzol oder anderen neutralen Lösungsmitteln wurde in den Thermostaten eingebracht, die Freisetzung des Stickstoffs volumetrisch verfolgt; zur Lösung der Gas-Retention bedarf es energischer Rührung. Die Stickstoffentwicklung folgt streng dem Gesetz der ersten Reaktionsordnung, wie die Ergebnisse der Messung in Benzol bei verschiedenen Temperaturen zeigen (Fig. 1). Tab. 1 enthält die Halbwertszeiten des Zerfalls in verschiedenen Solventien.

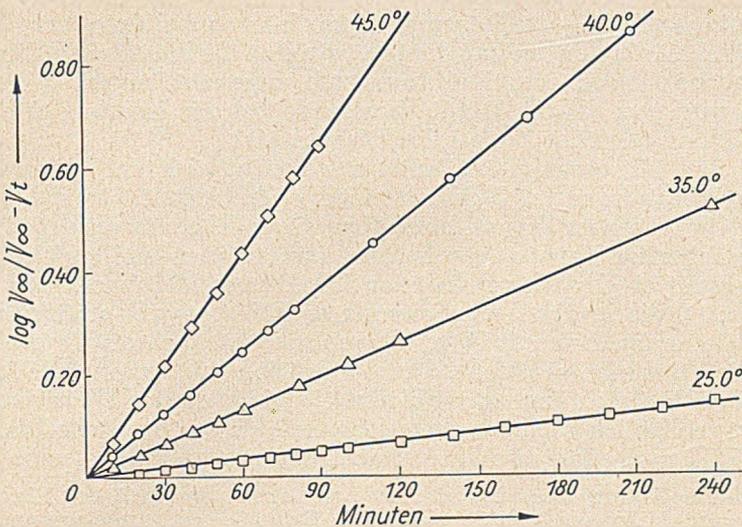


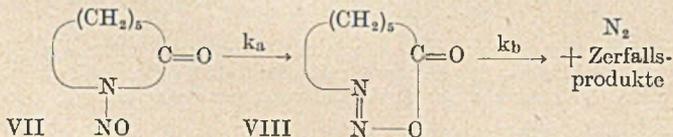
Fig. 1

Zerfall des Nitroso-caprolactams in Benzol
Azotometrische Messung

Tab. 1
Azotometrische Messung des Nitroso-caprolactam-Zerfalls

Lösungsmittel	Temp.	Halbwertszeit
Benzol	25°	500 Minuten
„	35°	136 „
„	40°	75 „
„	45°	42 „
Methanol	40°	75,5 „
Äthanol	40°	78 „
Eisessig	40°	47,7 „
„	45°	27,3 „

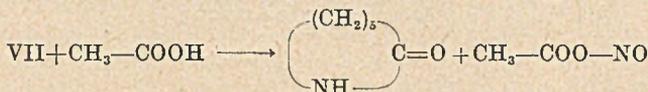
Eine Stickstoffentwicklung aus Nitroso-caprolactam ist nur im Rahmen eines mehrstufigen Reaktionssystems denkbar. Das einfachste System, das dem Reaktionsablauf gerecht wird, ist das folgende:



Solche Systeme von Folgereaktionen können bei extremer Verschiedenheit der Geschwindigkeitskonstanten die kinetischen Eigenheiten der langsameren Reaktionsstufe ungestört zeigen. Welche Stufe wird nun als die RG-bestimmende bei der Messung erfaßt, die Bildung oder der Zerfall des Diazoesters?

Bei den Nitroso-acyl-aryl-aminen vollzieht sich der Übergang in Aryl-diazo-ester im Rahmen einer Zeitreaktion, der sich der Zerfall des Diazoesters als unmeßbar schnelle Stufe anschließt¹⁾. Für gleichartige Verhältnisse im hier untersuchten Fall spricht die Lösungsmittel-Unabhängigkeit der RG (Benzol, Methanol, Äthanol in Tab. 1), die in der Isomerisierung des Nitroso-acet-anilids eine Parallele findet. Nur mit $k_a \ll k_b$ vereinbar ist auch die Tatsache, daß die Liebermannsche Nitroso-Reaktion bis zum Ende der Stickstoff-Entwicklung positiv bleibt. Für einen großen Wert von k_b spricht schließlich auch das chemische Gefühl: Der cyclische Diazoester VIII muß eine instabile, zerfallsfreudige Verbindung sein.

Auch zur Klärung der abweichenden Zerfallsgeschwindigkeit des Nitroso-caprolactams in Eisessig (Tab. 1) kann auf die Reaktion des Nitroso-acet-anilids mit Carbonsäuren⁹⁾ verwiesen werden. In Eisessig tritt mit der Umlagerung in den Diazoester eine Entnitrosierung des Nitroso-lactams in Konkurrenz, bei der es sich um eine Umkehr der Bildungsreaktion des Nitrosokörpers handelt:



Die Daten der Tab. 2 bieten zwei Möglichkeiten zur unabhängigen Ermittlung von k_a/k_e , dem Verhältnis der RG-Konstanten der Umlagerung zur pseudo-

Tab. 2
Zerfall von Nitroso-caprolactam bei 45°

Lösungsmittel	Stickstoffausbeute	$k \cdot \text{min}^{-1}$
Benzol	100%	0,0165
Eisessig	66%	0,0253

monomolekularen Konstanten der Entnitrosierung. Die Verteilung des Nitrosokörpers auf die beiden Reaktionswege entspricht dem Verhältnis der RG-Konstanten, also

$$k_a/k_e = \%N_2 / (100 - \%N_2) = 1,94.$$

In einem solchen Simultansystem erfolgen beide Teilreaktionen mit einer RG-Konstanten, die der Summe $k_a + k_e$ entspricht. Der wirkliche k_a -Wert für Eisessig ist natürlich nicht bekannt; verwendet man in Anbetracht der geringen Lösungsmittel-Abhängigkeit den in Benzol gefundenen Wert, so ergibt sich:

$$k_e = 0,0088 \cdot \text{min}^{-1}, \text{ mithin } k_a/k_e = 1,87.$$

Die Übereinstimmung des auf unabhängigen Wegen ermittelten Verhältnisses spricht für die Richtigkeit der Deutung mit Simultansystem. Auch in Eisessig hat somit die RG-Konstante der Acylwanderung praktisch den gleichen Wert

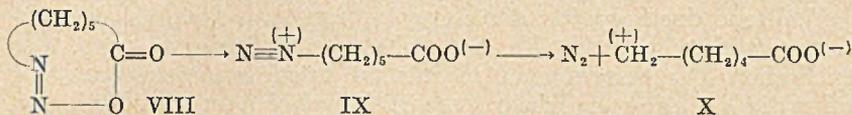
⁹⁾ R. Huisgen, A. 574, 184 (1951).

wie in Benzol oder Alkohol. Wäre übrigens $k_n \gg k_b$, so würde eine simultane Entnitrosierung die Brutto-RG überhaupt nicht beeinflussen; auch hier also ein weiteres Argument für die Acylwanderung als RG-bestimmende Stufe.

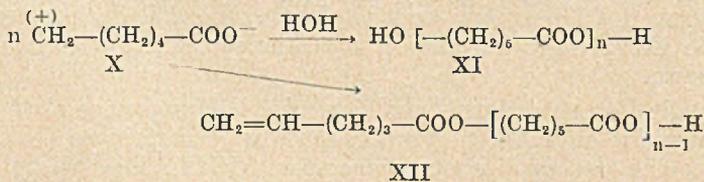
C) Umsetzungen des cyclischen Diazoesters aus Nitroso-caprolactam

Die warme benzolische Zerfallslösung des Nitroso-lactams hinterläßt nach dem Abziehen des Lösungsmittels ein in Alkalien lösliches hochviskoses Öl, das sich als *Polyester der ε-Oxy-capronsäure* erweist. Der Umsatz mit Hydrazin liefert nämlich das bekannte ε-Oxy-capronsäure-hydrazid.

Der Bildungsweg des Polyesters dürfte folgendermaßen zu beschreiben sein. Eine *Dissoziation* des kovalenten cyclischen Diazoesters VIII führt *unter Ringöffnung* zum inneren Diazonium-



salz IX, das wie alle aliphatischen Diazonium-kationen sofort Stickstoff abspaltet. Das entstehende Carbonium-ion X vermag seine Elektronenlücke durch Anlagerung eines Carboxylat-ions zu schließen. Die einfachste Möglichkeit würde die innermolekulare, zum Capro-lacton führende Addition bieten. Die Literaturangaben¹⁰⁾ zeigen nun, daß sich dieses siebengliedrige Lacton schwer bildet und rasch in den Polyester übergeht. Da Caprolacton nicht aus den Zerfallslösungen von Nitroso-caprolactam isolierbar war, ist schwer entscheidbar, ob es als Zwischenprodukt auftritt. Wahrscheinlicher mag die Bildung des Polyesters XI durch Ketten-Addition sein:



Außer durch Wechselwirkung mit einer Molekel Wasser kann es auch durch Abgabe eines Protons (s. S. 182) zu einem Kettenabbruch kommen; der stets nachzuweisende Olefingehalt spricht für Polyester-moleküle der Formel XII. Eine dritte Abbruchmöglichkeit der Kette liegt schließlich noch in der Bildung eines cyclischen Polymeren des Caprolactons.

¹⁰⁾ W. J. van Natta, J. W. Hill und W. H. Carothers, *Am. Soc.* **56**, 455 (1934); C. S. Marvel und E. R. Birkheimer, *Am. Soc.* **51**, 260 (1929).

Eine exakte Analyse der bei der Zersetzung von Nitroso-lactamen anfallenden Polyester-Gemische lag nicht in unserer Absicht. Durch titrimetrische Bestimmung des freien und Ester-Carboxyls ergab sich für in Benzol, Chloroform oder Äther hergestellte Präparate ein durchschnittlicher Polymerisationsgrad von 3—4. Für diese niedrigen Molekulargewichte dürfte ein geringer Wassergehalt des verwendeten Nitroso-caprolactams, aber auch die in XII gekennzeichnete Möglichkeit des Kettenabbruchs verantwortlich sein. Als Konstitutionsbeweis des Polyesters ist die Umwandlung mit Hydrazin zum ϵ -Oxy-capronsäurehydrazid ausreichend. Das gleiche Hydrazid liefern nämlich Präparate von ϵ -Oxy-capronsäure-ester, die bei der partiellen Reduktion von Adipinsäure-diester¹⁰⁾ oder bei der Oxydation von Cyclohexanon mit Caroscher Säure¹¹⁾, also auf durchsichtigen Wegen, erhalten wurden.

Während der Polyester der ϵ -Oxy-capronsäure das einzige Reaktionsprodukt beim Zerfall des Nitroso-caprolactams, resp. des cyclischen Diazoesters VIII in inerten Lösungsmitteln darstellt, führt die Reaktion des Diazoesters mit Alkoholen zu einer Fülle von Produkten. Aus dem mit Methanol und Äthanol erhaltenen Reaktionsgemisch konnten nach Abschluß der Stickstoffentwicklung isoliert werden:

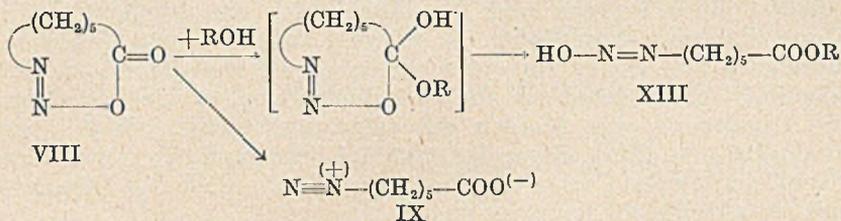
1-Penten-5-carbonsäure, ϵ -Alkoxy-capronsäure, ϵ -Oxy-capronsäure (Polyester), 1-Penten-5-carbonsäure-alkylester, ϵ -Alkoxy-capronsäure-alkylester, ϵ -Oxy-capronsäure-alkylester.

Die Zerfallslösungen wurden schonend aufgearbeitet; eine autokatalytische Veresterung saurer Produkte während der Reaktion ist unwahrscheinlich. Die Bildung von Estern und freien Säuren nebeneinander läßt eine *Verzweigung der Reaktionswege* schon vor der Stufe des Diazonium-betains (IX) vermuten, da letzteres nur für die Entstehung der sauren Reaktionsprodukte verantwortlich sein kann.

Für die Esterfraktion lassen sich zwei Bildungswege als möglich voraussehen, eine Alkoholyse des Nitroso-lactamringes (VII) oder eine solche des cyclischen Diazoesters (VIII). Die Messung der Zerfallsgeschwindigkeit des Nitroso-caprolactams in Alkohol liefert praktisch den gleichen Wert wie in Benzol. Würde neben dem Weg über den cyclischen Diazoester noch ein zweiter Weg als Simultanreaktion beschritten, so müßte die Reaktion in Alkohol zu einer höheren RG-Konstanten führen. Eine Alkoholyse des Nitroso-lactam-Ringes scheidet damit aus. Die Verzweigung der Reaktionswege muß somit nach dem Nitroso-lactam, aber vor dem Diaz-

¹¹⁾ R. Robinson und L. H. Smith, Chem. Soc. 1937, 371; W. Dilthey, F. Quint und H. Dierichs, J. pr. Ch. 151, 25 (1938).

oniumbetain (IX), also auf der Stufe des cyclischen Diazoesters erfolgen, wie es nachstehendes Formelschema zeigt:

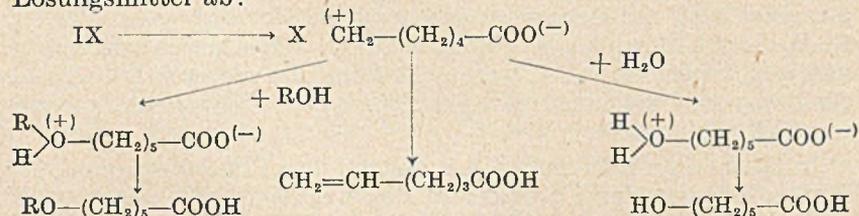


Da die Ausbeuten an sauren und neutralen Produkten in gleicher Größenordnung liegen, scheinen von VIII aus die über IX und XIII führenden Wege in gleichem Ausmaß beschriftet zu werden. Die weiteren Reaktionsfolgen sind für die beiden Konkurrenzwege ähnlich, wie die Ausbeuteangaben der Tab. 3 zeigen.

Tab. 3
Zerfall von Nitroso-caprolactam in Methanol
Proc. Zusammensetzung der Carbonsäure- und Carbonester-Fraktion

	$\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_5\text{COOR}$	$\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_5\text{COOR}$	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_5\text{COOR}$
Säuren (R=H)	22,5	69,5	8,0
Ester (R=CH ₃)	13,9	78,0	7,8

In der Formulierung der Reaktionen aliph. Diazoverbindungen schließen wir uns F. C. Whitmore und D. P. Langlois¹²⁾ an, die schon 1932 das vorübergehende Auftreten von Carbonium-ionen beim Zerfall aliph. Diazonium-ionen postulierten. In der Ingold'schen Klassifikation der Substitutionsreaktionen hat dieser Fall als extremer S_N1-Typ zu gelten. Die aus dem Diazonium-kation IX und dem Diazo-hydroxyd XIII hervorgehenden Carbonium-ionen X und XIV sättigen ihre Elektronenlücke durch Reaktion mit dem Lösungsmittel ab:



Bei dem analogen, hier nicht eigens formulierten Reaktionsweg über das Capronester- ϵ -diazohydroxyd (XIII) kommt es zur Bildung von einem Äquivalent Wasser; daher tritt neben die Reaktion der Carbonium-ionen mit Alkohol die mit Wasser.

¹²⁾ Am. Soc. 54, 3441 (1932).

Eine weitere Möglichkeit der kationischen Zwischenprodukte, sich der positiven Ladung am Kohlenstoff zu entledigen, liegt in der Abgabe eines Protons und der Ausbildung einer endständigen Doppelbindung; so entstehen die in Tab. 3 aufgeführten olefinischen Verbindungen. Dieses Auftreten ungesättigter Begleitprodukte ist allgemein charakteristisch für S_N1 -Reaktionen, speziell aber für die Umsetzung von Aminen mit salpetriger Säure, die ja über analoge Stufen führt. Sogar das etwa 5:1 betragende Verhältnis der Stabilisierung des Carbonium-ions *mit und ohne* Hilfe des Lösungsmittels pflegt recht konstant zu sein.

Carbonium-Reaktionen pflegen häufig von Umlagerungen des Kohlenstoffgerüsts begleitet zu sein. Die von Demjanow und Wallach in der cyclischen Reihe studierten Umlagerungen¹³⁾ sowie die überwiegende Bildung von Isopropanol bei der Reaktion von *n*-Propyl-amin¹⁴⁾ mit salpetriger Säure mögen als Beispiel dafür dienen. D. W. Adamson und J. Kenner¹⁵⁾ konnten allerdings zeigen, daß der Anteil an sekundärem Alkohol aus primärem Amin mit wachsender Kettenlänge rasch abnimmt. Für die Umsetzungen der Diazoverbindungen aus Nitroso-caprolactam hat die Prüfung keine Anhaltspunkte für solche Isomerisierungen geliefert. Dem Nachweis, daß es sich bei den Reaktionsprodukten der Tab. 3 durchweg um ϵ -substituierte Capronsäure-Abkömmlinge handelt, dient die Überführung in ϵ -Brom-capronsäure und ϵ -Oxy-capronsäure-hydrazid, zwei kristallisierte, in der Konstitution gesicherte Verbindungen. Die 1-Penten-5-carbonsäure und ihr Ester geben bei der Ozonisation Formaldehyd, was für eine endständige Doppelbindung spricht. Ob daneben noch ein Isomeres auftritt, muß die nähere Untersuchung lehren.

Der Zerfall des cyclischen Diazoesters VIII in Wasser erfolgt analog wie in Alkoholen. Ob auch hier zwei Wege zur Öffnung des Diazo-lactons beschritten werden, ist experimentell nicht entscheidbar, da beide Wege zu den gleichen Reaktionsprodukten, 1-Penten-5-carbonsäure und ϵ -Oxy-capronsäure bzw. deren Polyester führen. O. Wallach¹⁶⁾ erhielt bei der Reaktion von ϵ -Amino-capronsäure mit salpetriger Säure in 22-proc. Ausbeute die ungesättigte Säure, für deren Bildung auch hier das gleiche Zwischenprodukt verantwortlich sein dürfte.

In Eisessig findet neben der etwa 35-proc. Entnitrosierung des Nitroso-lactams der Übergang in den cyclischen Diazoester VIII statt. Beim vorsichtigen Erwärmen der Nitrosierungslösung des

¹³⁾ Siehe die treffliche Übersicht bei W. Hückel, Theor. Grundl. der org. Chemie, I. Bd., 3. Aufl., 320.

¹⁴⁾ V. Meyer, B. 9, 535 (1876); 10, 132 (1877); E. C. S. Jones und J. Kenner, Chem. Soc. 1933, 363.

¹⁵⁾ Chem. Soc. 1934, 839.

¹⁶⁾ A. 312, 190 (1900).

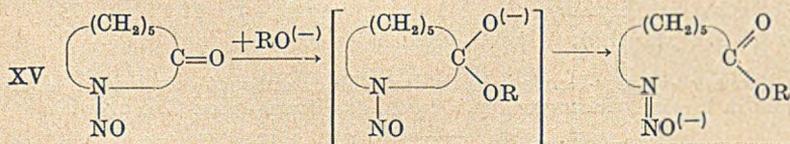
Caprolactams in Eisessig bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung gelangt man in guter Ausbeute zu ϵ -Acetoxy-capronsäure neben Polyester und etwas 1-Penten-5-carbonsäure. Wie im inerten Lösungsmittel öffnet der Diazoester VIII den Ring zu IX; das bei der Stickstoff-Freisetzung entstehende Betain X tritt mit dem Lösungsmittel und mit sich selbst in Reaktion, führt so zu den genannten Produkten.

D) Basenkatalysierte Ringöffnungen am Nitroso-caprolactam

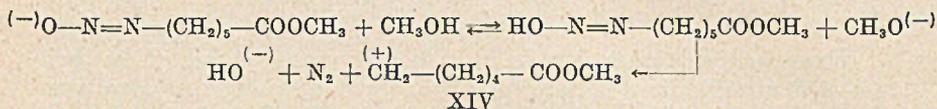
Nitroso-caprolactam ist in der Kälte recht stabil. Erst bei 40–45° nimmt die spontane Acylwanderung eine für präparative Umsetzungen geeignete Geschwindigkeit an. Diese Stabilität in der Kälte beschränkt sich auf das neutrale oder schwach saure Medium. Basen wie Natronlauge, Piperidin, Anilin usf. lösen schon in der Kälte eine exotherme Reaktion unter Stickstoff-Entwicklung aus. Schon der Zusatz katalytischer Mengen von Kaliumcarbonat, Kaliumcyanid oder anderer Alkalisalze schwacher Säuren zur methanolischen Lösung des Nitroso-lactams löst eine kräftige Reaktion aus. Die mit Kaliumcarbonat in Methanol in Freiheit gesetzte Stickstoffmenge ist dem Einsatz an Nitroso-lactam sauber äquivalent, so daß sich die Messung des Gasvolumens als analytische Schnellmethode zur Gehaltsbestimmung von Nitroso-lactam-präparaten bewährt.

Die in Alkohol erhaltenen Reaktionsprodukte sind von der Natur des basischen Katalysators unabhängig. Stets liefert die Lösung des Nitroso-caprolactams in Methanol in Gegenwart des Katalysators praktisch quantitativ eine Mischung von ϵ -Methoxy-capronsäuremethylester, ϵ -Oxy-capronsäuremethylester und 1-Penten-5-carbonsäuremethylester; saure Anteile fehlen völlig. Lediglich aus Gründen der präparativen Einfachheit bedienen wir uns der Pottasche als Katalysator. Bemerkenswert ist die Heftigkeit der basenkatalysierten Reaktion; selbst bei Kühlung in Kältemischung bedarf es des langsamen Zutropfens der Lösung des Nitroso-lactams im inerten Solvens zur methanolischen Suspension von Kaliumcarbonat, um die Reaktion überhaupt kontrollieren zu können.

Die Basenkatalyse schließt sich völlig dem Verhalten aller Nitroso-acyl-amine an. Die Reaktion entspricht dem Schema VI von S. 175 mit der einzigen Besonderheit, daß die Acylablösung hier innermolekular unter Ringsprengung stattfindet:



Ob dem Methanol Kalium-carbonat, -cyanid oder -hydroxyd zugesetzt wird, stets tritt das im Gleichgewicht auftretende Methylat-anion mit dem Nitroso-lactam in Reaktion. Das in der Folge XV entstehende Capronester- ϵ -diazotat-ion setzt sich mit dem Lösungsmittel in ein Säure-Basen-Gleichgewicht, das durch den Zerfall des Capronester-diazohydroxyds laufend gestört wird. Die Rückbildung des Alkoholat-ions sichert diesem resp. dem Kaliumcarbonat die Rolle eines nucleophilen Katalysators:



Die drei Reaktionsmöglichkeiten des Carbonium-ions XIV wurden schon S. 181 beschrieben, womit die Bildung des Methoxy-, Oxy- und des ungesättigten Esters geklärt ist.

Bei der basenkatalysierten Reaktion des Nitrosocaprolactams in Alkohol greift das Lösungsmittel auf zwei Stufen in die Reaktion ein, einmal bei der Ablösung des Acylrestes vom Stickstoff, zum andern beim Ionenzerfall des Diazohydroxyds. Daß die Rolle des Lösungsmittels als Reaktionspartner an diesen beiden Stellen ganz verschieden ist, zeigt anschaulich die quantitative Auswertung einer Versuchsserie, bei der Nitroso-caprolactam mit Methanol-Wasser-Gemischen verschiedener molarer Zusammensetzung in Gegenwart von Kaliumcarbonat zur Reaktion gebracht wurde (Tab. 4).

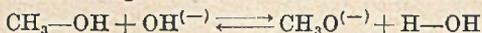
Tab. 4

Zerfall des Nitroso-caprolactams in Methanol-Wasser-Gemischen unter Zusatz von K_2CO_3
Ausbeuten in Proc. des Reaktionsproduktes

	Molverhältnis Methanol-Wasser			
	100:0	50:50	20:80	0:100 a)
1-Penten-5-carbonsäure-methylester	10	4 b)	17	0
ϵ -Methoxy-capronsäure-methylester	74	33	15	0
ϵ -Oxy-capronsäure-methylester	16	60	48	0
1-Penten-5-carbonsäure . . .	0	sehr wenig	4	22
ϵ -Methoxy-capronsäure . . .	0	wenig	4	0
ϵ -Oxy-capronsäure (Polyester)	0	wenig	12	78

a) nach O. Wallach¹⁸); b) evtl. Versuchsfehler.

Im Methanol-Wasser-Gemisch kann das Kaliumcarbonat mit beiden Komponenten in Wechselwirkung treten. Obwohl das Säure-Basen-Gleichgewicht



extrem auf der linken Seite liegt, werden in Methanol-Wasser 1:1 nur Ester als Reaktionsprodukt gefaßt. Das Fehlen saurer Anteile zeigt, daß sich das in relativ großer Menge vorhandene Hydroxylion gar nicht an der Acylablösung beteiligt. Allein das in winziger Konzentration vorhandene Methylat-ion kommt bei der Anlagerung an die Carbonylgruppe des Nitroso-caprolactams zum Zug. Daß die Geschwindigkeit der Addition an das Carbonyl von der nucleophilen Aktivität, d. h. von der Basenstärke des Anions abhängt, ist verständlich; das Phänomen liegt hier in dem unterschiedlichen Affinitätsverhältnis von Hydroxyl- und Methylat-ion einerseits gegenüber dem Proton, andererseits gegenüber der elektrophilen Carbonylgruppe. Selbst in Methanol-Wasser 1:5 ist die Esterfraktion immer noch rund viermal größer als der saure Anteil.

Eine ganz andere Rolle spielt das Lösungsmittel auf der zweiten Reaktionsstufe, dem Umsatz mit dem Carbonium-ion XIV. Sicherlich wird das Carbonium-ion bei der Spaltung des Diazohydroxyds gar nicht erst frei im Sinne einer isolierten Eigenexistenz, sondern entfaltet sofort innerhalb einer Solvathülle seine elektrophile Reaktivität. Der geringfügige Vorzug, den nach den Daten der Tab. 5 dabei das Wasser im Vergleich zum Methanol genießt, liegt vielleicht in der größeren Neigung des Wassers zur Bildung von Solvathüllen begründet¹⁷⁾. Schon die stöchiometrische Wassermenge, die bei der basenkatalysierten Reaktion des Nitroso-lactams in abs. Methanol frei wird, genügt, um 16% ϵ -Oxy-capronester zu erzeugen. In der äquimolaren Mischung Wasser-Methanol erhält man doppelt so viel Oxy- wie Methoxy-ester. Die Verhältnisse von Oxy- zu Methoxyverbindung zeigen, daß eine einfache, durch das Massenwirkungsgesetz erfaßbare Beziehung zur Zusammensetzung des Lösungsmittels offensichtlich nicht existiert. Eine ähnliche Beobachtung machten auch W. Hückel und E. Wilip¹⁸⁾ beim Studium der Reaktion von Cyclohexylamin mit salpetriger Säure in Alkohol-Wasser-Mischungen.

