

## 59. Gerhard Wendt: Ein gutes Lösungsmittel für die Molekulargewichtsbestimmung nach Rast.

[Aus d. Kaiser Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]  
(Eingegangen am 12. März 1942.)

Zur Bestimmung des Molekulargewichts organischer Verbindungen dient heute meist die von K. Rast<sup>1)</sup> eingeführte kryoskopische Methode mit Campher im Schmelzpunktsröhren. Dieses Verfahren ist aber nicht uneingeschränkt anwendbar. Es versagt, 1) wenn die zu prüfende Substanz sich schon unterhalb des Schmelzpunktes des Camphers (179°) zersetzt; 2) wenn, was nicht selten der Fall ist, sich die Substanz in Campher nicht löst; 3) mitunter auch, wenn die Substanz mit der Carbonyl- oder mit der aktiven Methylengruppe des Camphers chemisch reagiert. Für Verbindungen, die sich unterhalb des Schmelzpunktes von Campher zersetzen, haben J. Pirsch<sup>2)</sup>, K. Ziegler und R. Aurnhammer<sup>3)</sup> und F. Giral<sup>4)</sup> eine Anzahl hydroaromatischer Verbindungen mit niedrigem Schmelzpunkt und großer molarer Schmelzpunktserniedrigung bereits empfohlen (Camphen, Camphenilon, Exalton u. a.)<sup>5)</sup>. Diese Lösungsmittel bieten aber im allgemeinen gegenüber dem Campher keinen Vorteil, wenn es sich um Stoffe handelt, die in Campher ungenügend löslich sind.

Nach den Untersuchungen von J. Pirsch besitzen Verbindungen mit fast sphärischer Molekülausdehnung sehr kleine molare Schmelzwärmen und dementsprechend sehr große molare Schmelzpunktserniedrigungen, wie Verbindungen vom Typus des Bicyclo-[2.2.2]-octans, des  $\alpha$ -Dicyclopentadiens und analog gebaute Heterobicyclen. Ihre molaren Schmelzpunktserniedrigungen stehen in linearer Abhängigkeit von der Lage der Schmelzpunkte<sup>6)</sup>. Der Durchmesser des Moleküls, die Ringspannung, die Natur der Atome sowie die Anzahl der Substituenten sind dabei von untergeordneter Bedeutung<sup>7)</sup>; auch das Vorhandensein eines cyclischen Systems ist nicht unbedingt erforderlich (Tetrabrommethan  $K = 86.7$ )<sup>8)</sup>. Entscheidend ist vielmehr die sphärische Atomgruppierung<sup>9)</sup>.

Um nun, namentlich für polare Verbindungen, ein besseres Lösungsmittel zu erhalten, war es naheliegend, die Gruppierung  $-\text{CO.NH}-$ , von der sich viele durch ihr gutes Lösungsvermögen ausgezeichnete Säureamide ableiten, mit einer möglichst kugelförmigen Gestalt des Moleküls zu vereinigen.

Das Lactam der *cis*-Hexahydro-*p*-amino-benzoesäure<sup>10)</sup> ist die einfachste Verbindung, die diesen Forderungen entspricht. Für die molare Schmelzpunktserniedrigung des Lactams I wurde derselbe Wert  $K = 40.0$  ermittelt, wie ihn Rast<sup>1)</sup> für Campher bestimmt hat. Für die molare Schmelzwärme MS wurde nach der van 't Hoffschen Gleichung  $\text{MS} = \frac{\text{R} \cdot \text{T}^2 \cdot \text{M}}{1000 \cdot \text{K}}$  der Wert 1.37 kcal errechnet, der in derselben Größenordnung wie der von Campher<sup>11)</sup> ( $\text{MS} = 1.55$  kcal) liegt. Nach den bisherigen Er-

<sup>1)</sup> B. **55**, 1051, 3727 [1922].

<sup>2)</sup> B. **65**, 1839 [1932]; **66**, 349, 815 [1933]; **67**, 1115 [1934].

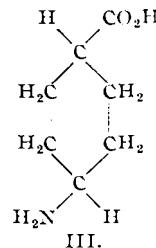
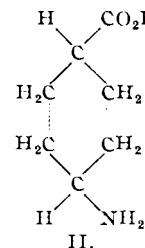
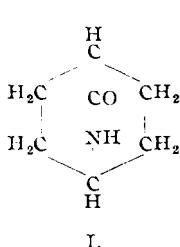
<sup>3)</sup> A. **513**, 53 [1934]. <sup>4)</sup> An. Soc. espâñ. Física Quím. **33**, 438 [1935].

