

abgedampft und der erstarrte Rückstand aus verd. Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Bessere Ausbeuten wurden erhalten, wenn das Reaktionsprodukt im Säbelkolben i. Vak. destilliert wurde, wobei 60 g verfärbte Kristalle vom Schmp. 72° überdestillierten, die nach Waschen mit wenig Petroläther 56 g farblose Kristalle von Diphenylacetonitril vom Schmp. und Misch-Schmp.<sup>2)</sup> 76° lieferten (72% d.Th.).

Auf gleiche Weise wurden aus 30 g Diphenylmethylbromid und 25 g Zinkecyanid (55-proz.) nach 2 stdg. Erhitzen im Ölbad auf 150° wie oben 15 g Diphenylacetonitril erhalten (64% d.Th.).

Analog wurden aus 25 g Diphenylmethylchlorid und 12 g Kupfer(I)-cyanid 18 g Diphenylacetonitril erhalten (75% d.Th.).

b) Aus rohem Diphenylmethylbromid: 2 kg Diphenylmethan wurden im kochenden Wasserbad im Verlaufe von mehreren Stdn. mit 2 kg (665 ccm) Brom versetzt. Das noch warme Reaktionsprodukt wurde durch Durchleiten von Luft von Bromwasserstoff befreit und erstarren gelassen. Dieses Rohprodukt und 1.25 kg Kupfer(I)-cyanid wurden im Ölbad bei etwa 150° unter Rühren umgesetzt. Dann wurde auf etwa 90° erkalten gelassen, mit 2.5 l Benzol versetzt und ½ Stde. gerührt. Die noch warme Lösung wurde filtriert und der Rückstand mit Benzol gewaschen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde aus einem Claisen-Kolben mit 1 cm weitem, senkrecht angeordneten Kühlrohr i. Vak. destilliert: Sdp.<sub>13</sub> 170–180°. Die erhaltene gelbliche Kristallmasse wurde zerkleinert und mit Leichtbenzin gewaschen, bis sie farblos war und den Schmp. 76° zeigte. Die Ausbeute betrug 1200–1400 g (50–60% d.Th.).

#### Triphenylacetonitril

6.5 g Triphenylchlormethan wurden mit 2.5 g Kupfer(I)-cyanid unter Rühren im Ölbad erhitzt, wobei bei 120–140° eine heftige Umsetzung stattfand. Durch Auskochen des Reaktionsproduktes mit Benzol wurde ein Rohprodukt erhalten, das aus einem Gemisch von Petroläther und Benzol 5.3 g farblose Kristalle von Triphenylacetonitril vom Schmp. 129° lieferte (84% d.Th.).<sup>12)</sup>

### 14. Kurt Heyns und Oscar-Felix Woyrsch: Reaktionen an der Carbonamid-Gruppe

[Aus dem Chemischen Staatsinstitut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 24. Juni 1952)

Es werden die Umsetzungen von  $\alpha$ -Caprolactam, 2,5-Diketo-piperazin, N-Methyl-acetamid und Glycylglycin mit Salpetriger Säure und Reaktionen der erhaltenen Nitroso-Verbindungen untersucht. Gegenüber Diazomethan verhielt sich die -CO·NH-Gruppe bisher widerstandsfähig.

Unsere Kenntnisse über das chemische Verhalten der Carbonamid-Gruppierung und seine Beeinflussbarkeit durch benachbarte Gruppen sind, abgesehen von der hydrolytischen Spaltung, verhältnismäßig gering, gemessen an der Bedeutung, welche die -CO·NH-Verknüpfung für die Proteinchemie besitzt. Wir haben das Studium des Verhaltens und der Reaktionsfähigkeit dieser Atom-Gruppierung zunächst an einfachen Modellverbindungen aufgenommen, mit dem Ziel, die hierbei gewonnenen Erfahrungen auf die Chemie

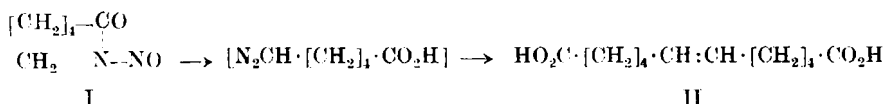
<sup>12)</sup> Nach E. u. O. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **194**, 261 [1878] Schmp. 127.5°, nach neueren Angaben Schmp. 129° (C. **1931** I, 929, **1933** II, 3694).

der Proteine zu übertragen. Unsere Untersuchungen erstreckten sich zunächst auf  $\epsilon$ -Caprolactam, 2.5-Diketo-piperazin, Glycylglycin und *N*-Methyl-acetamid, deren Verhalten gegenüber der Nitrosierung sowie der Methylierung mit Diazomethan untersucht wurde.

