

Untersuchungen über Harnstoff-N,N'-dicarbonsäuren

Von HEINZ GIESEMANN und ERNST OERTEL¹⁾

Herrn Professor Dr. W. Langenbeck zum 60. Geburtstage gewidmet

Inhaltsübersicht

Eine wäßrige Lösung von ϵ -aminocaprinsaurem Natrium reagiert mit Phosgen unter Bildung der Carbamido- ϵ -dicaprinsäure, die beim Erhitzen unter Abspaltung von einem Mol CO_2 und einem Mol H_2O zu einem linearen Polyamid kondensiert (DBP 888847). Versuche, Carbamido- α -dicarbonsäuren durch Umsetzungen der Natriumsalze verschiedener α -Aminosäuren mit Phosgen herzustellen, verliefen negativ. Beim Erhitzen der auf anderen Wegen erhaltenen Carbamido-dicarbonsäuren des D,L-Alanins, D,L-Phenylalanins und D,L-Norleucins wurde ebenfalls CO_2 und H_2O abgespalten, jedoch nicht in einem Verhältnis, das auf die Bildung von linearen oder cyclischen Polyaminosäuren schließen läßt. — Die Kondensation der Carbamido- ϵ -dicarbonsäure zum linearen Polyamid verläuft sehr wahrscheinlich über das ϵ -Caprolactam. Eine geringe Menge dieser Verbindung konnte isoliert werden. Carbamido- δ -divaleriansäure, die nach dem Patentverfahren in glatter Reaktion entsteht, geht beim Erhitzen größtenteils in δ -Valerolactam über.

H. GIESEMANN und D. BRAUN fanden bei der Umsetzung von D,L-Phenylalanin mit N,N'-Carbonyl-diimidazol die Carbamido- α -di(β -phenyl)propionsäure (N,N'-Carbonyl-bis-D,L-phenylalanin)²⁾. Diese Verbindung, die bereits von F. WESSELY und M. JOHN³⁾ dargestellt wurde, zersetzt sich beim Erhitzen auf ihren Schmelzpunkt unter Gasentwicklung und Ausbildung eines klaren, leicht bräunlich gefärbten Films. Aus diesem Verhalten schlossen wir auf die Möglichkeit der Bildung von Poly-D,L-phenylalanin. Unsere Vermutung wurde durch die Beschreibung des Deutschen Bundespatentes 888847⁴⁾ unterstützt. Harnstoff-N,N'-dicarbonsäuren sollen sich unter Aufspaltung der Harnstoffbrücke und Abspaltung von CO_2 zu linearen Polyamiden kondensieren.

In dem Patent wird die Herstellung der Harnstoffdicarbonsäuren am Beispiel der Carbamido- ϵ -dicaprinsäure beschrieben. Hierbei wird eine

¹⁾ Diplomarbeit E. OERTEL, Halle (Saale) 1958.

²⁾ H. GIESEMANN u. D. BRAUN, J. prakt. Chem. [4] 8, 39 (1959).

³⁾ F. WESSELY und M. JOHN, Hoppe-Seylers Z. physiol. Ch. 170, 38 (1927).

⁴⁾ DBP 888847, Chem. Zbl. 1953, 8995.

wäßrige Lösung von ε -Aminocapronsäure mit Natronlauge neutralisiert und Phosgen eingeleitet bzw. mit einer Lösung von Phosgen in Toluol geschüttelt. Die Harnstoff-N,N'-dicarbonsäure soll sofort in großer Reinheit ausfallen, da die freiwerdende HCl das Kation der Säure neutralisiert. Wir arbeiteten das Verfahren nach und konnten alle Angaben bestätigt finden. Die reine, trockene Verbindung schmolz bei 162 bis 163° C unter Gasentwicklung (Freisetzung von einem Mol CO₂ und einem Mol H₂O) und Ausbildung eines klaren Films, der sich beim Abkühlen trübte und eine harte, gelbliche Substanz hinterließ. Diese stellt nach dem Schmelzpunkt (etwa 210–215° C), Löslichkeit und Geruch beim Verbrennen ein hochmolekulares Polyamid vom Typ des Perlon L dar.

Die Patentschrift beschränkt das Verfahren nicht nur auf rein aliphatische Aminosäuren mit geraden Methylenketten als Ausgangsmaterial: „es können ebenso Aminosäuren mit aliphatischen oder aromatischen Seitenketten, aromatische, aliphatisch-aromatische oder alicyclische Aminosäuren verfahrensgemäß verarbeitet werden“.

