

Über einige aus dem Mesityloxyd und aus dem Benzylidenaceton gewinnbare Aminopyrrolidonderivate

von

Moritz Kohn.

Aus dem II. chemischen Universitätslaboratorium in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 14. Mai 1908.)

Zur synthetischen Gewinnung von α -Aminosäuren nach der ursprünglich von Strecker¹ angegebenen, später von Tiemann² modifizierten Methode geht man bekanntlich von Aldehyden oder Ketonen aus, an welche man zunächst Blausäure addiert und hierauf die so gebildeten Cyanhydrine mit Ammoniak oder Aminen umsetzt, wobei unter Wasseraustritt Aminonitrile entstehen, welche bei der Verseifung Aminosäuren liefern. Durch die Arbeiten von Bucherer und Grolée³ sowie von Zelinsky und Stadnikoff⁴ ist gezeigt worden, daß man beide Reaktionen, welche zum Aminonitril führen, vereinigen kann, wenn man den Aldehyd oder das Keton mit einem äquimolekularen Gemenge von Cyankalium und Chlorammon oder dem Chlorhydrat des betreffendenamins in Anwesenheit eines Lösungsmittels reagieren läßt. Man erhält so in einer Operation das Aminonitril, durch dessen Verseifung sich die Aminosäure gewinnen läßt.

Bei der Übertragung der Bucherer-Zelinsky'schen Methode auf Aminoketone konnte man erwarten, zu Diaminosäuren zu

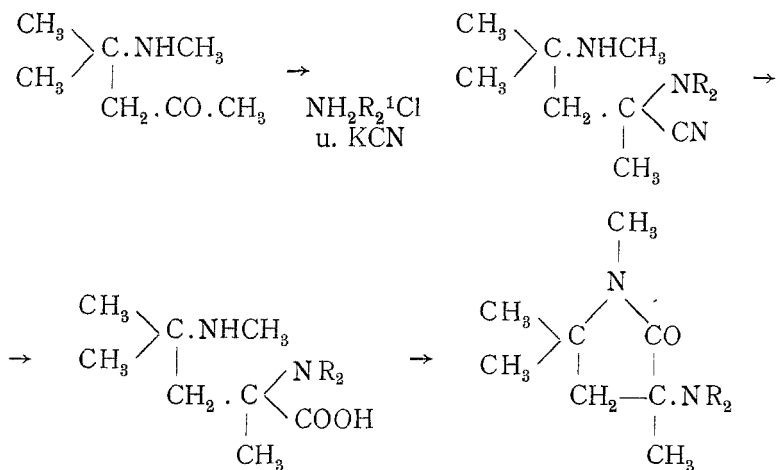
¹ Annalen, 75, 29.

² Berl. Ber., 13, 381.

³ Berl. Ber., 39, 986.

⁴ Berl. Ber., 39, 1722.

gelangen. Versuche, welche mit dem Methylacetonamin einerseits, Cyankalium und Chlorammon, beziehungsweise Methylaminchlorhydrat sowie Dimethylaminchlorhydrat andererseits ausgeführt worden sind, haben ergeben, daß eine recht glatte Umsetzung erfolgt, bei der jedoch nicht die erwarteten Diaminosäuren entstehen, sondern Verbindungen, die ihrer empirischen Zusammensetzung gemäß ein Molekül Wasser weniger enthalten als jene. Diese Tatsache erscheint leicht verständlich, wenn man erwägt, daß bei dieser Reaktion aus dem Methylacetonamin, also einem β -Aminoketon, α , γ -Diaminosäuren entstehen müßten:



