

dium bei weitem größere Mengen Wasserstoff absorbieren kann, als der Verbindung  $\text{Pd}_2\text{H}$  entspricht. Derartige wasserstoffreichere, als Palladiumperhydride aufzufassende Verbindungen scheinen eine wichtige Rolle bei der Wasserspaltung durch das System Hypophosphit-Palladium zu spielen. Die Frage soll in einer späteren Mitteilung näher erörtert werden. Hier sei nur voraus bemerkt, daß allem Anschein nach Wasser an dem Zerfall des Palladiumperhydrids sich in der Weise beteiligt, daß intermediär das höchst unbeständige, bisher hypothetische Wasserstoffsboxyd oder Oxyperhydrid  $\text{OH}_4$  entsteht. Angenommen, daß im Pflanzen- und Tierkörper Wasserspaltung durch Vermittlung eines Systems oxydable Substanz + wasserstoffaufnehmende Substanz stattfindet, so sollten die hierbei intermediär entstehenden Perhydride und das Oxyperhydrid für die biochemischen Reduktionsvorgänge dieselbe Bedeutung haben, wie die Peroxyde und das Hydroperoxyd für die biochemischen Oxydationsvorgänge. Im Sinne dieser Auffassung, die natürlicherweise nur als eine Orientierungshypothese anzusehen ist, wurde von mir das Gebiet der biochemischen Reduktionsvorgänge in Bearbeitung genommen.

Genf, Privatlaboratorium.

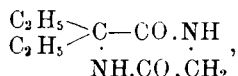
### 651. Karl W. Rosenmund: Über Dialkyl-diketo-piperazine.

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.]

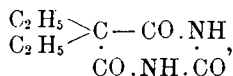
(Eingegangen am 11. November 1909.)

Die im Folgenden beschriebenen Dialkyl-diketo-piperazine sind in der Absicht hergestellt worden, an ihnen den schlafmachenden Einfluß der Alkyl-, speziell der Äthylgruppen, auf den Organismus zu studieren<sup>1)</sup>.

Namentlich vom Diäthyl-diketopiperazin,



hätte man hypnotische Wirkung erwarten sollen, da es ähnlich dem Veronal von E. Fischer,



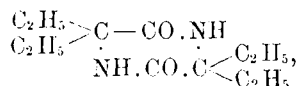
zwei Äthylgruppen an einem quartären C-Atom besitzt, das als Rest-

<sup>1)</sup> Siehe C. Mannich und Karl W. Rosenmund, Therapeutische Monatshefte, Dezember 1909.

anteil an einem physiologisch indifferenten, im Organismus resistenten Ringsystem sich befindet.

Der Körper erwies sich indessen als wirkungslos. Dieser Befund spricht zugunsten der neuen Theorie von H. Meyer-Overton, nach der für den hypnotischen Effekt weniger der Gehalt an Äthylgruppen als vielmehr gute Lipidlöslichkeit erforderlich ist; letztere ist aber beim Diäthyl-diketopiperazin recht gering.

In Aussicht genommen war zuerst die Darstellung des Tetra-äthyl-diketopiperazins,



weil dieses wegen der vier Äthylgruppen und zwei quartären C-Atome für den gedachten Zweck wohl am geeignetsten war.

Am einfachsten schien sich die Verbindung durch Erhitzen des  $\alpha$ -Amino-diäthyl-essigsäureesters gewinnen zu lassen, wobei nach E. Fischer unter Alkohol-Abspaltung das Anhydrid entstehen sollte.

Wie orientierende Vorversuche mit der entsprechenden, leichter zugänglichen Methyläthylverbindung ergaben, führt dieser Weg wohl zum Ziel, die Ausbeuten sind jedoch so wenig befriedigend, daß auf diesem Wege nicht genügend Material zu erhalten ist. Dies mutet überraschend an, da manche derartige Ester schon beim Stehen freiwillig in das Anhydrid übergehen und eine Anzahl substituierter Diketopiperazine auf diesem Wege dargestellt worden ist. Dieses Verhalten scheint jedoch für  $\alpha$ -Aminosäuren mit quartärem C-Atom charakteristisch zu sein. Wenigstens sprechen dafür Versuche von Franchimont und Friedmann<sup>1)</sup>, welche mit großen Schwierigkeiten und schlechten Ausbeuten das Anhydrid der  $\alpha$ -Amino-isobuttersäure darstellten, so wie obiger Befund.