Die Einwirkung Salpetriger Säure auf  $\epsilon$ -Caprolactam bei  $-10^{\circ}$  in wäßriger Phase führt zur Bildung von *N*-Nitroso- $\epsilon$ -caprolactam (I)<sup>1)</sup>, das bei  $11^{\circ}$  schmilzt und bei Zimmertemperatur als gelbes Öl vorliegt. Die Verbindung, die auf der Haut Ausschlag und Juckreiz verursacht, spaltet schon unterhalb  $0^{\circ}$  langsam Stickstoff ab; bei etwa  $55^{\circ}$  wird die Stickstoff-Entwicklung explosionsartig, so daß die Substanz nicht destilliert werden kann. Durch Paraffinierung der Aufbewahrungsgefäße – und damit offensichtliche Verhinderung der Einwirkung der Glasalkalität – kann die Geschwindigkeit der Stickstoff-Entwicklung gemindert werden. Parallel mit dieser geht dabei die tiefgelbe Farbe der Verbindung zurück. Das farblose Endprodukt der Zersetzung ist überwiegend das  $\epsilon$ -Caprolacton bzw. sein Polymeres. Seine Bildung steht in Analogie zu der Feststellung von S. Gabriel<sup>2)</sup>, daß die *N*-Nitroso-Verbindung des  $\alpha$ -Pyrrolidons unter Stickstoff-Entwicklung zum Lacton der  $\gamma$ -Oxy-buttersäure gespalten wird.

Daneben führte obige Zersetzung offenbar zu einem ungesättigten Produkt, das sich aus der ätherischen Lösung mit Alkalicarbonat ausschütteln ließ und das nach Überführung in das entsprechende Glykol, dessen Spaltung mit Bleitetraacetat und die Oxydation des dabei entstandenen Aldehyds mit Wasserstoffperoxyd und Eisen(II)-sulfat eine Verbindung ergab, die durch den Misch-Schmelzpunkt mit Adipinsäure identifiziert werden konnte. Wir nehmen daher an, daß bei der spontanen Zersetzung des *N*-Nitroso-caprolactams unter Stickstoff-Entwicklung in geringen Mengen eine  $\Delta^{6,7}$ -ungesättigte  $C_{12}$ -Dicarbonsäure (II) entsteht, da unter den gewählten Oxydationsbedingungen  $\epsilon$ -Caprolacton nicht oxydiert wird und die Analysenwerte des Lactons und der ungesättigten Dicarbonsäure identisch sind. Erfolgt die Zersetzung bei höheren Temperaturen, so bildet sich die ungesättigte Dicarbonsäure in höherem Maße, wie nach einer Explosion beim Versuch der Vakuum-Destillation der *N*-Nitroso-Verbindung festgestellt werden konnte, wobei aus dem an den Trümmern der Apparatur haftenden Öl auf dem oben beschriebenen Wege in reichlichen Mengen gleichfalls Adipinsäure isoliert werden konnte.

In Analogie zur thermischen Spaltung des Diazoessigesters kann diese Reaktion folgendermaßen formuliert werden:



Mit Phenylhydrazin reagiert *N*-Nitroso-caprolactam so heftig unter Stickstoff- und Ammoniak-Entwicklung, daß die Reaktion zweckmäßig in verdünnter ätherischer Lösung in der Kälte ausgeführt wird. Die Reaktion verläuft bis zum vollständigen Verbrauch der Nitroso-Verbindung, wobei deren

<sup>1)</sup> Nach Abschluß unserer Untersuchungen über diese Verbindung teilten R. Huysgen u. J. Reinertshofer (Liebigs Ann. Chem. **575**, 174 [1952]) die von ihnen erhaltenen Ergebnisse über Untersuchungen an der gleichen Verbindung mit. Soweit die von diesen Autoren gemachten Feststellungen unseren Erfahrungen entsprechen, verzichten wir auf nochmalige eingehende Beschreibung.

<sup>2)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2412 [1905].

größter Teil unter Stickstoff-Entwicklung zersetzt wird. Eine geringe Menge Caprolactam kann zurückgewonnen werden; der Nachweis gelingt durch eine Farbreaktion mit Resorcin-Schwefelsäure, die im Versuchsteil beschrieben wird. Die Nitroso-Gruppe des *N*-Nitroso- $\epsilon$ -caprolactams wird bei dieser Reaktion zum Teil auf das Phenylhydrazin unter Bildung von Nitrosophenylhydrazin übertragen, das in Phenylazid übergeführt wurde.

