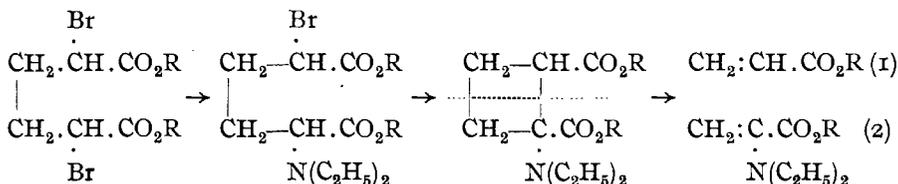


**215. Julius v. Braun, Fritz Jostes und Hans Wagner:**  
**Über den Zerfall der Sechs-Kohlenstoff-Kette der Adipinsäure**  
**(II. Mittel.).**

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 30. Mai 1928.)

In einer soeben<sup>1)</sup> erschienenen Arbeit wird von R. C. Fuson, der unsere vor kurzem mitgeteilten Beobachtungen über die Einwirkung von Diäthylamin und seinen Homologen auf  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-ester<sup>2)</sup> einer Nachprüfung unterzogen hat, berichtet, daß dabei neben Brenztraubensäure-ester nicht  $\alpha$ -, sondern  $\beta$ -Diäthylamino-propionsäure-ester bzw. dessen *N*-Alkyl-Homologe entstehen. Diese Feststellung veranlaßt ihn, den von uns vorgeschlagenen Reaktions-Mechanismus dahin abzuändern, daß ein Kohlenstoff-Vierring sich als Zwischenglied bei dem Reaktions-Verlauf einschleibt:



Von den zwei Zerfallsprodukten dieses Vierrings addiert (1) Diäthylamin unter Bildung des  $\beta$ -Diäthylamino-propionsäure-esters, während (2), so wie wir es angenommen hatten, zu Brenztraubensäure-ester hydrolysiert wird.

Unsere Annahme, das basische Zerfallsprodukt der Reaktion sei der  $\alpha$ -Diäthylamino-propionsäure-ester, gründete sich darauf, daß sein Reduktionsprodukt, der Diäthylamino-propylalkohol, verschieden war vom Alkohol  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ , den wir vor 12 Jahren<sup>3)</sup> aus  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$  und  $\text{Br} \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , und Verseifung von  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$  gewonnen hatten: zwar lagen die Siedepunkte nahe, aber das Produkt aus der Adipinsäure-Reihe lieferte ein nur wenig hygroskopisches Jodmethylat vom Schmp. 188<sup>o</sup><sup>4)</sup>, während das frühere Alkamin durch ein recht hygroskopisches Jodmethylat vom Schmp. 174<sup>o</sup> charakterisiert war.

Als wir nun vor einiger Zeit zufällig für andere Zwecke eine kleine Menge dieses alten Jodmethylats herzustellen hatten, fanden wir, daß das i. J. 1916 dargestellte Produkt noch spurenweise verunreinigt sein mußte: durch

<sup>1)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **50**, 1444 [1928].

<sup>2)</sup> B. **59**, 1950 [1926].

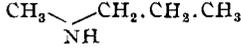
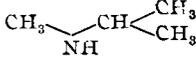
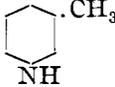
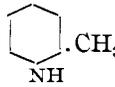
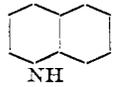
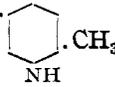
<sup>3)</sup> B. **49**, 965 [1916].

<sup>4)</sup> Seine Beschreibung wurde aus Gründen der Raum-Ersparnis in die I. Abhandlung nicht aufgenommen.

weiteres 2-maliges Umkrystallisieren stieg sein Schmp. auf 188° und seine Hygroskopizität verminderte sich etwas. Dadurch wurde es aber sehr fraglich, ob die Verbindung aus der Adipinsäure nicht doch der  $\beta$ -Reihe angehört, und wir konnten das in der Tat auf zwei Weisen feststellen. 1. Der  $\alpha$ -Diäthylamino-propionsäure-ester lieferte uns ein Jodmethylat, das im Gegensatz zu R. C. Fuson (l. c.) nicht ölig, sondern gut krystallisiert ist, bei 70° schmilzt und mit dem Jodmethylat des basischen Esters der Adipinsäure-Reihe (Schmp. 80°) eine Schmelzpunkts-Depression von ca. 50° ergibt. 2. Das Jodmethylat des  $\beta$ -Diäthylamino-propylalkohols,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2] \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$  (aus dem  $\alpha$ -Ester), schmilzt bei 263°; mit den beiden, bei 188° schmelzenden, oben erwähnten Jodmethylaten, die miteinander keine Schmelzpunkts-Depression ergeben, erhält man eine bedeutende Erniedrigung des Schmelzpunktes. Nimmt man noch hinzu, daß die nunmehr hergestellten zwei Verbindungen:  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2] \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  und  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2] \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$  deutlich tiefer als  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  und  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$  siedend und die von der Adipinsäure abgeleiteten Produkte im Siedepunkt den zwei letzteren entsprechen, so kann als feststehend betrachtet werden, daß bei der von uns gefundenen Reaktion aus Dibrom-adipinsäure-ester in der Tat  $\beta$ -Dialkylamino-propionsäure-ester neben Brenztraubensäure-ester entstehen.