Zu ähnlich zusammengesetzten Produkten führten die im Versuchsteil beschriebenen Reaktionen von Nitroso-caprolactam mit Äthanol und Isopropanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat. Bei dem Versuch in 98-proc. Isopropanol war auffallend, einmal die geringere Reaktionsgeschwindigkeit¹⁹⁾, zum anderen das Auftreten saurer Reaktionsprodukte und einer dimeren Esterfraktion (S. 195).

Im Zusammenhang mit der eingangs erwähnten Synthese der Diazoalkane aus Nitroso-acyl-alkylaminen ergab sich die Frage, ob nicht die Bildung von ϵ -Diazo-capronsäure-ester (XVI) durch Behandlung des Nitroso-caprolactams mit starker alkohol. Kalilauge erzwungen werden kann. Das Ergebnis war negativ; auch in hochkonz. Alkali wird sofort Stickstoff freigesetzt. Der ϵ -(Nitrosobenzoyl-amino)-capronsäure-ester (XVII) verhält sich übrigens gleichartig. Die Ergebnisse H. v. Pechmanns²⁰⁾, nach denen die

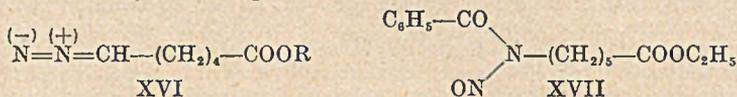
¹⁷⁾ Es besteht auch die Möglichkeit, daß im Zustand der Prädissoziation das kleine Wassermolekül eine größere Chance hat, recht nahe an das vom Bindungswechsel betroffene Kohlenstoffatom heranzukommen.

¹⁸⁾ J. pr. Ch. 158, 21 (1941).

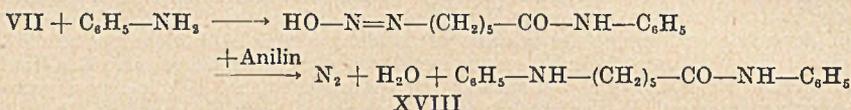
¹⁹⁾ Isopropanol ist eine wesentlich schwächere Säure als Methanol; die Wechselwirkung mit Kaliumcarbonat liefert daher nur eine viel geringere Menge an Isopropylat-Ionen; das Auftreten saurer Produkte zeigt, daß jetzt auch das OH⁻ bei der Acylablösung erfolgreich ist.

²⁰⁾ B. 31, 2640 (1898); siehe auch D. W. Adamson und J. Kenner, Chem. Soc. 1935, 286.

Ausbeute an Diazoalkanen mit steigender Kettenlänge rasch abnimmt, machen den negativen Befund verständlich.



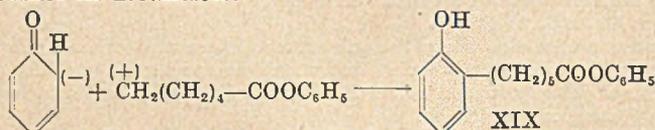
Die große Zerfallsgeschwindigkeit des Nitroso-caprolactams in Anilin zeigt, daß auch das Anilin zur Acylablösung unter Ringöffnung befähigt ist. Zum präparativen Umsatz läßt man das Nitroso-lactam in benzolischer Lösung in das gekühlte Anilin unter Rühren eintropfen. Als Reaktionsprodukt wird ϵ -Anilino-capronsäure-anilid (XVIII) erhalten, dessen Bildung folgendermaßen zu formulieren ist:



Der Erwähnung bedarf noch die Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Phenol in benzolischer Lösung in Gegenwart von Pottasche. Die Aufarbeitung ergab folgende Produkte:

1-Penten-5-carbonsäure-phenylester, ϵ -*Phenoxy-capronsäure-phenylester*, ϵ -*(o-Oxy-phenyl)-capronsäure-phenylester* (XIX), ϵ -*Oxy-capronsäure-phenylester*.

Das Phenolat-ion übernimmt also in diesem System die Rolle des basischen Katalysators der Acylablösung (Formelschema XV mit $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$). Das in Analogie zu S. 184 über das Diazohydroxyd entstehende Capronsäure-phenylester- ϵ -carbonium-ion⁽⁺⁾ $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{OC}_6\text{H}_5$ ist für die Gesamtheit der Reaktionsprodukte verantwortlich. Interessant ist das Auftreten eines *phenolischen* Reaktionsproduktes in nicht unbedeutender Menge, aus dem sich die reine ϵ -(*o*-Oxy-phenyl)-capronsäure isolieren ließ. Ester und Hydrazid sind alkalilöslich und geben positive Liebermann-Reaktion, was auf freies Phenolhydroxyl hinweist. Die krist. freie Säure stimmt im Schmp. überein mit einem Präparat, das durch Clemmensen-Reduktion von Salicyloyl-valeriansäure erhalten wurde²¹⁾. Das Phenol bietet also dem Carbonium-ion nicht nur das Elektrenodublett am Sauerstoff an, sondern tritt auch über die mesomere Grenzformel in Reaktion:



²¹⁾ L. F. Fieser, M. D. Gates und G. W. Kilmer, Am. Soc. 62, 2966 (1940).

Damit ist also gezeigt, daß es im Zuge des Zerfalls eines aliphatischen Diazohydroxyds sehr wohl zu einer elektrophilen Substitution des aromatischen Kerns kommen kann. Daß nicht das Benzol selbst, wohl aber das Phenol in die Reaktion des zerfallenden Diazohydroxyds einbezogen wird, stellt ein zusätzliches Argument für das Auftreten des kationischen Zwischenprodukts dar.

E. Zur Reaktivität aromatischer und aliphatischer Diazoester

Die Fähigkeit der Nitroso-acyl-amine zum Übergang in Diazoester ist den Vertretern der aromatischen wie der aliphatischen Reihe eigen. Die übliche Reaktionsträgheit der Nitroso-acyl-alkyl-amine findet sich im Nitroso-caprolactam überwunden; diese Ausnahmestellung der aliphatischen Nitroso-lactame wird in der folgenden Arbeit geklärt.

Aromatische und aliphatische Diazoester unterscheiden sich prinzipiell im *Mechanismus der Zerfallsreaktion im inerten Solvens*. Der Zerfall des Benzol-diazo-acetats²²⁾ folgt einem radikalischen Chemismus: Aromatische Kohlenwasserstoffe werden phenyliert, aliphatischen wird Wasserstoff entzogen. Die Zerfallsreaktionen aliphatischer Diazoester, hier am Beispiel des ϵ -Diazo-capro-lactons (VIII) demonstriert, gehorchen einem Ionen-Mechanismus, wie die charakteristischen Reaktionsprodukte zeigen. Zu einer Wechselwirkung mit Kohlenwasserstoffen als Lösungsmittel kommt es dabei gar nicht. Eine Substitution des aromatischen Kerns wird erst durch die Anwesenheit starker Substituenten erster Ordnung ermöglicht.

Die Teste, deren man sich zum Nachweis radikalischer Chemismen bedient, sind nicht sehr zahlreich. Neben der Aromaten-Substitution, die nur bei Aryl-radikalen glatt verläuft, pflegt man die Anregung der Polymerisation von Vinylverbindungen²³⁾ zum Nachweis von Radikalen heranzuziehen. Die Verwendung des Acrylnitrils bietet wegen der Unlöslichkeit des Polymeren im Überschuß des Monomeren Vorteile²⁴⁾; in unserem Fall ist das Acrylnitril besonders günstig auch wegen seiner geringen Neigung zur kationischen Kettenpolymerisation²⁵⁾. Während eine Lösung von Nitrosoacet-anilid in Acrylnitril bei mäßiger Wärme binnen kurzem *gelartig erstarrt* infolge Ausscheidung des Polymerisats, bleibt die Lösung des Nitroso-caprolactams in Acrylnitril bei 40–60° während des Zerfalls des cyclischen Diazoesters *völlig klar*.

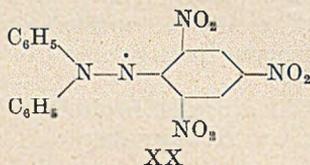
²²⁾ D. H. Hey und W. A. Waters, Chem. Rev. **21**, 175 (1937); R. Huisgen und G. Horeld, A. **562**, 137 (1949).

²³⁾ G. V. Schulz und G. Wittig, Naturw. **27**, 387 (1939).

²⁴⁾ K. Ziegler, Ang. Chem. **61**, 178 (1949).

²⁵⁾ O. Bayer, Ang. Chem. **61**, 229 (1949); K. Hamann, ib. **63**, 231 (1951).

Darüber hinaus scheint uns eine Farbreaktion mit dem Radikal α,α -Diphenyl- β -trinitro-phenyl-hydrazyl (XX) von St. Goldschmidt und K. Renn²⁶) die Unterscheidung von Homolyse



und Heterolyse zu gestatten. Zerfallendes Hexaphenyläthan, Diacetylperoxyd, Dibenzoyl-peroxyd, Tetraphenylbernsteinsäuredinitril oder Phenyl-azo-triphenyl-methan vermögen die permanganatviolette Lösung des Hydrazyls zu entfärben, bzw. den Farbton auf ein helles Rotorange zurückzuführen. Im vorliegenden Fall der Diazoester ergab sich, daß Nitroso-acet-anilid in benzolischer Lösung eine rasche Entfärbung auslöst, während der Zerfall des Nitrosocaprolactams im gleichen Lösungsmittel ohne jeden Einfluß auf die Lösung des Hydrazyls ist. Das zeigt, daß beim Zerfall des Diazo-caprolactons der radikalische Weg auch nicht in einer Nebenreaktion beschränkt wird.

Die Verwendbarkeit des Goldschmidtschen Radikals zur Unterscheidung von Radikal- und Ionenreaktionen erfährt eine Einschränkung durch die Empfindlichkeit des Radikals gegenüber Mineralsäuren, Oxydations- und Reduktionsmitteln. Für vergleichende Untersuchungen im organischen Lösungsmittel dürfte der Farbttest immerhin von Wert sein.

Wenn man dem Aryl-diazo-ester eine vollständige elektrolytische Dissoziation in Aryl-diazonium-ion und Säureanion ermöglicht, läßt sich auch hier der Mechanismus des Zerfalls umstimmen. Nur in saurem Medium (Mineralsäure, Carbonsäuren) liegt aber dieses Ionisationsgleichgewicht genügend weit auf der Seite des dissoziierten Anteils, um zu den Produkten eines polaren Zerfalls des Diazonium-kations zu führen²⁷).

Die verschiedenen Spaltungsweisen der Diazoester können geradezu als charakteristischer Unterschied in den Reaktionen der aromatischen und aliphatischen Reihe aufgefaßt werden. Die Untersuchung der noch nicht bekannten olefinischen Diazoester bietet in diesem Zusammenhang besonderes Interesse.

Herrn Prof. Dr. G. Ehrhart (Farbwerke Hoechst) und Herrn Prof. Dr. W. Reppe (BASF Ludwigshafen) sprechen wir für die Überlassung von Caprolactam unseren Dank aus. Der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft sei für die Unterstützung der Arbeit gedankt.

²⁶) B. 55, 628 (1922).

²⁷) R. Huisgen und H. Nakaten, A. 573, 181 (1951); R. Huisgen, A. 574, 184 (1951).

Beschreibung der Versuche

Darstellung des Nitroso-caprolactams

In die eisgekühlte Lösung von 6 g Caprolactam in 10 ccm Eisessig leitet man nitrose Gase, aus Natriumnitrit und konz. Schwefelsäure bereitet, ein, bis die Lösung dunkelgrün ist, was etwa 15 Min. erfordert. Nach Versetzen mit Eis und Wasser wird der ölige Nitrosokörper in Chloroform aufgenommen, noch viermal mit wenig eiskaltem Chloroform ausgeschüttelt; die vereinigten Chloroformlösungen werden nach Auswaschen mit einigen ccm Eiswasser 20 Min. im Eisschrank über CaCl_2 getrocknet. Sodann wird das Lösungsmittel aus einem Eisbad zuerst im Wasserstrahl-, dann im Ölpumpen-Vakuum abgezogen, der Rückstand durch Kühlung mit fester Kohlensäure zum Erstarren gebracht. Ausbeute 6,3 g.

Zur Gehaltsbestimmung werden 500 mg des Rohproduktes in 10 ccm Methanol gelöst, mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat versetzt; innerhalb 15 Min. werden 73,4 ccm Stickstoff bei $18^\circ/728$ mm in Freiheit gesetzt, was einem Gehalt von 83% an wirksamem Nitrosokörper entspricht.

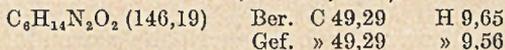
Zur Reindarstellung des Nitroso-caprolactams wird das Rohprodukt in wenig Äther gelöst, nach Kühlung auf -50° mit Leichtbenzin bis zur Trübung versetzt. Die sich abscheidenden hellgelben Kristalle werden auf einer vorgekühlten Nutsche abgesaugt. Schmp. $12,8-14^\circ$. Liebermann-Reaktion: Mit Phenol und konz. Schwefelsäure entsteht in der Kälte eine tiefrote bis violette Lösung, deren Farbe nach Verdünnen mit Eiswasser und Alkalis machen in Blaugrün umschlägt. Die Nitrosoverbindung besitzt einen eigentümlichen muffigen Geruch.

Die Ausbeute am aktiven Nitrosokörper beträgt beim obigen Ansatz 70% d. Th. Durch Bindung des bei der Nitrosierung entstehenden Wassers mit Acetanhydrid läßt sich das Nitrosierungsgleichgewicht günstig beeinflussen, die Ausbeute an Nitroso-caprolactam erhöhen. Allerdings bringt das zur Hydrolyse des Essigsäureanhydrids erforderliche längere Stehen mit Eiswasser auch wieder die Gefahr der Entnitrosierung mit sich, ganz abgesehen von der Unannehmlichkeit der evtl. Einschleppung von Acetanhydrid in das Reaktionsgut. Bei den im folgenden beschriebenen Versuchen mit dem Nitroso-lactam haben wir, wenn nicht anders angegeben, den rohen Chloroform-Auszug der mit Wasser versetzten Nitrosierungslösung eingesetzt. Die Ausbeuteangaben beziehen sich stets auf eingesetztes Caprolactam; zu berücksichtigen ist dabei die unter unseren Nitrosierungsbedingungen nur 65—70-proc. Ausbeute am Nitroso-körper. Das unveränderte Caprolactam pflegt im Zuge der Aufarbeitung in die Waschwässer zu gehen. Die auf aktiven Gehalt an Nitroso-caprolactam berechneten Ausbeuten würden bei den nachfolgenden Versuchen häufig an einen quantitativen Umsatz grenzen.

Zerfall des Nitroso-caprolactams in Benzol

Die Lösung von 1 g Nitroso-caprolactam in 60 ccm Benzol überläßt man 24 Stunden bei 45° dem Zerfall. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende Polyester ist in Alkohol und wäßrigen Alkalien leicht löslich. Zur Überführung in das

Hydrazid wird mit gleichem Volumen 85-proc. Hydrazinhydrat versetzt und im offenen Reagensglas 4 Stunden in ein siedendes Wasserbad eingehängt. Das beim Erkalten sofort kristallin erstarrende Hydrazid wird mehrfach aus siedendem Äthanol umgelöst. Das in kaltem Alkohol schwerlösliche ϵ -Oxy-capronsäurehydrazid schmilzt bei 116,5—117,5²⁸).



Bestimmung des Polymerisationsgrades von Präparaten
des ϵ -Oxy-capronsäure-polyesters

Je 1—2 g Nitroso-caprolactam in 60 ccm Lösungsmittel überläßt man bei der in Tab. 5 angegebenen Temperatur dem spontanen Zerfall. Nach Abziehen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur nimmt man den Polyester in etwas Alkohol auf, titriert unter Eiskühlung mit 2n-alkoholischer Kalilauge gegen Phenolphthalein das freie Carboxyl (Spalte a der Tab. 5). Dann wird nach Zusatz von 10 ccm der gleichen Lauge zwei Stunden auf siedendem Wasserbad das Ester-carboxyl verseift und die überschüssige Lauge mit 2n-Salzsäure zurücktitriert; der in Spalte b angegebene Laugenverbrauch ist dem Esteranteil äquivalent. Spalte c enthält den Polymerisationsgrad, nämlich den Quotienten Gesamt-Carboxyl/freies Carboxyl.

Tab. 5

Lösungsmittel	Temp.	a	b	c
Benzol	4°	1,74 ccm	3,13 ccm	2,8
„	20°	3,04 „	4,92 „	2,6
„	45°	1,15 „	1,85 „	2,6
„	75°	1,30 „	2,50 „	2,9
Äther	25°	1,04 „	3,10 „	4,0

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Methanol

Die Chloroformlösung von Nitroso-lactam, durch Nitrosierung von 50 g Caprolactam in 100 ccm Eisessig bei 5° bereitet, wird nach Trocknen über CaCl_2 mit 450 ccm abs. Methanol gemischt und 12 Stunden bei 40° gehalten, dann über Nacht stengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels über eine Kolonne wird in wenig Chloroform aufgenommen; die sauren Reaktionsprodukte zieht man mit wäßrigem Natrium-hydrogen-carbonat erschöpfend aus. Die wäßrigen Auszüge liefern nach dem Eindampfen auf dem Wasserbad 33 g eines farblosen Salzkuchens.

Die Chloroformphase wird nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels über eine kurze Widmer-Kolonne fraktioniert destilliert. Man erhält:

- a) 2,6 g Sdp. 40—70°/7
- b) 18,4 g „ 75—90°/7
- c) 1,7 g „ 100—118°/7
- d) 1,7 g Rückstand

²⁸⁾ Literaturangaben: 114—115° (Carothers¹⁰⁾); 115° (Robinson¹¹⁾); 117° (Dilthey¹¹⁾).

a) *1-Penten-5-carbonsäure-methylester*, der beim erneuten Fraktionieren bei 48°/12 mm übergeht. Farblose Flüssigkeit von aufdringlich süßlichem Geruch. $n_D^{23} = 1,4199$.

$C_7H_{12}O_2$ (128,17) Ber. C 65,59 H 9,44
Gef. » 65,58, 65,54 » 9,31, 9,55

Zum Konstitutionsbeweis wird ozonisiert, das Reaktionsprodukt mit Wasserdampf destilliert. Die unter den Bedingungen von J. H. Yoc und L. C. Reid²⁹⁾ mit Dimedon gefällten Aldehyde wurden nach D. Vorländer³⁰⁾ mit heißem Eisessig behandelt, wobei die Aldehyd-methone mit Ausnahme der Formaldehyd-Verbindung in die soda-unlöslichen Anhydride übergehen. Aus dem sodalöslichen Anteil wird Formal-bis-methon erhalten, das nach Umlösen aus Alkohol bei 186—188° schmilzt und mit authent. Präparat keine Depression gibt. Der anhydrierte Anteil, der die Methonverbindung des zweiten Spaltstücks der Ozonisation enthält, bedarf noch näherer Untersuchung.

1-Penten-5-carbonsäure-hydrazid. Der Umsatz der Ester der ungesättigten Säure mit Hydrazin führt zu einem nur schwer zu reinigenden Produkt. Nach zehnmaligem Umkristallisieren, abwechselnd aus Äther und Benzol, farblose Nadeln vom Schmp. 46,5—47,5°.

$C_6H_{12}ON_2$ (128,17) Ber. C 56,22 H 9,43 N 21,86
Gef. » 56,23 » 9,50 » 21,28

b) ϵ -*Methoxy-capronsäure-methylester* siedet nach dem Fraktionieren bei 88,2—88,7°/10 mm und besitzt typischen Estergeruch. $n_D^{20} = 1,4200$.

$C_8H_{16}O_3$ (160,21) Ber. C 59,97 H 10,07
Gef. » 59,94, 59,86 » 10,23, 10,03

ϵ -*Methoxy-capronsäure-hydrazid*. Der durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat auf dem Wasserbad bereitete Körper schmilzt nach Umkristallisieren aus Äther bei 57—58°.

$C_7H_{16}O_2N_2$ (160,22) Ber. C 52,47 H 10,07
Gef. » 52,59 » 9,84

ϵ -*Brom-capronsäure* wird aus dem Methylester zur konstitutionellen Sicherung bereitet. 12 g Ester werden mit 55 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure unter Zusatz von 5 ccm konz. Schwefelsäure 2 Stunden unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten in 400 ccm gesätt. Ammonsulfatlösung eingegossen. Die durch Ausäthern isolierte Säure geht bei 155—160°/15 als farbl. Öl über (7,4 g). Das in Kältemischung erstarrte Präparat wird aus Petroläther zu farblosen Nadeln vom Schmp. 34—36° umgelöst. Lit.-Schmp. 35°³¹⁾. Da ein authent. Präparat nicht zur Verfügung stand, wurde in ϵ -*Oxy-capronsäure-hydrazid* übergeführt. Dazu wurde die Brom-säure mit 2n-Natronlauge gekocht, nach dem Ansäuern die Oxy-capronsäure bzw. ihr Polyester erschöpfend mit Äther ausgezogen und wie üblich in das bei 115—117° schmelzende Hydrazid übergeführt.

c) ϵ -*Oxy-capronsäure-methylester* wird als schwach riechende farbl. Flüssigkeit vom Sdp. 123°/12 erhalten. $n_D^{25} = 1,4344$.

$C_7H_{14}O_3$ (146,18) Ber. C 57,52 H 9,66
Gef. » 57,81 » 9,53

²⁹⁾ Ind. Eng. Ch., Anal. Ed. 13, 238 (1941).

³⁰⁾ Z. anal. Ch. 77, 241, 321 (1929).

³¹⁾ C. S. Marvel, R. W. MacCorquodale, F. E. Kendall und W. A. Lazior, Am. Soc. 46, 2838 (1924).

Bei jeder erneuten Vakuumdestillation des Esters wird ein kleiner Teil unter Methanol-Abspaltung in Poly-ester übergeführt. Diese Reaktion scheint Oxy-carbonestern eigen zu sein³²). Mit Hydrazin wird aus dem Methylester das bekannte ϵ -Oxy-capron-hydrazid vom Schmp. 116,5—117,5° erhalten.

d) Der 1,7 g betragende Rückstand besteht aus Polyester der ϵ -Oxy-capronsäure, wie die Überführung in das krist. Hydrazid lehrt.

Die Natriumsalze der sauren Reaktionsprodukte werden mit 160 ccm 2n-Schwefelsäure digeriert, die Säuren in Äther aufgenommen und fraktioniert destilliert.

e) 2,8 g Sdp. 95—99°/7

f) 11,2 g Sdp. 120—135°/7

g) 1,0 g Rückstand

e) Bei der farblosen Carbonsäure, die Bromwasser entfärbt und Permanganat reduziert, handelt es sich um *1-Penten-5-carbonsäure*. Zur Sicherung der Konstitution wird über das Säurechlorid und den Äthylester in das krist. Hydrazid übergeführt.

f) ϵ -Methoxy-capronsäure siedet nach Fraktionieren bei 141 bis 142°/12 und zeigt $n_D^{24} = 1,4325$. Die Eigenschaften stimmen mit den Lit.-Angaben³³) überein.

$C_7H_{14}O_3$ (146,18)

Ber. C 57,51

H 9,65

Gef. » 57,73, 57,97 » 9,39, 9,36

g) *Oxy-capronsäure-polyester*, wie durch Bildung des ϵ -Oxy-capron-hydrazids bewiesen.

Die Gesamtausbeute an definierten Reaktionsprodukten beträgt 62% d. Th. bezogen auf eingesetztes Caprolactam. Da die Ausbeute am Nitrosokörper nur 65—70% beträgt, ist der Verbleib des Nitrosokörpers zu über 90% d. Th. gesichert.

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Äthanol

Nitrosokörper aus 10 g Caprolactam bringt man in 125 ccm abs. Äthanol zum Zerfall. Die Anfarbung erfolgt analog wie oben und ergibt folgende, über die krist. Hydrazide identifizierten Reaktionsprodukte:

1-Penten-5-carbonsäure-äthylester, Sdp. 60°/9, ϵ -Äthoxy-capronsäure-äthylester, Sdp. 99—102°/9, *1-Penten-5-carbonsäure*, Sdp. 98—100°/8, ϵ -Äthoxy-capronsäure, Sdp. 143—146°/10 (das über das Chlorid bereitete p-Toluidid krist. aus Benzol-Petroläther in glänzenden Blättchen vom Schmp. 66—68°), ϵ -Oxy-capronsäure-polyester.

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Wasser

Einige Gramm Nitrosokörper werden mit viel Wasser 2 Tage lang bei 40° gerührt. Die gelbe Lösung wurde mit Natronlauge neutralisiert, eingedampft, die Säuren mit wenig Salzsäure in Freiheit gesetzt. *1-Penten-5-carbonsäure* und ϵ -Oxy-capronsäure-polyester werden identifiziert.

³²) -Oxy-n-valeriansäure-äthylester zerfällt bei der Destillation in γ -Valerolacton und Alkohol nach Neugebauer, A. 227, 101 (1885).

³³) M. H. Palomaa, B. 74, 297 (1941).

Zerfall des Nitroso-caprolactams in Eisessig

1. Die Chloroformlösung des Nitrosokörpers aus 30 g Caprolactam wird in 300 cc auf 60° vorgewärmten Eisessig so eingetropfelt, daß die Innentemperatur 70° nicht überschreitet. Nach weiteren 2 Stunden bei 70° ist die Gasentwicklung beendet und die Lösung farblos geworden. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wird fraktioniert:

5,9 g Sdp. 80—115°/11 mm,
16,6 g „ 125—130°/0,1 mm.

Der 14,1 g starke Rückstand erweist sich als ϵ -Oxy-capronsäure-polyester bei der Überführung in das Hydrazid sowie in den bei 125—130°/11 übergehenden Äthylester der ϵ -Oxy-capronsäure. Die flüchtigen Anteile werden durch Aufnehmen in Natrium-hydrogencarbonat und Ausäthern vom durch Entnitrosierung entstandenen Caprolactam abgetrennt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure isoliert man die Carbonsäure über den Ätherauszug. Bei der leicht flüchtigen Säure handelt es sich um die 1-Penten-5-carbonsäure vom Sdp. 102—103°/14. Das schwerer flüchtige, in Wasser schwer lösliche Hauptprodukt geht nach mehrfachem Fraktionieren über eine kurze Kolonne bei 100—101°/0,002 mm über. $n_D^{20} = 1,4421$.

173,7 mg Subst. verbrauchen 9,95 ccm n/10-KOH in Alkohol.

$C_8H_{14}O_4$ (174,19) Gef. 175 (Äquivalentgew.).

Trotz der für ϵ -Acetoxy-capronsäure sprechenden Äquivalent-titration liefern 3 Verbrennungen verschiedener Präparate stets um 1,5—2% zu niedrige Kohlenstoffwerte. Die Ursache der Diskrepanz ist nicht geklärt.

2. Bei einem zweiten Ansatz gleicher Größe wurde das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende Öl mit 250 cc Methanol und 10 cc konz. Schwefelsäure 8 Stunden rückfließend gekocht. Nach Neutralisieren mit wäßriger Sodalösung wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und nach gründlichem Auswaschen mit Wasser (Caprolactam!) getrocknet und nach Befreien vom Solvens destilliert. Bei 115—130°/13 mm gehen 21 g ϵ -Oxy-capronsäure-methylester über, identifiziert durch Überführung einer Probe in das Hydrazid. Als Rückstand verbleiben einige Gramm Polyester.