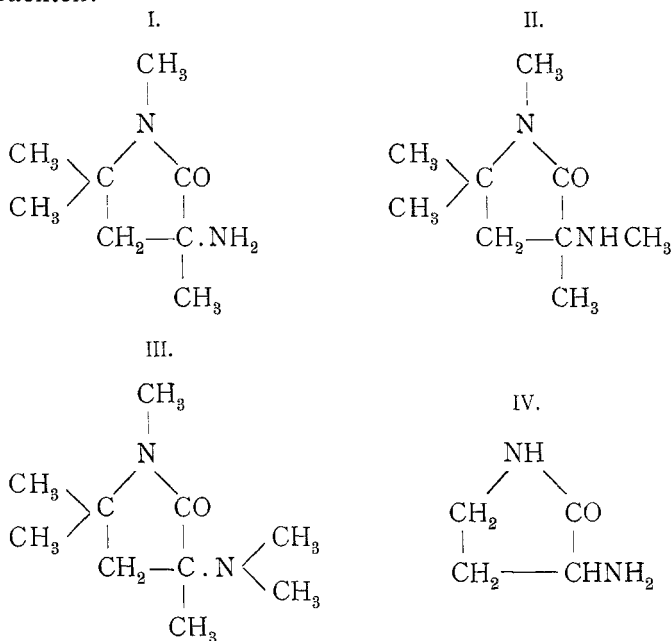
Da sich bei der Untersuchung der γ -Aminosäuren² gezeigt hat, daß dieselben ebenso wie die γ -Oxysäuren leicht in innere laktonartige Anhydride, die Pyrrolidone, übergehen, so läßt sich, wiewohl — abgesehen von der α , γ -Diaminobuttersäure³ — andere α , γ -Diaminosäuren bisher in der Literatur nicht beschrieben sind, doch voraussehen, daß auch bei diesen Tendenz zur Anhydridbildung vorhanden sein dürfte, die dann zu Aminopyrrolidonen führen müßte. Die in dieser Mitteilung

¹ R kann Wasserstoff oder ein Alkyl bedeuten.

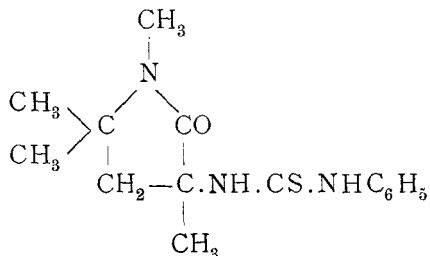
² Gabriel, Berl. Ber., 22, 3338; Tafel, Berl. Ber., 22, 1861; Blaise, Compt. rendus, 128, 678, und Bull. [3], 21, 545.

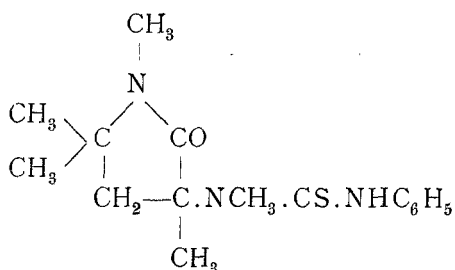
³ E. Fischer, Berl. Ber., 34, 2900.

beschriebenen, aus dem Methylacetonamin und Chlorammon (I), beziehungsweise Methylaminchlorhydrat (II) sowie Dimethylaminchlorhydrat (III) bei Anwesenheit von Cyankalium gewinnbaren Verbindungen sind demgemäß als Abkömmlinge einer bisher unbekanntten Stammsubstanz, des Aminopyrrolidons (IV), d. i. des Anhydrids der α, γ -Diaminobuttersäure zu betrachten:



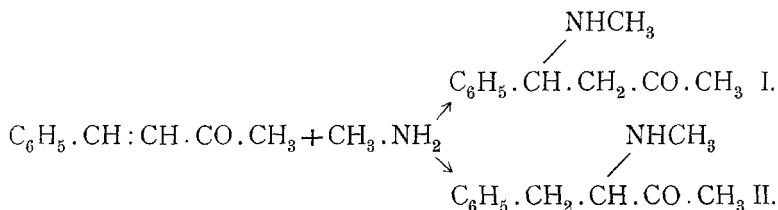
Mit dieser Auffassung steht auch das Verhalten dieser drei Verbindungen im Einklang. Sie sind im Vakuum unzerstört destillierbare Basen, die Kohlensäure und Wasser energisch anziehen. Die Basen I und II verbinden sich lebhaft mit Phenylsenföl zu kristallisierten Phenylthioharnstoffen:





Aus der Base II läßt sich ein krystallisiertes Monoacetyl-derivat erhalten. Die Base III vermag als tertiäres Amin ein Molekül Jodmethyl zu addieren.