<sup>5)</sup> Vergl. die Tafel bei J. Pirsch, Angew. Chem. **51**, 77 [1938].

<sup>6)</sup> B. **68**, 67, 1324 [1935]; **70**, 12 [1937]. <sup>7)</sup> B. **67**, 1303 [1934]; **68**, 1324 [1935].

<sup>8)</sup> B. **70**, 12 [1937]. <sup>9)</sup> B. **66**, 1694 [1933]. <sup>10)</sup> B. **49**, 2296 [1917].

<sup>11)</sup> M. Jouniaux, Compt. rend. Acad. Sciences **154**, 1593 [1912]; Bull. Soc. chim. France [4] **11**, 724, 993 [1912]; M. Frandsen, Bur. Standards Journ. Res. **7**, 477 [1931].



fahrungen besitzt das Lactam, der Erwartung entsprechend, für die verschiedensten organischen Verbindungen ein gutes Lösungsvermögen. In der nachstehenden Tafel sind die zur Untersuchung herangezogenen Stoffe sowie die berechneten und die mit dem Lactam gefundenen Molekulargewichte angeführt.

Besonders geeignet ist das Lactam zur Ermittlung des Molekulargewichts von Di- und Tripeptiden (11, 12, 14 u. 15) von Disacchariden (17. u. 18) und von Nucleosiden (10 n. 13), für die das Verfahren mit Campher wegen ihrer zu geringen Löslichkeit in diesem Lösungsmittel fast ausnahmslos versagt, wie aus der letzten Spalte der Tafel ersichtlich ist.

Tafel.

Nr.	Substanz	mg Sbst.	mg Lac- tam	Mol.-Gew. ber.	Mol.-Gew. gef.	$\Delta t$	Cam- pher *)
1	Azobenzol .....	0.409	4.852	182	181	18.6°	—
2	Dibenzylanilin .....	0.386	4.714	273	278	11.8°	—
3	Carbazol .....	0.331	3.211	167	167	24.7°	—
4	1-Äthyl-5-amino-tetrazol .....	0.350	5.545	183	184	13.7°	—
5	Nicotinsäure .....	0.440	5.166	125	126	27.1°	—
6	Adenin .....	0.416	5.711	135	135	21.6°	—
7	Coffein .....	0.438	3.814	194	194	23.7°	—
8	Adenyl-thiomethyl-pentose .....	0.312	4.264	297	296	9.9°	—
9	Nicotinsäureamid .....	0.315	4.104	124	124	24.9°	—
10	Uridin .....	0.436	4.894	228	227	15.7°	—
11	<i>p</i> -Aminobenzoyl- <i>p</i> -aminobenzoe- säure-methylester .....	0.290	3.305	270	258	13.6°	—
12	<i>p</i> -Nitrobenzoyl- <i>p</i> -aminobenzoyl- <i>p</i> - aminobenzoesäure-methylester .....	0.426	5.099	419	428	7.8°	—
13	Adenosin .....	0.542	6.773	267	267	12.0°	—
14	Leucylglycin .....	0.459	6.352	188	178	20.6°	—
15	Glycylleucin .....	0.294	3.316	188	164	21.6°	—
16	Arabinose .....	0.304	2.885	150	149	28.3°	—
17	Glucose .....	0.382	4.993	198	205	14.9°	—
18	Saccharose .....	0.599	6.021	342	334	11.9°	—
19	Cellobiose .....	0.230	3.253	342	363	7.8°	—
20	Cholesterin .....	0.478	5.275	386	386	9.4°	+
21	Sulfonal .....	0.380	4.024	228	233	16.2°	—
22	Stilben .....	0.375	2.959	180	187	39.6°	—
23	Cumarin .....	0.408	3.571	146	146	31.3°	—

\*) In der letzten Spalte bedeutet + in Campher löslich, — in Campher unlöslich.