Die Deutung, die wir daraufhin der Zerfallsreaktion geben, deckt sich in Bezug auf ihren Verlauf im ganzen mit der von Fuson entwickelten Vorstellung und dürfte wohl die einzige sein, die man in Betracht ziehen kann: nur in Bezug auf das treibende Moment halten wir, wie früher, die Form des mit dem Dibrom-adipinsäure-ester reagierenden Amins für ausschlaggebend, während Fuson sie in der Bildungs-Tendenz des Vierrings zu suchen scheint; wir gründen unsere Ansicht auf den Vergleich des Dimethylamins und Piperidins auf der einen, des Diäthylamins und Kopellidins auf der anderen Seite; der mehr scheibenförmige Bau der zwei erstgenannten Basen erlaubt ihnen, beide räumlich benachbarte Bromatome im Dibrom-adipinsäure-ester zu substituieren, der verzweigte, mehr dreidimensionale Bau der zwei letztgenannten Amine hat zur Folge, daß dieser Ersatz gar nicht oder nur untergeordnet erfolgen wird: ist ein Bromatom substituiert, so wird eine Ausweichreaktion einsetzen, die entweder zur Bildung eines Vierrings, der sich weiter spaltet, oder einer Doppelbindung, die bestehen bleibt, führen wird. Die Bildung einer Doppelbindung hatten wir bei der  $\beta$ -Methyl-adipinsäure sehr wahrscheinlich gemacht. Wir haben, nachdem wir unsere Ansicht über den Verlauf der Reaktion gegen früher etwas abgeändert hatten, auch bei der Adipinsäure die Verhältnisse noch einmal sehr genau untersucht und glauben, daß auch hier, so wie das zu erwarten ist, sich in ganz kleiner Menge die Verbindung  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC} \cdot \text{CH}[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2] \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$  bildet. Dasselbe zeigt sich endlich, wenn man die Produkte untersucht, welche solche Basen mit  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-ester bilden, die man gewissermaßen als Zwischenglieder zwischen  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$  und den höheren aliphatischen Iminen und zwischen Piperidin und Kopellidin betrachten kann. Es sind dies die Amine II bis IV und VIII bis X, bei denen wir uns bemüht haben das Verhältnis festzustellen, in welchem sie basische Propionsäure-ester auf der einen und Derivate des Diamino-adipinsäure-esters auf der anderen Seite zu bilden vermögen. Aus der tabellarischen Zusammenstellung, in welcher A und P die molekularen Mengen der gleichzeitig gebildeten beiden Ester (umgerechnet

überall auf 100 Mole A) bedeuten, und in welche wir auch  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ ,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$ , dessen Homologe, Piperidin und Kopellidin zum Vergleich mit aufgenommen haben, kann man Folgendes entnehmen:

					
A...	100	100	100		
P...	0	10	20		
	I.	II.	III.		
					
A...	100	100	100		
P...	200	1600	> 1600		
	IV.	V.	VI.		
					
A.....	100	100	100	100	100
P.....	0	200	57°	52°	500
	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.

