

#### 47. Erwin Ferber und Paul Leonhardt: Zur Kenntnis der [p-Amino-cyclohexyl]-essigsäure.

[Aus d. Chem.-techn. Laborat. d. Techn. Hochschule München.]

(Eingegangen am 30. Dezember 1933.)

Zur Durchführung einer Arbeit benötigten wir die [p-Amino-cyclohexyl]-essigsäure, deren Herstellung, Eigenschaften, geometrische und optische Isomerie-Verhältnisse in der Literatur bisher nicht beschrieben sind. Zur Herstellung der Säure geht man zweckmäßig von der Phenyl-essigsäure aus. In Bezug auf die Isomerie-Verhältnisse der Säure ergibt sich folgendes Bild: Infolge der beiden Lagerungs-Möglichkeiten der Substituenten zur Ring-Ebene sind zwei stereoisomere Formen, nämlich eine *cis*- und eine *trans*-Form, zu erwarten. Zur Ableitung der Anzahl der optischen Isomeren schreibt man nach Aschan<sup>1)</sup> — um die völlige Symmetrie der Lage der beiden Substituenten (1.4-Substitution) in Bezug auf die Ring-Ebene zum Ausdruck zu bringen — für die *cis*-Verbindung:  $xyyx$  und für die *trans*-Verbindung:  $\begin{smallmatrix} x & | & x \\ y & | & y \end{smallmatrix}$ . Hieraus ergibt sich, daß die *trans*-Verbindung inaktiv, die *cis*-Verbindung hingegen optisch aktiv sein muß, weil sie Spiegelbild-Isomerie aufweist. Sämtliche theoretisch möglichen Formen konnten dargestellt und, mit Ausnahme der *cis-l*-[p-Amino-cyclohexyl]-essigsäure, in ihren Eigenschaften festgelegt werden.

#### Beschreibung der Versuche.

[p-Nitro-phenyl]-essigsäure,  $O_2N.C_6H_4.CH_2.COOH$ .

1) Aus Benzylcyanid: Die Nitrierung des Benzylcyanids zum p-Nitro-benzylcyanid erfolgt am glattesten nach der schon früher zur Herstellung des  $\beta$ -[Nitro-phenyl]-äthylchlorids angewandten Methode<sup>2)</sup>. Zu diesem Zwecke wendet man 35 g Benzylcyanid<sup>3)</sup> und 200 ccm Salpetersäure ( $d = 1.5$ ) an und verfährt wie l. c. angegeben. Das Rohprodukt wird aus Alkohol umkrystallisiert. Das [p-Nitro-phenyl]-acetonitril bildet farblose, derbe Nadeln, die bei  $116^\circ$  schmelzen. Ausbeute 60–72 % d. Th.

Die gleichzeitige Verseifung und Veresterung des Nitrils zum [p-Nitro-phenyl]-essigsäure-äthylester erfolgt derart, daß man 20 g des Nitrils in 100 ccm 77-proz. Alkohol löst und unter Kühlung trocknes Salzsäuregas bis zur Sättigung einleitet. Nach längerem Stehenlassen erhitzt man 2 Stdn. auf dem Wasserbade und filtriert das abgeschiedene Ammoniumchlorid ab. Nach Umkrystallisieren aus siedendem Alkohol beträgt die Ausbeute an Ester (Schmp.  $65-66^\circ$ ) 91 % d. Th.

2) Aus Phenyl-essigsäure<sup>4)</sup>: 50 g Säure werden mit 200 ccm konz. Salpetersäure nitriert (s. o.). Das Produkt (Ausbeute 97 % d. Th.) schmilzt bei  $146^\circ$ . Die Abtrennung der gebildeten Isomeren gelingt nur über die Äthylester. Zur Veresterung der rohen p-Nitro-säure werden 200 g in 800 ccm Alkohol mit HCl-Gas behandelt. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmilzt der Nitro-ester bei  $65-66^\circ$ . Ausbeute 190 g (82 % d. Th.).

[p-Amino-phenyl]-essigsäure-äthylester: 20 g p-Nitro-ester werden mit 68 g Zinnchlorür in 150 ccm Alkohol gelöst. In die Lösung

<sup>1)</sup> B. **35**, 3389 [1902].