3. 20 g Caprolactam werden in 40 ccm Eisessig und 12 ccm Acetanhydrid bei 0° nitrosiert, dann mit weiteren 60 ccm Eisessig versetzt und bei 5—10° durch einen CO_2 -Strom von überschüssigen nitros Gasen befreit. Beim anschließenden 12-stündigen Erwärmen auf 40° entweichen 4040 ccm Stickstoff. Ein 100-proc. Umsatz des eingesetzten Caprolactams ließe 4440 ccm N_2 erwarten; der aktive Gehalt an Nitrosokörper beträgt also bei dieser Nitrosierung in Gegenwart von Acetanhydrid mindestens 91% d. Th. Der Anteil der ϵ -Acetoxy-capronsäure am Reaktionsprodukt ist höher als bei dem unter 1. beschriebenen Versuch. Bei zwei weiteren gleichartigen Versuchen werden aus je 10 g Caprolactam nach der Nitrosierung 2080 ccm und 1970 ccm Stickstoff erhalten, was 94 und 89% an aktivem Nitrosokörper entspricht. Die hohen Ausbeuten zeigen, daß nach der partiellen Entnitrosierung wieder eine Rücknitrosierung stattfinden muß in Analogie zu den Verhältnissen bei Nitroso-acetanilid⁹).

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Methanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat

In einem 1-l-Kolben werden 450 ccm Methanol und 15 g trockenes Kaliumcarbonat mechanisch gerührt. Unter Kühlung mit Kältemischung läßt man die aus 50 g Caprolactam bereitete chloroformische Lösung des Nitroso-lactams langsam zutropfen. Anschließend läßt man unter Rühren auf Raumtemperatur kommen,

filtriert und destilliert nach Zusatz von 10 ccm Eisessig aus siedendem Wasserbad das Lösungsmittel über eine wirksame Kolonne ab. Das zurückbleibende Öl wird nach Aufnehmen in wenig Chloroform mit Sodalösung und Wasser gewaschen, nach Befreien vom Solvens über eine Kolonne destilliert. Die Fraktionen werden wie oben über die Hydrazide identifiziert.

3,85 g Sdp.	40—52°/9	= 1-Penten-5-carbonsäure-methylester,
34,2 g „	80—87°/9	= ε-Methoxy-capronsäure-methylester,
2,65 g „	115—121°/9	= ε-Oxy-capronsäure-methylester,
3,3 g Rückstand		= ε-Oxy-capronsäure-polyester.

Die Reaktionsprodukte entsprechen 65,9% d. Th. bezogen auf Caprolactam, also einem praktisch quantitativen Umsatz des Nitroso-caprolactams.

Die S. 184 beschriebenen Reaktionen in Methanol-Wasser-Gemischen werden mit gleich großen Ansätzen durchgeführt und entsprechend aufgearbeitet. Neben den Esteranteilen treten saure Reaktionsprodukte auf, die auch durch fraktionierte Destillation getrennt werden. Die Gesamtausbeuten betragen bei allen Versuchen 60—70% d. Th. des eingesetzten Caprolactams.

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Äthanol und K_2CO_3

Ansatz und Durchführung der Reaktion wie beim Versuch mit Methanol. Eine analoge Aufarbeitung liefert:

a) 5,1 g vom Sdp. 50—65°/10 mm = 1-Penten-5-carbonsäure-äthylester, der bei der erneuten Destillation bei 56—57°/12 mm übergeht. $n_D^{22} = 1,4210$. Das Addukt von Brom in Chloroform geht bei 143—146°/6 mm über. Der Umsatz mit Hydrazinhydrat liefert ein Hydrazid, das nach häufigem Umlösen aus wenig Äther bei 73° schmilzt. Keine Depression mit dem S. 191 beschriebenen Hydrazid vom Schmp. 47°; möglicherweise handelt es sich um Dimorphie. Die Reaktion der ungesättigten Ester mit Hydrazin, deren wenig glatter Verlauf schon oben erwähnt wurde, bedarf erneuter Untersuchung.

$C_6H_{12}ON_2$ (128,17) Ber. N 21,86 Gef. N 22,00

b) 22,3 g vom Sdp. 75—110°/10 mm. Bei der erneuten Destillation geht der ε-Äthoxy-capronsäure-äthylester als farblose, fruchtartig riechende Flüssigkeit bei 101—102°/12 mm über. $n_D^{24} = 1,4193$.

$C_{10}H_{20}O_3$ (188,16) Ber. C 63,78 H 10,71
Gef. » 63,88 » 10,18

Das wie üblich dargestellte ε-Äthoxy-capronsäure-hydrazid schmilzt nach Umkristallisieren aus Petroläther oder sehr wenig Äther bei 64—65°. Farblose, verfilzte Nadeln.

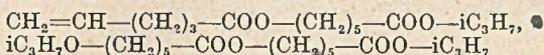
$C_8H_{16}O_2N_2$ (174,25) Ber. C 55,14 H 10,41
Gef. » 55,21 » 10,31

c) 8,0 g vom Sdp. 117—124°/10 mm. Der reine ε-Oxy-capronsäure-äthylester geht bei 127—127,5°/12 mm über. $n_D^{24} = 1,4275$. Mit Hydrazinhydrat entsteht das bei 116,5—117,5° schmelzende Hydrazid. Der Umsatz mit Benzoylchlorid in Pyridin liefert einen öligen Benzoesäureester.

d) Polyester als Destillationsrückstand. Hydrazid 117°.

Reaktion mit Isopropanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat

Ansatz, Leitung und Aufarbeitung der Reaktion wie oben. Eingesetzt werden 450 ccm 98-proc. Isopropanol. Neben den üblichen Isopropylestern der 1-Penten-5-carbonsäure, ϵ -Isopropoxy- und ϵ -Oxy-capronsäure erhält man in der Neutralfraktion 15 g eines bei 153—195^o/4 mm übergehenden Öls, das durch fraktionierte Destillation nicht sauber aufgetrennt werden kann. Es kann sich nur um ein Gemisch dimerer Ester handeln. Die Fraktion entfärbt Brom und Permanganat in Eisessig. Mit Hydrazinhydrat erhält man als in Alkohol schwerlöslichen Anteil das ϵ -Oxy-capron-hydrazid; die leichtlösliche Hydrazid-Fraktion kann nicht rein erhalten werden. Bei der Reaktion mit Chlorwasserstoff und siedendem Methanol erhält man neben 1-Penten-5-carbonsäure- und ϵ -Isopropoxy-capronsäure-methylester (Sdp. 97,5—98^o/7 mm) vor allem ϵ -Oxy-capronsäure-methylester. Bei dem schwerflüchtigen Anteil dürfte es sich daher um ein Gemisch folgender Ester handeln:



und evtl. dem Ester mit endständiger Oxygruppe.

Als saures Reaktionsprodukt werden beim Isopropanol-Versuch 11,7 g Polyester und 1,5 g ungesättigter Säure erhalten. Das Auftreten dieser starken Säurefraktion stellt einen beachtlichen Unterschied gegenüber den Versuchen mit Methanol und Äthanol unter Basenkatalyse dar.

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Phenol in Gegenwart von Kaliumcarbonat

30 g Caprolactam, wie üblich nitrosiert, werden in 250 ccm Benzol aufgenommen, die Lösung gewaschen und getrocknet. Die Lösung des Nitrosolactams läßt man zur eisgekühlten und gerührten Lösung von 115 g Phenol in 50 ccm Benzol, in der 9 g feingepulverte Pottasche suspendiert sind, innerhalb einer Stunde zutropfen, wobei die Innentemperatur 20^o nicht übersteigen soll. Nach einer weiteren Stunde Rühren läßt man über Nacht stehen, filtriert und zieht das Benzol i. V. ab. Das bei der Destillation im Schwertkolben bei 74—90^o/10 übergehende Phenol nimmt schon einen Teil des 1-Penten-5-carbonsäure-phenyl-esters mit; der Rest dieses Stoffes geht bei 125—128^o/10 über als farbloses Öl, das Brom und Permanganat sofort entfärbt. Nach einmaliger Destillation wird das Rohprodukt analysiert.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (190,23)	Ber. C 75,76	H 7,42
	Gef. » 74,87	» 7,60

Zur Identifikation wird der Ester in das krist. Hydrazid übergeführt.

Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes destilliert bei 100 bis 130^o/0,003 mm (21 g). Der alkalilösliche Rückstand besteht aus Polyester. Der teilw. krist. destillierte Anteil wird in Benzol aufgenommen und mit n-NaOH ausgezogen, der alkalische Auszug nach Ansäuern mit Äther ausgeschüttelt. Neutralanteil und Säurefraktion werden dann getrennt im HV. destilliert.

Der Neutralanteil erstarrt innerhalb einiger Tage zu einem Kristallbrei, der durch scharfes Absaugen von farblosem Öl getrennt wird. In diesem zähen Öl liegt der ϵ -Oxy-capronsäure-phenylester vor, der bei der Rektifikation einen Sdp. 127°/0,08 zeigt.

$C_{12}H_{16}O_3$ (208,25)	Ber. C 69,20	H 7,74
	Gef. » 69,22	» 7,33

Mit Hydrazinhydrat wird das schon mehrfach erwähnte Hydrazid vom Schmp. 116,5—117,5° erhalten.

ϵ -Phenoxy-capronsäure-phenylester ist der krist. Neutralanteil. Sdp. 108°/0,003 mm. Aus tiefsied. Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 48—49°.

$C_{18}H_{20}O_3$ (284,34)	Ber. C 76,03	H 7,09
	Gef. » 75,92	» 7,08

ϵ -Phenoxy-capronsäure-hydrazid, auf die übliche Weise bereitet, krist. erst nach Abblasen des entstehenden Phenols mit Wasserdampf. Das in Natronlauge unlösliche Hydrazid wird aus Xylol umkristallisiert zu farblosen Nadeln vom Schmp. 79,5—81°.

$C_{12}H_{18}O_2N_2$ (222,28)	Ber. C 64,84	H 8,16	N 12,60
	Gef. » 65,25	» 7,96	» 12,46

Zum Konstitutionsbeweis wird mit methanolischer Kalilauge zur freien ϵ -Phenoxy-capronsäure verseift, die nach Umlösen aus Petroläther bei 68—72° schmilzt. Lit.-Angaben: 71°³⁾, 69°²¹⁾. Durch Umsatz mit sied. 48-proc. Bromwasserstoffsäure wird daraus die bei 155—159°/15 mm übergehende, bei 34—36° schmelzende ϵ -Brom-capronsäure erhalten.

In dem obenerwähnten sauren Reaktionsprodukt liegt der ϵ -(*o*-Oxy-phenyl)-capronsäure-phenylester vor. Das Hydrazid schmilzt nach Umlösen aus Alkohol bei 152,5—154,5° und ist leicht löslich in 2n-Natronlauge.

$C_{12}H_{18}N_2O_2$ (222,28)	Ber. C 64,84	H 8,16	N 12,60
	Gef. » 64,69	» 8,04	» 12,44

ϵ -(*o*-Oxy-phenyl)-capronsäure aus dem rohen Ester durch Verseifung mit alkoholischer Kalilauge. Die Säure kristallisiert aus Benzol-Petroläther und schmilzt nach mehrfachem Umlösen aus Leichtbenzin bei 90,5—91,5°. Farblose Nadeln. Fieser²¹⁾ gibt Schmp. 89—90,5° an. Die Säure gibt mit Nitroso-methyl-butylamid und konz. Schwefelsäure eine positive Liebermann-Reaktion.

$C_{12}H_{16}O_3$ (208,25)	Ber. C 69,20	H 7,75
	Gef. » 68,92	» 8,70

Ob in dem rohen Ester neben der *o*- auch noch die *p*-Oxy-Verbindung vorhanden ist, vermögen wir nicht sicher zu entscheiden, da aus dem Verseifungsprodukt nur eine krist. Säure erhalten wurde.

³⁴⁾ J. v. Braun und A. Steindorff, B. 33, 956 (1905).

Reaktion des Nitroso-caprolactams mit Anilin

Die hohe Reaktionsgeschwindigkeit schon bei Raumtemp. lehrt, daß die Reaktion unter Acylablösung verläuft. Eine benzolische Lösung des Nitroso-körpers läßt man in mit Kältemischung gekühltes Anilin eintropfen. Nach Abschluß der Stickstoffentwicklung wird wie üblich durch fraktionierte Destillation aufgearbeitet. Das mengenmäßig vorherrschende Reaktionsprodukt geht bei 200—220°/0,13 mm über und erstarrt kristallin. Nach Umlösen aus abs. Äther farblose Blättchen vom Schmp. 83,5—84,5°.

$C_{13}H_{22}N_2O$ (282,38)	Ber. C 76,56	H 7,85	N 9,92
	Gef. » 76,23	» 7,63	» 10,41

Das ε -Anilino-capronsäure-anilid ist löslich in 2n-Salzsäure. Mit Natriumnitrit in saurer Lösung gelbe Öltropfen, die positive Nitroso-Reaktion nach Liebermann geben.

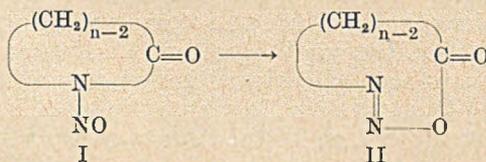
Nitroso-acyl-amine und Diazo-ester VIII

Aliphatische Nitroso-lactame und cyclische Diazoester

Von Rolf Huisgen und Josef Reinertshofer

(Mit 4 Figuren im Text)

In der vorstehenden Mitt. wurde die Bereitschaft des Nitroso-caprolactams zum Übergang in den cyclischen Diazoester dargetan. Die Geschwindigkeit dieser Isomerisierung ist beim Nitroso-caprolactam um viele Zehnerpotenzen größer als bei den normalen offenkettigen Nitroso-acyl-alkyl-aminen. Es war nun von Interesse, zu ermitteln, wie weit den Nitroso-lactamen in Abhängigkeit von der Ringgröße diese *Ausnahmestellung* hinsichtlich der Umlagerungsgeschwindigkeit zukommt. Zu diesem Zweck haben wir die homologe Reihe der Nitroso-lactame (I) mit Ringgliederzahlen von 5 bis 11 aufgebaut und die RG der Umlagerung in die cyclischen Diazo-ester (II) gemessen.



A. Darstellung der Nitroso-lactame

Mit Ausnahme des Pyrrolidons wurden sämtliche Lactame aus den zugehörigen Cyclanon-oximen durch Beckmannsche Umlagerung bereitet. Die Ringketone wurden nach bewährten Methoden hergestellt: Cycloheptanon und -octanon durch Ringerweiterung

von Cyclohexanon mit Diazomethan^{1,2}), Cyclodecanon aus Sebacin-säureester über das Acyloin³). Zum Cyclononanon gelangten wir durch Ringerweiterung des Cyclooctanons mit Diazomethan²); das wenig ergiebige Verfahren lieferte nach der Abtrennung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials überraschenderweise gleiche Mengen vom Neun- und Zehnring-keton. Dieser Befund interessiert im Zusammenhang mit den von H. Meerwein und O. Pauli⁴) gemessenen Geschwindigkeiten der Reaktion von Ringketonen mit Diazomethan. Die Cyclanone mit 6—8 Gliedern zeigen dabei eine fallende RG-Folge, während dem 15- und 17-gliedrigen Keton wieder steigende Werte zukommen. Unser präparativer Befund weist auf ein RG-Minimum beim Cyclooctanon hin; der Umsatz des Cyclononanons mit Diazomethan erfolgt rascher als seine Bildung.

Von den Nitroso-lactamen (I), $n = 5-11$ findet sich lediglich das erste Glied in der Literatur kurz beschrieben⁵). Charakteristisch ist die zunehmende Erschwerung der Nitrosierung in der homologen Reihe der Nitroso-lactame. Nur Pyrrolidon läßt sich mit Natriumnitrit in wäßrig-salzsaurer Lösung bequem und mit 90-proc. Ausbeute nitrosieren. Nitroso-piperidon wird mit Salpetrigsäure-anhydrid in Äther gewonnen. Nitrose Gase in Eisessig erweisen sich vorteilhaft zur Bereitung von I, $n = 7-9$. Beim zehngliedrigen Lactamring bedarf es des Zusatzes von Acetanhydrid, um leidliche Ausbeuten am Nitrosokörper zu erhalten. Cyclodecanonisoxim schließlich läßt sich nur noch mit dem schärfsten Nitrosierungsmittel, dem Nitrosylchlorid in Eisessig-Kaliumacetat, in das Nitroso-lactam überführen.

Bei den Nitroso-lactamen handelt es sich durchweg um gelbe Flüssigkeiten, resp. krist. Verbindungen, die die Schleimhäute reizen und positive Liebermann-Reaktion geben. Eine bemerkenswerte Ausnahme macht das Nitroso-cyclodecanon-isoxim (I, $n = 11$), bei dem der Farbttest mit Phenol und konz. Schwefelsäure negativ ausfällt. Diese Reaktionsträgheit der am Stickstoff gebundenen Nitrosogruppe sowie die obenerwähnte besonders schwere Nitrosierung des Elfring-Lactams weisen auf einen konstellativen Effekt hin. Die von V. Prelog⁶) zur Deutung der Extrem-eigenschaften neun- bis elfgliedriger Ringketone postulierte Wasserstoffbrücke vom Carbonyl zur Polymethylenkette könnte auch in unserem Fall für die beiden Phänomene verantwortlich sein.

¹) H. Meerwein, Schering-Kahlbaum DRP 579309, (C. 1933, II, 1758); D. W. Adamson und J. Kenner, Soc. 1939, 181.

²) E. P. Kohler, M. Tishler, H. Potter und H. T. Thompson, Am. Soc. 61, 1057 (1939).

³) V. Prelog, L. Frenkiel, M. Kobelt und P. Barmann, Helv. 30, 1741 (1947).

⁴) Diss. O. Pauli, Marburg 1935.

⁵) S. Gabriel, B. 38, 2412 (1905).

⁶) Chem. Soc. 1950, 420.

Eine den Ringketonen analoge „O-Innen-Konstellation“⁶⁾ bei den Lactamen mit 10 und 11 Gliedern läßt den Wasserstoff der Iminogruppe nach außen weisen. Das die Nitrosierung vermittelnde freie Elektronenpaar am Stickstoff liegt also innen und ist schwer zugänglich. Überdies erscheint es möglich, daß eine innermolekulare Wasserstoffbrücke die Beteiligung der polaren Grenzformel im mesomeren Säureamid-System steigert, was auch zur Herabsetzung der Additionsbereitschaft am Stickstoff führt. Dem Nitroso-lactam I, $n = 11$ wird weiter unten die dem Kalottenmodell der Fig. 3 entsprechende Konstellation zugewiesen; Diese Fig. zeigt, wie eng die Wasserstoffatome der Polymethylenkette dem Sauerstoff der Nitrosogruppe benachbart sind. Die geringen Bewegungsmöglichkeiten der Molekel begünstigen die Ausbildung der Wasserstoffbrücke, stabilisieren somit das Nitroso-acylamin-System.

Nur die beiden niedersten Glieder der Reihe der Nitroso-lactame sind unzersetzt flüchtig; die Hochvakuum-Destillation des Nitroso-piperidons ist allerdings schon gefährlich. Bei allen anderen Nitroso-lactamen findet schon weit unterhalb des HV-Siedepunktes Zersetzung statt. Die Stickstoff-Entwicklung und die Untersuchung der Reaktionsprodukte lehren, daß dem Zerfall eine Isomerisierung zu II vorausgeht. Die physikal. Daten der Nitroso-lactame finden sich in Tab. I, in die das Nitroso-phthalimidin (V) und Nitroso- β -indanon-isoxim (VI) mit aufgenommen sind.

B. Die Acylwanderung bei Nitroso-lactamen

Alle Nitroso-lactame, vom Sechsring an aufwärts, sind zum Übergang in die cyclischen Diazoester II befähigt, die dann ihrerseits, wie in der vorhergehenden Mitt.⁷⁾ für ϵ -Diazo-caprolacton beschrieben, unter Stickstoff-Freisetzung zerfallen und im inerten Solvens ϵ -Oxy-carbonsäure-polyester liefern. Die Polyester wurden in die kristallisierten Hydrazide übergeführt; die Tab. 1 enthält die Schmelzpunkte der so gewonnenen ϵ -Oxy-carbonsäure-hydrazide.

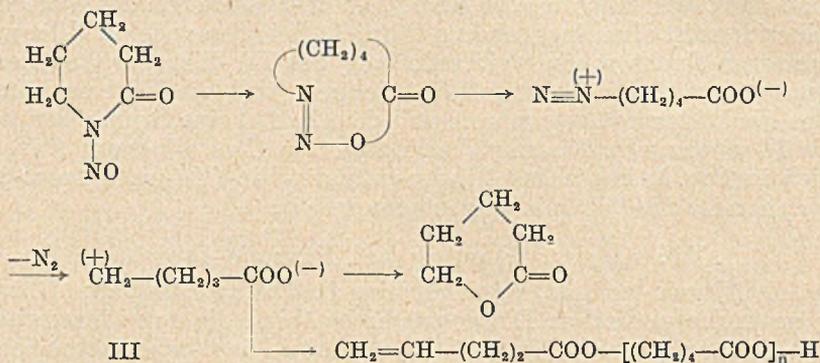
Schon bei der präparativen Bearbeitung gab sich die Neigung der Nitroso-lactame zur Umlagerung in Diazo-ester als sehr unter-

Tab. 1

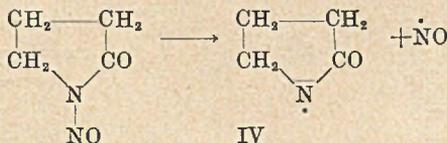
Nitroso-lactam	Schmp.	Sdp.	Schmp. von $\text{HO}(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$
I, $n = 5$	-25°	123°/14	
6	45,5—47°	85°/0,1	105 —107°
7	12,8—14°	Zers.	116,5—117,5°
8	40° (Zers.)	„	124 —124,5°
9	—	„	129,5—130,5°
10	—	„	132 —134°
11	—	„	135 —137°
V . . .	156°	200°/10	
VI . . .	114—115°	Zers.	

⁷⁾ R. Huisgen und J. Reinertshofer, A. 575, 174 (1952).

schiedlich zu erkennen. Während Nitroso-caprolactam in der Kälte bequem zu handhaben ist, zeigt die benzolische Lösung des frisch bereiteten Nitroso-cyclo-octanon-isoxims (I, $n = 9$) schon beim Trocknen bei 0° dauernd gelinde Stickstoffentwicklung. Das Nitroso-piperidon ist erwähnenswert wegen seiner Stabilität; erst oberhalb 100° vollzieht sich die Acylwanderung mit merklicher Geschwindigkeit. Der Zerfall des cyclischen Diazoesters liefert in diesem Fall neben dem Polyester das δ -Valerolacton. Hier treten also beide Stabilisierungsmöglichkeiten des Carboniumbetains III, die inter- und die intramolekulare, nebeneinander auf, wie das folgende Formelschema zeigt:



Das *Extrem an Stabilität* liegt im Nitroso-pyrrolidon (I, $n = 5$) vor, das glatt im Hochvakuum, in kleinen Mengen auch im Wasserstrahlvakuum unzersetzt destillierbar ist. Erst oberhalb 140° zerfällt es im inerten Lösungsmittel mit merklicher Geschwindigkeit. Dabei wird neben Stickstoff auch Stickoxyd in Freiheit gesetzt. Für einen Zersetzungsversuch in Nitrobenzol bei 160° ergab die Gasanalyse der flüchtigen Reaktionsprodukte 35% Stickstoff und 47% Stickoxyd, bezogen auf den eingesetzten Nitrosokörper. Als Produkt des Zerfalls des cyclischen Diazoesters II, $n = 5$ wird γ -Butyro-lacton isoliert. Das Stickoxyd geht vermutlich aus einer Homolyse des Nitroso-pyrrolidons hervor:



Unsere Erwartung, in der Zerfallslösung das Dimere von IV, ein Di-pyrrolidonyl, vorzufinden, bestätigte sich nicht. Statt dessen konnten wir die Produkte einer radikalischen Substitution des aromatischen Lösungsmittels fassen. Außer in Nitrobenzol wurde

bislang der Zerfall in techn. Pseudocumol untersucht, wobei wir Körper erhielten, deren Analysenzahlen ein durch zwei Radikale IV substituiertes Trimethyl-benzol und ein entsprechendes Cumaron-derivat⁶⁾ wahrscheinlich machen. Wir prüfen zur Zeit die Anwendungsgrenzen der neuen Radikalsubstitution und werden darüber später berichten. Die Acylwanderung erfolgt also beim Nitroso-pyrrolidon extrem schwer; man muß einen Temperaturbereich aufsuchen, in dem bereits die Thermolyse der Nitrosoverbindung in Konkurrenz tritt.

Zur azotometrischen Messung der Zerfallsgeschwindigkeit der Nitroso-lactame bedienen wir uns der für Nitroso-caprolactam beschriebenen Meßmethodik⁷⁾. Dort wurde auch schon gezeigt, daß für die Stickstoff-Freisetzung allein die hier interessierende Acylwanderung geschwindigkeitsbestimmend ist. Tab. 2 orientiert über

Tab. 2
Geschwindigkeit der Isomerisierung von Nitroso-lactamen
zu cyclischen Diazo-estern
Azotometrische Messung der Stickstoffentwicklung

I, n =	Lösungsmittel	Temp. in °C	Halbwertszeit
5	Nitrobenzol	150,5	160 Minuten
		169,8	29,5 "
6	Pseudocumol	110,0	53,8 "
		115,0	32,5 "
		120,0	21,4 "
7	Benzol	35,0	136 "
		40,0	75 "
		45,0	42 "
8	Benzol	20,1	57,5 "
		26,0	26,5 "
		30,0	16,0 "
9	Benzol	19,9	20,3 "
		25,0	10,9 "
		29,9	6,2 "
10	Benzol	40,0	260 "
		50,1	93,8 "
11	Pseudocumol	70,0	17,5 "
		75,0	10,0 "
		80,0	5,8 "

die Resultate der Messungen bei verschiedenen Temperaturen. Während der Arbeit stellte sich heraus, daß für die Anfangs- und Endglieder der Reihe das als Lösungsmittel vorgesehene Benzol nicht mehr verwendbar ist. Die in Pseudocumol resp. Nitrobenzol gemessenen RG-Konstanten dürften aber mit den übrigen Meßdaten wohl vergleichbar sein, da wir beim Nitroso-caprolactam die praktische Unabhängigkeit der Isomerisierungs-Geschwindigkeit

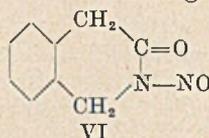
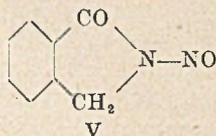
⁶⁾ Nach H. G. Frank, Ang. Chem. **63**, 262 (1951) enthält techn. Pseudocumol aus Steinkohlenteer bis zu 20% Cumaron.