Vor einiger Zeit¹ wurde mitgeteilt, daß die Einwirkung von Methylamin auf das Benzylidenaceton¹ zu einer Ketonbase führt, für die auf Grund ihrer Bildungsweise zwei Struktur-möglichkeiten in Betracht kommen können:

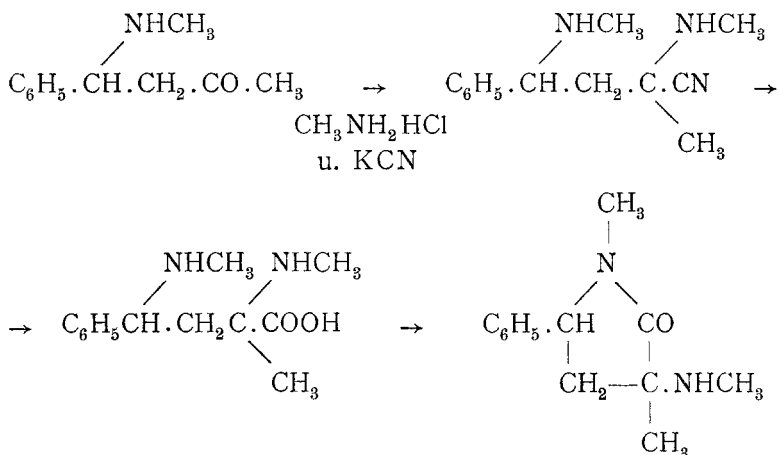


Aus Analogiegründen sowie auch im Hinblick auf das Verhalten des aus dieser Ketonbase durch Reduktion gewonnenen Aminoalkohols mußte es sehr wahrscheinlich erscheinen, daß dieser Ketonbase die Struktur I zukommt, also ein dem Methylacetonamin sehr ähnliches β -Aminoketon vorliegt. Durch die folgende Beobachtung ist ein für diese Auffassung entscheidendes Argument beigebracht worden.

Die bei der Anwendung der Bucherer-Zelinsky'schen Methode zur Synthese von Aminosäuren auf das Methylacetonamin erhaltenen, im vorangehenden dargelegten Ergebnisse ließen erwarten, daß die Einwirkung von Cyankalium und Methylaminchlorhydrat auf das Aminoketon aus Benzalaceton

¹ Monatshefte für Chemie, 1907, p. 432 u. f.

und Methylamin ein Diaminotrill liefern werde, bei dessen Verseifung ein Aminopyrrolidonderivat entstehen könnte:



Der Versuch hat ergeben, daß das Aminoketon sich mit salzsaurem Methylamin und Cyankalium sehr glatt umsetzt, denn durch Verseifung des Reaktionsproduktes läßt sich in vorzüglicher Ausbeute eine im Vakuum unzersetzt destillierende Base gewinnen, die ihrer empirischen Zusammensetzung nach ein Molekül Wasser weniger enthält als die erwartete Diaminösäure und demnach das Aminopyrrolidonderivat repräsentiert.

Die Entstehung eines derartigen Anhydrids läßt sich nicht erklären, wenn man annimmt, daß das als Ausgangsmaterial verwendete Aminoketon ein α -Aminoketon der Formel II ist.

Anhydrid der 2-Amino-4-Methylamino-2, 4-Dimethylpentan-1-Säure.

Frisch destilliertes Mesityloxyd wird mit der gleichen Gewichtsmenge wässerigen 33prozentigen Methylamins zusammengebracht und das Gemisch bis zur Lösung des Mesityloxyds geschüttelt, hierauf auf ungefähr 5 bis 10° abgekühlt und eine halbe Stunde bei dieser Temperatur stehen gelassen. Zu der so bereiteten wässerigen Lösung des Methylacetonamins fügt man 1 Mol reinsten, gepulverten Cyankaliums hinzu und läßt sodann eine konzentrierte wässrige Lösung von 1 Mol Chlorammon unter guter Kühlung einfließen. Man