<sup>2)</sup> E. Ferber, B. **62**, 187 [1929].

<sup>3)</sup> W. Mann, B. **14**, 1645 [1881].

<sup>4)</sup> Bezogen von Schimmel & Co., Miltitz.

wird unter Rückfluß-Kühlung trocknes HCl-Gas eingeleitet und die Reduktion solange in der Wärme fortgesetzt, bis die Substanz in Wasser völlig löslich geworden ist. Aus der eingeeengten Lösung krystallisiert ein farbloses Zinn-Doppelsalz.

0.243 g Sbst.: 0.056 g  $\text{SnO}_2$ .

$2 \text{ C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ ,  $\text{H}_2\text{SnCl}_6$ . Ber. Sn 16.77. Gef. Sn 17.72.

Zur Zerlegung des Zinnsalzes versetzt man seine wäßrige Lösung mit Ammoniak im Überschuß, schüttelt direkt mit Äther wiederholt aus, trocknet mit Natriumsulfat und isoliert den Ester als Hydrochlorid. Aus Alkohol kleine Blättchen vom Schmp.  $215^\circ$ . Der freie Amino-ester bildet aus Wasser farblose Blättchen mit dem Schmp.  $49.5^\circ$ .

So konnte infolge der großen Wasser-Löslichkeit des Amino-esters nur eine Ausbeute von 58 % d. Th. erzielt werden. In der Folge wurde die Reduktion der Nitrogruppe gleichzeitig mit der Perhydrierung durch katalytisch angeregten Wasserstoff durchgeführt. Als Wasserstoff-Überträger wurde gemäß dem Verfahren von A. Skita<sup>5)</sup> kolloidales Platin im Impfverfahren in der schon früher beschriebenen Schüttel-Apparatur<sup>6)</sup> benutzt.

[*p*-Amino-cyclohexyl]-essigsäure(-äthylester): Hydrier-ansatz: 48 g [*p*-Nitro-phenyl]-essigsäure-äthylester, 200 ccm einer 5-proz. Salzsäure, 10 ccm einer 10-proz. Gummi-Lösung, 30 ccm kolloidale Platin-Lösung nach Skita = 0.3 g Pt, Platinchlorid-Lösung 15 ccm = 1.5 g Pt. Die Hydrierung wurde unter einem Überdruck von durchschnittlich 2.5 Atm. bei  $60^\circ$  durchgeführt. Nach 7 Stdn. war die Wasserstoff-Aufnahme beendet und betrug 36.2 l gegen 35.43 l d. Th. ( $22^\circ$ , 716 mm). Das Ende der Hydrierung wurde dadurch festgestellt, daß nach dem Diazotieren einer Probe bei der Kuppelung mit R-Salz die Farbstoff-Bildung ausblieb. Nach der Hydrierung ließ man das Platin ausflocken und dampfte das wasser-klares Filtrat bei  $60^\circ$  im Vakuum ein. Es resultierte eine gelbliche, schmierige Masse, die mit Ammoniumchlorid-Kryställchen durchsetzt war. Zwecks Gewinnung der freien Base wurden je 100 g dieser Masse bei  $0^\circ$  mit 800 ccm Äther überschichtet, mit 50 ccm Wasser versetzt und dann allmählich starke Alkalilauge bis zur deutlich alkalischen Reaktion auf Thiazolgelb unter fortwährendem Schütteln hinzugegeben. Nach wiederholtem Ausschütteln wurden die vereinigten ätherischen Lösungen mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Als Rest hinterblieb ein braunes Öl von stark basischem Geruch. Ausbeute 70 % des angewandten Nitro-esters. Die Rohbase ist in Wasser bis auf etwa 10 % leicht löslich, der schwer lösliche Anteil besteht zum größten Teil aus sekundären Aminen (Nitrosamin-Bildung).

Acetylprodukt: 2 g der Rohbase werden mit 2 g Essigsäure-anhydrid 3 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, die gebildete Essigsäure im Vakuum abgetrieben und das restliche Öl in wenig Wasser gelöst. Nach der Reinigung mit Tierkohle hinterbleibt nach dem Eindunsten ein farbloses, dickes Öl.

3.315 mg Sbst.: 0.196 ccm N ( $20^\circ$ , 710 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. N 7.03. Gef. N 6.59.