Durch Alkali wird das *N*-Nitroso-caprolactam (I) unter Stickstoff-Entwicklung zum Alkalisalz der  $\epsilon$ -Oxy-capronsäure umgesetzt; das Auftreten einer ungesättigten Verbindung konnte bei dieser Reaktion nicht sicher nachgewiesen werden. Bei der Umsetzung von I mit Natriumäthylat bei  $-15$  bis  $-20^{\circ}$  isolierten wir nur  $\omega$ -Oxy-capronsäureäthylester.

Die Dinitroso-Verbindung des Diketopiperazins wird erhalten, wenn man die Lösung von Diketopiperazin in konz. Salzsäure zu einer Lösung von überschüssigem Natriumnitrit bei  $-5^{\circ}$  zutropfen läßt. Durch diese Arbeitsweise wird ein Überschuß an Säure vermieden und die Gefahr der sehr leicht erfolgenden Abspaltung der Nitroso-Gruppe als Salpetrige Säure durch einen Überschuß an Nitrosen Gasen zurückgedrängt. Die Nitroso-Verbindung stellt ein gelbes, körniges Produkt dar, welches bei  $183^{\circ}$  unter Zersetzung schmilzt und sich in wäßriger Alkalilauge unter Stickstoff-Entwicklung und Bildung von Glykolsäure löst. Schon mit verdünnten Mineralsäuren werden die Nitroso-Gruppen aus der Verbindung als Salpetrige Säure abgespalten, wobei die normalerweise gegen Säuren recht beständige Grundverbindung unter Bildung von Glycin und Glycylglycin aufgespalten wird. Die beiden Zerfallsprodukte wurden papierchromatographisch nachgewiesen.

Bei der Umsetzung der Dinitroso-Verbindung des Diketopiperazins mit Phenylhydrazin entsteht in Analogie zur Reaktion von Nitroso-caprolactam mit Phenylhydrazin zum Teil die Nitroso-Verbindung des letzteren unter Rückbildung des Diketopiperazins. In geringer Menge konnte außerdem Glykolsäure-phenylhydrazid isoliert werden. Die Reaktion muß im Gegensatz zu den beim *N*-Nitroso-caprolactam vorliegenden Verhältnissen durch kurzes Erwärmen ausgelöst werden.

Bei der Untersuchung der Reaktionen des von G. F. D'Alelio und E. E. Reid<sup>3)</sup> bereits dargestellten *N*-Nitroso-methylacetamids zeigte sich, daß sich diese Verbindung mit alkoholischer Kalilauge unter Bildung von Diazomethan zersetzt, wobei dieses in einer Ausbeute von 73 % erhalten werden kann.

Es erscheint uns bemerkenswert, daß Nitrosomethylacetamid nicht längst als besonders geeignetes Ausgangsmaterial für das Arbeiten mit Diazomethan erkannt worden ist. Vielleicht liegt dies daran, daß H. v. Pechmann bei seinem Versuch, Nitrosomethylacetamid darzustellen, lediglich das „salpetersaure Methylacetamid“ erhalten hat<sup>4)</sup>.

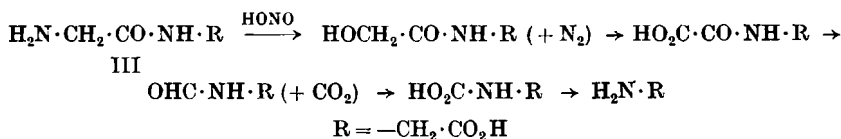
Die Reaktion von Nitrosomethylacetamid mit Phenylhydrazin verläuft äußerst stürmisch unter Abspaltung von Stickstoff, Ammoniak und Methylamin, von denen das letztere als Hydrochlorid identifiziert wurde. Führt man

<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. **59**, 109 [1937].

<sup>4)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 1888 [1894]; **28**, 855 [1895].

die Reaktion in alkoholischer Lösung in der Kälte durch, so läßt sich jedoch Acetylphenylhydrazin als Reaktionsprodukt fassen. Außerdem erhält man ein rotes Öl, das die Liebermannsche Reaktion auf Nitroso-Verbindungen zeigt und in dem das Vorliegen von Nitrosophenylhydrazin durch Überführung in das Phenylazid und dessen Isolierung nachgewiesen werden konnte.