Auch der Weg über den  $\alpha$ -Bromdiäthylacetyl- $\alpha$ -aminodiäthylessigsäureester erwies sich als ungangbar, da es sich herausstellte, daß der  $\alpha$ -Brom-diäthyl-acetylrest durch Ammoniak unter Bromwasserstoffabspaltung in eine  $\alpha$ -Aminocrotonsäure übergeführt wird. Es wurde daher zunächst von weiteren Versuchen in dieser Richtung abgesehen und die Synthese des Diäthyl-diketo-piperazins in Angriff genommen. Nachdem gleichfalls an den entsprechenden Methyl-äthyl-Verbindungen Erfahrung gesammelt war, gelang die Darstellung der gewünschten Verbindung durch Einwirkung von Ammoniak auf Chloracetyl- $\alpha$ -amino-diäthylessigsäureester.

<sup>1)</sup> Rec. trav. chim. Pays-bas. 1908, 197.

## Experimenteller Teil.

### $\alpha$ -Brom-diäthyl-essigsäure.

Die  $\alpha$ -Bromdiäthylelessigsäure entsteht nach einem Patent von Kalle & Co.<sup>1)</sup> durch Erhitzen von Diäthyl-malonsäure mit Brom auf 180°.

Die so erhaltene Säure bedarf zu ihrer weiteren Reinigung einer wiederholten Destillation, und da sie hierbei stets Bromwasserstoff abspaltet, so ist das Endprodukt nicht einheitlich.

Ein Verfahren, bei dem man von vornherein zu einer sehr reinen Säure gelangt, ist das folgende:

10 g Diäthyl-essigsäure werden mit 15 g Brom im Einschlußrohr 3—4 Stunden auf 136—140° erbitzt. Nach dieser Zeit ist das Brom fast ganz verschwunden. Das Reaktionsprodukt wird durch Einleiten von Kohlensäure vom überschüssigen Brom und Bromwasserstoff befreit und erstarrt dann nach tagelangem Stehen in der Winterkälte vollständig zu weißen derben Schuppen vom Schmp. 20°.

Ausbeute 16.4 g, statt 16.8 g.

Die Säure destilliert unter 18 mm Druck bei 130—133° und stellt dann ein farbloses, schwach rauchendes Öl dar. Sie spaltet bei der Destillation langsam Bromwasserstoff ab und enthält dann 37—39% Brom, berechnet 41%. — Die Bromdiäthylelessigsäure ist unlöslich in Wasser, hingegen mit den übrigen Lösungsmitteln in allen Verhältnissen mischbar. An Wasser gibt sie beim Schütteln leicht einen Teil des Broms ab.

### $\alpha$ -Brom-diäthyl-essigsäure-äthylester.

5 g rohe  $\alpha$ -Bromdiäthylelessigsäure werden in 50 ccm absolutem Alkohol gelöst, ohne Kühlung mit Chlorwasserstoffgas behandelt und eine Stunde am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Verjagen des Alkohols destilliert der Ester bei 18 mm Druck und 87—88° als farblose, intensiv nach Campher riechende Flüssigkeit über. Der Ester ist gleichfalls leicht verunreinigt, da bei der Reaktion Bromwasserstoff abgespalten wird. Die analysierte Probe enthielt 2.5% Brom zu wenig.

### $\alpha$ -Amino-diäthyl-essigsäure aus $\alpha$ -Brom-diäthyl-essigsäure, $(C_2H_5)_2C(NH_2).COOH$ .

10 g Diäthylelessigsäure werden bromiert, das rohe Produkt in 20 ccm Äther gelöst und unter guter Kühlung in starkes methylalkoholisches Ammoniak eingetragen. Nach 6—8-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wird eingedampft, der Rückstand, ein Gemisch von Bromammonium und Aminosäure, in 100 ccm Wasser gelöst und mit

<sup>1)</sup> D. R.-P. 175585; Chem. Zentralbl. 1906, II. 1693.

Bleioxyd bis zum Verschwinden des Ammoniaks und des Broms gekocht. Die filtrierte Lösung enthält das Bleisalz der Aminosäure nebst einigen Nebenprodukten. Man fällt das Blei mit Schwefelwasserstoff, dampft die Lösung bis zur beginnenden Krystallisation ein und versetzt mit dem doppelten Volumen Alkohol. Man erhält so die  $\alpha$ -Aminodiäthyllessigsäure in rein weißen Nadeln. Sie ist schwer löslich in Wasser, sehr schwer löslich in Alkohol. Die Säure sublimiert beim Erhitzen und schmilzt in geschlossener Capillare bei 309°.