Verseifung der Rohbase: 5.5 g des Gemisches von Säure und Ester (s. o.) werden mit 17 ccm 11-n. HCl im Bombenrohr 5 Stdn. im siedenden Wasserbade erhitzt. Es bildet sich über der salzsauren Lösung eine klare

<sup>5)</sup> B. 45, 3388 [1912].

<sup>6)</sup> E. Ferber, B. 62, 191 [1929].

Schicht von Chloräthyl. Nach dem Eindunsten im Vakuum wird in Wasser aufgenommen, mit Tierkohle gereinigt, dann mit Natronlauge neutralisiert (Lackmus) und wieder eingengt. Aus dem Rückstand läßt sich die rohe [*p*-Amino-cyclohexyl]-essigsäure als bräunliches Öl mittelst absol. Alkohol isolieren.

Versetzt man die neutrale wäßrige Lösung der Säure mit konz. Kupfersulfat-Lösung, so fällt das Kupfersalz der Amino-säure als amorpher, in Wasser wenig löslicher Niederschlag von dunkelgrüner Farbe aus.

0.1192 g Sbst.: 0.0255 g CuO.

$C_{16}H_{28}O_4N_2Cu$ . Ber. Cu 16.93. Gef. Cu 17.09.

Mit Eisenchlorid wird ein dunkelbraunes Eisensalz erhalten, das jedoch in Wasser leichter löslich ist.

Die Destillation der Rohbase (s. o.) unter 3 mm ergab, daß in der Hauptsache ein Gemisch von Säure und Ester vorliegt, und daß der Ester ganz abnorm leicht verseifbar ist. In dieser Beziehung ist er nur mit dem Äthylester der  $\alpha$ -Pipicolinsäure vergleichbar<sup>7)</sup>. Der Destillations-Rückstand zeigt ab 180° Zersetzungs-Erscheinungen und stellt einen braunen, dicken Sirup dar, der lactam-artige Natur hat: er löst sich in konz. Salzsäure leicht, wird aber durch Zusatz von Wasser wieder ölig gefällt. Dampft man aber wiederholt mit konz. Salzsäure ab, so wird schließlich der Hauptteil der Substanz völlig wasser-löslich, und aus der Lösung läßt sich mit Hilfe des Kupfersalzes die Amino-säure isolieren.

Benzoylierung der Rohbase (mit 78 % Ester-Gehalt): Die besten Resultate wurden mit einer modifizierten Methode von P. Rabe<sup>8)</sup> erzielt: 20 g Rohbase werden in 100 ccm Chloroform gelöst und mit 15 g Benzoylchlorid versetzt. Hierzu gibt man 200 ccm einer 5-proz. Natronlauge und schüttelt auf der Maschine so lange, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Die Chloroform-Schicht wird schließlich mit verd. Salzsäure und Sodalösung durchgeschüttelt und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms gewinnt man rund 28 g benzoylierten Ester.

*trans*-[*p*-Benzoylamino-cyclohexyl]-essigsäure-äthylester: Das ölige Benzoylprodukt scheidet allmählich hellgelbe Krystalle ab, nach tagelangem Stehen lassen sich so etwa 10 % vom Gesamtgewicht des Öls in fester Form gewinnen. Der Schmp. der Krystalle liegt zuerst bei 118–128°, läßt sich aber durch öfteres Umkrystallisieren aus 60-proz. Alkohol bis auf 142° erhöhen. Nach der Regel von Auwers (s. w. u.) liegt in den farblosen Nadeln die *trans*-Modifikation des Benzoyl-esters vor; es ist gegen Feuchtigkeit beständig.

3.545 mg Sbst.: 0.157 ccm N (18°, 713 mm). – 0.0126 g Sbst. in 1.1564 g Campher:  $\Delta = 12^\circ$ .

$C_{17}H_{23}O_3N$ . Ber. N 4.84, Mol.-Gew. 289. Gef. N 4.87, Mol.-Gew. 268.

0.6522 g Sbst. verbraucht. nach der Verseifung mit 20 ccm  $n/2$ -NaOH 9 ccm, entspr. 0.6503 g Sbst.