Der Erwartung gemäß, steht der zerfall-fördernde Einfluß der Basen II, III und IV zwischen I und V; man ersieht deutlich, daß in erster Linie die fortschreitende Alkylierung der zum N  $\alpha$ -ständigen C-Atome und nicht der entfernter stehenden von Bedeutung ist: dem geringen Unterschied zwischen der Wirkung von  $(\text{CH}_3.\text{CH}_2)_2\text{NH}$  und  $(\text{CH}_3.\text{CH}_2.\text{CH}_2)_2\text{NH}$  entspricht der geringe Unterschied zwischen II und III, der aber beim Übergang von II zu IV ungemein stark anwächst. Dasselbe findet sich auch in der cyclischen Reihe, wo IX einen viel stärkeren Einfluß als VIII ausübt, so daß, wie aus der Betrachtung von IX und XI hervorgeht, eine nachträgliche  $\beta$ -Alkylierung den schon vorhandenen Einfluß der  $\alpha$ -Alkylierung kaum noch ändert. Wenn auch diese Zahlen keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen — sie sind insbesondere mit dem Fehler behaftet, daß die A-Werte zugleich die kleinen Mengen der mitentstandenen, schwer abtrennbaren, ungesättigten basischen Adipinsäure-ester umfassen —, so erlauben sie sehr annähernd die Wirkungsart der verschiedenen Amine miteinander zu vergleichen, und das sich mit voller Klarheit daraus ergebende Resultat lautet, daß für die Zerfallsreaktion in der Tat maßgebend der von der uniplanen Atomanordnung abweichende Bau des Amin-Moleküls ist, namentlich soweit es sich um die nähere Umgebung der NH-Gruppe handelt. Mit der Prüfung der Frage, ob die beim Dibrom-adipinsäure-ester festgestellten Erscheinungen auch bei Dibromderivaten anderer Stoffklassen sich beobachten lassen, sind wir zurzeit beschäftigt.

### Beschreibung der Versuche.

$\alpha$ -Diäthylamino-propionsäure-äthylester,  $\text{CH}_3.\text{CH}[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2].\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ .

Für die Umwandlung des  $\alpha$ -Brom-propionsäure-esters in das  $\alpha$ -Diäthylamino-Derivat braucht man das Diäthylamin gar nicht in so bedeutendem Überschuß (ca. 10 Mol.) anzuwenden, wie es Fuson vorschreibt:

der dritte Teil genügt, um nach  $2\frac{1}{2}$ -stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade den basischen Ester, der in der üblichen Weise isoliert wurde, mit fast 90% Ausbeute zu fassen. Sdp.<sub>13</sub> 69–71° (Fuson: 52–54° unter 3–4 mm). Beim Erwärmen auf 80° im Rohr mit etwas überschüssigem Jodmethyl erhält man ein zähes, rotbraunes Öl, das nach dem Zerreiben mit Äther zählig bleibt und auch nach 3-maligem Umfällen aus Alkohol-Äther nicht krystallisiert. Nach 5-maliger Wiederholung der Operation gelang es uns aber, unter Anwendung völlig wasser-freien Alkohols und dauerndem Reiben einige Kryställchen zu erhalten, und nach 12-stdg. Stehen war dann alles zu einer fast farblosen, aus sternförmig angeordneten Nadeln zusammengesetzten Krystallmasse erstarrt. Das Jodid, das ungemein hygroskopisch und in Alkohol spielend leicht löslich ist, schmilzt bei 69–70°. Beim Vermischen mit dem um 10° höher schmelzenden Jodid des  $\beta$ -Diäthylaminoesters findet schon bei Raum-Temperatur momentane Verflüssigung statt.

o.1127 g Sbst.: 0.0836 g AgJ. — C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>NJ. Ber. J 40.31. Gef. J 40.12.

Die mit absol. Alkohol und Natrium (10 Atome) ausgeführte Reduktion führt mit annähernd 40% Ausbeute zum

$\beta$ -Diäthylamino-*n*-propylalkohol, CH<sub>3</sub>.CH[N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>].CH<sub>2</sub>.OH, dessen Sdp. (56–58° unter 13 mm) merklich tiefer als der der  $\gamma$ -Verbindung (84° unter 20 mm) liegt, welcher ihm aber im Aussehen und Geruch sehr ähnelt.

o.1176 g Sbst.: 10.85 ccm N (20°, 758 mm). — C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>ON. Ber. N 10.68. Gef. N 10.78.

Die Vereinigung mit Jodmethyl findet weniger energisch als beim  $\gamma$ -Alkohol statt und führt bei Zimmer-Temperatur zur Bildung einer schnee-weißen, etwas hygroskopischen, in Alkohol leicht löslichen Krystallmasse, die nach dem Umfällen aus Alkohol-Äther bei 263° unt. Zers. schmilzt.

o.2266 g Sbst.: 0.1960 g AgJ. — C<sub>8</sub>H<sub>20</sub>ONJ. Ber. J 46.50. Gef. J 46.88.

