

302. Takaoki Sasaki und Tokudji Hashimoto: Über die Benzoylierung und Benzylierung des 2.5-Diketo-piperazins.

(Eingegangen am 24. August 1921.)

Die direkte Substituierung der Imino-Wasserstoffatome im 2.5-Diketo-piperazin (Glycin-anhydrid) durch andere Atomgruppen ist bis jetzt wegen der leichten Hydrolysierbarkeit des Ausgangsmaterials nur selten versucht worden. So findet sich z. B. die direkte Benzoylierung des Glycin-anhydrides zum Hippursäure-anhydrid (*N,N'*-Dibenzoyl-2.5-diketo-piperazin) trotz der allbekanntesten biochemischen Bedeutung der Hippursäure in der Literatur noch nicht beschrieben. Dagegen glauben J. Scheiber und H. Reckleben¹⁾ bei der Kondensation von Hippurylchlorid und Natrium-malonester das *N,N'*-Dibenzoyl-diketo-piperazin als Nebenprodukt infolge einer Selbstkondensation des Chlorides in der Hand gehabt zu haben; da es sich bei der betr. Substanz jedoch nur um ein Nebenprodukt handelte, verzichteten sie auf die nähere Charakterisierung und Konstitutionsermittlung. Allerdings erscheint die eventuelle Bildung des Hippursäure-anhydrides bei der Reaktion des Hippurylchlorides mit dem Natrium-malonester theoretisch recht nahe liegend.

Ohne von der Arbeit der HHrn. Scheiber und Reckleben Kenntnis zu besitzen²⁾, haben wir die direkte Benzoylierung des Glycin-anhydrides in Angriff genommen, da wir für ein anderes uns beschäftigendes Untersuchungsproblem einer Anzahl verschiedener *N*-substituierter Verbindungen bedurften. Es gelang uns schließlich mittels der Pyridin-Methode unter Erhitzen in das Glycin-anhydrid die Benzoylgruppe einzuführen. Dank der Eigenschaft der Substanz, in Äther schwer löslich zu sein, konnten wir sie mittels Alkohol-Äthers von verharzten Nebenprodukten recht gut trennen.

Die Analysenzahlen stimmten gut auf *N,N'*-Dibenzoyl-diketo-piperazin; bei der unter milden Bedingungen durchgeführten Hydrolyse der Substanz konnten wir völlig exakt Hippursäure nachweisen. Da es sich bei unserer Substanz außerdem um ein direktes Benzoylierungsprodukt handelte, konnte gar kein Zweifel mehr sein, daß die Substanz reichlich das *N,N'*-Dibenzoyl-diketo-piperazin war. Zu unserem lebhaften Befremden verhielt sie sich

¹⁾ B. 46, 2418 [1913].

²⁾ Die betr. Abhandlung ist uns erst später aus dem inzwischen hier eingetroffenen Band II von Stelzners „Literatur-Register der Organischen Chemie“ bekannt geworden.

jedoch deutlich verschieden von der von Scheiber-Reckleben beschriebenen Substanz, besonders in bezug auf den Schmelzpunkt. Das von den genannten Herren beschriebene Produkt soll sich schon bei 137⁰ verflüssigen, während unser Benzoylierungsprodukt erst bedeutend höher (bei 239—240⁰) schmilzt. Wenn nun auch die theoretische Möglichkeit einer Keto- resp. Enolform für die *N*-substituierte Substanz vorhanden ist, so möchten wir doch besonders bemerken, daß das direkt benzoylierte Produkt auch bei mehrmaligem Umkrystallisieren aus siedendem Alkohol seinen Schmelzpunkt etc. nicht änderte, während die von Scheiber und Reckleben aus Hippurylchlorid gewonnene Substanz beim Umkrystallisieren aus Alkohol in eine niedriger schmelzende Verbindung (Schmp. 116⁰) überging und dann um ein halbes Molekül Wasser höhere Analysenzahlen zeigte.

Der direkten Benzyl-Einführung in das Diketo-piperazin standen zunächst große Schwierigkeiten im Wege. Bei einem von anderen Gesichtspunkten aus unternommenen Versuch gelang es uns jedoch schließlich, das *N,N'*-Dibenzyl-glycin-anhydrid in die Hand zu bekommen.