*trans*-[*p*-Benzoylamino-cyclohexyl]-essigsäure: 0.5 g des *trans*-Benzoyl-esters werden mit 0.3 g Bariumhydroxyd ( $1/2$  Mol.) und 7 ccm Wasser solange erhitzt, bis völlige Lösung eingetreten ist. Nach dem Neutralisieren mit verd. Schwefelsäure (Lackmus) engt man ein und erhält das Barium-

7) R. Willstätter, B. **29**, 390 [1896].

8) B. **65**, 2497 [1931].

salz der Säure. Kleine, farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 278—279°. Beim Ansäuern mit Salzsäure fällt die unlösliche freie Säure aus. Sie löst sich in Alkohol, schwerer in Äther; Schmp. 190—191°.

Läßt man das Öl, aus welchem der *trans*-Ester abgeschieden worden ist, einige Tage im Eisschrank stehen, so fallen neuerdings Kryställchen aus, deren Schmp. bei 35° liegt (unscharf, weil stets etwas Öl anhaftet und ein Umkrystallisieren nicht möglich ist). Erhitzt man diese Krystalle 2 Stdn. auf 200°, so steigt die Viscosität, und beim Abkühlen setzen sich gut ausgebildete Nadeln ab, die sich als identisch mit dem bei 142° schmelzenden *trans*-[*p*-Benzoylamino-cyclohexyl]-essigsäure-äthylester erweisen. Hier liegt somit eine Umwandlung der Modifikationen im Sinne *cis* → *trans* vor.

Spaltung der *cis*-Verbindungen in die optisch aktiven Antipoden: 57 g *d*-Weinsäure werden in 300 ccm Alkohol gelöst und die noch heiße Lösung mit 70 g der öligen Rohbase vermischt. Bald scheidet sich ein hellbrauner Krystallbrei ab, der abgetrennt 30 g wiegt. Diese Nadeln sind in Aceton zu 0.144 %, in Chloroform zu 0.05 %, in Alkohol (absol.) zu 0.55 % und in Wasser leicht löslich. Nach 3-maligem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol resultieren 17 g saures Tartrat vom Schmp. 153—155°. Nach weiterer 5-maliger Umkrystallisation war das Maximum der spez. Drehung erreicht.

3.910 mg Sbst.: 0.162 ccm N (21°, 722 mm).

$C_{14}H_{25}O_8N$  (Ester). Ber. N 4.18.

$C_{12}H_{21}O_8N$  (Säure). Ber. N 4.56. Gef. N 4.57.

$[\alpha]_D^{18} = +40^\circ$  in Wasser ( $\alpha = 0.40^\circ$ ;  $l = 1$  dm;  $c = 1$ )<sup>9)</sup>.

Aus der Analyse folgt, daß in den Krystallen das saure Tartrat der *cis-d*-[*p*-Amino-cyclohexyl]-essigsäure vorliegt. 1.5 g dieses Tartrats wurden sodann mit überschüssiger Barytlauge zerlegt, die noch warme Flüssigkeit mit verd. Schwefelsäure genau neutralisiert (Lackmus) und filtriert. Hieraus wurden lange, weiße Nadeln gewonnen, die bei 289.5° scharf, jedoch unt. Zers. schmolzen.

5.195 mg Sbst.: 11.560 mg CO<sub>2</sub> und 4.280 mg H<sub>2</sub>O. — 4.155 mg Sbst.: 0.334 ccm N (23°, 719 mm).

$C_8H_{15}O_2N$ . Ber. C 61.15, H 9.55, N 8.92.

Gef. „ 60.69, „ 9.22, „ 8.77.

$[\alpha]_D^{18} = +11^\circ$  in Wasser ( $\alpha = 0.11^\circ$ ;  $l = 1$  dm;  $c = 1$ )<sup>9)</sup>.

Die *cis-d*-[*p*-Amino-cyclohexyl]-essigsäure vom Schmp. 289.5° ist in Wasser leicht löslich, dagegen sehr schwer in Alkohol. Auf Lackmus reagiert sie neutral.