Tab. 3
 Geschwindigkeit der Isomerisierung der Nitrosolactame

I, n =	$k_{40^{\circ}} \cdot 10^7 \text{ sec}^{-1}$	E in kcal	log A
5	0,00029	$32,6 \pm 2$	12,47
6	0,65	$27,6 \pm 2$	12,10
7	1540	$22,9 \pm 0,2$	12,18
8	24200	$22,8 \pm 0,2$	13,31
9	57500	$20,9 \pm 0,2$	12,36
10	443	—	—
11	157	$26,6 \pm 0,2$	13,77
Nitroso-benz-anilid . .	219000	$21,1 \pm 0,3$	13,03
Nitroso-benz-methylamid	24,1	$25,7 \pm 0,3$	12,35

kettigen Nitroso-acyl-alkyl-amins; die für I, n = 5 und 6 gemessenen Konstanten sind sogar wesentlich kleiner. Die Ausnahmestellung der Nitrosolactame in der Richtung größerer Umlagerungsgeschwindigkeit beschränkt sich also auf den engen Bereich der Ringgliederzahlen von 7—9. Die Spitzenwerte der Nitroso-lactame erreichen die RG-Größenordnung der Nitroso-acyl-aryl-amine, sind z. B. größer als der des Nitroso-acet-anilids ($k_{40^{\circ}} = 12400 \cdot 10^{-7} \text{ sec}^{-1}$). Die Aktivierungsenergien diktieren vor allem die unterschiedlichen RG-Werte, zeigen einen inversen Gang in Abhängigkeit von der Ringgröße. Die Aktionskonstanten liegen in einem Bereich von einundeinhalb Zehnerpotenzen und verraten keine einfache Beziehung zur Ringgröße.

Die ungewöhnliche Reaktionsträgheit des fünfgliedrigen Nitrosolactamringes läßt sich auch am Nitroso-phthalimidin (V) von C. Graebe⁹⁾ demonstrieren. Die gelbe Verbindung schmilzt bei



156° ohne Zersetzung und kann, wie wir feststellten, gegen $200^{\circ}/12 \text{ mm}$ ohne jede Veränderung destilliert werden. Die „auffallende Reaktion“⁹⁾ dieses Nitrosokörpers mit verd. Natronlauge, die zu Phthalid und Stickstoff führt, entspricht dem Schema der Acylablösung mit Basen (S. 202). Auch die Zugabe von Piperidin zur kalten benzenolischen Lösung löst eine stürmische Stickstoffentwicklung aus.

Als Vergleichskörper erschien uns noch ein aliphatisches sechsgliedriges Lactam mit eingebautem Benzolkern wünschenswert. Durch Reaktion des β -Indanons mit Stickstoffwasserstoffsäure und Schwefelsäure erhielten wir das 3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, dessen Nitrosoverbindung (VI) sich bei 135° in Xylol flott zersetzt

⁹⁾ B. 17, 2598 (1884).

und 61% d. Th. an Stickstoff liefert neben etwas Stickoxyd. Die Bereitschaft zur Umlagerung entspricht etwa der des Nitroso-piperidons (I, $n = 6$).

C) Diskussion der Umlagerungsgeschwindigkeit der Nitroso-lactame

Der erhebliche Größenbereich, über den sich die RG-Konstanten verteilen, fordert eine theoretische Deutung geradezu heraus. Die Halbwertszeiten für die unimolekulare Acylwanderung bei 40° betragen für den schnellsten und den langsamsten Vertreter der homologen Reihe 2 Min. resp. 760 Jahre. Die graphische Aufzeichnung der RG-Konstanten der Acylwanderung in Abhängigkeit von der Ringgröße in Fig. 1 zeigt das ausgeprägte Maximum beim Neunring;

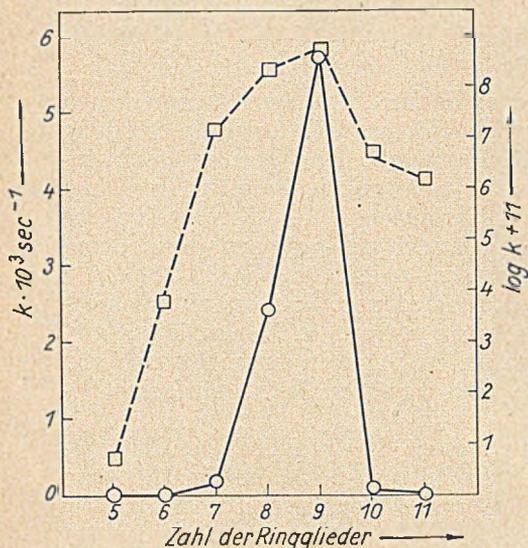
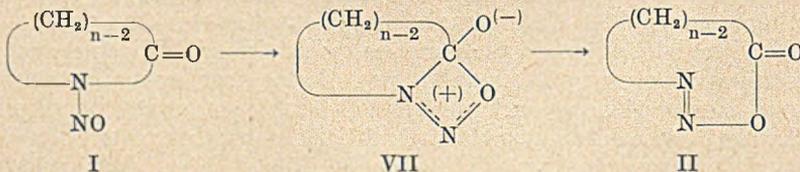


Fig. 1. Geschwindigkeit der Isomerisierung der Nitrosolactame (I)

Die als Kreise gekennzeichneten RG-Konstanten beziehen sich auf den linken Ordinatenmaßstab; die Quadrate sind die $\log k$ -Werte des rechten Maßstabs.

den „Abrollmechanismus“ der Acylwanderung zurück, der in einer vorhergehenden Mitt.¹⁰⁾ wahrscheinlich gemacht wurde. Die sinngemäße Übertragung läßt hier die Aktivierungskonfiguration VII erwarten:



¹⁰⁾ R. Huisgen und L. Krause, A. 574, 157 (1951).

tragen für den schnellsten und den langsamsten Vertreter der homologen Reihe 2 Min. resp. 760 Jahre. Die graphische Aufzeichnung der RG-Konstanten der Acylwanderung in Abhängigkeit von der Ringgröße in Fig. 1 zeigt das ausgeprägte Maximum beim Neunring; erst die $\log k$ -Werte der Fig. verraten die großen Unterschiede auch der RG-Werte der kleinen und großen Ringe.

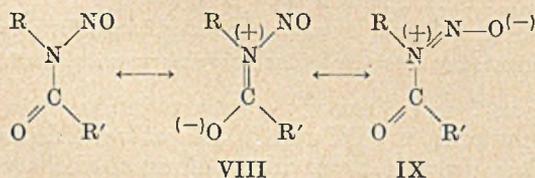
Dieses Passieren eines Maximums in den RG-Konstanten sowie eines Minimums in den Aktivierungsenergien deutet auf das Spiel zweier Faktoren hin, die die Bereitschaft des Nitroso-lactams zur Umlagerung in den Diazoester in Abhängigkeit von der Ringgröße gegensinnig beeinflussen.

Zum Verständnis dieser beiden Faktoren greifen wir auf

Die beiden gegensinnig wirkenden Faktoren müssen also den Übergang von I in VII beeinflussen.

Der erste Faktor wirkt sich auf das Energieniveau des Übergangszustandes VII aus. Es handelt sich um ein *Ringspannungsmoment*, dessen Natur schon bei der Untersuchung der aromatischen Nitrosolactame¹¹⁾ geklärt wurde. Die Spannung des vorübergehend auftretenden Vierrings geht als konstanter Betrag stets in die Aktivierungsenergie ein. Bei kleinen Lactamringen tritt nun eine zusätzliche Beanspruchung der Bindungswinkel ein, am stärksten beim Nitroso-pyrrolidon (I, $n = 5$). Diese Molekel ist durchgehend eben gebaut; auch im Übergangszustand (VII, $n = 5$) müssen die Bindungen des zentralen Aminstickstoffs, da das vierte Elektronenpaar in einer π -Bindung vorliegt, in einer Ebene liegen. Die Bindungsebene der Carbonylgruppe muß bei der Bildung von VII in eine tetraedrische Konfiguration umklappen, was eine *ungewöhnliche Verzerrung* der Molekel erfordert. Diese zusätzliche Baeyer-Spannung erhöht die Aktivierungsenergie der Acylwanderung derart, daß die RG im Vergleich zum offenkettigen Nitroso-acyl-alkyl-amin um drei Zehnerpotenzen absinkt. Mit steigender Gliederzahl des Lactamringes wirkt sich dieser Wechsel in der Bindungsweise des Carbonylkohlenstoffs energetisch immer geringer aus, dürfte etwa vom Achtring an aufwärts seinen Einfluß auf das Energieniveau des Übergangszustandes VII ganz einbüßen. Diese Spannung im Übergangszustand ist also ein Faktor, der die Umlagerung mit abnehmender Ringgröße in steigendem Maße erschwert. Auch die Spannung im entstehenden trans-Diazo-ester-ring¹¹⁾ macht diese Reaktionserschwerung anschaulich.

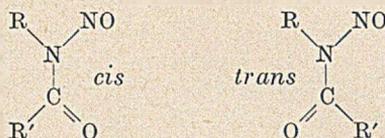
Der zweite Faktor beeinflusst den Energiespiegel des Grundzustandes des Nitroso-lactams. Die Beteiligung polarer Grenzformeln (VIII und IX) verleiht den Bindungen des zentralen Stickstoffatoms partiellen Doppelbindungscharakter, führt somit zu einer



ebenen Konfiguration des Nitroso-acyl-amin-Systems mit *eingeschränkter freier Drehbarkeit*¹⁰⁾. In bezug auf die CN-Achse des Säureamid-Systems sind aber zwei verschiedene Plankonfigurationen

¹¹⁾ R. Huisgen, A. 574, 171 (1951).

möglich, die im folgenden als *cis*- und *trans*-Form bezeichnet werden sollen:



In Fig. 2 gibt der gestrichelte Kurvenzug den Gang der Mesomerie-Energie des Säureamid-Systems im Nitroso-acyl-amin bei einer vollen Drehung um die Achse der CN-Bindung wieder. Da das Verlassen der gemeinsamen Ebene mit einem Verlust an Mesomerie-Energie verbunden ist, sind die beiden Plan-Konfigurationen gleichermaßen energetisch begünstigt. Die Mesomerie-Stabilisierung des Amid-Systems dürfte unter Berücksichtigung der vorliegenden Konjugationskreuzung mit 8–12 kcal zu veranschlagen sein.

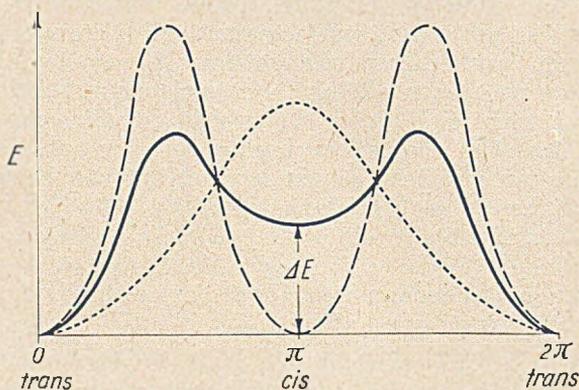


Fig. 2

Energieniveau des Nitroso-acyl-amins bei Drehung um die CN-Achse

- Einfluß der Mesomerie-Energie (neg. Größe),
- Elektrostat. Energie,
- Zusammenwirken beider Energieformen.

Der relative Ordinatenmaßstab der beiden Energieformen ist willkürlich festgesetzt.

Nitrosogruppe und Carbonyl tragen infolge des mesomeren Effektes (Grenzformeln VIII und IX) negative Ladung. Da sich die elektrischen Gruppenmomente in der *cis*-Form addieren, in der ebenen *trans*-Form dagegen weitgehend aufheben, muß die *cis*-Form energiereicher sein. Bei der Drehung um die CN-Achse passiert diese Coulomb-Energie ein Maximum in der planen *cis*-Form (punktierte Kurve der Fig. 2). Die ausgezogene Potentialkurve der Fig. 2 illustriert das Zusammenspiel beider Energieformen und zeigt, daß sich die *cis*-Konfiguration in einem Energiesattel befinden muß,

dessen Niveau erheblich über dem der *trans*-Form liegt. Daß die offenkettigen Nitroso-acyl-amine tatsächlich die energiearme *trans*-Form als Vorzugskonfiguration aufsuchen, wird weiter unten durch Dipolmoment-Messungen bewiesen. Diese Messungen zeigen auch, daß der durch Coulomb-Abstoßung der gleichsinnig polarisierten Gruppen hervorgerufene Energieunterschied zwischen *cis*- und *trans*-Form (ΔE in Fig. 2) recht erheblich sein muß.

In den Nitroso-lactamen niederer Ringgröße findet sich als Folge des cyclischen Baues die energiereiche *cis*-Form des Nitroso-acyl-amin-Systems *erzwungen*. Damit ist das die Umlagerung fördernde Moment klar. Da die Acylwanderung durch eine Torsion der CN-Bindung eingeleitet wird und im Übergangszustand der konfigurative Unterschied (*cis*- und *trans*-Form) erlischt, sollte die Aktivierungsenergie im Falle des Nitroso-lactams um den Betrag ΔE kleiner sein als beim offenkettigen *trans*-konfigurierten System. Diese Hebung des Energiespiegels des Nitroso-acyl-amin-Systems wirkt sich allerdings nur dann auf die Aktivierungsenergie und Reaktionsgeschwindigkeit aus, wenn nicht gleichzeitig durch den S. 205 beschriebenen Faktor auch das Energieniveau des Übergangszustandes erhöht ist. Von dieser RG-Förderung als Folge des energiereichen *cis*-Systems profitieren die Nitroso-lactame also erst, wenn das oben erwähnte Spannungsmoment in VII verringert oder weggefallen ist.

Überschreitet die Ringgröße des Nitroso-lactams eine kritische Schwelle, dann vermag sich das *cis*-Nitroso-acyl-amin-System gewissermaßen unter dem Ring hinweg in die *trans*-Konfiguration einzuspielen, d. h. mit einer ausreichenden Zahl von Methylengruppen lassen sich die *trans*-Stellungen des Nitroso-acyl-amins überbrücken. Mit der Ermöglichung der energiearmen *trans*-Lage geht das die Umlagerung fördernde Moment verloren: Nitroso-lactame mit großem Ring nähern sich wieder dem Verhalten offenkettiger Nitroso-acyl-amine. Im Modell mit Stuart-Kalotten bietet schon der neungliedrige Nitroso-lactam-Ring die Möglichkeit der spannungsfreien ebenen *trans*-Konfiguration. Der steile Abfall der RG-Werte zwischen Neun- und Zehnring (Fig. 1) legt nahe, daß erst das um ein Glied reichere Nitrosolactam in den Genuß der

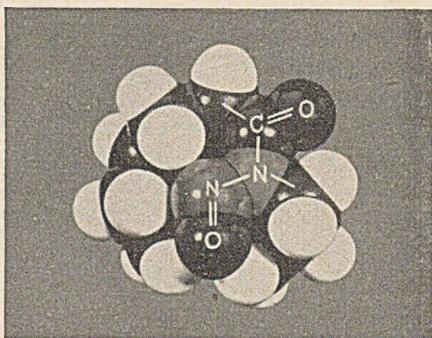


Fig. 3

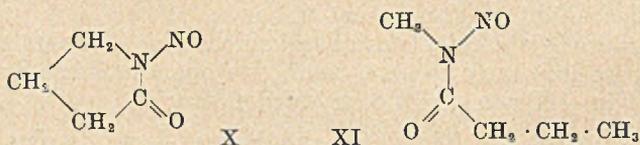
Kalotten-Modell von I, $n = 11$

energiearmen stabilen Konfiguration gelangt. Fig. 3 zeigt das *trans*-konfigurierte Nitroso-cyclodecanon-isoxim in Atomkalotten mit der gegen die Polymethylenkette weisenden Nitrosogruppe.

Mit dem Antagonismus dieser beiden, die Acylwanderung der Nitroso-lactame beeinflussenden Momente kann das Passieren eines Extremwertes der *RG* bei steigender Ringgröße als geklärt gelten. Da die Desaktivierung durch Einstellung in die ebene *trans*-Lage erst bei relativ hohen Ringgrößen erfolgt, muß es sich bei dem Extremum um ein steiles Maximum handeln. Zu diesen groben energetischen Faktoren dürften sich gewiß noch Effekte zweiter Ordnung gesellen, der *Konstellation* der Polymethylen-Kette entspringend. Eine exakte Deutung etwa des beim neungliedrigen Ring auftretenden Maximalwertes würde wohl die Berücksichtigung dieser Feineffekte erfordern.

D) Vergleich der offenkettigen und cyclischen Nitroso-acyl-alkyl-amine

Die Interpretation der Sonderstellung der Nitroso-lactame basiert auf dem Postulat der Bevorzugung der ebenen *trans*-Konfiguration des Nitroso-acyl-amin-Systems. Obwohl die Argumentation für den Energieunterschied zwischen *cis*- und *trans*-Form einleuchtend sein dürfte, haben wir doch eine experimentelle Sicherung angestrebt. Der Ausgleich der elektrischen Momente von Nitrosamin- und Carbonamid-Gruppe in der *trans*-Form, ihre Addition in der *cis*-Konfiguration, sollten zu unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften führen. Wir haben daher das Nitroso-pyrrolidon (X) mit einem offenkettigen Nitroso-acyl-amin, dem Nitroso-methyl-n-butyr-amid (XI) verglichen (Tab. 4).



Tab. 4

	Nitroso-methyl-butyramid	Nitroso-pyrrolidon
Siedepunkt bei 14 mm	60°	123°
Löslichkeit in 100 ccm bei 25°:		
Cyclohexan.	∞	0,082 g
Wasser	0,38 g	12,87 g
Farbe	blaßrosa	kräftig rotorange
Dipolmoment (Benzol 25°) . . .	0,92 D	4,58 D

Der höhere Sdp. des Nitroso-lactams deutet auf stärkere Assoziationskräfte, die sehr wohl elektrostatischer Natur sein können. Noch charakteristischer sind die Unterschiede in der Löslichkeit: Das polare cyclische Nitroso-acyl-amin ist leicht löslich in Wasser, fast unlöslich in Cyclohexan; die umgekehrten Löslichkeitsverhältnisse bei XI stehen in Einklang mit dessen Unpolarität durch innere elektrostatische Kompensation. Völlig eindeutig im Sinne einer Bestätigung unseres Postulats sind schließlich die *Dipolmomente*¹²⁾. Das Moment des offenkettigen Nitroso-acyl-amins beträgt nur ein Fünftel des für das Nitroso-lactam gefundenen hohen Werts von 4,58 D!

Selbst die Kenntnis des etwa 3,4 D betragenden Moments der aliphatischen Säureamidgruppe¹³⁾ sowie der Abstands- und Winkelwerte des Nitroso-acylamin-Systems erlaubt die exakte rechnerische Erfassung der beiden Gruppenmomente nicht. Die Konjugationskreuzung, d. h. die Beanspruchung des freien Elektronenpaars am Stickstoff seitens der Carbonyl- und Nitrosogruppe vermindert nicht nur den Betrag der Gruppenmomente, sondern ändert auch deren Richtung. Die Daten legen lediglich den Schluß nahe, daß der Nitrosamin-Gruppierung ein etwas höheres Moment zukommt als dem Säureamid-System. Der Wert von 3,98 D für Dimethyl-nitrosamin¹⁴⁾, das einzige gemessene aliphatische Nitrosamin, scheint das zu bestätigen.

Zu dem zu 0,9 D gefundenen Dipolmoment von XI tragen vermutlich zwei Komponenten bei, einmal eine endliche Vektorsumme der beiden Gruppenmomente in der *trans*-Form, zum anderen eine vielleicht nur sehr kleine Gleichgewichtskonzentration an der *cis*-konfigurierten Form. Die Rotationsbehinderung der CN-Bindung ist ja keine vollständige, sondern nur eine beschränkte. Exakte Messungen der Temperaturabhängigkeit der Dielektrizitätskonstanten sollten dieses Gleichgewicht, damit auch den Unterschied von *cis*- und *trans*-Form in der freien Energie zu erfassen gestatten.

Mit Sicherheit beweisen die Moment-Messungen das Postulat der *Koplanarität für offenkettige Nitroso-acyl-amine* sowie die *Zuordnung der trans-Konfiguration*. Ohne Drehbarkeitseinschränkung der CN-Bindung würden alle Drehwinkel gleichmäßig vertreten sein; die Integration über die Dipolmomente der Formen mit allen möglichen Torsionswinkeln müßte zu einem weit größeren Moment als dem für das offenkettige System gefundenen führen. Die Beweisführung für die Vorzugskonfiguration entspricht ganz derjenigen, mit deren Hilfe man den Carbonestern die ebene *trans*-Konfiguration zuzuweisen vermochte¹⁵⁾.

¹²⁾ Herrn Dipl.-Phys. H. Walz (Physikal. chem. Institut der Univ. Tübingen) danken wir für die Messungen der Dielektrizitäts-Konstanten. Nicht minder schulden wir Herrn Prof. G. Kortüm für sein freundliches Entgegenkommen Dank.

¹³⁾ W. W. Bates und M. E. Hobbs, *Am. Soc.* **73**, 2151 (1951).

¹⁴⁾ E. G. Cowley und J. R. Partington, *Soc.* **1933**, 1255.

¹⁵⁾ A. Eucken und Meyer, *Physikal. Z.* **30**, 397 (1929); C. T. Zahn, *ib.* **33**, 730 (1932); *Trans. Farad. Soc.* **30**, 804 (1934), R. J. B. Marsden und L. E. Sutton, *Soc.* **1936**, 1383.

Fig. 4 zeigt schließlich noch die Unterschiede in der Lichtabsorption der beiden Nitrosokörper X und XI¹⁶). Die Fixierung der *cis*-Konfiguration im Ring hat eine Rotverschiebung des UV-Maximums um 9 m μ sowie eine solche des ganz schwachen Maximums an der Grenze des Sichtbaren um 18 m μ zur Folge.

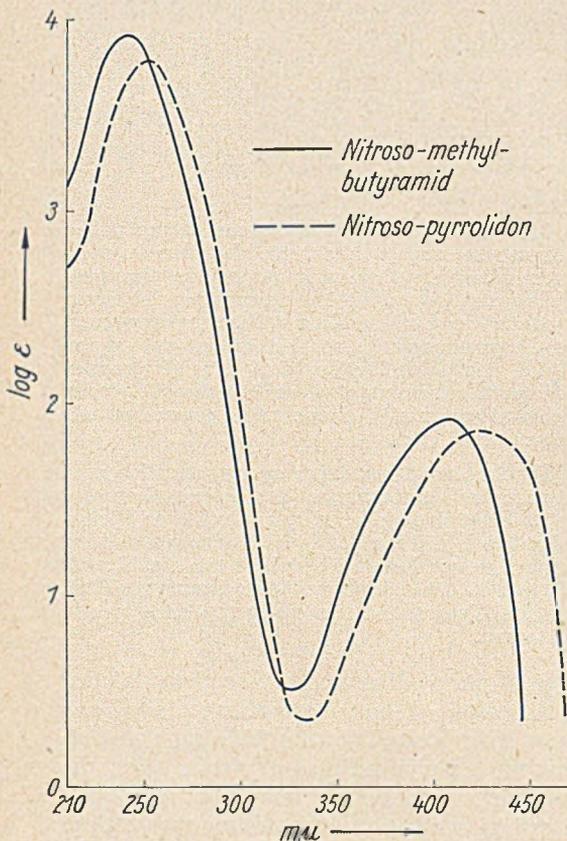


Fig. 4. Lichtabsorption von *cis*- und *trans*-Nitroso-acyl-amin

Schwefelsäure wurde zu im Ölbad vorgewärmter konz. Schwefelsäure unter Rühren zugetropft, wobei die Innentemperatur zwischen 120 und 125° gehalten wurde. Anschließend hält man noch 10 Min. diese Temperatur und arbeitet nach dem Erkalten in der üblichen Weise auf. Diese Arbeitsweise bietet eine bessere Möglichkeit der Temperaturkontrolle und der Ableitung der Reaktionswärme.

¹⁶) Herrn Dr. H. Dannenberg und Herrn Dipl.-Chem. Stoidle, Max-Planck-Institut für Biochemie, danken wir für die Aufnahme der Absorptionsspektren mit dem Beckman-Spektrophotometer, Modell DU.

¹⁷) Helv. 32, 544 (1949).

¹⁸) A. 312, 171 (1900).

Den Farbwerken Hoechst (Herrn Prof. G. Ehrhart) sowie den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen (Herrn Dr. A. Wiegler), sei für die Überlassung von Chemikalien gedankt. Herr Prof. K. Ziegler, Mülheim, stellte uns dankenswerterweise das Ausgangsmaterial für die Darstellung von Cyclodecanon zur Verfügung. Der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft für eine Sachbeihilfe zu danken, ist uns eine angenehme Pflicht.

Beschreibung der Versuche

(Mitbearbeitet von
Heinrich Ehrmann)

Zur Darstellung der Lactame

Die homologe Reihe der Lactame wurde von L. Ruzicka, M. Kobelt, O. Häfliger und V. Prelog¹⁷) beschrieben. Wie dort überführten wir die Ringketone in die Oxime, die anschließend durch Vakuumdestillation gereinigt wurden. Die Beckmannsche Umlagerung führten wir mit einer Variante der Methode von O. Wallach¹⁸) durch: Die Lösung des Isoxims in kalter konz.

Nitroso-pyrrolidon (I, $n=5$)

In eine Lösung von 30 g reinem Pyrrolidon in 100 ccm 4n-Salzsäure läßt man unter Kühlung mit Kältemischung und mechanischer Rührung innerhalb 30 Min. 29 g Natriumnitrit in 40 ccm Wasser eintropfen. Nach weiteren 30 Min. Rühren trennt man von dem abgeschiedenen Öl und zieht die wäßrige Phase mit 8-mal 50 ccm Chloroform aus. Öl und Chloroformextrakte werden vereinigt, 2-mal mit wenigen ccm Wasser gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Unter schwach vermindertem Druck wird das Lösungsmittel bei 35–40° abdestilliert, anschließend der Nitrosokörper der Hochvakuum-Destillation unterworfen. Bei 86°/0,3 mm gehen 36 g = 90% d. Th. an Nitroso-pyrrolidon über. Rotgelbes Öl, das gegen –26° schmilzt, nachdem es in fester Kohlensäure zum Erstarren gebracht wurde. Positive Liebermann-Reaktion. Es ist zweckmäßig, bei der Destillation des Nitroso-pyrrolidons stets einen Tropfen Eisessig zuzusetzen, da schon das Glasalkali die basenkatalysierte Zersetzung einleiten kann.

$$n_D^{25} = 1,4965; \quad d_4^{25} = 1,225$$

Analysiert wurde das HV-distillierte Präparat:

$\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (114,10)	Ber. C 42,10	H 5,30
	Gef. » 42,03	» 5,43

Reaktion mit Methanol und Kaliumcarbonat

Vorversuche hatten ergeben, daß schon kleine Mengen Alkali genügen, um eine heftige Zersetzung unter Stickstoffentwicklung auszulösen. Eine eiskalte Lösung von Nitroso-pyrrolidon in Methanol entwickelt auf Pottasche-Zusatz in wenigen Minuten eine äquimolare Menge Stickstoff.

20 g Nitroso-pyrrolidon in 50 ccm abs. Methanol läßt man innerhalb einer Stunde in die gerührte und mit Eis-Kochsalz gekühlte Suspension von 5 g feingepulvertem Kaliumcarbonat in 150 ccm abs. Methanol einfließen. Innerhalb zweier weiterer Stunden läßt man unter Rühren auf Raumtemperatur kommen. Alsdann wird abgesaugt, die Lösung mit einigen Tropfen Eisessig neutralisiert, das Methanol langsam über eine Kolonne abdestilliert. Der Rest mit Bromwasser zeigt, daß das Lösungsmittel keine Anteile des ungesättigten Esters enthält. Der Rückstand wird mit 20 ccm Äther und 20 ccm Wasser digeriert, anschließend noch mehrfach mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über CaCl_2 destilliert. Bei 58°/12 mm gehen 7,5 g γ -Methoxy-buttersäure-methylester über, der nach einer zweiten Destillation analysiert wird.