überläßt jetzt das Gemisch bei Zimmertemperatur in gut schließender Stöpseflasche etwa eine Stunde sich selbst und erwärmt es hierauf im Wasserbad 4 Stunden auf ungefähr 60°. Die erkaltete, das Diaminonitril enthaltende Flüssigkeit wird unter guter Kühlung mit rauchender Salzsäure im Überschuß allmählich versetzt. Man dampft die salzsaure Lösung in offener Schale auf dem Wasserbad möglichst ein und extrahiert den braunroten, sirupösen Rückstand mit Alkohol, wobei das Chlorammon sowie das Chlorkalium ungelöst bleiben. Das alkoholische Filtrat läßt nach dem Verjagen des Alkohols einen zähen Sirup zurück, aus dem beim Übersättigen mit Kalilauge (1 : 1) ein dickes Öl zur Abscheidung kommt. Da dasselbe sich in feuchtem Zustand nur schwer in Äther löst, empfiehlt es sich, die rohe Base von der Lauge im Scheidetrichter zu trennen, das Öl mit Äther zu überschichten und geschmolzene Pottasche hinzuzufügen. Wenn die Hauptmenge des anhaftenden Wassers von der Pottasche gebunden ist, löst sich die Substanz in Äther vollständig. Man trocknet die ätherische Lösung schließlich scharf über geschmolzener Pottasche und unterwirft den nach dem Verjagen des Äthers resultierenden Rückstand der Destillation im Vakuum. Unter einem Drucke von ungefähr 20 *mm* geht alles von 144 bis 152° als dicke, fast farblose und geruchlose Flüssigkeit über. Bei der Rektifikation destilliert die Substanz unter einem Drucke von 17 *mm* von 140 bis 143°, unter einem Drucke von 23 *mm* von 154 bis 157°. In Wasser löst sich das Pyrrolidonderivat unter Erwärmung, mit der Kohlensäure der Luft liefert es ein festes Carbaminat.

0·1508 *g* Substanz gaben 0·1331 *g* Wasser und 0·3400 *g* Kohlensäure.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_8H_{16}ON_2$
C	61·49	61·45
H	9·81	10·34

Molekulargewichtsbestimmung nach Bleier-Kohn:

0·0235 *g* Substanz lieferten, im Anilindampf vergast, eine Druckerhöhung von 151 *mm* Paraffinöl (Konstante für Anilin = 1060).

Daraus berechnetes Molekulargewicht:

		Berechnet für
		$C_8H_{16}ON_2$
Mol.	164·9	156·24

Aus 25 g verarbeiteten Mesityloxyds erhält man bei der ersten Fraktionierung ungefähr 27 g einer fast reinen Substanz, welche bei der Rektifikation 20 g völlig reiner Base ergeben.

Phenylthioharnstoff des Aminopyrrolidonderivates $C_8H_{16}ON_2$.

Zu einer ätherischen Lösung der Base wird 1 Mol Phenylsenföf unter Abkühlung hinzugefügt. Die Flüssigkeit erwärmt sich beträchtlich und nimmt eine schwach gelbe Farbe an. Binnen kurzem fällt ein krystallinisches Pulver aus, das zunächst abgesaugt, mit Alkohol nachgewaschen und schließlich aus heißem Alkohol umkrystallisiert wird. Man erhält so ein lockeres Haufwerk blendendweißer Kryställchen. Die Substanz schmilzt bei 180 bis 181°.

0·1467 g vakuumtrockene Substanz gaben 0·0931 g Wasser und 0·3322 g Kohlensäure.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für
		$C_{15}H_{21}ON_3S$
C	61·76	61·77
H	7·05	7·28

Anhydrid der 2-Methylamino-4-Methylamino-2, 4-Dimethylpentan-1-Säure.

Die Bereitung dieser Verbindung wird in derselben Weise vorgenommen, wie die des niederen Homologen. Nur wird das Chlorammon hier durch Methylaminchlorhydrat ersetzt. Auch in der Löslichkeit in Äther gleicht die Verbindung $C_9H_{18}ON_2$ dem Körper $C_8H_{16}ON_2$. Unter einem Drucke von 16 bis 18 mm destilliert das Anhydrid bei 131 bis 134°, von 15 bis 16 mm bei 128 bis 130° als farblose, fast geruchlose, dickliche Flüssigkeit. In seinem Aussehen ähnelt dieses Anhydrid außerordentlich seinem niederen Homologen, nur ist es weniger zähflüssig als dieses.