Aber auch dem Verfahren mit dem Lactam sind Grenzen gesetzt. Harnsäure, Kreatin, Glycylglycin konnten z. B. nicht in Lösung gebracht werden

Die Darstellung des Lactams gelang zuerst J. Houben und A. Pfau<sup>12)</sup> durch rasches Erhitzen einer *p*-Amino-hexahydrobenzoësäure, die bei der katalytischen Hydrierung von *p*-Amino-benzoësäure mit Platin-schwarz nahezu quantitativ erhalten wurde und 0.5 Mol. Krystallwasser enthielt. Die Säure begann oberhalb 330° ohne vorheriges Schmelzen zu sublimieren. Eine andere *p*-Amino-hexahydrobenzoësäure vom Schmp. 303° erhielten A. Einhorn und A. Meyenberg<sup>13)</sup> in geringer Menge bei der Reduktion von *p*-Amino-benzoësäure mit Natrium-Amylalkohol. Nähere Aussagen über die Konfiguration dieser beiden Säuren (II u. III) konnten L. Orthner und R. Hein<sup>14)</sup> machen. Durch katalytische Hydrierung von *p*-Amino-benzoësäure mit Platinmöhre in verd. Salzsäure gelangten sie neben anderen Produkten zu einer *p*-Amino-hexahydrobenzoësäure vom Schmp. 295°, der sie auf Grund ihres Verhaltens gegenüber konz. Salzsäure die *cis*-Konfiguration (II) erteilten. Die bei 170° unter der Einwirkung der konz. Salzsäure umgelagerte Säure wurde als *trans*-Hexahydro-*p*-amino-benzoësäure (III) bezeichnet. Als weiterer Beweis für die Richtigkeit der vorgeschlagenen Konfiguration wurde das unterschiedliche Verhalten beider Säuren bei der trocknen Destillation angeführt<sup>14)</sup>. Erwartungsgemäß bildet sich aus der *cis*-Säure II das Lactam I viel leichter als aus der *trans*-Säure III. In letzter Zeit haben J. P. Greenstein und J. Wyman<sup>15)</sup> über die Hydrierung der *p*-Aminobenzoësäure mit PtO<sub>2</sub> in Wasser und 1-*n*. Salzsäure berichtet und in beiden Fällen Präparate erhalten, die nach eigenen Versuchen als Gemische von *cis*- und *trans*-Säure angesehen werden können.

Nach eigenen Erfahrungen entstehen bei der Hydrierung von *p*-Aminobenzoësäure mit Platinoxyd in wässr. Suspension ohne nennenswerte Nebenreaktionen die beiden Säuren II und III zu annähernd gleichen Teilen. Ohne das Gemisch der *cis*- und *trans*-Säure vorher zu trennen, erhält man aus dem Hydrierungsprodukt durch trockne Destillation das Lactam I in einer Ausbeute von 65—75 % d. Theorie. Durch Zusatz von wasserabspaltenden Mitteln, wie Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, KHSO<sub>4</sub> und Jod, ließen sich die Ausbeuten an Lactam nicht steigern. Nach der Reinigung durch Destillation und anschließendes Uinkristallisieren aus Chloroform-Petrolbenzin schmilzt das Lactam bei 196°.

Bei der sauren und bei der alkalischen Hydrolyse mit 20-proz. Salzsäure bzw. gesättigter wässr. Barytlösung wird, wie zu erwarten ist, die *cis*-Hexahydro-*p*-amino-benzoësäure zurückgebildet.

Die Darstellung der reinen *cis*-(II)- und *trans*-(III)-Hexahydro-*p*-aminobenzoësäuren aus dem Gemisch der hydrierten *p*-Amino-benzoësäure ist im Versuchsteil näher beschrieben. Die beiden Säuren stimmen in ihren Eigenschaften mit den Angaben von A. Einhorn und A. Meyenberg<sup>13)</sup> sowie denen von J. Houben und A. Pfau<sup>12)</sup> überein. Für die *trans*-Säure wurde ~~der bisher unbekannte~~ Schmelzpunkt von 486—488° ermittelt.

### Beschreibung der Versuche.

#### Hydrierung der *p*-Amino-benzoësäure.

6 g *p*-Amino-benzoësäure werden in 200 ccm Wasser suspendiert und mit 1.8 g PtO<sub>2</sub>, die man vorher in wässr. Suspension aushydriert hat,

<sup>12)</sup> B. **49**, 2296 [1917].

<sup>13)</sup> B. **27**, 2833 [1894].