Wir versuchten deshalb, einige α -Aminosäuren als Ausgangsmaterial zu verwenden, um die entsprechenden Harnstoff-N,N'-dicarbonsäuren zu den Poly- α -aminosäuren zu kondensieren. Dieses Verfahren würde eine einfache, neue Methode zur Gewinnung der Polyaminosäuren darstellen und das Arbeiten in absoluten Lösungsmitteln mit den feuchtigkeitsempfindlichen α -Aminosäure-N-carbonsäureanhydriden umgehen. Die Versuche wurden mit D,L-Alanin, α -Aminoisobuttersäure, D,L-Phenylalanin, L-Histidin, 1(3)-Benzyl-L-histidin und D,L-Norleucin durchgeführt. Es zeigte sich dabei, daß auf diesem Wege keine der genannten α -Aminosäuren zu der entsprechenden Harnstoffdicarbonsäure umgesetzt werden konnte. Während nach dem Phosgenieren der wäßrigen Natriumsalzlösungen von D,L-Alanin, L-Histidin und der α -Aminoisobuttersäure überhaupt keine Niederschläge ausfielen, wurden vom D,L-Phenylalanin, 1(3)-Benzyl-L-histidin und D,L-Norleucin stark klebrige Substanzen als Niederschläge erhalten. Diese waren weder durch Umkristallisation noch durch Umfällen zu reinigen. Eine Veränderung der Konzentration der Aminosäuresalzlösung sowie die Zugabe von stöchiometrischen Mengen Phosgen als auch die Verwendung von aminosäuren Calciumsalzlösungen ergaben keinerlei positive Ergebnisse. Es ist zu vermuten, daß auch andere α -Aminosäuren unter den im Patent angegebenen Bedingungen keine reinen Harnstoff-N,N'-dicarbonsäuren ergeben.

Um zu untersuchen, wie sich Harnstoff-N,N'-dicarbonsäuren mit α -ständiger Harnstoffbrücke beim Erhitzen über den Zersetzungspunkt verhalten, stellten wir die entsprechenden Verbindungen des D,L-

Alanins und des D,L-Norleucins analog einer Vorschrift von E. FISCHER⁵⁾ durch Umsetzung der Aminosäureester mit Phosgen und Verseifen der entstandenen Harnstoff-N,N'-dicarbonsäureester her. Die Harnstoff-N,N'-dicarbonsäure des D,L-Phenylalanins hatten wir durch Umsetzung der Aminosäure mit N,N'-Carbonyl-diimidazol²⁾ zur Verfügung.

Beim Erhitzen dieser Substanzen müßte, wenn eine lineare oder cyclische Kondensation eintritt, ein Mol CO₂ und ein Mol H₂O pro Mol Harnstoffdicarbonsäure entwickelt werden. Wir konnten dies bei keiner der drei Verbindungen bestätigt finden. Die H₂O-Werte lagen zwar ungefähr in der erwarteten Größenordnung, die CO₂-Werte waren jedoch bedeutend niedriger (etwa 0,3 Mol) und streuten sehr. Wir können auf Grund dieser Ergebnisse eine Kondensation zu linearen oder cyclischen Poly- α -amino-säuren für ausgeschlossen halten.

Eine Aufklärung des Reaktionsmechanismus bei der Kondensation der Carbamido- ϵ -dicapronsäure brachte die analoge Umsetzung der Carbamido- δ -divaleriansäure. Diese Verbindung konnte nach der Patentvorschrift sehr rein erhalten werden. Beim Erhitzen wurde neben geringen Mengen einer anscheinend hochmolekularen Substanz und Zersetzungsprodukten δ -Valerolactam (45% d. Th.) erhalten, während ein Mol CO₂ und ein Mol H₂O pro Harnstoffdicarbonsäure abgespalten wurde. Bei der Wiederholung der Zersetzung einer größeren Menge der Carbamido- ϵ -dicapronsäure fanden wir geringe Mengen des ϵ -Caprolactams, das an die kalten Teile der Apparatur sublimierte. Wir nehmen hiernach an, daß die Polykondensation beim Erhitzen der Carbamido- ϵ -dicapronsäure sehr wahrscheinlich über das ϵ -Caprolactam verläuft.

Die Bildung von Lactam ist bei der δ -Aminovaleriansäure noch möglich, scheidet jedoch bei der Zersetzung der Harnstoffdicarbonsäuren mit α -ständiger Harnstoffbrücke vollkommen aus.

Die hochmolekularen Produkte, die bei den Zersetzungen der Carbamido- ϵ -dicapronsäure und der Carbamido- δ -divaleriansäure auftraten, konnten zur ϵ -Aminocapronsäure und zur δ -Aminovaleriansäure hydrolysiert und papierchromatographisch identifiziert werden.

Beschreibung der Versuche

D,L-Phenylalanin⁶⁾, D,L-Norleucin⁷⁾ und α -Aminocapronsäure⁸⁾ dargestellt nach Org. Syntheses.