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$ (132,10)	Ber. C 54,52	H 9,16	CH_3O 47,0
	Gef. » 54,16	» 8,70	» 46,3

Die Waschwässer werden vereinigt, zunächst in der Kälte scharf gegen Phenolphthalein neutralisiert, anschließend bei 90° mit Natronlauge titriert bis zur bleibenden Rotfärbung. Der Verbrauch zeigt 5,2 g Butyrolacton an, dessen Isolierung wie unten beschrieben vorgenommen werden kann.

Zur Identifikation wird der γ -Methoxy-buttersäure-methylester durch ein-tägiges Schütteln mit überschüssigem wäßrigem Ammoniak auf der Maschine in Lösung gebracht, nach Eindampfen i. V. destilliert. Das γ -Methoxy-n-butyr-amid schmilzt nach Umlösen aus Cyclohexan bei 57–58°. Literatur-Schmp. 59°¹⁹⁾.

Zerfall in Nitrobenzol

20 g Nitrosopyrrolidon werden in 170 ccm reinem Nitrobenzol in einem Rundkolben unter Stickstoff 4 Stunden auf 200° erhitzt, wobei unter Dunkelfärbung der Reaktionslösung 3,5 Liter Gas in Freiheit gesetzt werden. Auf Grund der Gasanalyse handelt es sich um 46% Stickstoff und 54% Stickoxyd.

¹⁹⁾ Kilpi, Z. ph. Ch. 80, 185 (1912).

Beim Abdestillieren des Nitrobenzols im Wasserstrahlvakuum geht das gebildete Butyrolacton mit über. Die Titration mit Natronlauge in der Hitze bis zur bleibenden Phenolphthalein-Färbung weist auf 2,1 g γ -Butyrolacton hin. Die das Natriumsalz der γ -Oxy-buttersäure enthaltende wäßrige Phase wird i. V. zur Trockne gebracht, der Salzlückstand in 20 ccm 2n-Salzsäure gelöst und 10 Stunden mit Äther perforiert. Der Rückstand der Ätherlösung geht bei 88—89°/12 mm farblos über: 1,9 g γ -Butyrolacton. 389,2 mg verbrauchen 44,8 ccm 0,1n-Natronlauge.

Äquivalentgewicht Ber. 86,1 Gef. 87,0

Zur Identifikation wird mit Chromsäure in wäßrig-schwefelsaurer Lösung oxydiert. Nach häufigem Ausäthern erhält man aus den eingedampften Ätherextrakten Bernsteinsäure vom Schmp. 183°.

Für die Ausrechnung der RG-Konstanten der Acylwanderung wurde das Verhältnis der Konkurrenzreaktionen in Nitrobenzol bei 160° benötigt. 0,5 g Nitroso-pyrrolidon wurden bei dieser Temperatur zum Zerfall gebracht, das entstehende Gas unter Nachspülen mit Kohlendioxyd über Kalilauge aufgefangen. Die Gasausbeute beträgt 80,3%; das Gas enthält 58% Stickoxyd und 42% Stickstoff.

Nitroso-piperidon (I, n = 6)

5 g α -Piperidon (Sdp. 140°/14) werden in 50 ccm trockenem Äther gelöst und unter Eiskühlung mit nitrosen Gasen behandelt. Nach wenigen Min. scheiden sich blaßgelbe Kristalle aus, die sich beim weiteren Einleiten von N_2O_3 wieder lösen. Die schließlich dunkelgrüne Lösung wird mit Eiswasser, anschließend mit Bicarbonatlösung gewaschen und noch 10 Min. über festem Natrium-bicarbonat stehengelassen. Nach Abgießen bringt man den Nitrosokörper durch Abkühlen der ätherischen Lösung mit fester Kohlensäure zur Kristallisation: 4,7 g vom Schmp. 38—43°. Die gelben Kristalle werden zweimal aus abs. Äther auf die gleiche Weise umgelöst und zeigen dann einen Schmp. von 45,5—47°.

$C_8H_{10}N_2O_2$ (128,14) Ber. C 46,86 H 6,29
Gef. » 47,09 » 6,38

Nitroso-piperidon reizt die Schleimhäute, explodiert beim Erhitzen über freier Flamme und gibt kräftige Liebermann-Reaktion. Eine kleine Probe ging bei 84—87°/0,1 mm über. Beim Versuch der Reinigung eines 15 g-Ansatzes durch Hochvakuumdestillation wurde die Apparatur durch eine heftige Explosion zerstört. Der Nitrosokörper ist in Cyclohexan und Petroläther schwer, in Wasser mäßig, in Benzol, Methanol und Chloroform leicht löslich. Die Alkali-Empfindlichkeit ist sehr groß.

Zerfall in siedendem Toluol

4 g Nitroso-piperidon werden in 40 ccm Toluol 12 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Neben Stickstoff wird eine kleine Menge Stickoxyd freigesetzt. Die rotbraune Lösung hinterläßt nach dem Abziehen des Toluols 3 g eines noch Stickstoff enthaltenden Öls. Bei 107—114°/14 mm gehen 0,7 g eines blaßgelben Öls über, das sich als δ -Valerolacton erweist. Bei dem in heißer 2n-Natronlauge

löslichen Rückstand dürfte es sich um den *Polyester der δ -Oxy-valeriansäure* handeln.

133,9 mg des rohen Valerolactons verbrauchen bei der Titration in der Hitze gegen Phenolphthalein 12,47 cem n/10-Kalilauge.

Äquivalentgewicht Ber. 100,1 Gef. 107,4

Zur Identifikation wird mit Hydrazinhydrat in das kristallisierte *δ -Oxy-n-valeriansäure-hydrazid* übergeführt, das nach Umlösen aus abs. Alkohol und aus Essigester bei 104—107° schmilzt und mit einem authentischen Präparat keine Depression gibt. Zur Beschaffung des Vergleichspräparats wurde Cyclopentanon mit alkalischem Wasserstoffperoxyd zu *δ -Oxy-valeriansäure*²⁰⁾ oxydiert und wie üblich in das Hydrazid übergeführt.

Entnitrosierung mit Essigsäure

Die Bereitschaft zum Austausch des Nitrosylrestes gegen ein Proton ist beim Nitroso-piperidon viel größer als bei I, $n = 5$. In warmem Eisessig ist eine Acylwanderung überhaupt nicht mehr zu erzielen, da ausschließlich Entnitrosierung stattfindet. Eine Reihe von kinetischen Messungen in jeweils 100 cem Pseudocumol unter Zusatz von 15, 80 und 250 mg Essigsäure zeigt zunehmende RG-Konstanten des unimolekularen Zerfalls infolge Beteiligung der Entnitrosierung als Simultanreaktion. Halbwertszeiten in Pseudocumol bei 120°: Ohne Zusatz 21,4 Min., mit 15 mg Eisessig 20,2 Min., mit 80 mg Eisessig 17,4 Min. und mit 250 mg Essigsäure 14,2 Min.

Nitroso-cycloheptanon-isoxim (I, n = 8)

Cycloheptanon. Durch Kombination der Literaturangaben^{1,2)} wurde für die Ringerweiterung des Cyclohexanons eine Routinemethode ausgearbeitet, die die Darstellung des sieben- und achtgliedrigen Ringketons im Rahmen des org. Praktikums gestattet.

Nitrosierung. 2 g Cycloheptanon-isoxim (Schmp. 26—27°²¹⁾) werden in 3 cem Eisessig gelöst und bei 0° mit nitrosen Gasen bis zur Dunkelgrünfärbung gesättigt. Nach Versetzen mit 10 g Eis und Eiswasser bildet sich beim Anreiben ein gelber schaumiger Kristallbrei, der abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen wird. Eine Reinigung ist möglich durch Kristallisation aus Äther bei —60°. Schmp. bei 40° unter Zersetzung und Gasentwicklung. Unreine Präparate verpuffen schon bei Raumtemperatur. Positive Liebermann-Reaktion und kräftige Gasentwicklung mit Methanol und Pottasche.

Zerfall in Benzol. Die hellgelbe Lösung des Nitrosokörpers wird im Zuge des Zerfalls bei 50° farblos. Nach dem Abdampfen des Benzols digeriert man den zähen Rückstand mit Hydrazinhydrat in der Wärme. Das *ω -Oxy-önanthsäure-hydrazid* schmilzt nach Umlösen aus Alkohol bei 124—124,5°. Literatur-Schmp. 121—123°²¹⁾. Farblose glänzende Blättchen.

$C_7H_{10}O_2N_2$ (160,23)	Ber. C 52,47	H 10,07	N 17,49
	Gef. » 52,74	» 9,89	» 17,12

Nitroso-cyclooctanon-isoxim (I, n = 9)

Die Nitrosierung wird wie beim achtgliedrigen Lactam vorgenommen. Die außerordentliche Bereitschaft zur Acylwanderung erlaubt eine Isolierung des Nitroso-lactams nicht. Das ölige Rohprodukt, das beim Versetzen der Eisessig-Lösung mit Wasser ausfällt, wird sofort in Benzol eingeschüttelt und nach Waschen mit Wasser und Trocknen über $CaCl_2$ für die kinetische Messung eingesetzt. Die benzolischen Zerfallslösungen werden anschließend vom Lösungsmittel

²⁰⁾ M. Fling, F. N. Minard und S. W. Fox, Am. Soc. 69, 2467 (1947).

²¹⁾ R. Robinson und L. H. Smith, Chem. Soc. 1937, 371; S. L. Friess, Am. Soc. 71, 2571 (1949) gibt 123° an.

befreit, der zurückbleibende Polyester wie üblich in das ω -Oxy-caprylsäure-hydrazid übergeführt, das nach Umlösen aus Methanol bei 129,5—130,5° schmilzt.

$C_8H_{18}N_2O_2$ (174,26)	Ber. C 55,14	H 10,41	N 16,08
	Gef. » 55,21	» 10,37	» 16,12

Nitroso-cyclo-nonanon-isoxim (I, $n = 10$)

Cyclononanon. 193 g Cyclo-octanon werden in 400 cem Methanol gelöst und nach Zusatz von 5 g pulverisierter Pottasche unter Rühren bei 0—5° innerhalb von 3 Tagen mit 360 g Nitroso-methyl-urethan versetzt. Wenn die Lösung farblos geworden ist, wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert, anschließend i. V. übergetrieben, was bis 65°/20 mm übergeht. Aus dem Rückstand erhält man in Alkohol mit Semicarbazid 189 g Gemisch der Semicarbazone. Nichtketonische Anteile bleiben in der Mutterlauge. Die Semicarbazone werden mit verd. Schwefelsäure und Wasserdampf gespalten, das Ketongemisch sorgfältig i. V. fraktioniert. 70 g Cyclo-octanon werden zurückerhalten. Der weiteren Reinigung dient die fraktionierte Kristallisation der Semicarbazone aus Methanol. Es werden 9,2 g Cyclononanon und 8,3 g Cyclodecanon erhalten.

Cyclononanon-isoxim. Aus Benzol-Äther farblose Nadeln vom Schmp. 141,5—142°.

Die *Nitrosierung* gelingt mit nitrosen Gasen in Eisessig nur schlecht. Die anschließende Ausbeutebestimmung mit Methanol-Kaliumcarbonat weist auf eine nur geringfügige Nitrosierung hin.

In eine Lösung von 0,4 g Isoxim in 2,5 cem Eisessig und 1 cem Essigsäureanhydrid leitet man bei 0° 60 Min. lang nitrose Gase ein. Beim Versetzen der blaugrünen Lösung mit Eis scheidet sich ein blaßgelbes Öl aus, das positive Liebermann-Reaktion gibt. Es wird in Benzol aufgenommen, zur restlosen Entfernung des Acetanhydrids mit 1 cem Methanol versetzt, nach kurzem Stehen bei 0° mehrfach mit Wasser gewaschen und mit $CaCl_2$ getrocknet. Die Zersetzung in Benzol bei 40° ergab 45,7 cem Stickstoff bei 18°/706 mm. Der aktive Gehalt der Lösung an Nitrosolactam betrug also 69% d. Th.

Das wie üblich aus dem Polyester mit Hydrazin bereitete ω -Oxy-pelargon-säure-hydrazid zeigt nach Umlösen aus Alkohol den Schmp. 132—134°.

$C_9H_{20}O_2N_2$ (188,29)	Ber. C 57,41	H 10,71	N 14,88
	Gef. » 57,44	» 10,62	» 14,69

Nitroso-cyclo-decanon-isoxim (I, $n = 11$)

Cyclodecanon-isoxim. Die Beckmannsche Umlagerung liefert eine Ausbeute von 97% d. Th. Schmp. 161,5—163° nach Hülsenextraktion aus Äther.

Nitrosierung. 2 g Lactam und 10 g wasserfreies Kaliumacetat werden mit 15 cem Acetanhydrid und 30 cem Eisessig bis zur vollständigen Lösung erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man 0,4 g Phosphorpentoxyd zu und tropft unter Rühren und Eiskühlung 7 cem einer 23-proc. Lösung von Nitrosylchlorid in Acetanhydrid ein. Nach weiterem einstündigem Rühren wird mit Eis und Eiswasser versetzt, das gelbbraune Öl in Benzol aufgenommen. Die benzolische Lösung des Nitrosolactams wird wie oben vom Rest Acetanhydrid befreit. Die mit Methanol-Pottasche vorgenommene Ausbeutebestimmung zeigt 64% d. Th. an Nitrosolactam an. Der Nitrosokörper gibt keine Farbreaktion mit Phenol und konz. Schwefelsäure. Die methanolische Lösung zeigt auf Piperidin-Zusatz hin kräftige Stickstoff-Entwicklung.

Der beim Zerfall in Benzol entstehende Polyester wird wie üblich über das ω -Oxy-caprinsäure-hydrazid charakterisiert. Farblose Nadeln aus Alkohol. Schmp. 135—137°.

$C_{10}H_{22}N_2O_2$ (202,29)	Ber. C 59,37	H 10,96	N 13,85
	Gef. » 59,54	» 10,78	» 14,06

Nitroso- β -indanon-isoxim (VI)

β -Indanon-isoxim. 10,8 g β -Indanon werden in 70 ccm Chloroform und 45 ccm einer 2,2-molaren Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform gelöst. In die gerührte Lösung tropft man unter Eiskühlung 25 ccm konz. Schwefelsäure ein, wobei Stickstoff entweicht. Nach weiterem halbstündigem Rühren wird vorsichtig mit Eis versetzt und unter Eiskühlung ammoniakalisch gemacht. Die abgehobene Chloroformlösung wird gewaschen, getrocknet, an Aluminiumoxyd gereinigt und eingeeengt. Nach mehrfachem Umlösen aus Benzol 4,6 g farblose Kristalle vom Schmp. 149,5—150,5°.

C_9H_9ON (147,17)	Bcr. C 73,45	H 6,12
	Gef. » 73,31	» 6,44

Nitrosierung. Beim Einleiten von nitrosen Gasen in die Lösung von 1 g Isoxim in 4 ccm Eisessig und 2 ccm Acetanhydrid bei 0° scheidet sich schon ein Teil des gelben Nitrosokörpers aus. Nach Verdünnen mit Eiswasser wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet: 1,1 g. Das Rohprodukt erweist sich bei der Methanol-Kaliumcarbonat-Reaktion als 73-proc. Zur Reinigung wird mehrfach aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Goldgelbe Blättchen vom Schmp. 113—115° (Zers.)

$C_9H_8O_2N_2$ (176,17)	Bcr. C 61,36	H 4,58	N 15,90
	Gef. » 61,36	» 4,72	» 15,67

Zerfall in Xylol. Bei 135° werden im Laufe einiger Stunden 61% der äquimolaren Gasmenge in Freiheit gesetzt. Die Gasanalyse zeigt 92% Stickstoff, 5,1% Stickoxyd und 2,9% eines brennbaren Gases an.

Nitroso-methyl-n-butyramid (XI)

15 g N-Methyl-butyramid²²⁾ werden in 60 ccm Äther gelöst und unter Eiskühlung mit Salpetrigsäureanhydrid nitrosiert. Nach Waschen mit Eiswasser und Trocknen über $CaCl_2$ wird nach Entfernung des Lösungsmittels der Nitrosokörper bei 58—65°/15 mm destilliert. Eine zweite Destillation liefert 15,8 g einer blaßrosa gefärbten Flüssigkeit vom Sdp. 59—60°/14 mm. Die Farbe ist die gleiche wie die des Nitroso-methyl-urethans, mit dem das Nitroso-methyl-butyramid auch die Reizwirkung auf die Schleimhäute teilt. Die Verpuffung beim Erhitzen unter Normaldruck machte die Elementaranalyse schwierig.

$C_5H_{10}N_2O_2$ (130,15)	Bcr. C 46,14	H 7,75	N 21,53
	Gef. » 46,79	» 8,03	» 20,32

Die mit Methanol-Kaliumcarbonat erzielte volumetrische Stickstoff-Bestimmung ergibt einen N-Gehalt von 21,30 und 21,37%.

$$n_D^{25} = 1,4448; \quad d_4^{25} = 1,0161.$$

Die Messung der Zerfallsgeschwindigkeit
der Nitrosolactame

mit der azotometrischen Methode wurde nach den früher²³⁾ gegebenen Richtlinien durchgeführt.

Bestimmung der Dipolmomente

Der Messung der Dielektrizitätskonstanten²²⁾ diente eine nach dem Prinzip der Doppelspannungs-Teilerschaltung²⁴⁾ gebaute Meßbrücke, die mit einem

²²⁾ G. F. D'Alelio und E. E. Reid, Am. Sc. 59, 109 (1937).

²³⁾ R. Huisgen und G. Horeld, A. 562, 137 (1949).

²⁴⁾ R. Schupp und R. Mecke, Z. f. El. Ch. 51, 40 (1948).

Platinkondensator nach der Substitutionsmethode arbeitete²⁵⁾. Oscillatorfrequenz 10¹ Hz.

Als Lösungsmittel diente thiophenfreies, durch Kristallisation und Feinfraktionierung gereinigtes Benzol, dessen Reinheit durch Bestimmung von Dichte, Brechungsindex, UV-Spektrum und Dielektrizitätskonstante kontrolliert wurde.

Die Berechnung der Molpolarisation der gelösten Substanz bei unendlicher Verdünnung erfolgte nach der Näherungsgleichung von G. Hedestrand²⁶⁾:

$$P_{\infty} = \frac{\varepsilon_1 - 1}{\varepsilon_1 + 2} \frac{M_2 - \beta M_1}{d_1} + \frac{3 M_1 \cdot \alpha \cdot \varepsilon_1}{d_1 (\varepsilon_1 + 2)^2}$$

Dabei ist $\varepsilon = \varepsilon_1 (1 + \alpha \gamma_s)$ und $d = d_1 (1 + \beta \gamma_s)$. α und β werden graphisch ermittelt. Für Reinbenzol gilt: $\varepsilon_1 = 2,2775$ und $d_1 = 0,8740$. Alle Messungen bei 25°.

Die Extrapolation der Molrefraktion auf große Wellenlängen ist im vorliegenden Fall schwierig, da man sich bei Refraktionsmessungen im Sichtbaren im Gebiet anomaler Dispersion befindet (Farbe!). Es wird daher auf die Extrapolation verzichtet, der bei der D-Linie gemessene Wert der Molrefraktion mit der ganzen Verschiebungspolarisation gleichgesetzt unter Vernachlässigung des Anteils der Atompolarisation. Die schließlich ausgerechneten Dipolmomente entsprechen also den in neueren amerikanischen Arbeiten häufig verwendeten μ_D -Werten.

Nitroso-pyrrolidon.

γ_s	d^{25}	ε^{25}		
0,00319	0,8751	2,3703	$\alpha = 12,80$	$\mu = 4,58 \text{ D}$
0,00422	0,8755	2,3996	$\beta = 0,3965$	
0,00582	0,8762	2,4463	$P_{\infty} = 457,2$	
0,00708	0,8768	2,4818	$P_E = 27,23$	
0,00841	0,8774	2,5221		

Nitroso-methyl-butylamid.

γ_s	d^{25}	ε^{25}		
0,00175	0,8741	2,2313	$\alpha = 0,3905$	$\mu = 0,92 \text{ D}$
0,01044	0,8758	2,2864	$\beta = 0,2327$	
0,02293	0,8783	2,2987	$P_{\infty} = 51,31$	
0,03120	0,8800	2,3045	$P_E = 34,08$	

²⁵⁾ H. Walz, Diplomarbeit Tübingen 1950.

²⁶⁾ Z. ph. Ch. B. 2, 428 (1929).

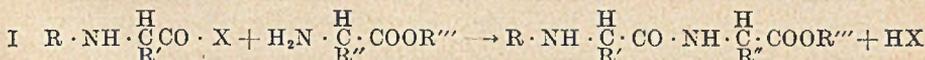
Über Peptid-Synthesen I

Von Stefan Goldschmidt und Manfred Wick

(Aus dem Org. Chem. Institut der Technischen Hochschule München)

(Eingelaufen am 30. November 1951)

Neben den klassischen Peptid-Synthesen von E. Fischer¹⁾ sowie von Th. Curtius²⁾ und deren Schüler verfügen wir heute über eine Reihe neuer Methoden zur Herstellung von Peptidbindungen, auf deren Zusammenstellung hier verzichtet werden kann, da sie erst vor kurzem durch Th. Wieland³⁾ eingehend referiert wurden. Das gemeinsame Merkmal aller dieser Synthesen besteht darin, daß die gemischten Anhydride aus Aminosäuren, die im allgemeinen am Stickstoff acyliert sind, und anderen Säuren mit der freien Aminogruppe eines weiteren Aminosäure- oder Peptid-moleküls zur Umsetzung gebracht werden (I). Dabei haben sich neben den gemischten



R = acyl X = Cl, N₃, O·PO(OR)₂, OCO·C₆H₅ usw.

Anhydriden aus Acyl-aminosäuren und anorganischen Säuren⁴⁾ insbesondere auch solche mit organischen Säuren⁵⁾ bewährt. Die in der vorliegenden und später folgenden Arbeit zu beschreibenden Peptid-Synthesen verfolgen das Ziel, die freie Aminogruppe eines Aminosäure-esters durch Umsetzungen zu aktivieren und dann mit der freien Carboxylgruppe eines weiteren Aminosäure- oder eines Peptid-moleküls in Reaktion zu bringen.

I. Carbonyl- α -aminosäure-ester(α -Isocyanat-fettsäureester)

Zur Darstellung von α -Isocyanat-fettsäureestern kamen in der Hauptsache folgende Methoden in Betracht, die zur Bereitung carbalkoxyl-freier Isocyanate bereits Verwendung fanden:

- a) Der Umsatz von α -Halogenfettsäureestern mit Salzen der Cyansäure⁶⁾;

¹⁾ B. **39**, 530 (1906); s. ferner Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide-usw., J. Springer, Berlin 1906.

²⁾ J. pr. (2) **70**, 73 (1904).

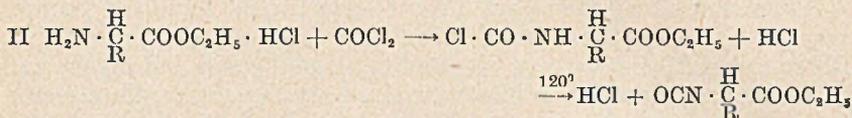
³⁾ Z. angew. Chem. **63**, 146 (1951).

⁴⁾ Curtius l. c. Konner, Chem. u. Ind. **1951**, 15; O. Süß, A. **572**, 96 (1951).

⁵⁾ Th. Wieland und R. Sehring, A. **569**, 122 (1950); A. Boissonas, Helv. **34**, 874 (1951).

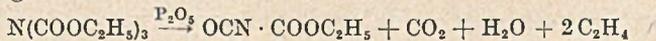
⁶⁾ A. Cahours und A. Hoffmann, A. **102**, 279 (1857).

- b) der Curtiusche Abbau der Esterazide von C-substituierten Aminomalonsäuren, wie er zur Gewinnung von δ -Isocyanat-pelargonsäureäthyl-ester und ω -Isocyanat-behensäure-ester von B. Flaschenträger⁷⁾ Verwendung fand;
- c) die Reaktion von α -Aminosäureester-chlorhydraten mit Phosgen⁸⁾, wobei die Carbaminsäurechloride als Zwischenprodukte auftreten.



Für eine eventuelle Verwendung der α -Carbonyl-aminosäure-ester zur Peptid-Synthese mußte die Methode (a) ausscheiden, da die Reaktion, abgesehen vom Chloressigester, am asymmetrischen C-Atom erfolgt und infolgedessen bei optisch aktiven Halogenfettsäureestern die Gefahr der Razemisierung bzw. Waldenschen Umkehrung besteht. Bei der Methode (b) wird das asymmetrische C-Atom überhaupt erst im Verlauf der notwendigen Umsetzungen gebildet. Als praktisch brauchbar konnte daher nur die Methode (c) in Frage kommen, die bereits zur Darstellung des einfachsten Isocyanat-fettsäureesters, des Carbonyl-glycin-äthylesters durch W. Siefken⁸⁾ geführt hat.

Bereits früher haben — Hugouneng und A. Morel⁹⁾ Phosgen in Toluollösung auf freien 1-Leucinäthylester einwirken lassen. Neben dem zu erwartenden symmetrischen Harnstoff stellten sie die Bildung des entsprechenden Isocyanat-fettsäureesters fest, jedoch sprechen die Angabe des ungenauen Sdp. sowie die Zeretzlichkeit unter Verfärbung und Abgabe von weißen Dämpfen dafür, daß keinesfalls die reine Verbindung vorgelegen hat. Auch die Umsetzung von Glycocoll-ester-chlorhydrat mit Phosgen durch A. Morel¹⁰⁾ lieferte sicher nicht den reinen Carbonyl-glycinäthylester, da dessen Sdp. um 50° zu hoch angegeben ist. Erwähnt sei noch, daß schon O. Diels und B. Wolff¹¹⁾ den Isocyanat-kohlensäureester durch Destillation von Stickstoff-tricarbonsäureester mit P₂O₅ dargestellt haben.



Bei unseren eigenen Versuchen zeigte sich, daß man allgemein Carbonyl-aminosäureäthylester durch Reaktion der Aminosäure-

⁷⁾ H. 192, 257 (1930).

⁸⁾ W. Hentschel, B. A. 1284 (1884); L. Gattermann, A. 244, 34 (1888); W. Siefken, A. 562, 105 (1949).

⁹⁾ C. r. 140, 505 (1903).

¹⁰⁾ C. r. 143, 119 (1906).