Die Einwirkung Nitroser Gase auf Glycylglycin (III) führt in Abhängigkeit von der Konzentration der Reaktionsteilnehmer und von der Säurekonzentration zu einem unterschiedlichen Verlauf der Umsetzung. Diese bleibt nicht bei der Desaminierung stehen, sondern führt bei einem mäßigen Überschuß der hier gleichzeitig oxydierend wirkenden Nitrosen Gase unter Stickstoff- und Kohlendioxyd-Entwicklung zu Glykokoll, welches papierchromatographisch nachgewiesen wurde. Der Reaktionsverlauf läßt sich durch die folgenden Gleichungen ausdrücken:



Bei Anwendung eines großen Überschusses von Nitrit konnte kein Glykokoll im Reaktionsprodukt mehr nachgewiesen werden. Dagegen wurden Glyoxal und in geringen Mengen Glykolsäure, die ihre Entstehung wahrscheinlich einer Nitrosierung der Peptidbindung verdankte, gefunden, denn bei der Einwirkung von überschüssiger Salpetriger Säure auf Glykokoll konnte Glyoxal nicht nachgewiesen werden.

Beim Einleiten von Nitrosen Gasen in eine Lösung von Glycylglycin in verdünnter Salzsäure bei 0° wurde eine ätherlösliche Verbindung gebildet, welche die Liebermannsche Reaktion auf Nitroso-Verbindungen lieferte. Die Substanz ließ sich leicht aus Alkohol umkristallisieren, hielt aber hartnäckig eine bei häufigem Umkristallisieren konstant bleibende Menge Halogen fest, das weder mit wäßriger Alkalilauge oder Natriumalkoholat-Lösung, noch mit feuchtem Silberoxyd ohne Zersetzung der Verbindung entfernt werden konnte. Ob wir mit dieser Substanz die Verbindung IV in Händen haben, vermögen wir nicht sicher zu entscheiden. Das Vorliegen einer Nitroso-Verbindung wird jedoch durch die Abspaltung von Stickstoff bei Alkalieinwirkung sowie die Entwicklung von Stickoxyden in saurer Lösung bewiesen. Als Reaktionsprodukte wurden Glykolsäure und (besonders bei der sauren Spaltung) Glykokoll nachgewiesen. Auf die durch diese Reaktion aufgezeigte Möglichkeit, daß bei niedriger Säure-Konzentration eine Nitrosierung der Peptidbindung erfolgen kann, muß geachtet werden, wenn man an Polypeptiden Desaminierungs-Reaktionen mit dem Ziel durchführt, damit freie Amino-Gruppen zu erfassen, oder die am Anfang der Kette stehenden Aminosäuren zu desaminieren.

Über Reaktionsprodukte der Umsetzung von Nitrosen Gasen mit Prolin und Oxyprolin wurde inzwischen an anderer Stelle berichtet<sup>5)</sup>.

Durch die Umsetzung der Carbonamid-Gruppierung mit Diazomethan war eine Klärung der gerade in letzter Zeit wieder mehrfach erörterten Frage nach der Enolisierung der Peptidbindung zu erwarten<sup>6)</sup>.

<sup>5)</sup> K. Heyns u. W. Königsdorf, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **290**, 171 [1952].

<sup>6)</sup> O. Kratky u. E. Schauenstein, Z. Naturforsch. **5b**, 281 [1950].

Von den untersuchten Stoffen sind nur *N*-Methyl-acetamid und  $\epsilon$ -Caprolactam in organischen Lösungsmitteln löslich, so daß Glycylglycin und Diketopiperazin im zweiphasigen System mit Diazomethan umgesetzt werden mußten, wobei mit einem zehnfachen Überschuß an Diazomethan gearbeitet wurde. Mit Ausnahme der Bildung des Methylesters aus dem Glycylglycin, der sich in das zugehörige Betain umlagert, konnte bei keiner der Verbindungen eine Umsetzung erzielt werden. Über ähnliche Erfahrungen berichteten R. Kuhn und W. Ruelius<sup>7)</sup>.

Das Natriumsalz des Glycylglycins, welches angewandt wurde, um die Esterbildung zu unterdrücken, reagierte ebenso wenig mit Diazomethan wie das Silbersalz. Auch mit Diketopiperazinsilber war keine Reaktion festzustellen. Der Versuch, in Gegenwart von Natrium- bzw. Aluminiumäthylat die Reaktionsfähigkeit der Peptidbindung mit Diazomethan zu steigern, verlief ergebnislos. Von weiteren Variationen der Reaktionsbedingungen, die ohne Erfolg angewandt wurden, seien erwähnt: Längeres Kochen des Diketopiperazins mit aromatischen Aminen, Verwendung von Benzol als Lösungsmittel, Zusatz von Siedesteinchen bzw. Methanol bzw. von Spuren von Wasser, eine unmittelbare Darstellung des Diazomethans in der Reaktionslösung, Durchführung der Reaktion im Sonnenlicht oder unter der UV-Lampe.