D,L-Alanin dargestellt nach GATTERMANN-WIELAND⁹⁾.

⁵⁾ E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 440 (1901).

⁶⁾ Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 705.

⁷⁾ Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 40.

⁸⁾ Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 76.

⁹⁾ GATTERMANN-WIELAND, Praxis d. Org. Chemikers, 35. Aufl., S. 200.

δ -Aminovaleriansäure dargestellt nach S. W. FOX, M. S. DUNN und M. P. STODDARD¹⁰⁾.

Carbamido- ϵ -dicapronsäure $C_{13}H_{24}N_2O_5$

5 g ϵ -Aminocapronsäure wurden in 60 cm³ Wasser gelöst, mit 38,4 cm³ 1 n NaOH neutralisiert und ein langsamer Phosgenstrom durchgeleitet. Es fiel ein schwach gelb gefärbter, dicker Niederschlag aus. Das Einleiten von Phosgen wurde beim p_H 5 abgebrochen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und zweimal aus viel Wasser umkristallisiert, Ausb. 4,2 g = 76,4% d. Th., weiße Nadeln, Schmp. 162–163° (Zers.).

$C_{13}H_{24}N_2O_5$ (288,34)

ber. C	54,14	gef. C	54,32
ber. H	8,39	gef. H	8,51
ber. N	9,71	gef. N	10,00.

Die Umsetzung mit Phosgen kann auch durch Schütteln der ϵ -aminocapronsäuren Natriumsalzlösung mit einer Toluol-Phosgen-Lösung erfolgen.

Carbamido- α -dipropionsäure $C_7H_{12}N_2O_5$

D, L-Alaninmethylester¹¹⁾¹²⁾ wurde analog E. FISCHER⁵⁾ zum Carbamido- α -dipropionsäuremethylester umgesetzt, farblose Nadeln (aus Wasser), Schmp. 170–171° (Zers.).

$C_9H_{16}N_2O_5$ (232,23)

ber. C	46,55	gef. C	46,67
ber. H	6,95	gef. H	7,02
ber. N	12,06	gef. N	12,29.

Der Ester wurde analog CH. GRANÄCHER und G. WOLF¹³⁾ zur Carbamido- α -dipropionsäure verseift.

Carbamido- α -dicapronsäure $C_{13}H_{24}N_2O_5$

D, L-Norleucin wurde nach TH. CURTIUS¹¹⁾ mit Äthanol verestert, das Esterhydrochlorid analog CH. GRANÄCHER und H. LANDOLT¹⁴⁾ mit Natronlauge und einer Benzol-Phosgen-Lösung zum Carbamido- α -dicapronsäureäthylester umgesetzt. Farblose Nadeln (aus verd. Alkohol), Schmp. 85–86° (Zers.).

$C_{17}H_{32}N_2O_5$ (344,44)

ber. C	59,28	gef. C	60,15
ber. H	9,36	gef. H	9,83
ber. N	8,13	gef. N	8,52.

Beim Verseifen des Esters¹²⁾ wurden weiße Blättchen erhalten, die zweimal aus Wasser umkristallisiert wurden, Schmp. 167–169° (Zers.).

$C_{13}H_{24}N_2O_5$ (288,34)

ber. C	54,14	gef. C	54,34
ber. H	8,39	gef. H	8,42
ber. N	9,71	gef. N	10,13.

¹⁰⁾ S. W. FOX, M. S. DUNN und M. P. STODDARD, J. org. Chemistry VI, 410 (1941).

¹¹⁾ TH. CURTIUS und H. LANG, J. prakt. Chem. [2] 44, 560 (1891).

¹²⁾ G. HILLMANN, Z. Naturforsch. I, 682 (1946).

¹³⁾ CH. GRANÄCHER und G. WOLF, Helv. chim. Acta 11, 177 (1928).

¹⁴⁾ CH. GRANÄCHER und H. LANDOLT, Helv. chim. Acta 10, 806 (1927).

Zersetzung der Harnstoff-N,N'-dicarbonensäuren

Die Zersetzung der Säuren wurde unter reinem, trockenem Stickstoff in einem 100-cm³-Zweihalskolben durchgeführt, an dem die Absorptionsgefäße für CO₂ und H₂O angeschlossen waren. Nach jedem Zersetzungsversuch wurde die Apparatur 30 Minuten mit Stickstoff nachgespült