Das Jodmethylat der  $\gamma$ -Diäthylamino-Verbindung bildet sich so energisch, daß man die Komponenten unter guter Kühlung aufeinander zur Wirkung bringen muß. Der zunächst in der Regel bei ca. 175° liegende Schmp. der stark hygroskopischen Verbindung läßt sich durch mehrmaliges weiteres Umlösen aus absolut wasser-freiem Alkohol und Äther auf 188° erhöhen. Im Gemisch mit dem Jodmethylat der  $\beta$ -Reihe tritt von 158° ab Erweichen und allmähliche Verflüssigung ein. Identisch mit dem synthetisch bereitetem Alkohol und dessen Jodmethylat der  $\gamma$ -Reihe ist der Diäthylaminoalkohol, der durch Reduktion des über die Adipinsäure gewonnenen  $\beta$ -Diäthylamino-propionsäureesters erhalten wird.

### Methyl-äthyl-amin

wurde nach Hinsberg<sup>5)</sup> vom Benzolsulfonyl-methylamin aus über das Benzolsulfonyl-methyl-äthyl-amin (dessen Siedepunkt wir unter 13 mm zu 173° feststellten) gewonnen. Es wurde mit  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-adipinsäureester im Verhältnis 6:1 Mol. im Bombenrohr unter Eis-Kochsalz-Kühlung zusammengebracht, das Rohr zugeschmolzen und, da eine merkliche Reaktion nicht eintrat, die Temperatur langsam auf 0°, dann auf 20° erhöht. Hierbei tritt plötzliche Reaktion ein, die durch gelegentliches Abkühlen im Kälte-

<sup>5)</sup> A. 265, 178 [1891].

gemisch zweckmäßigerweise anfangs gemäßigt wird; die zwei Stoffe mischen sich erst und trennen sich dann allmählich in 2 Schichten. Man läßt eine Nacht bei Raum-Temperatur stehen und erwärmt dann 4 Stdn. in der Wasserbad-Kanone. Der in der üblichen Weise isolierte basische Teil der Reaktionsmasse liefert nach dem Aufnehmen in Äther und gutem Trocknen ein schwach gelb gefärbtes Öl von basischem Geruch, welches unter 13 mm von 60° ab bis gegen 170° destilliert und durch mehrmaliges Fraktionieren im wesentlichen in zwei Teile zerlegt werden kann, deren Mengen sich etwa wie 1 : 20 verhalten: 70–80° (A) und 150–165° (B).

A siedet der Hauptsache nach bei 75–80° und stellt den  $\beta$ -[Methyl-äthyl-amino]-propionsäure-ester,  $C_2H_5 \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2 C_2H_5$ , dar. Es ist ein farbloses, dünnflüssiges Öl, das ein öliges Pikrat und ebenso ein öliges Chlorhydrat lieferte.

0.1376 g Sbst.: 10.4 ccm N (15°, 771 mm). —  $C_9H_{17}O_2N$ . Ber. N 8.80. Gef. N 9.09.

B geht der Hauptsache nach bei 160–165° über, erweist sich aber, wie der etwas zu niedrige Siedepunkt und die Analyse zeigen ( $C_{16}H_{32}O_4N_2$ . Ber. C 60.72, H 10.20. Gef. C 59.95, H 9.50), noch nicht als der ganz reine  $\alpha, \alpha'$ -Bis-[methyl-äthyl-amino]-ester der Adipinsäure-Reihe, sondern dürfte als kleine Verunreinigung den in der Einleitung erwähnten ungesättigten Ester enthalten<sup>6)</sup>.

#### Methyl-*n*-propyl-amin,

das Stoermer und v. Lepel<sup>7)</sup> vom Methyl-propyl-anilin ausgehend erhalten hatten, läßt sich wohl noch bequemer gewinnen, wenn man *N*-Methylbenzol-sulfamid ähnlich mit Propyljodid behandelt, wie bei der Darstellung des Methyl-äthyl-amins mit Äthyljodid (Hinsberg, l. c.), nach 20-stdg. Erwärmen den Alkohol verjagt, das Methyl-*n*-propyl-benzol-sulfamid ausäthert, fraktioniert (es geht mit 80% Ausbeute unter 13 mm bei 182–183° als farbloses Öl über) und mit konz. Salzsäure bei 160° verseift. Den Siedepunkt der Base fanden wir bei 61–62° (Stoermer und v. Lepel bei 62–64°), die Ausbeute ist fast theoretisch.

Von den Salzen ist das Pikrat ölig, das stark hygroskopische Chlorhydrat schmilzt bei 150°: der mit Phenylisocyanat entstehende Harnstoff  $CH_3 \cdot N(C_2H_5) \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$  krystallisiert aus verd. Alkohol in feinen Nadeln vom Schmp. 95°.