Wir sind nach diesen Erfahrungen der Überzeugung, daß die Peptidbindung unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht zu einer Enolisierung befähigt ist. Um so mehr muß es überraschen, daß R. E. Benson und T. C. Cairns<sup>8)</sup> zeigen konnten, daß bei Einwirkung von Dimethylsulfat eine zunächst über den Sauerstoff der  $-\text{CO}\cdot\text{NH}$ -Gruppe gebundene Methylgruppe leicht an den Stickstoff weiterwandern kann. Für die Stabilität der Ketoform der Peptidgruppe in unseren Beispielen spricht die Tatsache, daß selbst Aluminiumäthylat, welches nach H. Meerwein und G. Hinz die Verätherung alkoholischer OH-Gruppen mit Diazomethan ermöglicht<sup>9)</sup>, keine Enolisierung hervorzurufen vermochte, die ausreichend gewesen wäre, um eine Reaktion mit Diazomethan herbeizuführen. Dennoch ist das Proton der Peptidgruppe durch Alkali unter Bildung beständiger Verbindungen ersetzbar<sup>10)</sup>. Wir haben vergeblich versucht, diese Alkaliverbindungen, die mit Natrium in flüssigem Ammoniak gewonnen wurden, mit Diazomethan umzusetzen. Glycylglycin, das keine Alkaliverbindung bildet, wurde bei diesen Versuchen nicht verwendet.

### Beschreibung der Versuche

Nitrosocaprolactam (I): 11,3 g  $\epsilon$ -Caprolactam ( $1/10$  Mol) werden zusammen mit 23 g techn. Natriumnitrit ( $3/10$  Mol) in 50 ccm Wasser gelöst und mit Eis + Natriumchlorid stark gekühlt. Unter kräftigem Rühren läßt man 25 ccm konz. Salzsäure derart zutropfen, daß die Reaktionstemperatur  $-10^\circ$  nicht übersteigt. Nachdem die Entwicklung von Stickoxyden beendet ist, läßt man noch 2 Stdn. im Eisschrank stehen, filtriert von Verunreinigungen ab und äthert aus. Die Äther-Lösung wird mit möglichst wenig eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schließlich mit etwas Eiswasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Dann trocknet man die äther. Lösung mit Calciumchlorid (1 Stde.) im Eisschrank, dampft das Lösungsmittel i. Vak., ohne zu erwärmen,

<sup>7)</sup> Chem. Ber. **85**, 38 [1952].      <sup>8)</sup> J. Amer. chem. Soc. **70**, 2115 [1948].

<sup>9)</sup> Liebigs Ann. Chem. **484**, 1 [1930].

<sup>10)</sup> C. O. Miller u. R. G. Roberts, J. Amer. chem. Soc. **53**, 3888 [1931].

ab, kühlt den Rückstand auf  $-70^{\circ}$  (Kohlendioxyd + Aceton) und nimmt ihn mit gekühltem Äther auf. Durch Fällung mit Petroläther in der Kälte erhält man reines Nitrosocaprolactam vom Schmp.  $11^{\circ}$ ; Ausb. 5.5 g (35% d.Th.).

$C_6H_{10}O_2N_2$  (142.1) Ber. N 19.71 Gef. N 19.21

Das nach der Zersetzung des Nitrosocaprolactams, die beim Aufbewahren bei  $0^{\circ}$  innerhalb von 5 Tagen erfolgte, zurückbleibende fast farblose Öl wird mit Äther aufgenommen, zur Entfernung saurer Anteile mit Kaliumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt und nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. destilliert. Bei  $90-92^{\circ}/12$  Torr geht das gebildete  $\epsilon$ -Caprolacton über.

$C_6H_{10}O_2$  (114.1) Ber. C 63.16 H 8.84 Gef. C 63.20 H 8.77

Der schwach alkalische Auszug wird in der Kälte mit eiskaltem  $n_{10}$   $KMnO_4$  versetzt, der Niederschlag entfernt, die Lösung eben angesäuert und stark eingengt. Das entstandene Glykol wird mit Äther ausgeschüttelt und nach Vertreiben des Lösungsmittels unter Kühlung mit einem geringen Überschuß von Bleitetraacetat in Eisessig versetzt. Nach mehrstündigem Stehenlassen wird vom ausgeschiedenen Bleiacetat abfiltriert, überschüssiges  $Pb^{4+}$  mit Schwefliger Säure reduziert und als Sulfat entfernt. Dann wird die Hauptmenge der Essigsäure i. Vak. entfernt und der Rückstand mit einigen cem einer 8-proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung aufgenommen. Auf Zugabe einiger Tropfen einer konz. Eisen(II)-sulfat-Lösung setzt die Oxydation unter Aufschäumen und Erwärmen ein. Der durch Eindampfen i. Vak. erhaltene Rückstand wird mit absol. Alkohol ausgekocht, die alkohol. Lösung zur Trockne eingedampft und die zurückbleibende, farblose Adipinsäure aus Essigester umkristallisiert; Schmp.  $149^{\circ}$ , Misch-Probe  $148^{\circ}$ .