¹¹⁾ B. 39, 686 (1906).

esterchlorhydrate mit Phosgen in Toluol bei 120°, meist mit einer Ausbeute von über 90% d. Th. darstellen kann. Voraussetzung für die hohen Ausbeuten ist nur, daß die Veresterung der Aminosäuren wirklich vollkommen ist, was sich bei 2—3maliger Veresterung¹²⁾ mit Alkohol-Salzsäure fast immer erreichen ließ. Man kann das Phosgen auch durch Perchlorameisensäure-methylester (ClCOOCCl₃) ersetzen, der sich in der Wärme unter Bildung von 2 Mol. Phosgen zersetzt. Ein Vorteil ist hiermit nicht verbunden, da die Ausbeute, wie am Beispiel des Glycocollester-chlorhydrats festgestellt wurde, hinter der nach der Phosgenmethode zurückbleibt. Alle bereiteten Carbonylamino-säure-ester sind farblose Flüssigkeiten von stechendem, zu Tränen reizendem Geruch, die sich ohne Zersetzung destillieren lassen und unbeschränkt haltbar sind, wenn man für Feuchtigkeitsausschluß Sorge trägt. Eine Polymerisation, wie sie von manchen Isocyanaten bekannt ist, tritt nach unseren Untersuchungen, selbst bei Anwendung von Katalysatoren, hier nicht ein.

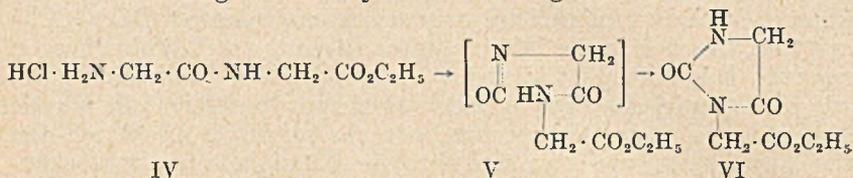
Von besonderem Interesse war die Frage, ob sich die Phosgenisierung optisch aktiver Aminosäureester-chlorhydrate ohne Razerisierung durchführen läßt. Versuche mit optisch aktiven Leucin-, S-Benzylcystein-, Asparagin- und Glutaminsäure-estern zeigten, daß in der Tat keine Razerisierung bei der Bildung von Carbonylamino-säure-estern eintritt. Die nachfolgende Tab. 1 gibt eine Übersicht über die von uns hergestellten Isocyanat-fettsäureester.

Carbonylamino-säure-ester	% Ausbeute
d,l-Carbonyl-Alanin-äthylester	85—91
d,l- „ - α -Aminobuttersäure-äthylester	92—96
d,l- „ - α -Aminoisobuttersäure-äthylester	94
d,l- „ -Norvalin-äthylester	97,5
d,l- „ -Valin-äthylester	92—94
d,l- „ -Norleucin-äthylester	91
d,l- „ -Isoleucin-äthylester	92—93
d,l- „ -Leucin-äthylester	94—95
l- „ -Leucin-äthylester	91,5
d,l- „ -Phenylglycin-äthylester	95
d,l- „ -Phenylalanin-äthylester	90—94
l- „ -S-Benzylcystein-äthylester	91
d,l- „ -Methionin-äthylester	97
l- „ -Asparaginsäure-diäthylester	89—91
l- „ -Glutaminsäure-diäthylester	92

Schließlich wurde auch der Versuch gemacht, einen Umsatz analog dem von Aminosäureestern mit Phosgen, mit einem Dipeptid-ester, dem Glycylglycin-ester (IV), zur Durchführung zu bringen.

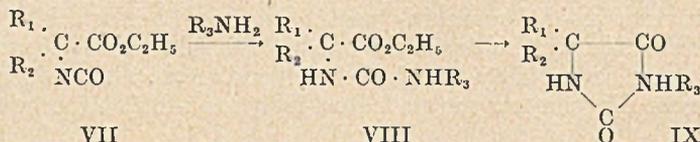
¹²⁾ Bei Glutaminsäure ist eine dreimalige Veresterung erforderlich. Ist die Veresterung vollkommen, dann kristallisieren fast alle Esterchlorhydrate, die in der Literatur nur als Öle beschrieben sind (ausgenommen Alaninäthylester-chlorhydrat).

Dies gelang jedoch nicht; der offenbar als Zwischenprodukt auftretende Carbonyl-glycylglycin-äthylester (V) reagierte unter Hydantoinbildung in praktisch quantitativer Ausbeute mit der NH-Gruppe des Esters zum Hydantoin-3-essigester (VI)¹³, der sich durch Verseifung in die Hydantoin-3-essigsäure überführen ließ.

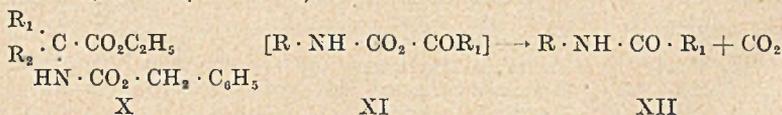


II. Peptid-Synthesen mit Hilfe von Carbonyl-aminosäureestern

Carbonyl-aminosäure-ester zeichnen sich ebenso wie die einfachen Isocyanate durch große chemische Reaktionsfähigkeit aus, so daß sie zu mancherlei Synthesen Verwendung finden können. So lassen sie sich z. B. mit Aminen zu Carbamyl-aminosäure-estern umsetzen, die leicht durch Behandlung mit Salzsäure in Hydantoin überführt werden können.



Setzt man die Carbonyl-aminosäure-ester mit Alkoholen wie Benzylalkohol um, so entstehen in ausgezeichneter Ausbeute die Carbalkoxy-aminosäure-ester, durch deren Verseifung die für Synthesen auf dem Peptidgebiet wichtigen Carbalkoxy-aminosäuren entstehen, z. B. (VII \rightarrow X).



Nach Ch. A. Wurtz¹⁴) reagieren Isocyansäure-ester mit Carbon-säuren unter Bildung von substituierten Säureamiden (XII) und Abspaltung von Kohlendioxyd.

Als Zwischenprodukte treten, worauf H. Staudinger¹⁵) zuerst hinwies, vermutlich gemischte Anhydride (XI) auf, die später gelegentlich auch gefaßt wurden¹⁶). Die Reaktion fand in der

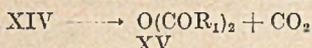
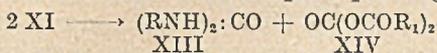
¹³) Von Ch. Gränacher und H. Landolt, *Helv.* **10**, 799 (1927), auf dem üblichen Weg aus dem Ureido-glycyl-glycin-ester dargestellt.

¹⁴) A. [3] **42**, 53 (1854).

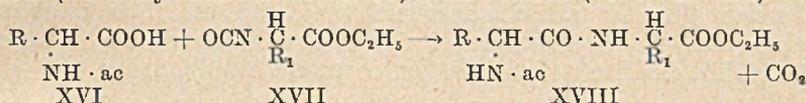
¹⁵) *Helv.* **5**, 97 (1922).

¹⁶) C. Nägeli, A. Tyabji, *Helv.* **17**, 934 (1934); C. Nägeli, *Helv.* **18**, 142 (1935); S. Petersen, A. **562**, 213 (1950).

Literatur verhältnismäßig wenig Beachtung. Dies führt sich wohl darauf zurück, daß bei aromatischen Isocyanaten, z. B. Phenylisocyanat, neben der Bildung von Säureamiden noch eine Konkurrenzreaktion verläuft, wie Naegeli gezeigt hat. Sie führt zu disubstituierten Harnstoffen (XIII), vermutlich durch eine Disproportionsreaktion des zunächst entstehenden gemischten Anhydrids (XI) zu XIII und XIV, bzw. unter CO₂-Abspaltung zu XV.



Die Bildung von symmetrisch substituierten Harnstoffen scheint jedoch bei aliphatischen Isocyanaten nicht beschrieben zu sein. Es lag deshalb der Versuch nahe, die Wurtzsche Reaktion zur Bildung der Peptidbindung zu verwenden, die ja ebenfalls eine Säureamidbindung darstellt. Man braucht zur Verwirklichung dieser Absicht nur die Carbonsäure durch eine acylierte Aminosäure zu ersetzen und an Stelle des einfachen Isocyanats einen Isocyanat-fettsäure-ester (Carbonyl-aminosäure-ester) anzuwenden (XVI—XVIII).



In der Tat tritt die Reaktion in dem gewünschten Sinne, und zwar mit ausgezeichnetem Ausbeute ein¹⁷⁾. Man kann dabei so verfahren, daß man das Gemisch der beiden Komponenten (XVI und XVII) in einem indifferenten, trocknen Lösungsmittel (wie Toluol, Xylol, Anisol, Isoamyläther) bei 110° zur Reaktion bringt, bis die CO₂-Entwicklung beendet ist. Liegt der Schmp. der Acylaminosäure nicht höher als 150°, so kann man auch die beiden Komponenten einfach ohne Lösungsmittel zusammenschmelzen und bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf etwa 110° halten. Arbeitet man in Pyridin als Lösungsmittel, das ja die Reaktion von Isocyanaten zu katalysieren vermag, so beginnt die Umsetzung bereits bei Zimmertemperatur und läßt sich bei 50—60° schnell und glatt zu Ende führen. Die Ausbeuten liegen, wie wir an einer Reihe von Beispielen zeigen konnten, im Durchschnitt bei 90% d. Th. Die Art der Acylgruppe ist für die Durchführung der Reaktion selbst unwesentlich, wir haben aber wegen der leichten Abspaltbarkeit im allgemeinen als Acylgruppe den Carbobenzoxy-Rest (CbzO)¹⁸⁾, in einzelnen Fällen auch den Phthalyl-Rest¹⁹⁾ benützt. Die

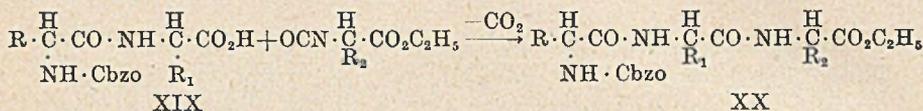
¹⁷⁾ vgl. vorl. Mitt. S. Goldschmidt und M. Wick, Z. Naturforsch. **5b**, 170 (1950).

¹⁸⁾ M. Borgmann und W. Zervas, B. **65**, 1192 (1932).

¹⁹⁾ J. C. Sheehan und V. S. Frank, Am. Soc. **72**, 725 (1950); W. Grassmann, E. Schulto-Üebbing, B. **83**, 244 (1950).

Reaktionsfähigkeit von verschiedenen Isocyanat-fettsäure-estern und acylierten Aminosäuren wechselt. So reagiert z. B. der Carbonylglycinester am schnellsten, während Carbonyl- α -aminoisobuttersäure-ester sich am reaktionsträgsten erwiesen hat. Carbobenzoxylierte Aminosäuren reagieren schneller als Phthalyl-aminosäuren, vielleicht nur wegen der verschiedenen Löslichkeitsverhältnisse. Im allgemeinen ist der Umsatz in $1/2$ —1 Stunde beendet.

Die genannte Reaktion läßt sich auch zur Darstellung höherer Peptide (XX) verwenden, wenn man als Säurekomponenten acylierte Peptide (XIX) zur Umsetzung bringt.



Auf diese Weise haben wir verschiedene Tri- und Tetrapeptide dargestellt. Schließlich sei noch erwähnt, daß die Reaktion bei der Verwendung optisch aktiver Komponenten ohne Razemisierung zu optisch aktiven Peptiden führt. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die von uns dargestellten Peptid-ester. Sie zeigt zugleich, daß die Ausbeuten bei der neuen Reaktion nicht unter 85% d. Th., in den meisten Fällen sogar über 90% liegen.

Peptid-ester	% Ausbeute
I. Dipeptide	
Cbzo-Diglycin	96
„ -d,l-alanyl-glycin	91
„ -glycyl-d,l-alanin	94
„ - „ -d,l-leucin	94
„ - „ -d,l-phenylalanin	84
„ - „ -d,l-aminobuttersäure	93
„ - „ -d,l-phenylglycin	94
„ - „ -d,l-methionin	94
„ - „ -d,l-isoleucin	95
„ - „ -d,l-valin	95
„ - „ -d,l-norleucin	92
„ -d,l-phenylglycyl-glycin	88
„ -glycyl-(l)-S-benzylcystein	90
Phthalyl-glycyl-glycin	92
Phenacetyl-glycyl-glycin	95
II. Tripeptide	
Cbzo-Triglycin	93
„ -glycyl-d,l-alanylglycin	87
„ -(l)-glutamyl-(α,γ)-bisglycin	95
III. Tetrapeptid	
Cbzo-tetraglycin	95

Eigenschaften und Verseifung der Peptidester

Die bei der neuen Peptid-Synthese zunächst entstehenden Acyl-peptid-ester sind vielfach wenig kristallisationsfreudige Verbindungen. Es gelang jedoch durch entsprechende Behandlung — Entfernung kleiner Mengen nicht umgesetzter Acylaminosäuren durch Einwirkung von Natriumcarbonatlösung — in den meisten Fällen die Kristallisation der Peptidester zu erreichen. In den Fällen, wo selbst diese Behandlung nicht zum Ziel führte, wurde der rohe Acyl-peptidester direkt der Verseifung unterworfen. Diese muß jedoch mit großer Sorgfalt, d. h. nur mit einem ganz geringen Überschuß an 1—2*n*-Natronlauge in der Kälte oder bei gelinder Wärme durchgeführt werden. Beachtet man dies nicht und arbeitet mit viel überschüssiger Lauge, so erhält man an Stelle der gewünschten Acyl-peptide Carbonyl-bis-aminosäuren, Verbindungen, die von E. Fischer²⁰⁾ zuerst als Dipeptid-N-carbonsäuren angesprochen und von F. Wessely und E. Kamm²¹⁾ richtig formuliert wurden. So entsteht z. B. aus Cbz-glycylglycinester Carbonyl-bis-glycin.

Wie schon erwähnt, erlaubt die neue Methode, die Carboxylgruppe einer Acyl-aminosäure oder eines Acyl-peptids mit der Aminogruppe eines Aminosäure-esters auf dem Umweg über die Isocyanat-fettsäure-ester zur Reaktion zu bringen. Man ist damit in der Lage, ausgehend von einem Peptid, die Verlängerung der Kette entweder auf der Carboxylseite (Isocyanat-Reaktion) oder auf der Aminoseite (Anhydrid-Reaktion²²⁾ vorzunehmen.

Beschreibung der Versuche

A. Carbonyl-aminosäureester

1. *d,l*-Carbonyl-alanin-äthylester

15 g *d,l*-Alanin-äthylester-chlorhydrat, die i. V. bei 50° über P₂O₅ getrocknet sind, werden in einem mit KPG-Rührer, Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler versehenen Dreihalskolben mit 50 ccm abs. Toluol übergossen. In einem auf 130—160° erwärmten Ölbad wird unter kräftigem Rühren über das Gemisch 1½ Stunden ein starker Phosgenstrom geleitet, wobei sich HCl entwickelt und das Chlorhydrat allmählich in Lösung geht. Wenn dies der Fall ist, wird zunächst das Toluol i. V. bei 45° mit Hilfe einer guten Kolonne abdestilliert und dann der Rückstand durch Destillation gereinigt.

Carbonyl-alanin-äthylester, Sdp. 69°/11, farblose Flüssigkeit von stechendem Geruch, zu Tränen reizend, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, unter Feuchtigkeitsausschluß unbegrenzt haltbar. Ausbeute 12—13 g = 85—91% d. Th.

N-Carbäthoxy-alanin-äthylester: Ein Gemisch von 1,5 g Carbonyl-alanin-äthylester, 10 ccm abs. Alkohol und 2 ccm abs. Pyridin wurden 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler gekocht. Nach Abdestillieren des Alkohols und Pyridins i. V. wird das hinterbliebene Öl i. V. destilliert. Sdp. 123°/11.

²⁰⁾ l. c. S. 293.

²¹⁾ H. 174, 306 (1928).

²²⁾ s. S. 217.

Das Destillat kristallisiert beim Anreiben mit abs. Petroläther in einer Kältemischung, Schmp. 26°. Ausbeute 1,9 g = 96,5% d. Th., identisch mit dem Reaktionsprodukt aus Alanin-äthylester und Chlorameisensäure-äthylester²³).

α -Ureidopropionsäureäthylester²⁴): 1,4 g Carbonylalaninäthylester werden mit 5 ccm konz. Ammoniak kräftig geschüttelt, wobei unter leichter Erwärmung Umsetzung erfolgt. Das Reaktionsgemisch wird nach 1 Stunde in einer Porzellanschale zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus heißem Benzol umkristallisiert. Schmp. 101°. Ausbeute 1,6 g.

N-Phenylureidopropionsäure. 1,4 g Carbonylalanin-äthylester reagierten beim Übergießen mit 1,5 g trockenem, frisch destilliertem Anilin sofort unter starker Erwärmung. Nach 30 Min. wurde das überschüssige Anilin mit Äther entfernt. Man filtrierte und verseifte den erhaltenen Rohester mit 5 ccm 2 n-NaOH bei 40°. Aus der klaren alkalischen Lösung wurde die Säure mit konz. HCl ($p_H \sim 3,5$) ausgefällt und aus heißem Wasser umkristallisiert. Schmp. 174° (Zers.).

Äqu.-Gew. $C_{10}H_{12}O_3N_2$ Ber. 208,2 Gef. 207,8

2. *d,l*-Carbonyl- α -aminobuttersäure-äthylester

Aus 17 g α -Aminobuttersäure-äthylester-chlorhydrat wie unter 1. Farbloses Öl; Sdp. 81°/13; Ausbeute 14–15 g = 92–96% d. Th.

α -*N*-Phenylureidobuttersäure. Darstellung wie *N*-Phenylureido-propionsäure. Schmp. (nach Umkristallisieren aus heißem Wasser) 169° (Zers.)²⁵).

Äqu.-Gew. $C_{11}H_{14}O_3N_2$ Ber. 222,2 Gef. 223,3

3. *d,l*-Carbonyl- α -amino-isobuttersäure-äthylester

Darstellung wie 1. aus 17 g α -Amino-isobuttersäure-äthylester-chlorhydrat; Sdp. 61,5°/12; Ausbeute 14 g = 92% d. Th.

Dimethylhydantoin²⁶). Ein Gemisch von 1,5 g Carbonyl- α -amino-isobuttersäure-äthylester und 5 ccm konz. Ammoniak wird nach kräftigem Schütteln 1 Stunde auf 60° erwärmt. Nach dem Eindampfen zur Trockne wird der rohe Ureidoester zweimal mit je 5 ccm 20-proc. HCl zur Trockne eingedampft. Das gebildete Hydantoin wird aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 175°; Ausbeute 1,1 g = 86% d. Th.

4. *d,l*-Carbonyl-norvalinäthylester

Darstellung aus 18 g Norvalinäthylester-chlorhydrat. Sdp. 94°/14; Ausbeute 16,7 g = 97,5% d. Th.

5. *d,l*-Carbonyl-valinäthylester

Darstellung aus 16 g *d,l*-Valinäthylester-chlorhydrat. Sdp. 87°/11, 90°/15, 94°/20; Ausbeute 15–16 g = 92–94% d. Th.

6. *d,l*-Carbonyl-norleucinäthylester

Aus 19,5 g *d,l*-Norleucin-äthylester-chlorhydrat wie 1. Sdp. 104°/14. Ausbeute 16 g = 91% d. Th.

Ureidonorleucin²⁷). Darstellung aus der Carbonylverbindung mit konz. Ammoniak, wie beschrieben. Schmp. 165° (Zers.).

Äqu.-Gew. $C_7H_{14}O_3N_2$ Ber. 174,2 Gef. 175,0

²³) E. Fischer und W. Ashausen, A. 340, 123 (1905).

²⁴) Vgl. J. R. Bailey, Am. 28, 393 (1902).

²⁵) Vgl. A. Mouneyrat, B. 33, 2395 (1900).

²⁶) Vgl. H. Th. Bucherer und W. Steiner, J. pr. (2) 140, 303 (1934).

²⁷) W. Kondo, Bio. Z. 38, 412 (1912).

7. *d,l*-Carbonyl-isoleucinäthylester

Aus 19,5 g Isoleucin-äthylester-chlorhydrat wie 1. Sdp. 94°/11, Sdp. 125°/3. Ausbeute 17—17,5 g = 92—93% d. Th.

N-Phenylureidoester²³). Nach Kristallisation aus Äther Schmp. 81°.

8. *d,l*-Carbonyl-leucinäthylester

Aus 17,5 g *d,l*-Leucin-äthylester-chlorhydrat wie 1. Sdp. 97°/11, Sdp. 104,5°/15. Ausbeute 17,4—17,9 g = 94—95% d. Th.

N-Phenylureidosäure²³). Feine Nadeln aus verd. Alkohol. Schmp. 165° (Zers.).

Äqu.-Gew. C₁₃H₁₈O₃N₂ Ber. 250,3 Gef. 250,7

9. *l*-Carbonyl-leucinäthylester

Aus 17,5 g *l*-Leucin-äthylester-chlorhydrat wie 1. Sdp. 104,5°/15, $\alpha_D^{20} = -22,4^\circ$ bestimmt mit der reinen Substanz. Ausbeute 16,9 g = 91,5% d. Th.

10. *d,l*-Carbonyl-phenylglycinäthylester

Aus 21,0 g C-Phenylglycin-äthylester-chlorhydrat in 17 ccm Toluol wie 1. Sdp. 127°/12, Sdp. 152°/17. Ausbeute 19 g = 95% d. Th.

α -Phenylureido-phenyllessigsäure-äthylester²⁹). Aus Carbonyl-amino-phenyl-essigester und Anilin wie S. 224, Blättchen aus verd. Alkohol. Schmp. 175°.

C₁₇H₁₈O₃N₂ Ber. N 9,39 Gef. N 9,40

Diphenylhydantoin. Darstellung wie Dimethylhydantoin S. 224. Nach Kristallisation aus verd. Alkohol Schmp. 188.°

C₁₅H₂₂O₂N₂ Ber. N 11,1 Gef. N 11,02

11. *d,l*-Carbonyl-phenylalaninäthylester

Aus 24 g *d,l*-Phenylalanin-äthylester-chlorhydrat wie 1 in 70 ccm abs. Toluol. Sdp. 152°/10, 163°/16, 173°/26. Ausbeute 20—22 g = 90—94% d. Th.

12. *l*-Carbonyl-S-benzylcysteinäthylester

Aus 27,5 g S-Benzylcystein-äthylester-chlorhydrat in 100 ccm abs. Toluol. Sdp. 162—163°/0,3, 201°/11. $[\alpha]_D^{15} = -41,9^\circ$ (in Substanz). Ausbeute 24 g = 91% d. Th.

Phenylureido-S-benzylcystein-äthylester. Aus 12. und Anilin analog S. 224, Nadelchen aus Methanol. Schmp. 124,5—125°.

C₁₉H₂₂O₃N₂S Ber. N 7,95 Gef. N 8,02

13. *d,l*-Carbonyl-methioninäthylester

Aus 21 g *d,l*-Methionin-äthylester-chlorhydrat in 80 ccm abs. Toluol wie 1. Sdp. 155°/24. Ausbeute 19,5 g = 91% d. Th.

Phenylureido-methionin. Aus 13. und Anilin analog S. 224. Nach Verseifung des Esters Schmp. 139,5° (Zers.).

C₁₂H₁₆O₃N₂S Ber. N 10,4 Gef. N 10,26
Äqu.-Gew. Ber. 268,3 Gef. 268,5

²³) L. Bouveault, R. Locquin, C. r. **141**, 116 (1905).

²⁹) E. Fischer, B. **33**, 2370 (1900).

³⁰) Nach A. Kossel, B. **24**, 415 (1891); Schmp. 165°.

14. *l*-Carbonyl-asparaginsäure-äthylester

22,5 g *l*-Asparaginsäure-äthylester-chlorhydrat wurden mit 100 ccm abs. Xylol gemischt und wie bei 1. eine Stunde bei 80° phosgenisiert. Dann wurde die Temperatur gesteigert, bis das Gemisch kräftig kochte, und das Überleiten von Phosgen noch 2 Stunden fortgesetzt. Schließlich wurde i. V. das Xylol abdestilliert und das Isocyanat rektifiziert. Zu Beginn der Destillation entwich manchmal noch etwas HCl-Gas, da offenbar das als Zwischenprodukt entstandene Carbonylchlorid HCl verhältnismäßig langsam abspaltete.

Sdp. 130°₁₀, 139°₁₃, 164°₂₁. $\alpha_D^{24} = -34,5^\circ$ (Subst.). Ausbeute 19—19,6 g = 89—91% d. Th.

Phenylureido-asparaginsäure. Schmp. 185° (Zers.) übereinstimmend mit den Ausgaben von C. Paal und G. Zitelmann³¹⁾.

15. *l*-Carbonyl-glutaminsäureäthylester

Aus 24 g kristallisiertem *l*-Glutaminsäureäthylester-chlorhydrat in 100 ccm abs. Xylol analog 14. Sdp. 151°₁₀. $\alpha_D^{17} = -46,3^\circ$ (in Substanz). Ausbeute 21 g = 92% d. Th.

Carbobenzoxy-l-glutaminsäure. 2,3 g Isocyanat-ester (15), 2,5 ccm frisch destillierter Benzylalkohol und 2 ccm abs. Pyridin wurden 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren von Benzylalkohol und Pyridin i. V. hinterblieb das Reaktionsprodukt als nicht zur Kristallisation bringendes farbloses Öl. Es wurde daher zur Verseifung mit 12 ccm 2n-Natronlauge übergossen und das Gemisch unter Rühren so lange auf 50° gehalten, bis sich alles gelöst hatte. Nach dem Erkalten wurde die alkalische Lösung zunächst mit Äther ausgeschüttelt, dann wurde mit konz. HCl kongo-sauer gemacht und das Gemisch mit Essigester ausgeschüttelt. Aus der Essigesterphase wurde das Cbzo-Derivat mit Petroläther als Öl gefällt, das beim Reiben mit einem Glasstab bald zu einem dicken Kristallbrei erstarrte. Schmp. 119°, übereinstimmend mit den Angaben von M. Bergmann und L. Zervas³²⁾.

16. Versuchs zur Darstellung
von Carbonyl-glycyl-glycinäthylester

15 g Glycylglycin-äthylester-chlorhydrat in 50 ccm abs. Toluol wurden wie 1. so lange der Einwirkung von Phosgen unterworfen, bis sich alles gelöst hatte (etwa 3 Stunden). Dann wurde die warme Reaktionsmischung in ein Becherglas gegossen und auf 0° abgekühlt. Dabei kristallisierte ein weißer Körper aus, der nach Absaugen und Waschen mit wenig Äther oder wenig heißem Alkohol umkristallisiert werden konnte. Nadeln vom Schmp. 120°. Der Mischschmp. mit Hydantoin-3-essigsäure-äthylester³³⁾ blieb unverändert. Durch Erhitzen mit 5n-Natronlauge wurde das Reaktionsprodukt in Carbonyl-bis-glycin übergeführt, das nach Umlösen aus Methanol bei 204—206° (Zers.) schmolz, übereinstimmend mit den Angaben der Literatur.

17. Darstellung von Carbonyl-glycinäthylester
mit Perchlorameisensäureester

14 g Glycinäthylester-chlorhydrat, 15 g Perchlorameisensäure-methylester und 30 ccm abs. Toluol wurden so lange zum Sieden erhitzt, bis sich alles gelöst hatte (etwa 1,5 Stunden). Das Reaktionsgemisch wurde, wie bei 1. beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute 10 g = 72% d. Th. Sdp. 66—67°.

³¹⁾ B. 36, 3340 (1903).

³²⁾ B. 65, 1192 (1932).

³³⁾ Ch. Gränacher und H. Landolt, l. c.