0·1014 g Substanz gaben 0·0968 g Wasser und 0·2361 g Kohlensäure.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_9H_{18}ON_2$
C	63·50	63·43
H	10·60	10·67

Molekulargewichtsbestimmung nach Bleier-Kohn:

0·0193 g Substanz gaben, im Anilindampf vergast, eine Druckerhöhung von 125 mm Paraffinöl (Konstante für Anilin = 1060).

Daraus berechnetes Molekulargewicht:

	Berechnet für $C_9H_{18}ON_2$
Mol.	163·6
	170·26

Die Ausbeute ist ungefähr ebenso groß wie bei der Darstellung von $C_8H_{16}ON_2$.

Phenylthioharnstoff des Aminopyrrolidonderivates $C_9H_{18}ON_2$.

Auch dieser Thioharnstoff bildet sich beim Zusammenbringen der Bestandteile in ätherischer Lösung. Durch Umkrystallisieren aus ziemlich viel heißem Alkohol erhält man ihn in Form krümmeliger Kryställchen.

0·1634 g Substanz gaben 0·1178 g Wasser und 0·3768 g Kohlensäure.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{23}ON_3S$
C	62·90	62·87
H	8·01	7·60

Der Thioharnstoff schmilzt nach vorangehendem Erweichen zwischen 132 und 135°.

Acetylderivat des Anhydrids $C_9H_{18}ON_2$.

In frisch destilliertem Essigsäureanhydrid löst sich die Base unter starker Erwärmung. Man kocht das Gemisch, um die Acetylierung vollständig zu machen, etwa eine halbe Stunde

unter Rückfluß und destilliert sodann das überschüssige Essigsäureanhydrid unter gewöhnlichem Drucke ab. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, das rohe Acetylderivat mit Kaliumcarbonatlösung als gelbbraunes Öl ausgefällt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Pottasche getrocknete ätherische Lösung läßt beim Verjagen des Äthers einen dicklichen, krystallinisch erstarrenden Körper zurück. Durch Umkrystallisieren aus einem Gemenge von Benzol und Ligroin erhält man durchsichtige, übereinandergeschichtete Tafeln. In Wasser ist das Acetat mit schwach alkalischer Reaktion beträchtlich löslich. Es schmilzt bei 123 bis $125\frac{1}{2}^{\circ}$.

0·1357 g Substanz gaben 0·1201 g Wasser und 0·3113 g Kohlensäure.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{11}H_{20}O_2N_2$
C	62·57	62·18
H	9·83	9·52

Anhydrid der 2-Dimethylamino-4-Methylamino-2,4-Dimethylpentan-1-Säure.

Hier wurde ebenso verfahren wie bei der Darstellung der Anhydride $C_8H_{16}ON_2$ und $C_9H_{18}ON_2$. Das Dimethylaminchlorhydrat gelangte in Form einer wässerig-alkoholischen Lösung zur Anwendung.

Das Rohprodukt ging unter einem Drucke von 13 mm zwischen 130 bis 140° über. Auch bei neuerlicher Destillation wurde kein schärferer Siedepunkt beobachtet. Die Substanz gleicht in ihren Eigenschaften völlig den niederen Homologen $C_8H_{16}ON_2$ und $C_9H_{18}ON_2$. Mit der Kohlensäure der Luft entsteht ein Carbaminat.

Die salzsaure Lösung der Base liefert auf Zusatz von Platinchloridlösung keine Fällung. Erst beim Einengen im Vakuum bilden sich schuppige Krystalle des Chloroplatinats, die in Alkohol schwer löslich sind. Man kann daher das Chloroplatinat auch durch Zusatz von Alkohol aus der mit Platinchlorid versetzten salzsauren Lösung der Base ausfällen, ohne sie erst im Vakuum über Schwefelsäure zu konzentrieren.

- I. 0·2622 g bei 110° getrocknetes Doppelsalz ließen beim Glühen 0·0868 g Platin zurück.
 II. 0·2236 g bei 110° getrocknete Substanz ließen beim Glühen 0·0723 g Platin zurück.