Umsetzung von Nitrosocaprolactam mit Phenylhydrazin: Die Lösung von 7 g Nitrosocaprolactam in 100 cem Äther wird in einer Kältemischung (Eis + Natriumchlorid) tropfenweise mit einer Lösung von 6 g Phenylhydrazin in 60 cem Äther versetzt. Sobald keine Gas-Entwicklung mehr auftritt, ist die Reaktion beendet. Die rote Lösung wird mit 200 cem Äther aufgefüllt und unter Kühlung so lange Chlorwasserstoff eingeleitet, bis keine Fällung mehr auftritt und die Lösung fast entfärbt ist. Die abfiltrierte Äther-Lösung wird i. Vak. von der Hauptmenge äther. Salzsäure befreit, mit frischem Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers gehen bei der Vak.-Destillation ( $145^{\circ}/17$  Torr) 1.2 g Caprolactam über. Der zuvor abgeschiedene Niederschlag besteht aus Phenylhydrazin-hydrochlorid und daran adsorbierten Nitrosierungsprodukten des Phenylhydrazins, die durch Auskochen mit Chloroform entfernt werden, wobei 3.2 g Phenylhydrazin-hydrochlorid ungelöst bleiben. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wird das rote Öl mit Wasser versetzt und im Dampfstrom destilliert. Dabei geht Phenylazid als blaßgelbes Öl über, das mit Äther aufgenommen nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels bei  $56^{\circ}/15$  Torr destilliert werden kann; der Siedepunkt bleibt bei Zusatz von Phenylazid konstant.

Umsetzung von Nitrosocaprolactam (I) mit Natronlauge: 5 g I gibt man tropfenweise zu 40 cem 2*N* KOH, die in einer Kältemischung stark gekühlt werden. Unter Abspaltung von Stickstoff entsteht eine annähernd farblose Lösung. Nach dem Abklingen der Stickstoff-Entwicklung wird die Reaktion durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbad zum Abschluß gebracht, mit Salzsäure neutralisiert und die Lösung i. Vak. stark eingengt. Nach Filtration wird eben kongosauer gemacht, ausgeäthert und das Lösungsmittel verdampft. Es bleiben 3 g eines öligen Produktes zurück, das aus  $\epsilon$ -Oxy-capronsäure neben dem Lacton besteht. Dem Öl wird etwas Wasser zugesetzt, mit Alkohol homogenisiert und mit *n* NaOH gegen Phenolphthalein neutralisiert. Die Natrium-Bestimmung im Natriumsalz der  $\epsilon$ -Oxy-capronsäure ergab folgende Werte:

$C_6H_{11}O_2Na$  (154.1) Ber. Na 14.93 Gef. Na 15.19

Umsetzung von Nitrosocaprolactam (I) mit Natriumäthylat: 5 g I, die in äther. Lösung mit Calciumchlorid 24 Stdn. getrocknet wurden, werden in 100 cem absol. Alkohol gelöst und bei  $-15$  bis  $-20^{\circ}$  mit einer ebenfalls gekühlten Lösung von 3 g Natrium

in 100 ccm absol. Äthanol versetzt. Die Reaktion ist von lebhafter Stickstoff-Entwicklung begleitet. Nach 6stdg. Stehen bei Zimmertemp. hat sich die Natrium-Verbindung des  $\epsilon$ -Oxy-capronsäureesters abgeschieden. Man saugt schnell ab, gibt den Filterrückstand in 100 ccm Wasser und säuert eben an. Scheidet sich der in Wasser schwerlösliche Ester nicht freiwillig als Öl ab, so wird ausgeäthert und die Äther-Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Der aus dem Ätherrückstand erhaltene Oxycapronsäureester wird durch Vak.-Destillation gereinigt. Sdp., 105–107°; Ausb. 2 g (36% d.Th.).  $C_8H_{16}O_3$  (160.1) Ber. C 59.98 H 10.07 Gef. C 60.42 H 10.29