B. Peptid-Synthesen

I. Dipeptide

1. Cbzo-glycylglycin-äthylester

a) 21,5 g bei 100° i. V. getrocknetes Cbzo-glycin werden mit 12,9 g Carbonylglycin-äthylester gemischt und so lange im Ölbad auf 110° erhitzt, bis die CO₂-Entwicklung beendet ist (2—3 Stunden). Nach dem Abkühlen wird das entstandene hellgelbe, harzige Reaktionsprodukt mit 20 cem 10-proc. Sodalösung digeriert, wobei der Dipeptid-ester kristallin wird. Man kristallisiert aus sehr viel heißem Wasser. Cbzo-glycylglycin-äthylester Schmp. 82°, übereinstimmend mit O. Süs³⁴). Ausbeute 25 g = 85% d. Th.

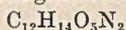
Die Umsetzung zum Dipeptid-ester kann auch unter Verwendung von abs. Toluol, Xylol, Anisol oder Isoamyläther als Lösungsmittel erfolgen.

b) Ansatz wie unter a) jedoch unter Zufügung von 20 cem abs. Pyridin als Lösungsmittel und Katalysator. Hier setzt die CO₂-Entwicklung bereits in der Kälte kräftig ein und vermindert sich nach 15 Min. Man hält das Gemisch dann noch 1 Stunde auf 60° im Wasserbad und destilliert das Pyridin i. V. ab. Der Rückstand wird wie unter a) aufgearbeitet. Ausbeute 28,2 g = 96% d. Th.



Ber. N 9,52 Gef. N 9,48

Cbzo-glycylglycin. 29,4 g Cbzo-glycylglycin-äthylester werden mit 50 cem 2n-Natronlauge so lange bei Zimmertemperatur gerührt, bis sich alles gelöst hat (etwa 1 Stunde). Beim Ansäuern mit konz. Salzsäure fällt Cbzo-glycylglycin aus, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 178° schmilzt, übereinstimmend mit M. Bergmann und L. Zervas³⁵). Ausbeute 25,2 g = 91% d. Th.



Ber. N 10,52 Gef. N 10,53

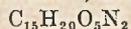
Äqu.-Gew.

Ber. 266,7 Gef. 264,5

Versieft man die gleiche Menge Ester mit 25 cem 8n-Natronlauge auf dem Wasserbad bis zur Lösung, so erhält man als Reaktionsprodukt nur Carbonylglycin vom Schmp. 204—206° (Zers.).

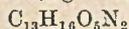
2. Cbzo-d,l-alanylglycin-äthylester

Aus 11,5 g Cbzo-d,l-alanin und 6,3 g Carbonylglycin-äthylester wie 1. a) Reaktionsdauer 1,5 Stunden. Nadelchen aus heißem Wasser. Schmp. 81° (nach A. Boissonas³⁶) Schmp. 79°). Ausbeute 14 g = 91% d. Th.



Ber. N 9,05 Gef. N 9,08

Cbzo-d,l-alanylglycin. 14 g Ester (2) und 25 cem 2n-Natronlauge 3 Stunden bei Zimmertemperatur schütteln. Umkristallisieren aus Methanol. Schmp. 127°. Ausbeute 11,2 g = 88% d. Th.



Ber. N 9,99 Gef. N 9,93

Nach Hydrolyse des Cbzo-dipeptids wurden als Spaltstücke nur Glycocoll und Alanin im Papierchromatogramm festgestellt.

3. Cbzo-glycyl-d,l-alanin-äthylester

Aus 21,5 g Cbzo-glycin und 14,3 g Carbonyl-alanin-äthylester in 14 cem abs. Toluol; Reaktionsdauer 3 Stunden. Aufarbeitung wie 1a lieferte ein farbloses, nicht kristallisierendes Öl. Ausbeute 29 g = 94% d. Th.

³⁴) A. 572, 96 (1951).

³⁵) l. c.

³⁶) Helv. 34, 874 (1951).

Cbzo-glycyl-d, l-alanin. Durch Verseifen des rohen Esters wie 1 (2 Stunden). Nach Kristallisation aus wäbrigem Alkohol Schmp. 176°.

$C_{13}H_{16}O_5N_2$	Ber. N 9,99	Gef. N 9,91
Äqu.-Gew.	Ber. 280,2	Gef. 279,8

4. *Cbzo-glycyl-d, l-leucin-äthylester*

Aus 10,6 g *Cbzo-glycin* und 9,2 g *d, l-Carboxylleucin-äthylester* wie 1a. Das Reaktionsprodukt kristallisiert aus viel Wasser nach langem Stehen in büschelförmigen Nadeln vom Schmp. 52°. Ausbeute 16,5 g = 94% d. Th.

$C_{18}H_{26}O_5N_2$	Ber. N 7,99	Gef. N 7,85
----------------------	-------------	-------------

Cbzo-glycyl-d, l-leucin. Verseifung des Esters wie 1 in 15 Min. bei 40°. Beim Ansäuern fällt das Dipeptid zunächst als Öl aus, das beim Reiben mit dem Glasstab jedoch erstarrt. Nach Kristallisation aus verd. Methanol Schmp. 125°.

$C_{13}H_{22}O_5N_2$	Ber. N 8,69	Gef. N 8,77
Äqu.-Gew.	Ber. 322,2	Gef. 320,2

5. *Cbzo-glycyl-d, l-phenylalanin-äthylester*

Aus 2,3 g *Cbzo-glycin* und 2,3 g *Carboxyl-phenylalanin-äthylester* wie 1.; Reaktionsdauer 1,5 Stunden. Der ölige Dipeptidester kristallisiert beim Verreiben mit etwas Äthanol. Aus verd. Äthanol feine Nadeln vom Schmp. 92°. Ausbeute 3,2 g = 84% d. Th.

$C_{21}H_{21}O_5N_2$	Ber. N 7,28	Gef. N 7,26
----------------------	-------------	-------------

Cbzo-glycyl-d, l-phenylalanin. Verseifung des Esters 5 wie 1 (2 Stunden 40°), Kristallisation aus heißem Wasser. Schmp. 161°.

$C_{16}H_{20}O_5N_2$	Ber. N 7,86	Gef. N 7,99
Äqu.-Gew.	Ber. 356,3	Gef. 356,9

6. *Cbzo-glycyl-d, l-α-aminobuttersäure-äthylester*

Aus 2,3 g *Cbzo-glycin*, 1,55 g *Carboxyl-α-aminobuttersäure-äthylester* und 5 ccm abs. Pyridin in 30 Min. wie 1b. Aus heißem Wasser feine, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Schmp. 46°. Ausbeute 2,9 g = 93% d. Th.

$C_{16}H_{22}O_5N_2$	Ber. N 8,69	Gef. N 8,88
----------------------	-------------	-------------

Cbzo-glycyl-d, l-aminobuttersäure. Verseifung des Esters wie 1, jedoch 5 Stunden bei Zimmertemperatur; Kristallisation aus heißem Methanol unter Reiben mit einem Glasstab. Schmp. 158°.

$C_{14}H_{18}O_5N_2$	Ber. N 9,52	Gef. N 9,66
Äqu.-Gew.	Ber. 294,3	Gef. 294

7. *Cbzo-glycyl-d, l-C-phenylglycin-äthylester*

Aus 2,3 g *Cbzo-glycin*, 2,0 g *Carboxyl-d, l-C-phenylglycin-äthylester* und 5 ccm abs. Pyridin wie bei 6. Der Ester kristallisiert nach Digerieren mit etwas kaltem Äthanol. Nach Umkristallisieren aus viel Wasser oder Essigester-Petroläther Schmp. 166°. Ausbeute 3,4 g = 94% d. Th.

$C_{20}H_{22}O_5N_2$	Ber. N 7,56	Gef. N 7,49
----------------------	-------------	-------------

Cbzo-glycyl-d, l-C-phenylglycin. Verseifung des Esters in 2 Stunden bei 40° wie bei 1. Umkristallisation aus Methanol. Schmp. 190°.

$C_{18}H_{18}O_5N_2$	Ber. N 8,28	Gef. N 8,40
Äqu.-Gew.	Ber. 342,3	Gef. 340,4

8. *Cbzo-glycyl-d,l-methionin-äthylester*

Aus 2,3 g Cbzo-glycin und 2,0 g Carbonyl-d,l-methionin-äthylester wie 1a. Nicht kristallisierendes, farbloses Öl. Ausbeute 3,35 g = 94% d. Th.

Cbzo-glycyl-d,l-methionin. Der Ester wird durch Erwärmen mit der berechneten Menge 1n-Natronlauge auf 70° in wenigen Min. verseift. Beim Ansäuern entsteht zunächst ein farbloses Öl, das beim Reiben mit dem Glasstab erstarrt. Umkristallisieren aus wemig heißem Methanol. Schmp. 124°.

$C_{15}H_{20}O_5N_2S$	Ber. N	8,26	Gef. N	8,33
Äqu.-Gew.	Ber.	340,4	Gef.	338,7

9. *Cbzo-glycyl-d,l-isoleucin-äthylester*

Aus 2,3 g Cbzo-glycin, 1,8 g Carbonyl-d,l-isoleucin-äthylester und 5 ccm abs. Pyridin in 30 Min. wie 1b. Nichtkristallisierendes, farbloses Öl. Ausbeute 3,35 g = 95% d. Th.

Cbzo-glycyl-d,l-isoleucin. Verseifung wie 1 bei 40° in 30 Min. unter Zusatz von 2 ccm Alkohol. Nach Kristallisation aus heißem Wasser, verd. Methanol oder Essigester-Petroläther Schmp. 108°.

$C_{16}H_{22}O_5N_2$	Ber. N	8,69	Gef. N	8,69
Äqu.-Gew.	Ber.	322,4	Gef.	322,8

10. *Cbzo-glycyl-d,l-valin-äthylester*

Aus 2,3 g Cbzo-glycin, 1,7 g Carbonyl-d,l-valin-äthylester und 5 ccm abs. Pyridin in 30 Min. wie bei 1b. Farbloses, zähes, nichtkristallisierendes Öl. Ausbeute 3,2 g = 95% d. Th.

Cbzo-glycyl-valin. Verseifung des Esters wie 1b in 1 Stunde. Das Dipeptid fällt als Öl aus, kann aber aus viel heißem Wasser zur Kristallisation gebracht werden. Zum Schluß wird aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 146° wie auch Th. Wieland und Mitarbeiter³⁷⁾ angeben.

$C_{15}H_{20}O_5N_2$	Ber. N	9,08	Gef. N	9,05
Äqu.-Gew.	Ber.	380,7	Gef.	380,3

11. *Cbzo-glycyl-d,l-norleucin-äthylester*

Aus 2,3 g Cbzo-glycin und 1,8 g Carbonyl-d,l-norleucin-äthylester wie 1a in 1½ Stunden. Farbloses, nicht kristallisierendes Öl. Ausbeute 3,2 g = 92% d. Th.

Cbzo-glycyl-d,l-norleucin. Verseifung des Esters wie bei 1. unter Zusatz von 10 ccm Methanol beim Stehen über Nacht. Das beim Ansäuern ausfallende Öl erstarrt beim Reiben mit einem Glasstab. Nach Umlösen aus Methanol Schmp. 134°.

$C_{16}H_{22}O_5N_2$	Ber. N	8,69	Gef. N	8,59
Äqu.-Gew.	Ber.	322,3	Gef.	321,9

12. *Cbzo-d,l-C-phenylglycyl-glycin-äthylester*

Aus 3 g Cbzo-phenylglycin und 1,3 g Carbonylglycin-äthylester wie 1a. Nach Reinigung aus Methanol Schmp. 144°. Ausbeute 3,25 g = 88% d. Th.

$C_{20}H_{22}O_5N_2$	Ber. N	7,56	Gef. N	7,34
----------------------	--------	------	--------	------

13. *Cbzo-glycyl-l-S-benzylcystein-äthylester*

Aus 2,3 g Cbzo-glycin und 2,6 g Carbonyl-l-S-benzylcysteinäthylester in 1,5 Stunden wie 1a. Nach Umlösen aus Methanol seidenglänzende Nadeln vom Schmp. 80°. $[\alpha]_D^{20} = -45,9^\circ$ (Methanol). Ausbeute 3,9 g = 90% d. Th.

$C_{22}H_{26}O_5N_2S$	Ber. N	6,58	Gef. N	6,41
-----------------------	--------	------	--------	------

³⁷⁾ A. 569, 117, 122 (1950).

14. Phthalyl-glycin-äthylester

Aus 11 g Phthalylglycin und 6,9 g Carbonyl-glycin-äthylester wie 1a. Nach Kristallisation aus heißem Wasser Schmp. 190°, wie angegeben³⁸⁾.

15. Phenacetyl-glycylglycin-äthylester

Aus 2 g Phenylacetursäure, 1 g Carbonyl-glycin-äthylester und 5 cem abs. Pyridin wie 1b. Aus verd. Alkohol warzenförmig vereinigte Prismen vom Schmp. 126,5°, wie von O. Süss angegeben³⁹⁾. Ausbeute 2,05 g = 95% d. Th.

Phenylacetyl-glycylglycin. Verseifung des Esters wie 1. Nach Kristallisation aus Methanol Schmp. 175° (Zers.) wie angegeben⁴⁰⁾.

$C_{12}H_{14}O_4N_2$ Äqu.-Gew. Ber. 250,0 Gef. 250,2

II. Tripeptide

1. Cbzo-triglycin-äthylester

Aus 2,8 g Cbzo-glycylglycin, 1,3 g Carbonylglycin-äthylester und 5 cem abs. Pyridin wie bei 1 b in 20 Min. Nach Umkristallisieren aus heißem Wasser Schmp. 166°, wie von R. Hoker angegeben⁴⁰⁾. Ausbeute 3,2 g = 93% d. Th.

Cbzo-triglycin. Verseifung des Esters wie bei 1 durch eintägiges Stehen bei Zimmertemperatur. Beim Ansäuern mit Salzsäure fällt das Tripeptid nur teilweise aus. Der Rest kann durch Ausschütteln mit Äther gewonnen werden. Nach Kristallisation aus heißem Wasser Schmp. 198°, wie von M. Bergmann, L. Zervas und J. S. Fruton angegeben⁴¹⁾. Ausbeute 3,25 g = 93% d. Th.

$C_{14}H_{17}O_6N_3$ Ber. N 12,99 Gef. N 12,89
Äqu.-Gew. Ber. 323,3 Gef. 321,8

2. Cbzo-glycyl-d,l-alanyl-glycin-äthylester

Aus 14,5 g Cbzo-glycyl-d,l-alanin und 6,9 g Carbonyl-glycinäthylester in 5 cem abs. Toluol wie bei 1 (2 Stunden). Nach Umkristallisieren aus heißem Wasser Schmp. 179°. Ausbeute 15,8 g = 87% d. Th.

$C_{17}H_{23}O_6N_3$ Ber. N 11,5 Gef. N 11,4

Cbzo-glycyl-d,l-alanyl-glycin. Verseifung des Esters wie bei 1 in 5 Stunden bei Zimmertemperatur. Nach Umkristallisieren aus heißem Wasser Schmp. 176°. Ausbeute 13,2 g = 90% d. Th.

$C_{15}H_{19}O_6N_3$ Ber. N 12,46 Gef. N 12,36
Äqu.-Gew. Ber. 337,3 Gef. 333,15

3. Cbzo-l-glutamyl(α,γ)-bisglycin-äthylester

Aus 2,8 g Cbzo-glutaminsäure, 2,6 g Carbonyl-glycin-äthylester und 10 cem abs. Pyridin wie nach 1b. Nach Beendigung der kräftigen Reaktion werden Pyridin und der geringe Überschuß an Carbonylglycinester i. V. entfernt. Die hinterbleibende weiße Kristallmasse scheidet sich aus Äthanol in feinen Nadeln

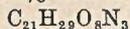
³⁸⁾ A. Boissonas l. c., P. Briegl, R. Held, H. 152, 230 (1926).

³⁹⁾ l. c. 96

⁴⁰⁾ O. Süss l. c., R. Hoker, J. pr. (2) 38, 102 (1888).

⁴¹⁾ J. biol. Chem. 111, 225 (1935).

vom Schmp. 153° aus. $[\alpha]_D^{20} = -27,8^\circ$ (405,1 mg in 25 ccm Aceton). Ausbeute 4,3 g = 95% d. Th.

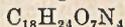


Ber. N 9,30 Gef. N 9,45

III. Tetrapeptid

Cbzo-tetraglycin-äthylester

Aus 3,4 g Cbzo-triglycin, 1,3 g Carbonylglycin-äthylester wie bei Ia in 5 ccm Toluol (1,5 Stunden). Nach Umkristallisieren aus heißem Wasser Schmp. 185°. Ausbeute 3,7 g = 85% d. Th.



Ber. N 13,70 Gef. N 13,65

Cbzo-tetraglycin. Verseifung mit der ber. Menge n-Natronlauge durch eintägiges Stehen bei Zimmertemperatur. Nach Umkristallisieren aus heißem Wasser Schmp. 230° wie von M. Bergmann, L. Zervas und J. S. Fruton¹⁾ angegeben.

Zur Kenntnis der Huminsäuren, IV. Mitteilung*)

Über die Ringsprengung mehrwertiger Phenole mit Sauerstoff in alkalischem Medium

Von *Heinz Schulze* und *Wolfgang Flaig*

(Aus dem Institut für Biochemie des Bodens, Forschungsanstalt für Landwirtschaft, Braunschweig-Völkenrode)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 17. Dez. 1951)

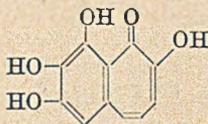
Über den chemischen Aufbau der Huminsäuren, einem wesentlichen Bestandteil des organischen Materials im Boden, ist bis heute kaum etwas bekannt. Auf Grund der Untersuchungen verschiedener Autoren¹⁾ muß man dieser Stoffklasse einen hochmolekularen Bau zuschreiben. Die üblichen Verfahren zur Aufklärung der Konstitution hochmolekularer Verbindungen haben zu keinem eindeutigen

*) III. Mitteilung: W. Flaig u. H. Otto, Landwirtschaftl. Forschung, Band III, 1—24 (1951).

¹⁾ Eine Zusammenstellung der älteren Arbeiten findet sich bei S. Oden, Kolloidchemische Beihefte II, 3—9, 75. — W. Scheele, Kolloid-Beihefte 46, 368 (1937). — W. Flaig und H. Beutelspacher, Zeitschrift für Pflanzenernährung, Düngung, Bodenkunde 52, 1 (1951).

Resultat geführt. Abbauprobieren verschiedener Autoren widersprechen einander. Deshalb haben Eller²⁾ und Koch, und später Erdtman³⁾ versucht, der Lösung des Problems durch Vergleich mit synthetischen Modellschubstanzen näherzukommen. Eller stellte fest, daß die alkalische Oxydation mehrwertiger, zur Bildung chinoider Systeme befähigter Polyphenole, huminsäureähnliche Produkte ergibt. Da ihre Eigenschaften denen der natürlichen Huminsäuren sehr nahekommen, und da sie, den gleichen Abbaureaktionen wie natürliche Huminsäuren unterworfen, wiederum sehr ähnliche Produkte ergaben, hielt Eller die Phenolhuminsäuren für identisch mit den natürlichen. Nach seiner Auffassung ist die Huminsäurebildung aus Phenolen als eine einfache Polymerisation unter Erhaltung des Benzolringes aufzufassen, wobei offengelassen wurde, ob die Polymerisation über C-C- oder C-O-C-Bindungen zustande kommt. Eine Ringspaltung lehnte Eller ausdrücklich ab mit der Begründung, daß bei der Bildung von Huminsäuren aus Phenolen keine Kohlensäure entstehe. Erdtman hat sich mit dem schrittweisen Aufbau von Phenolhuminsäuren befaßt. Es gelang ihm, durch überwiegend im sauren Medium ausgeführte Kondensationen, bis zu drei Ringe zu verknüpfen. Die erhaltenen Di- und Triphenyl-Derivate spalteten teilweise aus zwei orthoständigen Hydroxylgruppen unter Ausbildung von Furanringen Wasser ab. Da schon früher Harries⁴⁾ gefunden hatte, daß sich Pyrogallol in Gegenwart von Bariumhydroxyd glatt mit Luft zu Hexaoxydiphenyl oxydieren läßt, glaubte Erdtman für die Bildung der Phenolhuminsäuren einen ähnlichen Mechanismus annehmen zu können. Eine Ringsprengung hat Erdtman anscheinend nicht in Erwägung gezogen.

Es sind aber seit langem einige Tatsachen bekannt, die sich nur schlecht mit dieser Auffassung vereinbaren lassen. So kann das von Eller als Zwischenprodukt der Phenolhuminsäure-Bildung aus Pyrogallol angesehene Purpurogallin⁵⁾ (I) nur über eine inter-



I

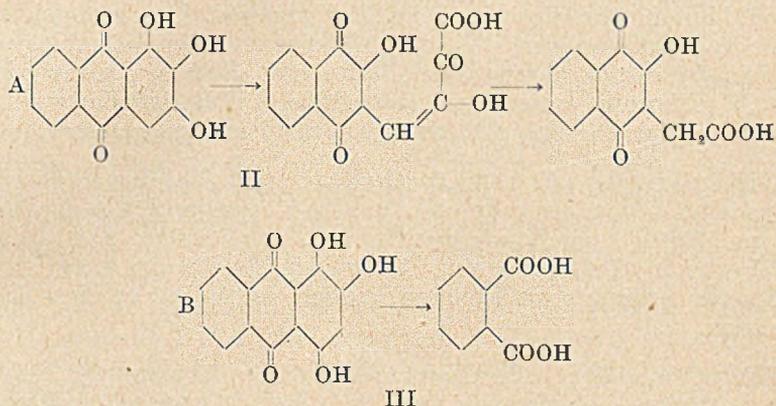
²⁾ Ber. 53, 1469 (1920). — W. Eller, A. 431, 133, 162, 177 (1923).

³⁾ A. 513, 240 (1935). — H. G. H. Erdtman, Proc. Roy. Soc. Ser. A 143, 177, 191 (1933).

⁴⁾ Ber. 35, 2954 (1902).

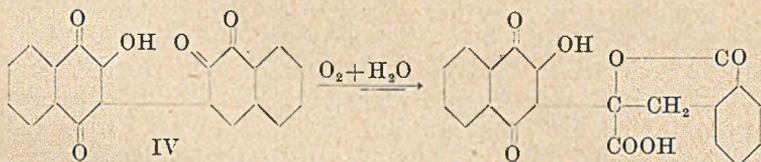
⁵⁾ J. A. Barltrop und J. D. Nichol森, Soc. 1948, 116.

mediäre Ringöffnung entstanden gedacht werden. Ferner lassen sich die mehrkernigen Polyphenole und die diesen entsprechenden Chinone, die man mit großer Wahrscheinlichkeit als die ersten Oxydationsprodukte der Polyphenole ansehen kann, leicht unter Ringöffnung oxydieren. So wird z. B. Anthragallol (II) und Purpurin (III) durch Sauerstoff in alkalischer Lösung glatt nach A bzw. B gespalten⁶⁾; man kann dazu annehmen, daß die Oxyanthrachinone in alkalischer Lösung eine Umlagerung der Chinongruppierung erleiden:



Hooker und Fieser⁷⁾ haben am Beispiel des 2-Oxy-3,3'-dinaphthyl-1,4,1',2'-dichinons (IV) zeigen können, daß die alkalische Oxydation mit Sauerstoff unter Sprengung der C-C-Bindung an der o-Chinongruppe erfolgt.

Sie formulieren die Reaktion wie folgt:



Diese Beispiele ließen sich leicht vermehren.

Es zeigt sich jedenfalls, daß die oxydative Ringöffnung von Polyphenolen in alkalischer Lösung nicht ungewöhnlich ist und

⁶⁾ O. Dimroth und E. Schultze, A. 411, 339 (1916).

⁷⁾ Am. Soc. 58, 1216 (1936).

anscheinend über o-Chinon-Zwischenstufen verläuft oder zumindest formuliert werden kann. Da nun Fieser und Fieser⁸⁾ darauf hinweisen, daß o- und p-Oxychinone tautomer reagieren können und wir ferner aus der Arbeit von James, Snell und Weißberger⁹⁾ wissen, daß die Weiteroxydation des Benzochinons in alkalischer Lösung über die Stufe des Oxychinons verläuft, so ist nicht einzusehen, warum die Ringöffnung nicht ebenso leicht, wenn nicht leichter mit den einfachen Polyphenolen verlaufen sollte.

Wäre das aber der Fall, so würde sich für die Konstitution der Phenol-huminsäuren ein anderes Bild ergeben. Das erschien uns einer Nachprüfung wert. Wir griffen auf einen alten Vorschlag von Erdtman zurück, der versucht hatte, mit Hilfe des Kunstgriffes der Blockierung einiger reaktionsfähiger Wasserstoffatome die Kondensation der Polyphenole übersichtlicher zu gestalten.

Erdtman ging aus von Diaethylpyrogallol. Bei der alkalischen Oxydation beobachtete er eine Violett-Rotfärbung, die er einem intermediären Oxychinon zuschrieb. Nach einiger Zeit schlug die Farbe in Gelbbraun um. Es gelang Erdtman aber nicht, definierte Produkte zu isolieren, jedoch vermutete er eine Ring-spaltung.

Wir wiederholten seinen Versuch mit einer Abwandlung, indem wir statt der Äthylgruppen zwei tert. Butyl-Gruppen einführten. Wir hatten nämlich gefunden, daß tert. Butyl-Gruppen das Molekül stabilisieren; während sich 2,5-disubstituierte Hydrochinonderivate im allgemeinen mit Sauerstoff in alkalischer Lösung zu sauren Produkten umwandeln ließen, ging die Reaktion bei 2,5-Di-tert. butyl-hydrochinon quantitativ nur bis zum 2,5-Di-tert. butyl-chinon.

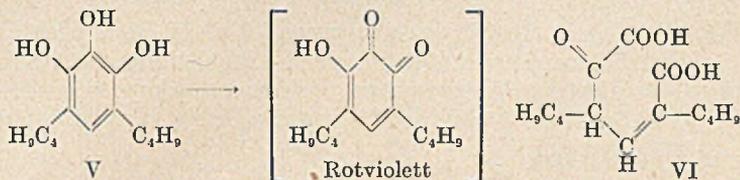
4,6-Di-tert. butyl-pyrogallol (V) wurde zuerst von L. Rozycki¹⁰⁾ durch Kondensation von tert. Butylechlorid mit Pyrogallol und wasserfreiem Ferrichlorid in mäßiger Ausbeute erhalten. Wie wir fanden, läßt es sich in fast quantitativer Ausbeute durch Kondensation von tert. Butanol mit Pyrogallol in Eisessig und Schwefelsäure darstellen. Auf dem gleichen Wege lassen sich auch andere Polyphenole leicht mit zwei tert. Butyl-Resten kondensieren. Als wir das 4,6-Di-tert. butyl-pyrogallol mit Sauerstoff in alkalischer Lösung behandelten, beobachteten wir die von Erdtman für die Oxydation des 4,6-Diaethylpyrogallols gegebenen Farberscheinungen. Jedoch nahm die Lösung des tert. Butyl-pyrogallols nach Ab-

⁸⁾ Organic Chemistry, Boston 1944, S. 730.

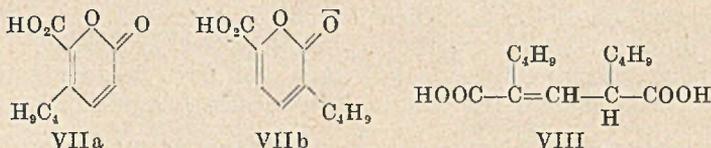
⁹⁾ Am. Soc. 60, 2084 (1938).