Die Ausbeute beträgt 5—5.6 g.

Dieselbe Säure ist bereits von Tiemann und Friedländer<sup>1)</sup>, sowie von Wl. Gulewitsch und Th. Wasmus<sup>2)</sup> aus dem Diäthylketon dargestellt worden. In der Hoffnung, vom Diäthylketon in bequemer Weise zur Aminosäure zu gelangen, schlug ich ebenfalls diesen Weg ein unter Benutzung eines von N. Zelinsky und G. Stadnikow<sup>3)</sup> ausgearbeiteten Verfahrens.

#### $\alpha$ -Amino-diäthyl-essigsäure aus Diäthylketon.

7.6 g Cyankalium und 6.4 g Ammoniumchlorid werden in 40 ccm Wasser gelöst und 10 g Diäthylketon und 3.5 g Methylalkohol hinzugegeben. Eventuell sich ausscheidende Salze bringt man durch Wasserzusatz wieder in Lösung und erhitzt das Ganze ca. 6 Stunden auf 50—60°. Dann gibt man das halbe Volumen rauchende Salzsäure zu und sättigt am folgenden Tag mit Chlorwasserstoffgas. Nach 24 Stunden wird mit Wasser verdünnt, 2 Stunden lang zum Sieden erhitzt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Salzrückstand wird so lange mit Äther-Alkohol ausgezogen, bis sich im Rückstand durch Kochen mit Kupferoxyd keine Aminosäure mehr nachweisen läßt. Beim Verdampfen des Äther-Alkohols hinterbleibt ein Gemisch von Aminosäurechlorhydrat und Chlorammonium, aus dem man in üblicher Weise die Aminosäure isoliert.

Ausbeute 6.5 g.

Beim Verarbeiten größerer Mengen sinkt die Ausbeute. Deshalb und wegen der großen Schwierigkeiten der Aufarbeitung zog ich es vor, nach dem ersten Verfahren zu arbeiten.

#### $\alpha$ -Amino-diäthyl-essigsäure-äthylester.

Der Ester wurde nach dem üblichen von E. Fischer für Aminosäuren angegebenen Verfahren dargestellt. Es muß jedoch bemerkt werden, daß die Säure sehr schwer in den Ester überzuführen ist.

<sup>1)</sup> Diese Berichte **14**, 1971 [1881].    <sup>2)</sup> Diese Berichte **39**, 1190 [1906].

<sup>3)</sup> Diese Berichte **39**, 1722 [1906].

Nach einmaligem Behandeln mit Alkohol und Salzsäuregas wurde die Aminosäure fast völlig als salzsaures Salz wiedergewonnen, und erst nach 3—4-maliger Behandlung mit Alkohol und Chlorwasserstoffgas war ein größerer Teil der Säure verestert. Die Ausbeuten sind infolgedessen nicht befriedigend. 10 g Säure gaben 4 g Ester. Die Verbindung siedet unter 15 mm Druck bei 76—77° und stellt dann ein farbloses, stark basisch riechendes Öl dar. In Wasser ist der Ester leicht löslich, wird jedoch durch starke Kalilauge wieder abgeschieden.

Er ist sehr beständig und läßt sich monatelang unverändert aufbewahren.

0.1057 g Sbst.: 8.5 ccm N (20°, 758 mm).

Ber. N 8.81. Gef. N 9.00.

$\alpha$ -Chloracetyl-amino-methyl-äthyl-essigsäure,  
 $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{COOH}$ .

5 g  $\alpha$ -Amino-methyl-äthyl-essigsäure<sup>1)</sup> wurden in 42.5 ccm *n*-Natronlauge gelöst und unter starker Kühlung 5 g Chloracetylchlorid und weitere 42.5 ccm *n*-Natronlauge in kleinen Portionen zugegeben. Die Flüssigkeit muß während der Operation alkalische Reaktion zeigen. Ist alles eingetragener, so wird mit Salzsäure angesäuert, das abgeschiedene weiße Produkt abgesaugt und mit wenig Eiswasser nachgewaschen. Die so erhaltene Verbindung ist bereits sehr rein; sie läßt sich aus Wasser umkrystallisieren und bildet dann farblose Nadeln vom Schmp. 162°. Ausbeute 6.5 g, entsprechend 78.6 % der Theorie.