Die Umsetzung mit  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-ester wurde wie beim Methyl-äthyl-amin im Bombenrohr vollzogen. Die basischen Produkte der Reaktion gingen unter 13 mm von 80° bis gegen 180° über, und zwar im wesentlichen um 85° (A) und 150–180° (B). Das Mengen-Verhältnis von A und B war gegenüber dem Methyl-äthyl-amin-Versuch ein klein wenig zugunsten von A verschoben (z. B. 0.5 g A und 3.6 g B), wir möchten aber auf diese Verschiedenheit keinen übermäßig großen Nachdruck legen, da B

<sup>6)</sup> Um den Verhältnissen in der Diäthylamino-Reihe genau nachzugehen, haben wir die früheren Versuche in größerem Maßstabe wiederholt. Bei Verarbeitung der nur in sehr geringer Ausbeute entstehenden höhersiedenden basischen Reaktionsprodukte stellten wir fest, daß man in der Tat unterhalb des Siedepunktes des Tetraäthyl-diamino-adipinsäure-esters (190–195° bei 13 mm) einen ganz kleinen Vorlauf bekommt, der den Analysen zufolge den ungesättigten basischen Ester als Beimengung enthalten dürfte. Wir haben den Eindruck, als entstünde dieser Stoff in etwas reichlicherer Menge, wenn man, wie beim Methyl-äthyl-amin, im Druckrohr und nicht im offenen Gefäß arbeitet.

<sup>7)</sup> B. 29, 2113 [1896].

hier, wie im vorhergehenden Versuch, nicht den reinen Bis-[methylpropyl-amino]-adipinsäure-ester darstellte, sondern einen ungesättigten Bestandteil enthielt. Auch der am höchsten (170—180°) siedende Hauptteil davon enthielt noch etwas zu wenig Stickstoff.

A — der  $\beta$ -[Methyl-*n*-propyl-amino]-propionsäure-ester,  $\text{CH}_3 \cdot \text{N}(\text{C}_3\text{H}_7) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  — siedete im wesentlichen bei 83—85° (13 mm).

0.1032 g Sbst.: 7.55 ccm N (20°, 758 mm). —  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ . Ber. N 8.1. Gef. N 8.5.

Sein sehr hygroskopisches Chlorhydrat zeigte den Schmp. 111—112°, das in Äther erst ölig ausfallende, allmählich krystallisierende Pikrat schmolz bei 75—77°.

### Methyl-isopropyl-amin

ist bis jetzt auffallenderweise noch nicht in der Literatur beschrieben: es ist<sup>8)</sup> zwar aus Methyl-isoacetoxim durch Reduktion erhalten, aber nur durch Salze charakterisiert worden. In seiner Darstellung schlugen wir den von Hinsberg vorgezeichneten Weg ein, indem wir zunächst aus Isopropylamin und Benzol-sulfochlorid das Isopropyl-benzol-sulfamid darstellten. Dieses bildet ein zähflüssiges, farbloses Öl, das sich leicht in Alkali löst und unter 13 mm unzersetzt bei 190° siedet.

0.1164 g Sbst.: 0.2304 g  $\text{CO}_2$ , 0.0699 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NS}$ . Ber. C 54.25, H 6.58. Gef. C 53.98, H 6.72.

Setzt man es in alkoholisch-wässriger Lösung mit Alkali und etwas überschüssigem Jodmethyl um, so erhält man das gleichfalls flüssige Methyl-isopropyl-benzol-sulfamid,  $\text{CH}_3 \cdot \text{N}(\text{C}_3\text{H}_7) \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$  vom Sdp.<sub>13</sub> 175° (Ausbeute 85 %).

0.1124 g Sbst.: 0.2332 g  $\text{CO}_2$ , 0.0734 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$ . Ber. C 56.32, H 7.09. Gef. C 56.58, H 7.31.

Die Verseifung mit Salzsäure liefert mit fast theoretischer Ausbeute das sekundäre Amin, das nach gutem Trocknen den Sdp. 50° und die Dichte ( $d_4^{19}$ ) 0.7026 zeigte und mit der aus Methyl-isoacetoxim dargestellten Base durch das Pikrat vom Schmp. 135° und das Platindoppelsalz vom Schmp. 185—189° identifiziert wurde.