Dinitroso-2.5-diketo-piperazin: 5 g 2.5-Diketo-piperazin werden in der Kälte mit 25 ccm konz. Salzsäure gelöst und unter kräftigem Rühren sehr langsam in die Lösung von 20 g Natriumnitrit in 50 ccm Wasser eingetropft. Das Reaktionsgefäß steht in einer Kältemischung; die Reaktionstemperatur soll –5° nicht übersteigen. Nach Beendigung der Reaktion läßt man noch 2 Stdn. auf Eis stehen und dampft die Lösung dann i. Vak. bei möglichst niedriger Temperatur zur Trockne ein. Der Rückstand wird 24 Stdn. i. Vak.-Exsiccator über Natriumhydroxyd aufbewahrt. Das so vorbereitete Produkt wird dreimal mit je 30 ccm absol. Alkohol unter Zusatz von etwas Tierkohle ausgekocht und durch einen Heißwassertrichter filtriert. Aus den vereinigten alkohol. Extrakten scheidet sich nach einigen Stehen gelbes, körniges Dinitroso-2.5-diketo-piperazin ab, das aus absol. Alkohol umkristallisiert bei 183° (Zers.) schmilzt. Es ist nur beschränkt haltbar; aus bisher nicht übersehbaren Gründen mißlingen die Ansätze häufig. Ausb. schwankend, durchschnittlich 28% d.Theorie.

$C_4H_4O_4N_4$  (172.0) Ber. C 27.90 H 2.32 N 32.50 Gef. C 27.69 H 2.09 N 31.91 Cl 0.53

Das Produkt hält hartnäckig Halogen fest. Die wahre Ausbeute, die durch Messung des im Trockenrückstand mit Natriumhydroxyd entwickelten Stickstoffs ermittelt werden konnte, liegt bei 40%.

Umsetzung von Dinitroso-2.5-diketo-piperazin mit Natronlauge: 2 g Dinitrosodiketopiperazin werden in 25 ccm 2*N* NaOH gelöst und bis zur Beendigung der Stickstoff-Entwicklung im Wasserbad erwärmt. Dann wird mit verd. Salzsäure neutralisiert und auf dem Wasserbad stark eingengt. Die Ausbeute ist wesentlich davon abhängig, daß man hier vorsichtig und nicht gar zu stark konzentriert. Man säuert bis zum Umschlagen von Kongopapier an, äthert aus und trocknet die Lösung mit Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der zurückbleibende Sirup zur Entfernung der Hauptmenge des aufgenommenen Chlorwasserstoffs einige Zeit bei 50° im Trockenschrank i. Vak. gehalten. Beim Animpfen mit Glykolsäure setzt die Kristallisation ein. Feine Blättchen vom Schmp. 78°; Ausb. 0.4 g (23% d.Th.). Mit Eisen-(III)-chlorid entsteht die für Glykolsäure charakteristische Gelbfärbung.

Umsetzung von Dinitroso-diketopiperazin mit Salzsäure: Dinitroso-diketopiperazin wird in verd. Salzsäure gelöst, überschüss. Säure durch mehrfaches Abdampfen mit Wasser i. Vak. entfernt und der trockene Rückstand in Wasser 2-proz. gelöst; von der Lösung werden 5 µl auf Filtrierpapier (Schleicher & Schüll 602h:P) aufgetropft. Daneben wird die gleiche Menge einer je 1-proz. Lösung von Glycin und Glycylglycin aufgetropft. Nach 24stdg. Entwicklung mit Pyridin-Amylalkohol-Wasser (35:35:30 ccm) und dem Anfärben mit Ninhydrin entsprechen sich die von den Testsubstanzen und Reaktionsprodukten erhaltenen Flecken völlig.

Umsetzung von Dinitroso-diketopiperazin mit Phenylhydrazin: Für die Umsetzung der Dinitroso-Verbindung mit Phenylhydrazin gilt die beim Nitroso-caprolactam gegebene Vorschrift (S. 81); als Lösungsmittel wird Alkohol verwandt. Die Reaktion setzt nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad ein. Phenylhydrazin und seine Nitrosierungsprodukte werden wie beschrieben ausgefällt. Das Filtrat der Fällung wird zur Trockne eingedampft und mit Essigester ausgekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleiben feine, weiße Nadelchen zurück, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 116° schmelzen. Misch-Schmp. mit Glykolsäure-phenylhydrazid 116°.