0.1408 g Sbst.: 0.1040 g AgCl.

Ber. Cl 18.26. Gef. Cl 18.35.

$\alpha$ -Glycyl-amino-methyl-äthyl-essigsäure,  
 $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{COOH}$ .

3.5 g  $\alpha$ -Chloracetyl-amino-methyl-essigsäure werden in 100 ccm wäßrigen Ammoniaks gelöst und 3 Tage bei gewöhnlicher Temperatur belassen.

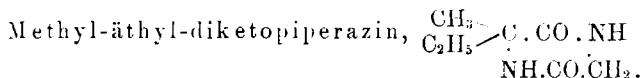
Die farblose Lösung wird dann im Vakuum konzentriert und der Rückstand mehrmals mit Alkohol abgedampft. Man erhält auf diese Weise das Dipeptid als farblose Masse, die aus wäßrigem Alkohol in weißen Nadeln krystallisiert. Die Ausbeute beträgt 2.3 g gleich 74.4 % der Theorie.

Die Substanz schmilzt bei 245° unter Braunfärbung.

0.1341 g Sbst.: 18.6 ccm N (14°, 747.6 mm).

Ber. N 16.09. Gef. N 16.21.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 35, 400 [1902].



1.5 g des beschriebenen Dipeptids werden mit Alkohol und Salzsäure verestert, der Alkohol im Vakuum verdampft und nach Wiederholung der Operation unter Kühlung in konzentriertes methylalkoholisches Ammoniak eingetragen.

Das Ganze wird bei 0° mit Ammoniak gesättigt. Nach längerem Stehen scheiden sich äußerst feine, weiße Nadelchen aus, welche die ganze Flüssigkeit breiartig erfüllen. Sie werden abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 0.35 g. Die Mutterlauge enthält noch weitere 0.2 g, so daß die ganze Ausbeute 41 % beträgt.

Das Diketopiperazin schmilzt bei 250° zu einer farblosen Flüssigkeit.

0.1520 g Sbst.: 0.2995 g CO<sub>2</sub>, 0.1080 g H<sub>2</sub>O. — 0.0996 g Sbst.: 15 cem N (13.5°, 767.7 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 53.85, H 7.69, N 17.94.

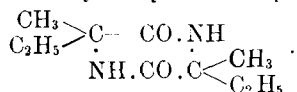
Gef. » 53.74, » 7.95, » 18.13.

In heißem Wasser ist die Verbindung ziemlich leicht löslich, schwerer in siedendem Alkohol. Aus Alkohol krystallisiert es in sehr feinen, dünnen Nadeln, die sich beim Absaugen verfilzen.

Bequemer erhält man die Verbindung, wenn man nach E. Fischer<sup>1)</sup> Ammoniak auf den  $\alpha$ -Chloracetyl-amino-methyl-äthyl-essigsäureester bei 100° einwirken läßt:

$\alpha$ -Chloracetyl-amino-methyl-äthyl-essigsäure werden in Alkohol suspendiert und in das Gemisch ohne Kühlung Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung geleitet. Dann treibt man den Alkohol im Vakuum ab, verestert nochmals, dampft wiederum das Lösungsmittel fort und löst den Rückstand in methylalkoholischem Ammoniak. Nach mehrstündigem Erhitzen im Rohr auf 105° ist die Reaktion beendet, und man erhält nach dem Erkalten ein Gemisch von Diketopiperazin und Chlorammonium, von welchem ersteres durch Krystallisation aus Wasser leicht getrennt werden kann.

*Bis-gem-methyläthyl-diketopiperazin,*



2 g  $\alpha$ -Amino-methyl-äthyl-essigsäureester<sup>2)</sup> werden 48 Stunden im Rohr auf 240—250° erhitzt. Nach dem Erkalten ist die Flüssigkeit mit feinen Nadelchen durchsetzt, welche abgesaugt und mit Alkohol gewaschen werden. Die Menge der gewonnenen Verbindung

<sup>1)</sup> Diese Berichte **40**, 950 [1907].

<sup>2)</sup> loc. cit.

war für eine Analyse unzureichend, doch lassen Darstellungsweise und Eigenschaften der Substanz keinen Zweifel, daß das gesuchte Diketo-piperazin vorliegt.