Zur Charakteristik wurden von uns ferner dargestellt: Chlorhydrat: Hygroskopische Krystallmasse vom Schmp. 77°. — Acetylverbindung: Farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>13</sub> 69—70° ( $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ON}$ . Ber. C 62.56, H 11.38. Gef. C 62.40, H 11.50). — Benzoylverbindung: Dickes, nicht krystallisierendes Öl, das unter 13 mm bei 144° siedet ( $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ON}$ . Ber. C 74.53, H 8.53. Gef. C 74.49, H 8.25). — *N'*-Phenyl-*N*-methyl-*N*-isopropyl-harnstoff: Aus Alkohol feine Nadeln vom Schmp. 131°, während der *N*-Methyl-*N*-isopropyl-harnstoff ein nicht krystallisierendes Öl darstellt. — *N'*-Phenyl-*N*-methyl-*N*-isopropyl-thioharnstoff: Aus Alkohol-Petroläther feine Nadeln vom Schmp. 120°.

Die Reaktion des Methyl-isopropyl-amins mit  $\alpha, \alpha'$ -Dibromadipinsäure-ester, die ganz in der vorhin beschriebenen Weise vorgenommen wurde, nimmt einen Verlauf, dessen Verschiedenheit von den in den zwei vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Untersuchungen sich gleich beim ersten Fraktionieren der basischen Reaktionsprodukte äußert: das erhaltene Öl siedet zwar wie beim Methyl-propyl-amin unter 13 mm von 70° bis gegen 180°, aber die Hauptmenge verflüchtigt sich unterhalb von 140°. Durch mehrmaliges Fraktionieren kann man schließlich zwei im Gewicht

<sup>8)</sup> Beilstein (4. Aufl.), IV 153.

einander fast gleiche Teile herausholen: A vom Sdp. 84—86° und B, welches oberhalb von 140° siedet. Während B ebensowenig wie beim Methyl-äthyl- und Methyl-propyl-amin analysenreinen  $\alpha, \alpha'$ -Bis-[methyl-isopropyl-amino]-adipinsäure-ester darstellt, sondern eine stickstoff-ärmere Beimengung enthält<sup>9)</sup>, erweist sich A als reiner  $\beta$ -[Methyl-isopropyl-amino]-propionsäure-ester.

0.1084 g Subst.: 0.2470 g CO<sub>2</sub>, 0.1095 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 62.38, H 11.06. Gef. C 62.16, H 11.30.

Er läßt sich gut durch sein aus Alkohol umkrystallisierbares Pikrat vom Schmp. 85—86° charakterisieren.

### $\beta$ -Pipecolin.

Das  $\beta$ -Picolin stellten wir nach Stoehr<sup>10)</sup> aus Glycerin und sek. Ammoniumphosphat dar und reinigten es durch das Quecksilberchlorid-Doppelsalz (Schmp. 143—145°). Nach der Reduktion mit Natrium-Alkohol führten wir die Hexahydroverbindung zur Reinigung in das Benzoylderivat über, das wir als ein unter 13 mm bei 185—186° siedendes und zunächst flüssig bleibendes, dickes Öl erhielten. Nach 8-tägigem Abkühlen auf 0° zeigten sich indes Anzeichen einer beginnenden Krystallisation, und nach weiteren 6 Wochen war alles bis auf einen geringen, öligen Rest zu einer Krystallmasse erstarrt, die keine Vermehrung weiter erfuhr. Durch Abpressen konnte die Verbindung scharf bei 44—45° schmelzend erhalten werden. Mit dem bei gleicher Temperatur schmelzenden Benzoyl- $\alpha$ -pipecolin trat bei Raum-Temperatur sofort Verflüssigung ein. Das aus der Benzoylverbindung regenerierte  $\beta$ -Pipecolin sott konstant bei 125° und lieferte das charakteristische Jodcadmium-Doppelsalz vom Schmp. 144°.

Beim Zusammenbringen mit  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-ester tritt erst ein Auflösen des letzteren in der Base ein, und bald setzt eine ziemlich starke, von Salzabscheidung begleitete Erwärmung ein, die man durch Außenkühlung mäßigt. Zum Schluß wird noch einige Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Bei der Verarbeitung der basischen Reaktionsprodukte erhält man nach dem Abdestillieren des überschüssigen  $\beta$ -Pipecolins unter 13 mm 1. eine Fraktion 110—123° (A), dann steigt das Thermometer schnell auf ca. 180°, und es destilliert 2. innerhalb der nächsten 20° eine dem Gewicht nach A gleiche Fraktion (B). Der Siedepunkt von A stellt sich bei nochmaligem Fraktionieren ziemlich scharf auf 111—112° (13 mm) ein. Die Verbindung — der Analyse nach reiner  $\beta$ - $\beta'$ -Pipecolyl-propionsäure-ester — ist farblos und besitzt typischen basischen Geruch.

0.1241 g Subst.: 0.3010 g CO<sub>2</sub>, 0.1204 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 66.28, H 10.63. Gef. C 66.17, H 10.86.

Das Chlorhydrat ist gut krystallisiert und schmilzt bei 167—169°, das Pikrat bei 98—99°.

B stellt unmittelbar nach dem Destillieren ein zähes, schwach gelbes Öl dar, das nach 2-tägigem Stehen bis auf einen sehr geringen Rest erstarrt. Nach dem Zerreiben mit wenig Methanol erhält man eine farblose Krystallmasse, die, allerdings nicht ganz scharf, bei 61—63° schmilzt. Sie erweist sich als analysen-reiner  $\alpha, \alpha'$ -Di- $\beta''$ -pipecolyl-adipinsäure-ester.

<sup>9)</sup> Sie scheint hier sogar noch etwas reichlicher vertreten zu sein, so daß der sterische Einfluß der Isopropylgruppe vielleicht noch mehr sich auswirkt, als in den Zahlen auf S. 1425 zum Ausdruck kommt.

<sup>10)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 45, 20.

0.1038 g Sbst.: 0.2525 g CO<sub>2</sub>, 0.0953 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 66.62, H 10.17. Gef. C 66.36, H 10.27.

Mol.-Gew. Ber. 396, gef. 388 (nach Rast).

Auch hier lassen sich Chlorhydrat und Pikrat kristallisiert fassen. Das erstere schmilzt nach dem Umfällen aus Alkohol-Äther bei 191°, das letztere, das in Alkohol sehr schwer löslich ist, bei 196°.

#### α-Pipecolin,

das wir in ganz reiner Form aus der kristallisierten Benzoylverbindung, von der uns von früheren Versuchen<sup>11)</sup> hier noch eine genügende Menge zur Verfügung stand, bereiteten, reagiert mit α,α'-Dibrom-adipinsäure-ester wie β-Pipecolin, aber im basischen Umsetzungsprodukt überwiegt der niedriger siedende Teil. Nach dem Abtreiben des überschüssigen α-Pipecolins destillierten unter 14 mm nahezu  $\frac{3}{4}$  bei 110–150° (Hauptmenge bei 117–119°) über (A), der Rest (etwas weniger als  $\frac{1}{4}$ ) folgte von 160° bis gegen 190° (fast alles zwischen 170° und 180°) (B).

A stellt den reinen β-α'-Pipecolyl-propionsäure-ester dar:

0.1314 g Sbst.: 0.3187 g CO<sub>2</sub>, 0.1272 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 66.28, H 10.63. Gef. C 66.17, H 10.83,

und ist charakterisiert durch ein schön kristallisiertes Pikrat vom Schmp. 123°.

B kristallisiert im Gegensatz zu β-Pipecolylverbindung nicht und ließ sich deshalb nicht völlig analysenrein fassen: ein kleiner Mindergehalt an N weist auf die Beimengung von basischem ungesättigtem Ester hin.

#### Dekahydro-chinolin,

das wir als letzte Base noch in den Kreis der Untersuchung zogen, stand uns durch die Freundlichkeit von Hrn. Prof. W. Hückel, dem wir auch an dieser Stelle bestens danken möchten, in der reinen *trans*-Form vom Schmp. 48<sup>0</sup><sup>12)</sup> zur Verfügung. In der Kälte reagierte es mit α,α'-Dibrom-adipinsäure-ester nicht merklich. Beim Anwärmen auf dem Wasserbade tritt bei ca. 40° klares Schmelzen, dann starke Trübung, ohne erhebliche Selbsterwärmung ein. Man läßt mehrere Stunden auf dem Wasserbade stehen und erhält bei der Aufarbeitung, nachdem bis 130° (13 mm) das überschüssige Dekahydro-chinolin abdestilliert worden ist, eine Hauptfraktion 130–170° (A, nahezu 75%) und eine viel geringere 210–240° (B, etwas über 25%). Die Hauptmenge von B destilliert um 220° als zähes, schwach gelbes Öl, erstarrt alsbald zum großen Teil und kann durch Zerreiben mit eiskaltem Methanol rein weiß vom Schmp. 107–108° erhalten werden. Das Produkt erweist sich als reiner α,α'-Di-[dekahydro-chinoly]-adipinsäure-ester.