*trans*-[*p*-Amino-cyclohexyl]-essigsäure: 5 g des *trans*-[*p*-Benzoylamino-cyclohexyl]-essigsäure-äthylesters werden mit 6 g Bariumhydroxyd in 500 ccm 50-proz. Methylalkohol durch 2-stdg. Kochen verseift. Nach dem Abdestillieren des Methylalkohols versetzt man die noch heiße Lösung mit verd. Schwefelsäure im Überschuß. Das Filtrat vom Bariumsulfat wird dann noch heiß mit Barytlauge neutralisiert (Lackmus). Beim Eindunsten des Filtrats erhält man die *trans*-Amino-säure als feine Nadeln,

<sup>9)</sup> Für die Ausführung der polarimetrischen Messungen sind wir Hrn. Priv.-Doz. Dr. A. Stern zu Dank verpflichtet.

die entsprechend der Auwersschen Regel den höheren Schmp. 308—310° aufweisen.

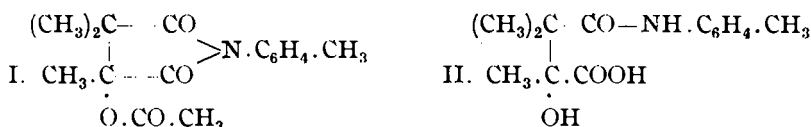
Aus den Mutterlaugen der sauren Tartrate sind Krystallisate zu erhalten, deren spez. Drehungen von +12.5° bis auf +3.5° abfallen. Aus dem Tartrat-Gemisch läßt sich in bekannter Weise die freie Amino-säure isolieren. Ihr Schmp. liegt bei 289.5°, ihre spez. Drehung bei -2°. Damit ist erwiesen, daß sich in den Mutterlaugen die angereicherte *cis-l*-[*p*-Amino-cyclohexyl]-essigsäure befindet. Ihre Reindarstellung läßt sich voraussichtlich mit Hilfe der *l*-Weinsäure erreichen.

Die Arbeit wird fortgesetzt.

#### 48. K. v. Auwers und O. Ungemach: Über einen Fall leichter Zerreißung der Kohlenstoffkette eines Bernsteinsäure-Derivates.

(Eingegangen am 12. Januar 1934.)

Vor annähernd 40 Jahren beschrieben Auwers und Frhr. v. Campenhausen<sup>1)</sup> einen Körper von der Formel I, der bei 131° schmolz und durch Acetylierung des *p*-Tolils der Oxy-trimethyl-bernsteinsäure erhalten wurde. Erwärmte man die Verbindung mit alkohol. Lauge, so ent-



stand eine bei 157° schmelzende Säure, in der man nach einer Stickstoff-Bestimmung ein Mono-*p*-toluidid der Oxy-trimethyl-bernsteinsäure vermutete. Durch Erhitzen der Säure über ihren Schmelzpunkt gewann man jedoch das acetylierte *p*-Tolil (Schmp. 131°) zurück; danach mußte der Körper vom Schmp. 157° die Acetylgruppe noch enthalten. Diese schien auffallend fest gebunden zu sein, denn die Tolilsäure blieb auch bei längerer Einwirkung von Natronlauge unverändert.

Dagegen beobachtete Komppa<sup>2)</sup>, der zur selben Zeit mit Bergroth<sup>3)</sup> die Oxy-trimethyl-bernsteinsäure untersuchte, daß die fragliche Substanz vom Schmp. 157° bei höherer Temperatur in das bei 187° schmelzende *p*-Tolil der nicht-acetylierten Stamm-Säure übergeht. Die Nachprüfung ergab die Richtigkeit dieser Angabe; gleichzeitig wurde jedoch festgestellt, daß beim Kochen des acetylierten Tolils mit stärkerer Lauge neben der Säure (Schmp. 157°) eine indifferente, bei 108° schmelzende Verbindung entsteht, deren Natur wegen Mangels an Material damals nicht festgestellt werden konnte.

Als wir für andere Zwecke Oxy-trimethyl-bernsteinsäure brauchten, benutzten wir die Gelegenheit, um die besprochenen Unklarheiten zu beseitigen und vor allem die Struktur des Körpers vom Schmp. 108° zu ermitteln.

Was zunächst die Konstitution der verschiedenen Toluidin-Derivate und ihre Beziehungen zueinander betrifft, so gilt folgendes: Die bei 157°

<sup>1)</sup> B. 29, 1543 [1896].

<sup>2)</sup> Ebenda, S. 1548.

<sup>3)</sup> B. 29, 1620 [1896].