Es sublimiert beim Erhitzen und schmilzt in geschlossener Capillare bei 336°. Die Verbindung ist sehr schwer löslich in Wasser, fast unlöslich in Alkohol.

$\alpha$ -Chloracetyl-amino-diäthyl-essigsäure,  
Cl.CH<sub>2</sub>.CO.NH.C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.COOH.

2 g  $\alpha$ -Amino-diäthyl-essigsäure (1 Mol.) wurden in 15 ccm *n*-Natronlauge gelöst und unter starker Abkühlung 2.3 g Chloracetylchlorid (1¼ Mol.) und 15 ccm *n*-Natronlauge abwechselnd in kleinen Portionen zugegeben. Nach jedem Zusatz von Chlorid wird kräftig geschüttelt, bis der Geruch desselben verschwunden ist. Es ist darauf zu achten, daß die Flüssigkeit stets alkalisch bleibt, eventuell ist der Zusatz weiterer Mengen Natronlauge erforderlich.

Ist alles zugegeben, so scheidet man das Kupplungsprodukt mit Salzsäure ab und erhält es so in Form kleiner, amorpher Partikelchen, welche die ganze Flüssigkeit breiartig erfüllen. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man die neue Verbindung in einer Ausbeute von 75%. Sie ist schwerer in Wasser löslich als die analoge Methyl-äthyl-Verbindung und läßt sich durch Krystallisation aus Wasser in Form kleiner Nadeln oder Prismen erhalten.

Die Verbindung schmilzt bei 190°.

0.2737 g Sbst.: 16.6 ccm N (14°, 736.8 mm).

Ber. N 6.76. Gef. N 6.99.

$\alpha$ -Glycyl-amino-diäthyl-essigsäure,  
NH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.CO.NH.C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.COOH.

5 g  $\alpha$ -Chloracetyl-amino-diäthyl-essigsäure werden mit 150 ccm konzentrierten, wäßrigem Ammoniak übergossen und unter häufigem Umschütteln bei gewöhnlicher Temperatur belassen. Nach 2 Tagen ist alles gelöst. Nach weiteren 2 Tagen wird im Vakuum eingedampft, wobei das Dipeptid als weiße Masse erhalten wird. Ausbeute 4.5 g. Zur Reinigung löst man das Produkt in der 20–30-fachen Menge siedenden Wassers und fügt das dreifache Volumen Alkohol hinzu. Beim Erkalten scheiden sich weiße Krystalle ab, die aus undeutlich schuppigen Sternchen bestehen.

Beim schnellen Erhitzen schmilzt die Verbindung bei 269° unter Braunfärbung.

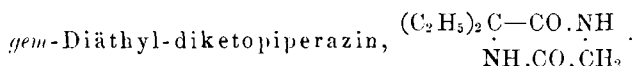
0.1151 g Sbst.: 14.5 ccm N (14°, 763.4 mm).

Ber. N 14.89. Gef. N 15.06.

Um diese Verbindung in das Anhydrid überzuführen, habe ich sie mit Alkohol übergossen und in das Gemisch ohne Kühlung Salzsäuregas eingeleitet.

Es gelang jedoch nicht, das Dipeptid in den Ester überzuführen, vielmehr wurde es stets unverändert wiedergewonnen. Die oben erwähnte Resistenz der  $\alpha$ -Amino-diäthyllessigsäure der Veresterung gegenüber findet sich mithin in noch erhöhtem Maße bei ihren Derivaten.

Gelang es nicht auf diesem Wege, den Dipeptidester und daraus das Diketopiperazin darzustellen, so führte die Einwirkung von Ammoniak auf den Chloracetyl- $\alpha$ -aminoessigestersäure zum Ziel.



Da der Ester der  $\alpha$ -Amino-diäthyllessigsäure schwer zugänglich ist, wurde davon Abstand genommen, durch Kondensation von Chloracetylchlorid mit dem betreffenden Ester der  $\alpha$ -Chloracetylamino-diäthyllessigsäureester zu gewinnen.

Es stellte sich nämlich heraus, daß Halogenacyl- $\alpha$ -aminosäuren beim Behandeln mit Alkohol und Salzsäuregas nicht zerstört werden, sondern sich in den Ester verwandeln.