Da Glycin-anhydrid einerseits eine analoge Farbenreaktion wie Malon-, Acetessigester etc. zeigt, sein Methylen-Wasserstoff somit eine gewisse Beweglichkeit hat¹⁾, andererseits theoretisch eine Möglichkeit besteht, seine Imino-Wasserstoffatome durch Metallatome zu ersetzen, versuchten wir zunächst zu entscheiden, ob in ihnen der Methylen- oder aber der Imino-Wasserstoff durch die Benzylgruppe substituiert werden kann, indem wir Natriumäthylat und Benzylchlorid auf die Substanz einwirken ließen. Dabei war je nach der Reaktionsweise entweder Phenyl-alanin-anhydrid (3.6-Dibenzyl-2.5-diketo-piperazin) oder *N,N'*-Dibenzyl-glycin-anhydrid (1.4-Dibenzyl-2.5-diketo-piperazin) zu erwarten.

Mit dem Glycin-anhydrid schlugen unsere Versuche fehl, da je nach Bedingungen entweder gar keine Reaktion, oder aber Aufspaltung des Ringsystems eintrat. Wir nahmen schließlich unsere Zuflucht zu dem *N,N'*-Diacetyl-glycin-anhydrid, weil es in absol. Alkohol leicht löslich ist und seine Acetylgruppen sich als sehr leicht abspaltbar erwiesen: Bereits beim Eintragen des *N,N'*-Diacetyl-glycin-anhydrids in die Natriumäthylat-Lösung entwickelte sich nämlich der Geruch des Essigesters sehr deutlich, und sonach war auch bei dieser Substanz eine allerdings nur indirekte *N*-Benzylierung in den Bereich der Möglichkeit gerückt.

¹⁾ Sasaki, Bio. Z. 114, 63 [1921].

In der Tat erwies sich dann auch die schließlich isolierte kristallinische Substanz als *N,N'*-Dibenzyl-diketo-piperazin.

Diese Reaktion ist insofern von Bedeutung, als mit ihrer Hilfe der leicht spaltbare und zugleich leicht zugängliche Acetylkörper in die schwer spaltbare Benzylverbindung resp. andere Substitutionsprodukte verwandelt werden kann. Bemerkenswert ist ferner, daß der Diketo-piperazin-Ring, sobald die schwer abspaltbaren Benzylgruppen an seine beiden Stickstoffatome herangetreten sind, sehr an Festigkeit gewinnt, so daß die Substanz sich dann im Gegensatz zum Glycin-anhydrid gegen hydrolysierende Mittel etc. als recht widerstandsfähig erweist. Wo das Erhaltenbleiben des Ringschlusses für den Zweck der Synthese notwendig wird, könnte demnach der Ersatz der Imino-Wasserstoffe durch irgend eine nicht leicht abspaltbare Atomgruppierung von großer Bedeutung sein. Die Verallgemeinerungsfähigkeit der Reaktion soll weiterhin für die Halogenide resp. andere Atomgruppierungen geprüft werden.

Das *N,N'*-Dibenzyl-diketo-piperazin ist schon früher von A. T. Mason und G. Winder aus *N*-Benzyl-amino-essigsäure¹⁾ dargestellt worden. Die Ringschließung durch längeres Erhitzen im Vakuum geht jedoch leider ziemlich schwer vonstatten. Allerdings konnten C. Mannich und R. Kupahl²⁾ in neuerer Zeit die Substanz durch Kochen des salzsauren Salzes des Benzyl-amino-essigsäurechlorides mit Nitro-benzol in guter Ausbeute gewinnen. Auch die Bildung aus *N,N'*-Diacetyl-glycin-anhydrid verläuft an sich ganz glatt, obwohl die Ausbeute noch zu wünschen übrig läßt. Da aber einerseits unsere Methode sich auf die Anwendung einer Verbindung mit dem präformierten Diketo-piperazin-Ring, des Glycin-anhydrides, das aus Naturprodukten verhältnismäßig leicht darstellbar ist, gründet und andererseits die Verdrängungsreaktion von gewissem Interesse sein kann, so glaubten wir, daß es nicht überflüssig erscheinen dürfte, die nachstehend beschriebenen Versuche zu publizieren.

Schließlich ist noch zu bemerken, daß das *N*-benzylierte resp. *N*-benzoylierte Glycin-anhydrid die Farbenreaktion mit Pikrinsäure und Alkalicarbonat nicht mehr zeigt. Diese Tatsache spricht für E. Fischers Annahme einer tautomeren Formulierung des Glycin-anhydrides³⁾.

¹⁾ Soc. 65, 190 [1894]. ²⁾ B. 45, 317 [1912].