In 100 Teilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$C_{10}H_{20}ON_2(HCl)_2 + PtCl_4$
Pt	33·10	32·33	32·80

Mit Jodmethyl verbindet sich die Base $C_{10}H_{20}ON_2$ unter lebhafter Erwärmung. Das sirupöse Jodmethylat wurde mit Wasser aufgenommen und die wässrige Lösung mit Chlorsilber entjodet. Das das Chlormethylat enthaltende Filtrat lieferte auf Zusatz von Platinchloridlösung momentan keine Fällung. Aber bald trübte sich die Flüssigkeit unter Ausscheidung eines lichtgelbrotten, schwer löslichen, krystallinischen Niederschlages.

- I. 0·2624 g vakuumtrockenes Chloroplatinat ließen beim Glühen 0·0831 g Platin zurück.
 II. 0·3095 g Chloroplatinat ließen beim Glühen 0·0979 g Platin zurück.

In 100 Teilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$C_{10}H_{20}ON_2CH_3Cl \cdot HCl + PtCl_4$
Pt	31·67	31·63	32·04

Das Aurichlorat des Chlormethylates ist eine dichte, gelbe Fällung, die vakuumtrocken analysiert wurde.

- I. 0·2981 g Substanz gaben beim Glühen 0·1326 g Gold.
 II. 0·3720 g Substanz gaben beim Glühen 0·1655 g Gold.

In 100 Teilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$C_{10}H_{20}ON_2HClCH_3Cl + 2AuCl_3$
Au	44·49	44·49	44·90

Anhydrid der 2-Methylamino-4-Methylamino-2-Methyl-4-Phenylbutan-1-Säure.

Reines, durch Abpressen zwischen Filtrierpapier von anhaftender Mutterlauge vollständig befreites Benzalacetone wird mit der gleichen Gewichtsmenge einer wässrigen 33prozentigen Lösung von Methylamin bei Zimmertemperatur geschüttelt, bis eine vollkommen klare, homogene Lösung des Aminoketons entstanden ist.

Man kühlt diese Lösung auf etwa 0° ab, läßt sie zunächst eine Stunde bei dieser Temperatur stehen, versetzt mit 1 Mol reinsten Cyankaliums und läßt sodann eine wässrig-alkoholische Lösung (1 Raumteil Wasser und 1 Raumteil Alkohol) von 1 Mol salzsaurem Methylamin in kleinen Anteilen unter häufigem Umschütteln einfließen. Man läßt das Gemisch hierauf Zimmertemperatur annehmen und erwärmt es in gut schließender Stöpselflasche 4 Stunden im Wasserbad auf 60°.

Die Verseifung des entstandenen Diaminonitrils sowie auch die weitere Aufarbeitung wird in der bereits früher beschriebenen Weise vorgenommen.

Auch bezüglich der Löslichkeit des feuchten rohen Pyrrolidonderivates in Äther gilt das gelegentlich der Darstellung des Aminopyrrolidonderivates $C_8H_{16}ON_2$ aus Mesityloxyd beobachtete.

Die über geschmolzener Pottasche getrocknete ätherische Lösung wird durch Abdestillieren vom Äther befreit und der Rückstand im Vakuum destilliert. Unter einem Drucke von 13 mm geht eine farb- und geruchlose, überaus zähe Flüssigkeit bei 181° konstant über.

0·2055 g Substanz gaben 0·1602 g Wasser und 0·5354 g Kohlensäure.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{13}H_{18}ON_2$
C	71·05	71·48
H	8·67	8·33

Mit Wasser mischt sich die Base in allen Verhältnissen. Mit der Kohlensäure der Luft bildet sie ein festes Carbaminat, mit Phenylsenfölen einen krystallinischen Phenylthioharnstoff. Die Ausbeute ist eine recht befriedigende. Man erhält aus 20 g Benzalaceton ungefähr 21 g der sorgfältig ausdestillierten Base.

Eine genauere Untersuchung der Aminopyrrolidonderivate steht noch aus. Durch das bisher hierüber Mitgeteilte glaube ich mir das Recht ungestörter weiterer Bearbeitung dieses Gebietes erworben zu haben.