2 g  $\alpha$ -Chloracetylamino-diäthyllessigsäure werden mit Alkohol übergossen und ohne Kühlung mit Salzsäuregas behandelt. Man dampft im Vakuum ab und wiederholt die Operation. Der durch Verjagen des Lösungsmittels ölig hinterbleibende Ester wird sofort in konzentriertem, methylalkoholischem Ammoniak gelöst und mehrere Stunden im Rohr auf 105° erhitzt. Nach dem Erkalten ist die Flüssigkeit mit langen, glänzenden Nadeln erfüllt. Ausbeute 0.7 g.

Die Substanz schmilzt nach dem Krystallisieren aus Wasser bei 272° ohne Zersetzung zu einer farblosen Flüssigkeit und kann durch dieses Verhalten leicht von dem entsprechenden Dipeptid, das nur 3° niedriger, aber unter starker Braunfärbung schmilzt, unterschieden werden.

1 g des Diketopiperazins löst sich in 80—90 Teilen kalten und 18—20 Teilen siedenden Wassers. In Alkohol ist die Substanz noch schwerer löslich. Ihr Geschmack ist stark bitter.

0.1277 g Sbst.: 0.2654 g CO<sub>2</sub>, 0.0960 g H<sub>2</sub>O. — 0.1160 g Sbst.: 16.7 ccm N (14°, 751 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 56.47, H 8.24, N 16.47.

Gef. » 56.37, » 8.37, » 16.72.

In der alkoholischen Mutterlauge des Reaktionsproduktes befindet sich neben geringen Mengen Diäthyl-diketopiperazins die Glycylver-



bindung der  $\alpha$ -Amino-diäthyl-essigsäure, welche durch Verseifung der Estergruppe entstanden ist.

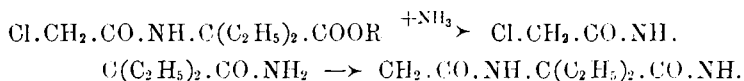
$\alpha$ -Glycylamino-diäthyl-essigsäure-äthylester,  
 $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ .

Läßt man die Lösung von 2 g  $\alpha$ -Chloracetyl-amino-diäthyl-essigsäure-äthylester in methylalkoholischem Ammoniak bei gewöhnlicher Temperatur stehen, so scheiden sich sehr bald feine, weiße Nadelchen ab, deren Menge nach mehreren Stunden nicht mehr zunimmt. Man erhält nach dem Absaugen 0.7 g einer Substanz, welche bei 202—210° schmilzt und nach der Analyse den  $\alpha$ -Glycylamino-diäthyl-essigsäure-äthylester darstellt.

0.4 g des Esters wurden mit alkoholischem Ammoniak mehrere Stunden auf 100° erhitzt. Auch beim starken Abkühlen scheidet sich aus der Reaktionsflüssigkeit nichts aus, in ihr ist nur das freie Dipeptid vom Schmp. 269° als Ammoniumsalz enthalten, das somit aus dem Ester durch Verseifung entstanden ist.

Wenn man diesem Versuch trotz der geringen Substanzmengen — eine Wiederholung war wegen Mangels an Material nicht angängig — Beweiskraft zusprechen kann, so ist das Resultat überraschend. Denn nach der Ansicht von E. Fischer über den Reaktionsmechanismus bei der Entstehung von Aminosäureanhydriden aus Halogenacyl-aminosäureestern durch Einwirkung von Ammoniak bilden sich gerade die Dipeptidester als Zwischenprodukte, und erst aus diesen entsteht durch Alkohol-Abspaltung das Anhydrid.

Es ist jedoch leicht möglich, daß bei dieser Verbindung zuerst die Estergruppe durch den Amidrest ersetzt wird und dieses Amid dann unter Chlorwasserstoff-Abspaltung in das Anhydrid übergeht.



Daß ein solches Zwischenprodukt tatsächlich entstehen kann, ist in Folgendem bei der Einwirkung von Ammoniak auf  $\alpha$ -Brom-diäthylacetyl-glycinester gezeigt worden.

$\alpha$ -Bromdiäthylacetyl-glycylester,  
 $\text{Br} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2 \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ .

1. 3.5 g Glykokollester ( $2\frac{1}{4}$  Mol.) werden in absolutem Äther gelöst und unter starker Kühlung nach und nach mit einer ätherischen Lösung von  $\alpha$ -Bromdiäthylacetylchlorid (1 Mol.) versetzt, wobei sich sofort salzsaures Glykokollester abscheidet. Man läßt das Gemisch,

welches noch überschüssigen Glykokollester enthalten soll, noch 2 Stunden stehen und saugt dann vom ausgeschiedenen Esterchlorhydrat ab. Verdunstet man den Äther, so bleibt ein farbloses Öl zurück, das in der Kälte krystallinisch erstarrt. Ausbeute 73 %. Das Produkt zeigt nach dem Umlösen aus Petroläther den Schmp. 35—36°. Es ist leicht löslich in Alkohol, Äther und Benzol.

0.1467 g Sbst.: 0.0983 g AgBr. — 0.3348 g Sbst.: 14.8 ccm N (15°, 744 mm).

$C_{10}H_{18}O_3NBr$ . Ber. Br 28.57, N 5.

Gef. » 28.52, » 5.06.

Es hat sich als vorteilhaft herausgestellt, dieses von E. Fischer für derartige Kondensationen angewandte Verfahren dahin zu modifizieren, daß man das Säurechlorid nicht auf den freien Ester einwirken läßt, wobei die eine Hälfte desselben infolge von Salzbildung für die Reaktion verloren geht, sondern Glykokollesterchlorhydrat direkt mit dem Chlorid durch Vermittlung von wäßriger Natronlauge in Reaktion bringt. Die Ausbeuten werden nicht schlechter, wohl aber umgeht man die unangenehme Arbeit der Esterdarstellung und nutzt diesen besser aus. Das Verfahren ist folgendes:

2. 5 g Glykokollesterchlorhydrat werden in 42.5 ccm Normalnatronlauge gelöst und mit Äther überschichtet. Dann fügt man unter starker Kühlung 7.5 g  $\alpha$ -Bromdiäthylacetylchlorid und 42.5 ccm Normalnatronlauge abwechselnd in kleinen Portionen zu, wobei die Reaktion gleichfalls so geleitet wird, daß die Flüssigkeit stets alkalisch reagiert. Ist alles zugegeben, wird angesäuert, der Äther abgehoben, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther verdunstet. Der Rückstand erstarrt beim starken Kühlen und liefert dasselbe, bei 35—36° schmelzende Produkt. Ausbeute 70.5 %.

$\alpha$ -Bromdiäthylacetyl-glycinamid,

$Br.(C_2H_5)_2C.CO.NH.CH_2.CO.NH_2$ .

5.4 g  $\alpha$ -Bromdiäthylacetyl-glycinester werden mit 50 ccm methylalkoholischem Ammoniak 3 Tage bei 40—50° digeriert. Der Alkohol wird dann auf dem Wasserbade verjagt, wobei ein wenig gefärbtes Öl zurückbleibt. Dieses erstarrt beim Reiben. Der Körper läßt sich aus heißem Wasser umkrystallisieren und zeigt dann den Schmp. 109—110°.

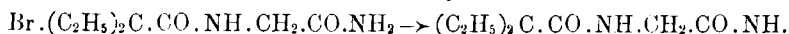
Die Menge des so gereinigten Produktes betrug 3 g.

0.1532 g Sbst.: 0.1185 g AgBr. — 0.1533 g Sbst.: 14.4 ccm N (14°, 752 mm).

$C_8H_{15}O_2N_2Br$ . Ber. Br 31.87, N 11.16.

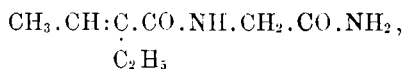
Gef. » 31.68, » 10.93.

Der Körper stellt somit ein Zwischenprodukt dar, wie es unseres Wissens bei der Einwirkung von Ammoniak auf Halogenacetylaminosäureester noch nicht beobachtet wurde. Statt des Austauschs von Brom gegen Ammoniak ist die Estergruppe in eine Amidgruppe umgewandelt worden und so eine Verbindung entstanden, wie sie hypothetisch schon oben angenommen wurde. Aus ihr sollte durch Abspaltung von Bromwasserstoff das Anhydrid entstehen:



Die Verbindung zeigt jedoch wenig Neigung, einen Ringschluß einzugehen, vielmehr bilden sich bei energischer Einwirkung von Ammoniak mehrere Produkte die wohl ihrer Zusammensetzung, nicht aber ihren Eigenschaften nach das gesuchte Diketopiperazin sind.

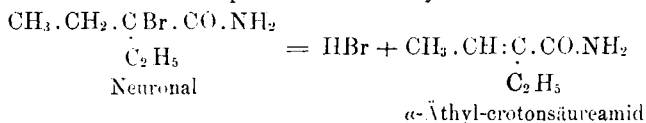
Bei der Bromwasserstoff-Abspaltung ist eine der benachbarten Äthylgruppen beteiligt, so daß auf diese Weise  $\alpha$ -Äthylcrotonyl-glycinbromid,



entstanden ist, und zwar wie die Untersuchung ergab, wahrscheinlich beide Stereoisomere.

Dieses Verhalten von  $\alpha$ -Brom-diäthyl-essigsäurederivaten ist nicht neu.

So haben beispielsweise C. Mannich und F. Zernik<sup>1)</sup> gezeigt, daß das Neuronal beim Kochen mit Wasser oder beim trocknen Erhitzen Bromwasserstoff abspaltet und  $\alpha$ -Äthylcrotonsäureamid bildet.



Die experimentellen Daten sind folgende:

5 g  $\alpha$ -Bromdiäthylacetyl-glycinamid werden mit methylalkoholischem Ammoniak mehrere Stunden auf 100—105° erhitzt. Der Alkohol wird dann verdampft, der Rückstand mit Essigäther aufgenommen und das Bromammonium abfiltriert. Beim längeren Stehen scheiden sich aus der Lösung dicke, rhombische Prismen ab vom Schmp. 122°.

0.1308 g Subst.: 18.7 ccm N (12°, 752 mm).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . Ber. N 16.47. Gef. N 16.76.

Die Mutterlauge hinterläßt beim Verdunsten eine mit Öl durchsetzte Krystallmasse, aus der man durch fortgesetzte sukzessive Be-

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. **246**, 178 [1908].

handlung mit Äther, Alkohol und Benzol eine geringe Menge einer bei 87—88° schmelzenden Verbindung isolieren konnte.

0.0873 g Subst.: 12.15 ccm N (13°, 765.7 mm).

$C_8H_{14}N_2O$ . Ber. N 16.47. Gef. N 16.68.

Diese beiden Körper stellen vielleicht die beiden stereoisomeren  $\alpha$ -Äthylcrotonyl-glycinamide dar. Ihr ungesättigter Charakter dokumentiert sich in der Anlagerung von Brom. Außer diesen wurden noch Verbindungen vom Schmp. 99—100° und 110° aufgefunden. Ob diese selbständige Individuen oder Gemische darstellten, konnte wegen der geringen Menge nicht entschieden werden.

Verwendet man statt des Ammoniaks Pyridin und erhitzt auf 100°, so bleibt der Reaktionsverlauf derselbe.

### 652. K. A. Hofmann und H. Kirmreuther: Zur Kenntnis der Chlor-äthylene.

[Mitteilung aus dem Chem. Laborat. der Kgl. Akad. der Wiss. zu München.]

(Eingegangen am 12. November 1909).

Die neuerdings aus dem Acetylen in großem Maßstabe dargestellten Chloräthylene sind so wenig reaktionsfähig, daß sie als indifferente Lösungsmittel für Öle, Harze, Riechstoffe und dergleichen Verwendung finden.

Die sonst für die Äthylendoppelbindung charakteristische Anlagerungsfähigkeit ist bei den Chloräthylenen so stark vermindert, daß sie in vieler Hinsicht sich wie gesättigte Chlorkohlenwasserstoffe verhalten.

Während Äthylen<sup>1)</sup>, seine Homologen und Analogen mit Quecksilbersalzen zumal in Gegenwart von Natriumacetat sich schnell verbinden, bleiben Di-, Tri- und Tetrachlor-äthylen auch bei wochenlangem Schütteln mit Quecksilberchlorid in Wasser, Methyl- und Äthylalkohol mit und ohne Zusatz von Natriumacetat unverändert. Auch alkalische Quecksilbercyanidlösung wirkt nur substituierend unter Bildung von salzartigen Körpern wie  $Hg(CCl_2:CCl_2)_2$  und  $Hg(CBr_2:CBr_2)_2$ , ohne die Äthylendoppelbindung der Halogenäthylene anzugreifen.

Auch Platinchlorür, das sich mit dem Äthylen selbst verbindet, wird von den Halogenäthylenen nicht addiert, sondern allmählich reduziert.

<sup>1)</sup> Diese Berichte **33**, 1340 und 2692 [1900]; **34**, 1385 und 2906 [1901]; **35**, 3170 [1902].