³⁾ B. 39, 569 [1906]; vergl. Bio. Z. 114, 65 [1921].

Versuche.

Benzoylierung des 2.5-Diketo-piperazins.

2 g fein pulverisiertes Glycin-anhydrid wurden in 14 g (9 Mol.) Pyridin aufgeschlämmt und ohne Kühlung, jedoch recht langsam, 7 g (2.5 Mol.) Benzoylchlorid zugetropft. Dann wurde im Wasserbade unter Umschütteln erhitzt, bis alles in Lösung gegangen war, schließlich noch weitere 3 Stdn. erwärmt und sodann bis zum nächsten Tage stehen gelassen. Der erstarrte Krystallbrei wurde abgesaugt und gut abgepreßt, hiernach mit viel Alkohol-Äther digeriert, von neuem abgesaugt und mit Alkohol-Äther gewaschen. Die beinahe farblose Substanz wog 3.17 g. Sie wurde aus verdünntem, siedendem Alkohol umkrystallisiert. Die so gewonnenen, ganz farblosen, atlasglänzenden Krystalle wogen trocken 2.12 g. Das Filtrat der Alkohol-Äther-Digestion wurde abdestilliert. Der stark gefärbte sirupöse Rückstand wurde in verdünnte Schwefelsäure unter Umrühren und Abkühlen eingetropt und der entstehende Niederschlag sodann aus siedendem Alkohol umkrystallisiert. So konnte man noch 0.1 g Substanz gewinnen.

Das erste, von dem Krystallbrei getrennte Filtrat wurde unter Eiskühlung in viel verdünnte Schwefelsäure eingetropt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt, gut abgepreßt und mit Wasser sorgfältig gewaschen. Nach dem Trocknen im Exsiccator wurde die dunkelbräunlich-rote Substanz mit Alkohol-Äther gewaschen. Die so gewonnene, noch schwach bräunlich-gelbe Substanz wog 1.9 g. Sie wurde mit der Substanz aus der ersten Alkohol-Äther-Digestion (0.1 g) vereinigt und aus verdünntem, siedendem Alkohol umkrystallisiert. Die schönen Krystalle wogen 0.9 g. Aus den Mutterlaugen wurden noch 0.4 g reiner Substanz gewonnen. Die Gesamtausbeute an Reinprodukt betrug mithin 3.42 g = ca. 62% der Theorie. Das benzoylierte Diketo-piperazin ist löslich in Benzol, Chloroform, Essigester, Eisessig, schwer löslich in siedendem Wasser, wenig löslich in siedendem Alkohol, sehr schwer löslich in Äther, kaltem Wasser und kaltem Alkohol, unlöslich in Petroläther. Sie schmilzt bei 239—240°.

Zur Analyse wurde die Substanz noch einmal aus siedendem Alkohol umkrystallisiert und dann im Vakuum bei 100° getrocknet.

0.1262 g Sbst.: 0.3090 g CO₂, 0.0526 g H₂O. — 0.1212 g Sbst.: 9.5 ccm N (24°, 743.5 mm).

C₁₈H₁₄N₂O₄. Ber. C 67.06, H 4.36, N 8.69.

Gef. „ 66.78, „ 4.63, „ 8.78.

Zur Ringspaltung wurde 1 g Substanz in 14 ccm *n*-Natronlauge suspensiert, 2 Stdn. geschüttelt und sodann 48 Stdn. in

Brutschrank bei 37° stehen gelassen, wobei fast alles in Lösung ging. Nach dem Abfiltrieren wurde die Lösung mit der äquivalenten Menge *n*-Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand wurde mit Essigäther extrahiert. Die mit wasserfreiem Glaubersalz getrocknete Essigäther-Lösung wurde mit Petroläther gefällt. Die so gewonnene Substanz (0.3 g) schmolz bei 187—188°. Bei der Mischprobe mit direkt aus Glykokoll dargestellter Hippursäure zeigte sie keine Schmelzpunkt-Depression.

Darstellung von *N,N'*-Dibenzyl-diketo-piperazin.

Verdrängung der Acetyl- durch die Benzylgruppe.