¹⁰⁾ Ber. 32, 2424 (1899).

sorption von zwei Atomen Sauerstoff praktisch nichts mehr auf. Bei der Aufarbeitung konnten wir in guter Ausbeute eine Dicarbonsäure erhalten, der wir im Sinne des oben angenommenen Reaktionsweges die Konstitution einer 2,4-Di-tert. butyl-4-oxalocrotonsäure (VI) zuschreiben¹¹⁾.



Die Behandlung der Dicarbonsäure (VI) mit Schwefelsäure führt sie unter Wasserabspaltung in eine um vier C-Atome ärmere Monocarbonsäure (VII) über. Die Reaktion verläuft offenbar analog der von Lapworth¹²⁾ beschriebenen Kondensation von Oxalocrotonsäure zu Cumalinsäure. Die Abspaltung einer tert. Butyl-Gruppe ist nicht ungewöhnlich¹³⁾. Es wurde jedoch nicht untersucht, ob die Abspaltung in 3- oder 5-Stellung erfolgt. Durch die Darstellung des β -Naphthylamids und des Methylesters wurde die Konstitution der 3- oder 5-tert.-Butyl-cumalin-6-carbonsäure (VIIa und b) erhärtet.



Einen weiteren Beweis für die Konstitution der Säure (VI) brachte der Abbau mit Natronlauge und Wasserstoffperoxyd, der entsprechend dem Verhalten der Brenztraubensäure in guter Ausbeute eine um ein C-Atom ärmere Dicarbonsäure ergab, der die Konstitution einer 1,3-Di-tert. butyl-glutaconsäure zukommt, wie im experimentellen Teil weiter ausgeführt, konnten wir die oxydative Ringsprengung auch bei Di-tert. butyl-brenzcatechin nachweisen,

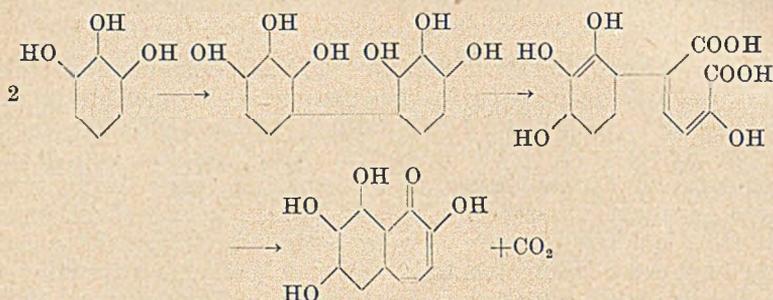
¹¹⁾ Durch die Abreise des einen von uns (H. S.) nach USA hat sich die Veröffentlichung der im Juni 1951 abgeschlossenen Arbeit verzögert, so daß inzwischen eine Arbeit von T. W. Campbell, *Am. Soc.* **73**, 4190 (1951) erschienen ist, der unabhängig von uns ebenfalls die oxydative Aufspaltung des Di-tert. butyl-pyrogallols aufgefunden hat.

¹²⁾ *Soc.* **79**, 1280 (1901).

¹³⁾ H. Meyer und K. Bernhauer, *Mo.* **54**, 721 (1924).

obwohl in diesem Falle weniger Säureprodukte entstanden, die bislang nicht kristallisiert erhalten werden konnten.

Cooke und Somers¹⁴⁾ haben darauf aufmerksam gemacht, daß die oxydative Ringöffnung alkylierter Naphthochinone besonders glatt verläuft, wenn die Substituenten tertiärer Natur sind. Die Dialkylpyrogallole verhalten sich ähnlich, wie der Vergleich von Diaethyl- und Di-tert. butyl-pyrogallol zeigt. Es spricht aber nichts gegen die Annahme, daß die gleiche Reaktionsfolge auch bei den unsubstituierten Polyphenolen vorkommt. Unter diesem Gesichtspunkt könnte man sich das Purpurogallin⁵⁾ (I) auf folgendem Wege entstanden denken:



Das ist in guter Übereinstimmung mit dem beobachteten Reaktionsverlauf, da die besten Ausbeuten an Purpurogallin in schwach saurer Lösung unter CO₂-Abspaltung erhalten werden¹⁵⁾. Dieses unterstützt unsere Ansicht, daß auch bei dem unsubstituierten Pyrogallol die Polymerisation unter teilweiser Ringöffnung erfolgt.

Wenn aber die Bildung der Phenol-huminsäuren unter Ringöffnung verläuft, ist auch der auffallende Befund von Schmidt und Atterer¹⁶⁾, daß bei der Oxydation von Huminsäuren mit Chlordioxyd stets ungefähr gleiche Ausbeuten an Maleinsäureanhydrid erhalten werden, gleichgültig, ob sie von Phenol-huminsäuren, von Kohlehydrat-huminsäuren oder von natürlichen aus dem Boden isolierten Huminsäuren ausgingen, eher verständlich.

Für die Darstellung der Huminsäuren aus natürlichem Material, in denen man Polyphenolgruppen vermutet, ergibt sich somit die Notwendigkeit, die Extraktion mit alkalischen Mitteln zu vermeiden oder aber unter Luftabschluß vorzunehmen, wenn man die Ausgangskonstitution erhalten will.

¹⁴⁾ *Nature* **165**, 314 (1950).

¹⁵⁾ *C. Gräbe*, *Ber.* **47**, 337 (1914).

¹⁶⁾ *Ber.* **60**, 1671 (1927).

Beschreibung der Versuche

4,6-Di-tert. butyl-pyrogallol (V)

In eine Mischung von 75,6 g ($^{6}/_{10}$) Mol Pyrogallol, 150 ccm tert. Butanol und 150 ccm Essigsäure wurden unter Kühlung mit fließendem Wasser in etwa 20 Min. 30 ccm konz. Schwefelsäure bei einer 25° nicht übersteigenden Temperatur zugegeben und drei Stunden nachgerührt. Es entstand eine klare Lösung, die allmählich dickflüssiger wurde. Nach 30-stdg. Stehen, wobei sich mitunter rötliche Kristalle abschieden, wurde die Mischung ohne Rücksicht auf etwa ausgefallene feste Bestandteile in 3 l Wasser eingerührt. Es schied sich ein rötlich-weißer kristalliner Niederschlag ab, der abgesaugt und mit Wasser schwefelsäurefrei gewaschen wurde. Der nunmehr fast weiße Niederschlag wurde an der Luft getrocknet. Ausbeute 134,5 g 94% d. Th.

Das Rohprodukt schmolz bei 112 bis 118° und wurde durch Umkristallisieren aus Benzin (60—80°) gereinigt. Man erhält das 4,6-Di-tert. butyl-pyrogallol in glasklaren, sehr leichten Stäbchen, die bei 121° schmelzen. Es ist sehr leicht löslich in Methanol und sehr schwer löslich in Wasser.

Die Lösung in Wasser oder Eisessig nimmt beim Stehen an der Luft allmählich einen violetten Farbton an. Zusatz eines Tropfens Perhydrol färbt die Lösungen in Essigsäure kräftig violett.

$C_{11}H_{22}O_3$ (238,3)	Ber. C 70,55	H 9,31
	Gef. » 70,78	» 9,31

Triacetat¹⁾: Nach Kristallisation aus Eisessig, Schmp. 166°.

$C_{20}H_{28}O_6$ (364,4)	Ber. C 65,91	H 7,74
	Gef. » 66,08	» 7,88

Mol.-Gew. nach Rast in Campher: Gef. 334.

2,4-Di-tert. butyl-4-oxalo-crotonsäure (VI)

In einen evakuierten 2-l-Kolben, in dem 50 g Di-tert. butyl-pyrogallol vorgelegt waren, wurden 500 ccm 10% Natronlauge eingegeben und mit Sauerstoff geschüttelt. Der Leerwert des Kolbens wird durch einen Blindversuch ermittelt. Unter vorübergehender Erwärmung bis auf etwa 45°¹⁷⁾ färbte sich die Lösung blaviolett, dann leuchtend rot und blaßte schließlich zu einem schwachen Weinrot ab. Im Laufe einer Stunde wurden etwa 5 l Sauerstoff aufgenommen, was ziemlich genau 2 Atomen entspricht. Die Gasabsorption hörte dann nahezu auf. Die trüb blaßrote, alkalische Lösung hatte einen angenehmen, aromatischen Geruch. Sie wurde entweder einige Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, oder über Nacht stehengelassen, wobei die Farbe in ein trübes Olivgrün umschlug.

Durch Ausschütteln mit Äther wurde ein in geringer Menge entstehender Neutralteil abgetrennt, der Träger des aromatischen Geruchs ist. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterblieben etwa 5 g schwach rötliches Öl, aus dem sich beim Stehen eine beträchtliche Menge farbloser, sehr leicht mit Wasserdampf flüchtiger Nadeln abschied. Sie wurden nicht weiter untersucht.

Nach Behandeln mit wenig Tierkohle wurde die nunmehr gelb gefärbte alkalische Lösung mit 125 ccm konz. Salzsäure stark angesäuert und kurz auf dem Wasserbad erwärmt, um noch vorhandene gelöste Ätherreste zu entfernen.

¹⁷⁾ Wurde durch äußere Kühlung mit fließendem Wasser der Temperaturanstieg zu Beginn der Reaktion verhindert, blieb der Reaktionsverlauf unverändert.

Eine Suspension von Di-tert.-Butyl-pyrogallol in Wasser nimmt bei 30 Min. langem Schütteln keine meßbare Menge Sauerstoff auf. Die Lösung färbte sich nur ganz schwach violett.

Dabei kristallisierte das abgeschiedene Öl entweder sofort oder beim Stehen über Nacht aus. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen an der Luft wurden 35 g erhalten.

Das Rohprodukt enthält noch ölige Anteile und wird durch zweimaliges Kristallisieren aus Eisessig, in dem es in der Siedehitze sehr leicht löslich ist, gereinigt. Die Säure ist unlöslich in Wasser. Sie schmilzt unscharf bei 160°.



Mol.-Gew. nach Rast in Campher: Gef. 266.

Die Titration mit n_{20} -alkoholischer Natronlauge mit Thymolphthalein als Indikator ergab ein Äquival.-Gew. von 135.

Durch mehrstündiges Erhitzen mit 20% Natronlauge wird die Säure nicht verändert.

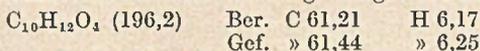
Wird Di-tert. butyl-pyrogallol in 10-proc. Natronlauge mit der gleichen Menge konz. Ammoniaks versetzt und dann mit Sauerstoff geschüttelt, so ändert sich die Farbe der Reaktionslösung von Rot zu Olivgrün, wird dann schwarz und scheidet ein schwarzes Harz ab, das die Hauptmenge ausmacht. Die Lösung ist bräunlich gefärbt. Auch die Sauerstoffaufnahme scheint etwas größer zu sein. Aromatische Amine (in molaren Mengen) beeinflussen die Reaktion anscheinend nicht: $\frac{1}{100}$ Mol Di-tert. butyl-pyrogallol und $\frac{1}{100}$ Mol Anthranilsäure in 30 cem 10-proc. Natronlauge geschüttelt, nahmen 250 cem Sauerstoff auf (etwa 2 Atome O_2) und gaben das gleiche Farbenspiel wie die Oxydation ohne Zusatz. Aus der Reaktionslösung ließ sich die Di-tert. butyl-oxalo-crotonsäure wie üblich isolieren.

Durch 24-stdg. Stehenlassen mit ätherischer Diazomethanlösung sollte die Säure in einen Dimethylester überführt werden.

Da das Reaktionsprodukt jedoch ölig blieb, wurde es nicht weiteruntersucht. Versuche zur Darstellung eines p-Nitro-phenylhydrazons durch längeres Erhitzen der Säure in Methanol-Wasser oder Eisessig mit p-Nitrophenylhydrazin auf dem Wasserbad blieben erfolglos.

3(5)-tert.-Butyl-cumalin-6-carbonsäure (VII)

27 g der Säure VI wurden unter Rühren in 50 cem konz. Schwefelsäure eingetragen, wobei schwache Erwärmung auftrat. Dann wurde die Mischung 30 Min. auf 80 bis 90° erwärmt. Es trat Geruch nach SO_2 und Zersetzungsprodukten auf. Die etwas getrübe Lösung färbte sich gelb und wurde allmählich dunkler rot unter sehr geringer Gasentwicklung. Nach beendeter Reaktion wurde in 200 cem Wasser gegossen und 24 Stunden stengelassen. Das zunächst abgeschiedene Öl verwandelte sich allmählich in eine graue kristalline Masse. Diese wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in 200 cem Äther gelöst. Die ätherische Lösung wurde mit 20 cem Wasser gewaschen und dann mit 50 cem 10-proc. Natronlauge ausgeschüttelt. Beide Schichten waren gelb gefärbt. Beim Ansäuern der wäßrigen Schicht mit 15 cem konz. Salzsäure schied sich ein schwach grauer, öligler Niederschlag ab, der nach Stehen über Nacht kristallinisch erstarrte. Die Kristalle wurden abgesaugt und dreimal mit Wasser gewaschen, wobei sie fast weiß wurden. Ausbeute 17 g. Das auf Ton getrocknete Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Wasser gereinigt. Es schmolz bei 169—170°.



Mol.-Gew. nach Rast in Campher: Gef. 200.

Die Titration mit n_{20} -alkoholischer Natronlauge ergab ein Äquival.-Gew. von 195,1.

Methylester. Mit Diazomethan in Äther bildete sich leicht der Methylester, der nach dem Umkristallisieren aus Benzin in derben Kristallbüscheln erhalten wurde, die bei 93° schmolzen.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210,2)	Ber. C 62,84	H 6,71	OCH_3 14,75
	Gef. » 63,10	» 6,62	» 15,17

β-Naphthylamid. 2 g der Säure VII wurden mit 5 cem Thionylchlorid fünf Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Verdampfen des Thionylchlorids i. V. wurde ein beim Erkalten kristallisierender Rückstand erhalten. Dieser wurde mit 10 cem trockenem Pyridin, in dem 1,5 g β-Naphthylamin gelöst waren, übergossen, die Mischung eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und in 60 g Eis und 20 cem konz. Salzsäure eingerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser säurefrei gewaschen. Zuletzt wurde das Produkt mit Methanol bis zum farblosen Ablauf gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol wurde das β-Naphthylamid in schwach gelblichen, bei 218° schmelzenden Blättchen erhalten.

$C_{20}H_{18}O_3N$ (320,4)	Ber. C 74,97	H 5,66	N 4,37
	Gef. » 74,91	» 6,0	» 4,13

Mol.-Gew. nach Rast in Campher: Gef. 339.

1,3-Di-tert. butyl-glutaconsäure (VIII)

10,5 g 2,4-Di-tert. butyl-4-oxalo-crotonsäure wurden in 80 cem 10-proc. Natronlauge unter gelindem Erwärmen gelöst und langsam mit 16 cem 30-proc. Wasserstoffperoxyd versetzt, wobei die Lösung stark schäumte. Nach halbstündigem Stehen auf dem Wasserbad war mit Titanschwefelsäure kein Wasserstoffperoxyd nachzuweisen. Auf Zugabe von 20 cem Salzsäure schied sich ein weißer Niederschlag ab. Er wurde mit Wasser gewaschen und gab nach dem Trocknen auf dem Wasserbad 9 g Rohprodukt. Nach dem Umkristallisieren aus verd. Eisessig schmolz die Säure bei 184°.

$C_{13}H_{22}O_4$ (242,3)	Ber. C 64,43	H 9,16
	Gef. » 64,73	» 9,00

Die Titration ergab ein Äquival.-Gew. von 120,6.

Bei der Molekulargewichtsbestimmung nach Rast in Campher wurden in mehreren Bestimmungen zwischen 335 und 222 schwankende Werte gefunden, die vielleicht auf Zersetzlichkeit der Substanz zurückzuführen sind.

Oxydationsversuche mit anderen Phenolen

Die Oxydationen wurden, soweit nicht anders angegeben, in einer Schüttelente gemäß Fig. 1 ausgeführt. Durch eine Einbuchtung wird das Reaktionsgefäß in zwei Teile, A und B, geteilt, die durch den Füllstutzen C mit Hilfe eines gebogenen Einfülltrichters mit dem zu oxydierenden Phenol (in A) beziehungsweise der Natronlauge (in B) beschickt wurde. Durch den Anschluß D wurde vom Gasometer die Luft mit Sauerstoff verdrängt und der Stutzen C geschlossen. Der Mantel des Reaktionsgefäßes wurde durch fließendes Wasser (von etwa 14°) gekühlt. Nach Einstellung eines konstanten Gasvolumens wurden die Komponenten in der Ente gemischt und bis zur Beendigung der Sauerstoffaufnahme geschüttelt. Soweit nicht anders angegeben, wurde jeweils $\frac{1}{100}$ Mol des Phenols in 25 cem 10-proc. Natronlauge oxydiert. Sobald die Absorption weniger als 10 cem pro Stunde betrug, wurde der Versuch abgebrochen.

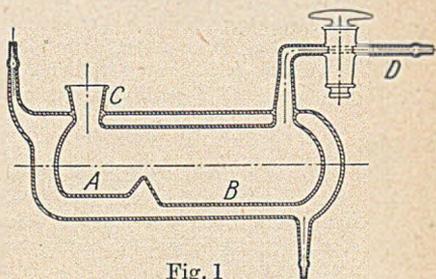


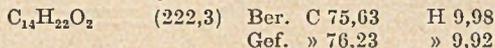
Fig. 1

Phenol	cem O ₂	Farbe
Hydrochinon	550—570	dunkelbraun
4,6-Di-tert. butyl- brenzkatechin ¹⁸⁾	>300 ¹⁹⁾	leuchtend blau, geht über in Schwarz. Abscheidung eines dkl. Harzes, das sich orange färbt (Hauptmenge). Lösung schwach bräunlich gelb
4,6-Di-tert. butyl- pyrogallol	250—270	violett, weinrot, wird blasser und trübt sich, wird allmählich gelbbraun
4,6-Diäthyl-pyrogallol ²⁰⁾	364	violett, rot, wird gelbbraun
Thymhydrochinon ²¹⁾	490—520	dunkelgrün, das schnell in Braun übergeht
1,4-Dioxy-naphthalin ²²⁾	385—425 ¹⁹⁾	rotbraun
2,5-Dioxybenzochinon ²³⁾	10 cem in 2 Std. ¹⁹⁾	rot
Purpurogallin ²⁴⁾	450—470	tief dunkelbraun
4-Methyl-daphnetin ²⁵⁾	260—270	orange, wird sehr schnell dunkelbraun
2,5-Di-tert. butyl- hydrochinon ²⁶⁾	225—250 ^{19), 27)}	gelbes Chinon ²⁸⁾ fällt aus
2,5-Dimethyl-hydro- chinon ²⁹⁾	475—505	schwärzlich grün, schlägt sofort in Braun um
1,2,4-Trioxyanthra- chinon ³⁰⁾	410	violett, Farbe wird stumpfer

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Alfred Bernhardt, Mikroanalytisches Laboratorium des Max-Planck-Institutes für Kohlenforschung in Mühlheim/Ruhr, ausgeführt.

¹⁸⁾ Diese Verbindung ist im Brit. Patent 596461 mit dem Schmp. 98—100° beschrieben. Wir haben das Di-tert. butyl-brenzkatechin durch Kondensation von Brenzkatechin mit tert. Butanol und Schwefelsäure hergestellt:

In 11 g Brenzkatechin und 25 cem tert. Butanol werden bei nicht über 20° 10 cem konz. Schwefelsäure eingetragen und über Nacht stehengelassen, in Wasser gegossen, mit Benzol aufgenommen und aus Benzin kristallisiert. Schmp. 99°.



Die wie oben oxydierte Lösung des 2,4-Di-tert. butyl-brenzkatechins wurde nach den Angaben für die Isolierung der Di-tert. butyl-oxalocrotonsäure mit Äther ausgeschüttelt und die alkalische Lösung mit Salzsäure stark angesäuert. Auch hier schied sich ein öliger, saurer Anteil ab, der aber auch bei längerem Stehen nicht kristallisierte.

¹⁹⁾ Diese Versuche wurden ohne äußere Kühlung durchgeführt. In einigen Fällen erwärmte sich die Mischung im Laufe der Oxydation bis gegen 40°.

²⁰⁾ Diese hier zum Vergleich angeführten Zahlen sind einer Arbeit von H. G. H. Erdtman A. 513, 240 (1934) entnommen und auf $\frac{1}{100}$ Mol umgerechnet.

²¹⁾ 0,5 Mol Thymochinon wurden in eine gut gerührte Suspension von überschüssigem Zinkstaub in 20-proc. Essigsäure eingetragen. Unter spontaner Erwärmung färbte sich die Lösung erst schwarz, dann rot. Die Reaktion wurde durch Erwärmen auf dem Wasserbad zu Ende geführt. Der Endpunkt ist an der völligen Entfärbung der Mischung zu erkennen. Nach Erkalten wurde mehrmals mit Äther extrahiert und der Ätherrückstand aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 141—142°. Ausbeute etwa 70%.

²²⁾ J. B. Conant and L. F. Fieser, Am. Soc. 45, 2201 (1923) geben 141,5° an. Aus Naphthochinon mit Zinnchlorür in Methanol Schmp. 190—191° aus Benzol.

²³⁾ R. G. Jones and H. A. Shonle, Am. Soc. 67, 1034 (1945).

²⁴⁾ Darstellung nach C. Graebe, B. 47, 337 (1914). Gereinigt aus Eisessig

$C_{11}H_8O_5$ (220,2)	Ber. C 59,99	H 3,66
	Gef. » 60,03	» 3,88

²⁵⁾ H. v. Pechmann und C. Duisberg, B. 16, 2122 (1883). Als die wie oben oxydierte tiefbraune Lösung mit Äther ausgeschüttelt wurde, blieb der Äther farblos. Bei starkem Ansäuern der wäßrigen Lösung mit Salzsäure holte sich die Farbe etwas auf. Nach einigem Stehen fiel ein schmutziggelber, amorpher Niederschlag aus. Manchmal erstarrte die Lösung dabei gallertartig.

²⁶⁾ Vgl. US-Patent 2511 193. Durch Kondensation mit tert. Butanol und Schwefelsäure, wie oben angegeben, läßt sich die Verbindung ebenfalls leicht erhalten. Schmp. 211—212° aus 70-proc. Essigsäure.

²⁷⁾ In diesem Falle wurde mit 50 cem 10-proc. Natronlauge geschüttelt, da durch das ausfallende Chinon die Lösung sonst zu dickflüssig geworden wäre.

²⁸⁾ Das anfallende Chinon wurde abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und aus Alkohol kristallisiert. Schmp. 152°.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220,3)	Ber. C 76,32	H 9,15
	Gef. » 76,90	» 9,39

Von A. Gurewitsch wird der Schmp. zu 150—151° angegeben.

²⁹⁾ Aus p-Xylochinon nach B. Heymann und W. Königs, B. 20, 2396 (1887). Schmp. 213—216° aus SO_2 -haltigem Wasser.



Abgeschlossen am 25. Januar 1952

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages. — Printed in Germany. — Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

KURT G. WAGNER

Autoren-Namen als chemische Begriffe

Ein alphabetisches Nachschlagebuch

1951. 264 Seiten. Ganzleinen DM 14.80

Dieses Buch ist ein kurzes, lexikalisches Werk für 1500 chemische Begriffe (Gesetze, Konstanten, Reaktionen, Substanzen, Geräte usw.), die nach Forschern und Erfindern benannt sind. Damit soll eine rasche Orientierungsmöglichkeit über solche chemische Begriffe gegeben werden, die sich von Autoren-Namen herleiten, deren Inhalt also nicht durch Überlegung erschlossen werden kann, sondern einfach gewußt werden muß, sofern man sich ihrer zu bedienen hat.

Nicht alle diese Begriffe können jedem Chemiker gleichermaßen gedächtnismäßig greifbar sein, zumal dann nicht, wenn sie Spezialgebieten angehören. Noch weniger wird der auf Grenzgebieten der Chemie Arbeitende, der Biologe, Mediziner, Pharmazent, der Geologe, Geochemiker, Mineraloge, Metallurge usw. alle diese chemischen Begriffe stets gegenwärtig haben. Das Nachschlagen in der Literatur aber ist mühsam und zeitraubend. Hier nun will dieses kleine Lexikon ein handliches Hilfsmittel für den täglichen Gebrauch sein.

*

In Kürze erscheint:

FROMHERZ-KING

Englische und deutsche chemische Fachausdrücke

Ein Leitfaden der Chemie in englischer und deutscher Sprache

Lizenzausgabe für Deutschland, Österreich und die Schweiz

1952 · 2. neubearbeitete Auflage · 376 Seiten

Ganzleinen DM 15.60

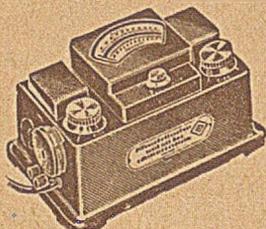
Dieser Leitfaden durch die gesamte Chemie in deutscher und englischer Sprache bezweckt, durch die synoptische Gegenüberstellung des Textes die genaue Bedeutung von fachtechnischen Ausdrücken und ihre Anwendung wiederzugeben, ein Ziel, das nicht durch ein Wörterbuch zu erreichen ist.

Ein deutsches und englisches Sachregister umfaßt die 5000 im zusammenhängenden Text vorkommenden fachtechnischen Ausdrücke mit mehrfachen Seitenhinweisen auf die wiederholte Verwendung des betreffenden Ausdruckes in irgendeinem wichtigen Zusammenhang.

Das Buch ist für den Studierenden und den wissenschaftlich arbeitenden Chemiker, aber auch ganz allgemein für jeden Leser chemischer Literatur ein unentbehrliches und zuverlässiges Nachschlagewerk.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator
Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neue Interferenzfilter

Günstiger Preis: 500 DM

Verlangen Sie unsere neue Kolorimeter-Broschüre

DR. B. LANGE



BERLIN - ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 848122

Soeben erschienen:

FRIEDRICH CRAMER

Papierchromatographie

Monographie Nr. 64 zu „Angewandte Chemie“
und „Chemie-Ingenieur-Technik“

1952 · 81 Seiten mit 2 Vierfarbtafeln und 47 Abbildungen
Kart. DM 9,80

Diese Monographie ist für weite Kreise von Interesse, namentlich für *chemische* und *biologische Forschungsinstitute*, für *Lebensmitteluntersuchungsämter*, für *klinische* und *analytische Laboratorien*, für die *Industrien von Nahrungsmitteln, Antibiotika, synthetischen Farbstoffen, Gerbstoffen*.

Das in zahlreichen Veröffentlichungen behandelte neue Gebiet der Papierchromatographie erfährt hier eine zusammenfassende Darstellung, die bei aller Kürze doch so ausführlich gehalten ist, daß sich ein Nachschlagen der Originalliteratur in der Regel erübrigt. Zahlreiche Abbildungen erklären den Aufbau der Apparaturen und die Durchführung der Methode. Auch für die Auswertung der Analysenergebnisse sind Anleitungen gegeben. Dies wird besonders demjenigen willkommen sein, der diese Methode erstmalig anwendet.

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTR.