

α -Methyl-korksäure (XIII): Man setzt 2.3 g α -[Cyclohexandion-(2.6)-yl-(1)]-propionsäure-äthylester (XII) mit 16.5 ccm der Reduktionslösung um. Das Gemisch wird abweichend von den vorstehenden Beispielen 30 Stdn. bei 115° und 12 Stdn. bei 195° unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt in der gleichen Weise, wie bei der β -Methyl-korksäure beschrieben. Zum Umkristallisieren wird die Säure in Chloroform gelöst und hochsiedendes Ligroin bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Durch Zugabe eines Tropfens Chloroform bringt man die Trübung zum Verschwinden und läßt das Chloroform allmählich abdunsten. Dabei scheidet sich die Säure kristallin ab. Ausb. 1.4 g (75% d. Th.); Schmp. 76°.

$C_9H_{16}O_4$ (188.1) Ber. C 57.41 H 8.57 Gef. C 57.24 H 8.49

81. Siegfried Hünig und Herbert Kahanek*): Über die stereoisomeren Hexahydro-anthranilsäuren

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg]

(Eingegangen am 8. Dezember 1952)

Es werden Synthesen, Eigenschaften und ein Konfigurationsbeweis für die stereoisomeren Hexahydro-anthranilsäuren angegeben.

Von den drei stellungsisomeren Amino-cyclohexan-carbonsäuren sollten naturgemäß je zwei Stereoisomere existieren. Bisher kennt man lediglich von der 4-Amino-cyclohexan-carbonsäure-(1) die beiden Raumformen¹⁾, von denen sich die *cis*-Form durch die glatte Bildung des endocyclischen Lactams zu erkennen gibt²⁾. Die Synthese geht für beide Formen von der *p*-Amino-benzoesäure aus: durch Reduktion mit Natrium in Isoamylalkohol erhält man die *cis*-Form³⁾, während sich durch katalytische Hydrierung beide Raumformen nebeneinander bilden²⁾.

Für die Darstellung der stereoisomeren Hexahydro-anthranilsäuren, die wir zum Konfigurationsbeweis von Dien-Addukten benötigten⁴⁾, eignet sich die katalytische Hydrierung der Anthranilsäure nicht, wie zahlreiche Versuche in der Literatur zeigen²⁾. Dagegen liefert die Einhornsche Methode (Reduktion mit Natrium in Isoamylalkohol) in brauchbarer Ausbeute eine sterisch einheitliche Hexahydro-anthranilsäure vom Schmp. 273°⁵⁾, deren Konfiguration allerdings unbekannt ist.

Zur Vermeidung dieser umständlichen Reduktion haben nun G. R. Clemo, J. G. Cook und R. Raper⁶⁾ den Δ^1 -Tetrahydro-anthranilsäureester II, der aus Cyclohexanon-(2)-carbonsäureester (I) bequem zugänglich ist, katalytisch zu Hexahydro-anthranilsäureester (III) hydriert, der im Siedepunkt mit dem nach Einhorn gewonnenen Ester übereinstimmt.

*) Teil der Diplomarbeit, Marburg 1952.

¹⁾ a) G. Wendt, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 425 [1942]; b) E. Ferber u. H. Brückner, Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 1019 [1943].

²⁾ a) J. Houben u. A. Pfau, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 2298 [1917]; b) I. Orthner u. R. Hein, Biochem. Z. **262**, 470 [1933]; c) J. P. Greenstein u. J. Wymann, J. Amer. chem. Soc. **60**, 2343 [1938].

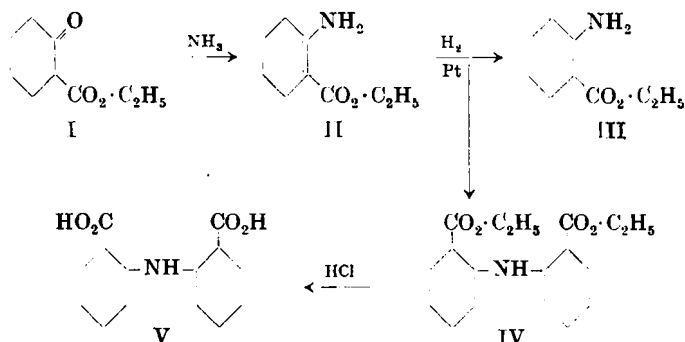
³⁾ A. Einhorn u. A. Meyenberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2833 [1894].

⁴⁾ Veröffentlichung demnächst.

⁵⁾ A. Einhorn u. A. Meyenberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2467 [1894].

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] **1938**, 1184.

Da jedoch die genannten Autoren den Ester III unmittelbar zu weiteren Synthesen benutzten, ist ihnen entgangen, daß die bei der Verseifung entstehende Säure nicht mit der Einhornischen identisch ist. Vielmehr stellt diese die gesuchte stereoisomere Form dar.



Bei der katalytischen Hydrierung von II bildet sich außer III ein um 90° höher siedender Ester, aus dem sich nach Clemo, Cook und Raper⁹⁾ durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure noch weiterer Hexahydro-anthranilsäureester gewinnen lassen soll. Das Neutralisationsäquivalent dieses Esters sowie der entsprechenden freien Säure machen es wahrscheinlich, daß Dicyclohexyl-amin-dicarbonsäure-(2.2')-äthylester (IV) bzw. die Säure V vorliegt, die bereits Orthner und Hein^{2b)} bei der katalytischen Hydrierung der Anthranilsäure erhalten, jedoch nicht näher beschrieben haben.

Während der durch katalytische Hydrierung gewonnene Ester III in Geruch und Siedepunkt von dem nach Einhorn gewonnenen nicht zu unterscheiden ist, verhält er sich gegen Pikrinsäure in Äther abweichend: sein Pikrat bleibt gelöst, während das des Einhornischen Esters rasch auskristallisiert.

Die Verseifung des Esters III mit Salzsäure führt zu einer Aminosäure vom Schmp. 235°, deren analytische Werte mit denen der Einhornischen Säure völlig übereinstimmen. Die neue Säure ist jedoch in Alkohol und Wasser viel leichter löslich als die bekannte Form. Alle Indizien sprechen nun dafür, daß die Säure vom Schmp. 234° die *cis*-Form, die vom Schmp. 273° die *trans*-Form darstellt.

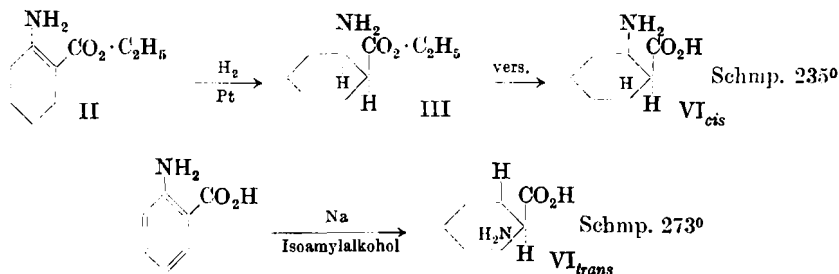
trans-Verbindungen schmelzen wegen gesteigerter Polarität fast durchweg höher als die entsprechenden *cis*-Formen. Das wiederholt sich in unserem Falle bei den Benzoyl-aminosäuren (vergl. Tafel 1). Auch die 4-Amino-cyclohexancarbonsäure und ihre Derivate folgen dieser Regel^{1b)}. Außerdem hat bereits Einhorn⁷⁾ seine Säure vom Schmp. 273° mit Salpetriger Säure in eine Hexahydrosalicylsäure vom Schmp. 111° übergeführt, der nach späteren Untersuchungen⁸⁾ die *trans*-Konfiguration zukommt. Da hier die Desaminierung kaum einer sterischen Hinderung unterliegt, dürfte mit Sicherheit keine Waldensche Umkehrung eingetreten sein⁹⁾.

⁷⁾ A. Einhorn u. A. Meyenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2472 [1894].

⁸⁾ Schwz. Pat. 134087; Engl. Pat. 286201 (IG. Farben); H.-J. Pistor u. H. Plieninger, Liebigs Ann. Chem. 562, 240 [1949]; K. Alder u. M. Schuhmacher, Liebigs Ann. Chem. 565, 150 [1949]; P. Vila u. J. Sistare, An. Fisica Quim. 42, 667 [1946].

⁹⁾ Vergl. W. Hückel, Liebigs Ann. Chem. 533, 10 usw. [1938].

Das wichtigste Argument liegt jedoch darin, daß sich die tiefschmelzende Säure durch Erhitzen mit konz. Salzsäure im Bombenrohr glatt in die Einhornische Säure umlagern läßt, aber nicht umgekehrt. Damit ist zunächst die Strukturidentität beider Säuren bewiesen. Vor allem ist aber damit die *cis*-Konfiguration der neuen Säure gesichert, denn die sterische Umlagerung von Carboxygruppen mit Salzsäure führt nach umfangreichen Erfahrungen stets zum energieärmeren *trans*-Typ¹⁰); auch die *cis*-4-Amino-cyclohexancarbonsäure verhält sich so^{1c, 2b}). Die Synthesenwege für die stereoisomeren Hexahydro-anthranilsäuren (VI) sind daher folgende:



Nach den Formelbildern VI_{cis} und VI_{trans} sollte man erwarten, daß sich die beiden Säuren in ihrem Komplexbildungsvermögen für Kupfer-Ionen ganz erheblich unterscheiden. Da β -Aminosäuren ohnehin schon viel weniger stabile Schwermetall-Komplexe bilden als α -Aminosäuren¹¹), sollte VI_{trans} gar kein Kupfersalz mehr bilden. Der Versuch zeitigt ein ganz anderes Ergebnis: Versetzt man nämlich eine Lösung der Hexahydro-anthranilsäuren in Methanol mit einer methanolischen Lösung von Kupfer-acetessigester (welcher zur Darstellung von Aminosäure-Kupfer-Komplexen hervorragend geeignet ist), so scheidet sich mit der *trans*-Form fast sofort ein fein kristallines, blaßblaues Kupfersalz⁵) ab, welches in Methanol völlig unlöslich ist. Mit der *cis*-Form entsteht dagegen sofort eine tiefblaue Lösung, aus der bei genügend hoher Konzentration nach tagelangem Stehen ein Teil des dunkelblauen Kupfersalzes auskristallisiert. Man wird hier an die Löslichkeitsunterschiede der Esterpikrate erinnert.

Dieses merkwürdige Verhalten wird verständlich, wenn man die stereoisomeren Aminosäuren am Stuartmodell betrachtet: Infolge der Sessel- und Wannensform des Cyclohexanringes verfügen beide Säuren über Molekülformen, in denen Amino- und Carboxygruppe praktisch den gleichen Minimal- bzw. Maximalabstand einnehmen können¹²).

In der folgenden Tafel sind die wichtigsten Befunde zusammengestellt.

¹⁰) Z. B. K. Alder u. W. Vogt, Liebigs Ann. Chem. 564, 132, 133 [1949].

¹¹) H. Ley, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 354 [1909].

¹²) Vergl. die Betrachtungen an der 4-Amino-cyclohexancarbonsäure von Orthner u. Hein^{2b}).

Tafel. Eigenschaften der stereoisomeren Hexahydro-anthranilsäuren

	<i>trans</i> -Form	<i>cis</i> -Form
Darstellung	Reduktion von Anthranilsäure mit Natrium und Isoamylalkohol ³⁾	katalyt. Hydrierung von Δ^1 -Tetrahydro-anthranilsäure-äthylester
Äthylester	Sdp. ₁₁ 103–104°, in Äther schwer löslich; Pikrat ^{2b)}	Sdp. ₁₁ 103–104°; kein schwer lösliches Pikrat in Äther
Schmelzpunkte	273° ³⁾	235°
Kupfersalze	blau, in Methanol unlöslich	schwarzblau, in Methanol mit tiefblauer Farbe leicht löslich
Schmelzpunkte der Benzoyl-Verbindungen ...	226–227°	175.5–177°
Behandlung mit konz. Salzsäure im Bombenrohr	Läßt sich nicht umlagern, keine Veränderung	Umlagerung in die <i>trans</i> -Form

Den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, und der Badischen Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen, danken wir für die Überlassung verschiedener Präparate.

Beschreibung der Versuche¹³⁾

trans-Hexahydro-anthranilsäure (VI_{trans}): Man verwendet die von Orthner und Hein^{2b)} angegebene Vorschrift, wobei der Isoamylalkohol wasserfrei sein muß. Der rohe, mit großem Siedintervall destillierte Ester der Hexahydro-anthranilsäure wird besser nicht über das Pikrat gereinigt, sondern in alkohol. Lösung mit Platinoxid nachhydriert, da er ungesätt. Anteile enthält¹⁴⁾. Beim Verseifen des dest. Esters (Sdp.₁₁ 102 bis 105°) fällt die Säure mit dem Schmp. 271–272° an und ist nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser schmelzpunktrein (273°).

N-Benzoyl-*trans*-hexahydro-anthranilsäure entsteht beim Schütteln der alkal. Aminosäure-Lösung mit Benzoylchlorid. Die beim Ansäuern ausfallende Säure wird zweimal aus 70-proz. Alkohol umkristallisiert; Schmp. 226–227°.

C₁₄H₁₇O₃N (247.3) Ber. C 67.98 H 6.93 N 5.67 Gef. C 68.22 H 7.10 N 5.76

cis-Hexahydro-anthranilsäure (VI_{cis}): 21.2 g Tetrahydro-anthranilsäure-äthylester werden in 45 ccm Eisessig mit 0.2 g Platinoxid⁶⁾ bei 5 atü katalyt. etwa 14 Stdn. hydriert. Durch zweimalige Vak.-Destillation erhält man 2 Fraktionen: I.) Sdp.₁₁ 103–104°, 7.5 g; II.) Sdp.₁₁ 192–193°, 9.9 g. Die Fraktion I (Hexahydro-anthranilsäure-äthylester, Neutralisationsäquiv. ber. 171.2, gef. 172.1) gibt in Äther kein schwerlösliches Pikrat.

6 g des Esters werden mit 30 ccm 2*n*HCl 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Der Rückstand der zur Trockne gedampften Lösung wird in wenig Wasser gelöst und mit Silbercarbonat verrieben. Die filtrierte Lösung wird mit Schwefelwasserstoff gesättigt, abermals filtriert und zur Trockne gedampft. Man erhält 4.7 g rohe Säure, die in möglichst wenig Wasser gelöst und mit Aceton bis eben zur Trübung versetzt wird. Es scheiden sich langsam große, körnige Kristalle ab, die mit Aceton + Wasser (3:1), dann mit

¹³⁾ Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert.

¹⁴⁾ F. P. Mazza u. C. Capretta, Gazz. chim. Ital. 57, 292 [1927]; C. 1927 II, 925; L. Orthner u. R. Hein, Biochem. Z. 26, 269 [1933].

Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet werden. Eine Wiederholung dieses Umkristallisierens liefert 3.2 g (61% d.Th.) reine *cis*-Hexahydro-anthranilsäure vom Schmp. 235°. Ab 160° tritt unter dem Mikroskop Sublimation ein; Misch-Schmp. mit der *trans*-Säure 217–219°. Leicht löslich in Wasser, unlöslich in Aceton und Äther; in Alkohol viel leichter löslich als die *trans*-Säure.

Bei 130° i. Vak. über Diphosphorpentoxyd verlieren 84.2 mg Säure 3.8 mg Wasser. Ber. H₂O 4.51, gef. H₂O 4.50.

C₇H₁₃O₂N + 3/8 H₂O (149.9) Ber. C 56.07 H 9.24 N 9.34

Gef. C 56.13 H 9.23 N 9.59 Äquiv.-Gew. 150.5 (wasserhalt.)^{*)}

„ „ 143.5 (wasserfrei)^{*)}

^{*)} titrimetr. mit 0.1*n* HClO₄ in Eisessig (Indicator: Kristallviolett)

Kupfersalz: Methanol. Lösungen von Kupferacetessigester und der Aminosäure (Mol.-Verhältnis 1:2) werden vereinigt und die tiefblaue Lösung stark eingeengt. Die auskristallisierende, dunkelblaue Komplex-Verbindung wird abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Zur Analyse löst man das Salz in verd. Schwefelsäure und titriert mit Kaliumjodid + Thiosulfat-Lösung.

(C₇H₁₂O₂N)₂Cu (347.9) Ber. Cu 18.27 Gef. Cu 18.19

Auch aus der wäbr. Lösung der *cis*-Aminosäure fällt mit ammoniakal. Kupfer-Lösung das Komplexsalz langsamer aus als das der *trans*-Form.

N-Benzoyl-*cis*-hexahydro-anthranilsäure: Die Darstellung erfolgt wie die der *trans*-Verbindung; Schmp. 175.5–177° nach zweimaligem Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol.

C₁₄H₁₇O₃N (247.3) Ber. C 67.98 H 6.93 N 5.67 Gef. C 68.22 H 7.02 N 5.95

Umlagerung der *cis*-Hexahydro-anthranilsäure in die *trans*-Form: 0.5 g *cis*-Säure werden mit 5 ccm konz. Salzsäure im Bombenrohr 10 Stdn. auf 180–200° erhitzt. Aus dem Abdampfrückstand wird wie oben die freie Säure gewonnen, die aus Wasser + Aceton umkristallisiert bei 271–273° schmilzt und mit der *trans*-Säure keine Schmp.-Erniedrigung zeigt. Mit Kupferacetessigester in Methanol fällt sofort das hellblaue, für die *trans*-Form charakteristische Komplexsalz aus. Die *trans*-Säure wird nach der gleichen Behandlung unverändert zurückgewonnen (Schmp. 270–271°).

Dicyclohexyl-amin-dicarbonsäure-(2.2') (V): Die bei der Hydrierung von Tetrahydro-anthranilsäure-äthylester erhaltene Fraktion II siedet bei 137–138°/10⁻³ Torr und stellt den Diäthylester von V dar. Äquiv.-Gew.: Ber. 325.3, gef. 327. 5 g Ester werden mit 20 ccm 10-proz. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Eindampfen bleibt ein bräunliches, krist. Hydrochlorid zurück; aus Dioxan + Wasser (19:1) Schmp. 242°. Die mit Silbercarbonat erhaltene freie Säure schmilzt aus Wasser umkristallisiert bei 244°. Äquiv.-Gew.: Ber. 269.3, gef. 272 (titrimetr. mit 0.1*n* HClO₄ in Eisessig; Indicator: Kristallviolett).

82. Heinrich Leditschke: Über eine vereinfachte Täubersche Carbazol-Synthese

[Aus dem Zentrallaboratorium der Farbwerke Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning]

(Eingegangen am 13. Dezember 1952)

Es wird über eine vereinfachte Synthese von Carbazolen aus 2.2'-Diamino-diphenylen berichtet.

Nach der Täuberschen Carbazol-Synthese¹⁾ erhält man Carbazol und dessen Derivate durch 15stdg. Erhitzen von 2.2'-Diamino-diphenyl und dessen Substitutionsprodukten mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure im Einschlußrohr auf 200°. Es wurde gefunden, daß man ohne Druck und in kürzerer

¹⁾ E. Täuber, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 200 [1891].