0.1452 g Sbst.: 0.3740 g CO<sub>2</sub>, 0.1334 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 70.54, H 10.15. Gef. C 70.25, H 10.28.

Mol.-Gew. Ber. 476. Gef. 482 (nach Rast).

A siedet im wesentlichen bei 155–156°, stellt ein schwach gelbes Öl dar und zeigt sehr genau die Zusammensetzung des β-[Dekahydro-chinoly]-propionsäure-esters.

0.1133 g Sbst.: 0.2900 g CO<sub>2</sub>, 0.1076 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 70.24, H 10.53. Gef. C 69.85, H 10.63.

Sein Chlorhydrat ist fest und schmilzt bei 165–167°, das aus Alkohol gut kristallisierende Pikrat bei 102°.

<sup>11)</sup> B. 59, 1786 [1926].

<sup>12)</sup> vergl. A. 453, 163 [1927].

Aus den Ausbeute-Zahlen des basischen Propion- und Adipinsäureesters folgt, daß die sterische Auswirkung der in *trans*-Stellung am  $\alpha$ - und  $\beta$ -C-Atom des Piperidins ringförmig angegliederten Tetramethylen-Kette nur wenig verschieden von der Wirkung der zwei  $\alpha$ - und  $\beta'$ -ständigen Alkylreste im Kopellidin (XI) ist. Ein Unterschied wird wohl sicher vorhanden sein; um ihn aber genau zu erfassen, wird unsere bisherige, nur zur ersten Orientierung dienende Arbeitsmethode wesentlich verfeinert werden müssen. Erst wenn diese Aufgabe gelöst ist, wird es möglich sein, weitere, feinere konstitutive Einflüsse messend zu verfolgen, und dazu möchten wir insbesondere das Verhältnis zählen, in welchem zueinander Basen vom Typus des *cis*- und *trans*-Dekahydro-chinolins stehen werden.

---

## 216. Caspar Tropp: Einwirkung von Phosgen auf polypeptidartige Derivate der *p*-Amino-benzoesäure. Bildung von 1.3-substituierten Hydantoinen.

(Eingegangen am 16. April 1928.)

Der modernen Chemotherapie wurden durch das Germanin ganz neue Wege gezeigt. Als sehr großes Molekül, aufgebaut aus polypeptidartig verknüpften aromatischen Aminosäuren und mittels Phosgens zu einem Harnstoff-Derivat auf das Doppelte vergrößert, wird es vom Organismus lange zurückgehalten, wie Untersuchungen gezeigt haben, und ganz langsam ausgeschieden. Es wirkt nicht nur heilend, sondern auch auf lange Zeit immunisierend, worin mit seine Hauptbedeutung zu erblicken ist.

Giemsa und Tropp<sup>1)</sup> stellten eine Reihe von polypeptid-artigen Derivaten der Arsanilsäure dar. Es sollte versucht werden, Glycyl- und Polyglycyl-Derivate derselben ebenfalls mittels Phosgens zu Harnstoff-Derivaten umzusetzen. Es gelang jedoch nicht einmal, in dem einfachsten Falle der Glycyl-arsanilsäure ein Harnstoff-Derivat zu erhalten. Ein hochmolekulares, keine Krystallform zeigendes, weißes, schleimiges Produkt entstand, das beim Trocknen auf das Minimum einer glasharten, spröden Masse zusammenging. Um den Reaktions-Mechanismus aufzuklären, wurde das kostspielige Atoxyl vorerst verlassen und die Untersuchung mit der *p*-Amino-benzoesäure aufgenommen.

Die Darstellung von Carbonyl-bis-glycyl-glycin nach Emil Fischer<sup>2)</sup> mit Phosgen gelingt leicht und konnte noch wesentlich verbessert werden, indem dieses Produkt von der Aufspaltung des Glycin-anhydrids an ohne Veresterung in einem Arbeitsgang in guter Ausbeute gewonnen wurde. Die Isolierung eines Zwischenproduktes erwies sich als nicht notwendig. Das vollkommene Versagen der Harnstoff-Bildung in meinen Versuchen mußte somit seinen Grund in der arylsubstituierten Aminogruppe haben.

Glycyl-*p*-amino-benzoesäure (II) aus *N*-Chloracetyl-*p*-amino-benzoesäure (I) ergab, unter vorsichtigsten Bedingungen in der Kälte mit Phosgen behandelt, auch kein Harnstoff-Derivat sondern das [Car-

---

<sup>1)</sup> B. 59, 1776ff. [1926].

<sup>2)</sup> B. 38, 605 [1905], 39, 2893 [1906].