2.3 g Natrium wurden in 25 g absol. Alkohol eingetragen und nach dem Erkalten 9.9 g *N,N'*-Diacetyl-glycin-anhydrid¹⁾ und 15.5 g Benzylchlorid in kleinen Portionen abwechselnd zugesetzt. Das Gemisch wurde dann auf dem Wasserbade unter Rückflußkühlung erhitzt, bis die Reaktion schwach sauer wurde. Dies dauerte ungefähr 6 Stdn. Nach Abdestillieren der flüchtigen Substanz, des überflüssigen Alkohols, des gebildeten Essigäthers etc. wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und der Wasserdampf-Destillation unterworfen, bis die ablaufende Flüssigkeit fast klar wurde. Die so von unverändert gebliebenem Benzylchlorid etc. befreite, eingeengte Flüssigkeit wurde nunmehr mit Äther geschüttelt. Die Äther-Schicht färbte sich dabei schwach bräunlich-gelb. Zwischen Äther- und Wasserschicht schied sich eine ganz farblose, schöne Krystallmasse aus. Sie wog trocken 4.4 g (mithin ca. 30% der Theorie) und schmolz bei 173—174°. Dieser Schmelzpunkt blieb nach dem Umkrystallisieren aus siedendem Alkohol unverändert.

Die im Vakuum bei 100° getrocknete Substanz wurde analysiert.

0.1455 g Sbst.: 0.3898 g CO₂, 0.0805 g H₂O. — 0.1264 g Sbst.: 10.8 ccm N (24°, 746 mm).

C₁₈H₁₈O₂N₂. Ber. C 73.43, H 6.16, N 9.52.

Gef. „ 73.07, „ 6.19, „ 9.60.

Zusammensetzung und Schmelzpunkt lassen keinen Zweifel mehr übrig, daß die Substanz *N,N'*-Dibenzyl-diketo-piperazin ist. Auch die Mischprobe mit einer aus *N*-Benzyl-amino-essigester dargestellten Probe zeigte keine Schmelzpunkt-Depression.

Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein schwach bräunlich-gelbes Öl zurück. Eigentümlicherweise ist ein ähnlich aussehendes Öl das Hauptprodukt der Reaktion, wenn man vom

¹⁾ A. P. N. Franchimont und H. Friedmann, R. 27, 192 [1908]; C. 1908, II 39.

überschüssigen Alkohol befreites Natriumäthylat verwendet, es gut pulverisiert, mit *N,N'*-Diacetyl-glycin-anhydrid sorgfältig mischt, unter guter Kühlung mit Benzylchlorid versetzt und weiter wie oben beschrieben behandelt. Auf die Charakterisierung des Öles wurde vorläufig noch verzichtet.

Tokio, Sasaki-Laboratorium, Juli 1921.

303. Wilhelm Strecker und Max Baltes: Über die Einwirkung von Ozon auf aliphatische und aromatische Substitutionsprodukte des Ammonlaks.

(Eingegangen am 26. August 1921)

Wie bereits früher mitgeteilt wurde, hatten Strecker und Thienemann¹⁾ bei der Einwirkung von Ozon auf Trimethylamin in Chloroform-Lösung ein weißes, krystallinisches Produkt erhalten, das als das salzsaure Salz einer Base erkannt wurde, die durch Behandlung mit feuchtem Silberoxyd aus dem Salz in Freiheit gesetzt werden konnte. Aus den Analysenwerten ließ sich damals noch keine Formel für diese Körper errechnen; sie ergab sich erst im Laufe der weiteren Untersuchung, über die im Folgenden berichtet werden soll.

Reines freies Trimethylamin reagiert, wie schon früher erwähnt, mit Ozon unter heftiger Explosion. Sogar wenn es aus einem Tropftrichter langsam in einen ozon-gefüllten Kolben fällt, entzündet sich jeder Tropfen. Die Base wurde deshalb zunächst mit Chloroform verdünnt und mit Kohlendioxyd-Äther-Brei gekühlt. Da sich bald herausstellte, daß der Verlauf der Reaktion durch das Verdünnungsmittel stark beeinflußt wird, wurden später auch noch Tetrachlorkohlenstoff, Wasser und Chloräthyl zur Verdünnung benutzt.

Wird ein Strom ozonisierten Sauerstoffs durch eine 33-volumprozentige Lösung von Trimethylamin in Chloroform bei etwa -80° geleitet, so scheiden sich unter völligem Verbrauch des Ozons schon bald weiße Krystalle aus der Lösung ab, die sich beim Erwärmen auf Zimmertemperatur wieder auflösen. Saugt man nach beendigter Ozonisation die ausgeschiedenen Krystalle rasch ab und dunstet dann das Chloroform in einem langsamen trockenen Luftstrom ein, so erhält man noch eine zweite reichlichere Krystallisation, die sehr hygroskopisch ist und

¹⁾ B. 53, 2096 [1920].