<sup>14)</sup> Biochem. Ztschr. **262**, 461 [1933].

<sup>15)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **60**, 2341 [1938].

bei  $\sim 20^{\circ}$  in der Schüttelbirne unter  $H_2$  geschüttelt. Innerhalb von 6 Std. ist die ber. Menge  $H_2$  verbraucht. Der Stoff geht während der Hydrierung in Lösung. Die farblose, wäßr. Lösung wird nach dem Filtrieren im Wasserstrahlvak. auf 40 ccm eingeengt. Durch Zusetzen von 450 ccm absol. Alkohol und 300 ccm Äther wird ein Gemisch von 5.5 g *cis*- und *trans*-Hexahydro-*p*-amino-benzoësäure gefällt, das für die Lactangewinnung hinreichend rein ist.

Den Katalysator kann man für 3—4 weitere Hydrierungen verwenden; doch läßt die Aktivität des Platins nach, so daß man für jede weitere Hydrierung etwa die doppelte Hydrierzeit benötigt.

### Darstellung des Lactams (I).

Zur Darstellung des Lactams verwendet man zweckmäßigerweise einen kleinen Säbelkolben, in dem man 5-mal je 1 g des Genisches der hydrierten *p*-Amino-benzoësäuren schnell mit leuchtender Flamme erhitzt, wobei unter schwacher Ammoniakentwicklung das gebildete Lactam überdestilliert. Man erhält 3.9 g Destillat neben 0.9 g Rückstand. Das Destillat löst man mit Wasser aus der Vorlage heraus, dampft die wäßr. Lösung im Vak. zur Trockne und sublimiert den Rückstand unter  $10^{-3}$  mm bei  $90\text{--}100^{\circ}$ : 3.3 g Sublimat. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Petrolbenzin oder hochsiedendem Benzin schmilzt das Lactam bei  $196^{\circ}$  (k. Th.).

3.910 mg Sbst.: 9.640 mg  $CO_2$ , 3.025 mg  $H_2O$ . --- 3.105 mg Sbst.: 0.301 ccm  $N_2$  ( $22^{\circ}$ , 759 mm).

$C_8H_{11}ON$  (125.1). Ber. C 67.15, H 8.86, N 11.20. Gef. C 67.24, H 8.68, N 11.20.

Die Mikromolekulargewichtsbestimmung der in der Tafel angeführten Stoffe mit Lactam als Lösungsmittel wurde nach den Angaben von Pregl-Roth<sup>16)</sup> durchgeführt.

Saure Hydrolyse des Lactams: 200 mg Lactam werden in 4 ccm 20-proz. Salzsäure 14 Std. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Salzsäure im Wasserstrahlvak. verdampft und der Rückstand nach Zusatz von Wasser und Alkohol wiederholt zur Trockne gedauert. Um die Chlor-Ionen zu entfernen, schüttelt man die wäßr. Lösung mit  $Ag_2CO_3$  und filtriert. Das Filtrat engt man im Vak. auf ein kleines Volumen ein, fällt die *cis*-Säure durch Zugabe von Alkohol und Äther und reinigt sie durch Sublimation im Hochvak. (s. u.). Schmp. 304°.

Alkalische Hydrolyse des Lactams: Bei 2-stdg. Kochen des Lactams mit gesättigter wäßr. Barytlösung wird ebenfalls die *cis*-Hexahydro-*p*-amino-benzoësäure gebildet.

Trennung der *cis*- und *trans*-Hexahydro-*p*-amino-benzoësäure: Das durch Hydrierung von 4 g *p*-Amino-benzoësäure gewonnene Gemisch der beiden Hexahydro-*p*-amino-benzoësäuren wird in 20 ccm Wasser gelöst und mit 180 ccm absol. Alkohol versetzt. Hierbei fallen 1.9 g noch unreine *cis*-Säure (II) aus. Das Filtrat (A) wird auf *trans*-Säure (III) verarbeitet. Zur Reindarstellung der *cis*-Säure werden die 1.9 g in 20 ccm Wasser gelöst, wenn notwendig mit Tierkohle entfärbt und mit 75 ccm absol. Alkohol versetzt. Nach 2-maligen Umkristallisieren aus Wasser-Alkohol

<sup>16)</sup> Die quantitative organ. Mikroanalyse, 4. Aufl., S. 287, Berlin 1935.

schmilzt die in benzolringartigen Blättchen auskristallisierte Säure bei  $304\text{--}305^\circ$  (k. Th.). Im Hochvak. sublimiert sie unter  $6 \times 10^{-4}$  mm bei  $210\text{--}220^\circ$ .