Diazomethan aus *N*-Nitroso-*N*-methyl-acetamid: In einem mit Tropftrichter (langes Ansatzrohr) und Gaseinleitungsrohr versehenen Rundkolben (1 l), an den sich ein

absteigender Kühler anschließt, befinden sich 350 ccm absol. Äther und 25 ccm methanol. 25-proz. Kalilauge. Als Vorlage dient ein 500-ccm-Erlenmeyer-Kolben, der mit Eis gekühlt und mit 100 ccm Äther gefüllt ist, in den das Kühlrohr eintaucht. Durch das Gaseinleitungsrohr läßt man einen mäßigen Stickstoff-Strom streichen und erwärmt den Reaktionskolben auf dem Wasserbad so stark, daß der Äther eben siedet. Nun läßt man — gegebenenfalls nach vorübergehender Unterbrechung des Stickstoff-Stromes — 15 g der Nitroso-Verbindung derart zufließen, daß der Äther nicht wesentlich stärker siedet; das Wasserbad kann dabei entbehrt werden. Ist die Nitroso-Verbindung zugesetzt, so wird noch so lange destilliert, bis der Äther farblos abtropft, was etwa der Fall ist, wenn  $\frac{2}{3}$  abdestilliert sind. Die Ausbeute-Bestimmung an Diazomethan nach F. Arndt<sup>11)</sup> ergab 4.48 g (73% d.Th.).

Umsetzung von *N*-Nitroso-*N*-methyl-acetamid mit Phenylhydrazin: 2 g der Nitroso-Verbindung und 2 g Phenylhydrazin werden in je 50 ccm Alkohol gelöst. Unter Außenkühlung läßt man die Phenylhydrazin-Lösung langsam zur Nitroso-Verbindung tropfen; die Reaktion setzt sofort ein. Ist die erste heftige Reaktion abgeklungen, wird noch kurze Zeit im Wasserbad erwärmt; dann werden Lösungsmittel und Hauptmenge der Nebenprodukte sowie überschüss. Phenylhydrazin im Vak. entfernt. Der Rückstand wird mit wenig Alkohol aufgenommen und das entstandene Acetylphenylhydrazin mit Äther ausgefällt; Schmp. 128°.

$C_8H_{10}ON_2$  (150.1) Ber. C 64.00 H 6.66 N 18.66 Gef. C 63.79 H 6.70 N 18.88

Arbeitet man das bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf die Nitroso-Verbindung entstehende rote Reaktionsgemisch wie beim Nitrosocaprolactam beschrieben durch Einleiten von Chlorwasserstoff usw. auf, so läßt sich auch hier die Nitrosierung des Phenylhydrazins durch Isolierung des Phenylazids nachweisen.

Einwirkung von Nitrosen Gasen auf Glycylglycin (III): 10 g Glycylglycin werden in 100 ccm *n*HCl gelöst und auf 0° abgekühlt. Durch diese Lösung leitet man 1 Stde. Nitrose Gase (3 Blasen/Sek.), die zuvor in einer Kühlschlange auf 0° abgekühlt wurden. Das Reaktionsgefäß wird gleichfalls mit Eis gekühlt. Sofort(!) nach Beendigung der Reaktion wird i. Vak. bei möglichst niedriger Temperatur bis zur Sirup-Konsistenz eingedampft. Der Sirup wird mehrfach mit Äther ausgezogen, die Ätherauszüge werden abgedampft und der Ätherrückstand wird scharf getrocknet. Dann wird mit absol. Äther ausgekocht, vom Ungelösten abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Es hinterbleibt ein blaßgelbes Produkt, das aus wenig Alkohol umkristallisiert bei 149° schmilzt und die Liebermannsche Reaktion gibt; Ausb. wechselnd bis 5% d.Theorie.

$C_4H_8O_5N_2$  (162.1) Ber. C 29.62 H 3.68 N 17.28

Gef. C 27.98 H 3.26 N 14.05 Cl 5.29

Wird der Sirup in der Kälte mit Alkohol extrahiert, abgedampft und der Rückstand mit Diphosphorpentoxyd destilliert, so geht Glyoxal über, das sich in der Vorlage zu einer grünen Flüssigkeit kondensiert, die bei Kühlung fest wird und gelbe Farbe annimmt; Schmp. 15°. Es läßt sich durch seine violette Flammenfärbung nachweisen.

Farbreaktion auf Caprolactam: 0.1 g Caprolactam werden mit der gleichen Menge Resorcin und einigen Tropfen konz. Schwefelsäure im Ölbad auf 170° erhitzt (3 Min.). Beim Verdünnen der erkalteten Mischung mit Wasser entsteht eine prächtige kirschrote Färbung, die auf Zusatz von Alkali in Violett mit schwach grüner Fluoreszenz umschlägt.

<sup>11)</sup> Org. Syntheses 15, 3 [1935].