Harnstoff-N,N'-dicarbonensäure	Temp.	Erhitgs.-dauer	Einwaage	ber.	s.	Bemerkung
Carbamido- α -dipropionsäure	202°	20 Min.	0,1762 g	H ₂ O: 0,0155 g CO ₂ : 0,0379 g	0,0182 g = 1,17 Mol 0,0110 g = 0,29 Mol	Gasentwicklung war nach 10 Minuten beendet
	202°	20 Min.	0,2947 g	H ₂ O: 0,0260 g CO ₂ : 0,0620 g	0,0290 g = 1,12 Mol 0,0190 g = 0,31 Mol	
Carbamido- α -di(β -phenyl)propionsäure	196°	20 Min.	0,1919 g	H ₂ O: 0,0097 g CO ₂ : 0,0237 g	0,0104 g = 1,07 Mol 0,0091 g = 0,38 Mol	—
	196°	20 Min.	0,4133 g	H ₂ O: 0,0209 g CO ₂ : 0,0511 g	0,0203 g = 0,97 Mol 0,0185 g = 0,36 Mol	
Carbamido- α -dicapronsäure	170—200°	30 Min.	0,2796 g	H ₂ O: 0,0174 g CO ₂ : 0,0426 g	0,0173 g = 0,99 Mol 0,0113 g = 0,26 Mol	Nachdem die Gasentwicklung bei 180° aufhört hatte, wurde auf 190° erhitzt. Kurze Gasentwicklung, bei 200° keine Gasentw. mehr
	170—200°	30 Min.	0,2076 g	H ₂ O: 0,0129 g CO ₂ : 0,0317 g	0,0122 g = 0,94 Mol 0,0100 g = 0,32 Mol	
Carbamido- δ -divaleriansäure	195—230°	90 Min.	0,5105 g	H ₂ O: 0,0353 g CO ₂ : 0,0863 g	0,0336 g = 0,95 Mol 0,0826 g = 0,96 Mol	s. u.
	195—230°	120 Min.	0,6369 g	H ₂ O: 0,0440 g CO ₂ : 0,1076 g	0,0437 g = 0,99 Mol 0,0998 g = 0,93 Mol	
Carbamido- ϵ -dicapronsäure	175°	5 Std.	0,3720 g	H ₂ O: 0,0232 g CO ₂ : 0,0567 g	0,0213 g = 0,96 Mol 0,0530 g = 0,935 Mol	s. u.
	178—180°	7 Std.	0,7471 g	H ₂ O: 0,0465 g CO ₂ : 0,1137 g	0,0488 g = 1,05 Mol 0,1076 g = 0,95 Mol	
	180—230°	3 Std.	0,6939 g	H ₂ O: 0,0433 g CO ₂ : 0,1060 g	0,0382 g = 0,91 Mol 0,1010 g = 0,95 Mol	

Bei der Zersetzung der Carbamido- δ -divaleriansäure trat zuerst eine stürmische Gasentwicklung ein, die bald nachließ. Nach Erhöhung der Temperatur setzte die Reaktion erneut ein. Während der Zersetzung kondensierte an den kälteren Teilen der Apparatur eine farblose kristalline Substanz, die in ein leeres U-Rohr zwischen Reaktionsgefäß und Absorptionsröhrchen getrieben wurde. Die Substanz kristallisierte in langen hygroskopischen Nadeln, Schmp.: 39–40°, Kp₁₄ 135–138°, Misch-Schmp. mit δ -Valerolactam; 39°. Zurück blieb eine geringe Menge einer braunen, unter Zersetzung schmelzenden Substanz (Schmp.: \sim 230°).

Die Zersetzung der Carbamido- ϵ -dicapronsäure verlief wie bei der Carbamido- δ -divaleriansäure beschrieben. Die langen Erhitzungszeiten sind darauf zurückzuführen, daß das entstandene Polyamid die letzten Reste Wasser nur sehr langsam abgab. An die kälteren Teile der Apparatur sublimierten geringe Mengen einer weißen Substanz, Schmp. 68–70°.

Der Rückstand der Zersetzung erstarrte nach dem Abkühlen zu einer gelblichen festen Masse, Schmp. 210–215°, löslich in heißem Formamid.

Die bei der Zersetzung der Carbamido- ϵ -dicapronsäure und der Carbamido- δ -divaleriansäure erhaltenen Rückstände wurden im zugeschmolzenen Rohr mit 6 n HCl 6 Stunden auf 110° erhitzt. Anschließend wurde im Vakuum mehrmals eingengt, chromatographiert (Butanol-Essigsäure) und mit Ninhydrin entwickelt. Als Vergleichssubstanzen wurden ϵ -Aminocapronsäure und δ -Aminovaleriansäure laufen gelassen.

R_F-Werte:

Hydrolysat:	0,49	Hydrolysat:	0,66
-Aminovaleriansäure:	0,49	-Aminocapronsäure:	0,66

Herrn Prof. Dr. W. LANGENBECK danken wir herzlichst für sein Interesse an dieser Arbeit.

Halle (Saale), Justus-Liebig-Institut für organische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Bei der Redaktion eingegangen am 23. Januar 1959.