Im Gegensatz zu den Angaben von L. Orthner und R. Hein<sup>1)</sup> schmilzt die reine *cis*-Säure ohne vorher zu sublimieren. Die von diesen Autoren beschriebene Umlagerung der *cis*-Säure in die *trans*-Säure konnte ich bestätigen.

Dem Filtrat A setzt man 400 ccm Äther zu und saugt nach 24-stdg. Stehenlassen ab: 1.9 g. Zur weiteren Reinigung löst man die *trans*-Säure, die in Wasser bedeutend leichter löslich ist als die *cis*-Säure (!), in 10 ccm Wasser und versetzt unter Umschütteln mit 125 ccm absol. Alkohol. Bei längerem Stehen bei Raumtemp. krystallisiert die Säure in langen Stäbchen aus: 1.5 g. Zur weiteren Reinigung wird ein Teil im Hochvak. bei  $210\text{--}220^\circ$  unter  $3 \times 10^{-4}$  mm sublimiert. Das Sublimat schmilzt bei  $486\text{--}488^\circ$  unter Zersetzung.

Hrn. H. Trischmann habe ich für seine geschickte Mithilfe bei der Ausführung der Versuche zu danken.

## 60. Leonhard Birkofe<sup>r</sup>: Gesetzmäßigkeiten bei der hydrierenden Spaltung von *N*-Benzyl-Verbindungen.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]  
(Eingegangen am 12. März 1942.)

Ester und Äther des Benzylalkohols lassen sich katalytisch unter Toluolabspaltung leicht zu den freien Säuren und den freien OH-Verbindungen hydrieren. Diese Tatsache macht man sich methodisch zunutze, wenn man durch Benzylierung Säure- bzw. OH-Gruppen bei Umsetzungen schützt und nachträglich die Benzylester bzw. -äther wieder spaltet. Ebenso wie *O*-Benzyl-Verbindungen können auch *N*-Benzyl-Verbindungen katalytisch hydriert werden.

Die Abspaltung einer *N*-Benzylgruppe wendet man z. B. zur Darstellung von sekundären Aminen an<sup>1)</sup>. Man kondensiert Benzaldehyd mit  $R.NH_2$ , reduziert die erhaltene Schiffsche Base zu  $R.NH.CH_2.C_6H_5$ , alkyliert zu  $R.N(R').CH_2.C_6H_5$  und spaltet die Benzylgruppe katalytisch ab, wobei die gewünschte Verbindung  $R.NH.R'$  entsteht. Auch zur Darstellung von anderen Stoffen gebraucht man die katalytische Entbenzylierung<sup>2,3)</sup>.

<sup>1)</sup> J. S. Buck u. R. Baltzly, Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 1964 [1941]; C. 1942 I, 34.

<sup>2)</sup> I. G. Farbenindustrie A.-G. (O. Eisleb), Dtsch.-Reichs-Pat. 550762 (C. 1932 II, 615; Frdl. **19**, 1422 [1934]); O. Eisleb, B. **74**, 1433 [1941]. Setzt man z. B. salzaures Dibenzylaminoäthylchlorid und Acetessigester in Gegenwart von Natriumäthylat um, so gelangt man zu 1-Dibenzylamino-pentan-on-(4), das bei der Hydrierung mit Pd und  $H_2$  das 1-Benzylamino-pentan-on-(4) liefert. Die Hydrierung des aus Dibenzylaminoäthylchlorid und Malonsäure-diäthylester gewonnenen  $\gamma$ -Dibenzylamino-buttersäure-äthylesters führt zu  $\gamma$ -Aminobuttersäure-äthylester.

<sup>3)</sup> W. T. Caldwell u. Th. R. Thompson, Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 765 [1939]. Um die Abhydrierung einer substituierten Benzylgruppe handelt es sich bei der Darstellung von 2,3,5-Trimethyl-phenol aus 2-[Dimethylamino-methyl]-3,5-dimethyl-phenol, das als Zwischenprodukt bei der Darstellung von Antisterilitätsfaktoren benötigt wird.