

Herstellung der Vergleichspräparate: Propiophenon und Phenylacetone wurden durch Destillation und Wasserdampfdestillation sorgfältig gereinigt. Die daraus hergestellten Semicarbazone wurden aus Alkohol bis zur Schmelzpunktskonstanz umkristallisiert. Schmp. des Propiophenon-semicarbazons 175–176°, des Phenylacetone-semicarbazons 185–186°. Der Misch-Schmp. etwa gleicher Teile beider Substanzen liegt bei 151–152°.

Das verwendete Phenylacetone wurde nach einer Vorschrift von R. Stoermer und H. Stroh⁵⁾ hergestellt.

Modellversuch zur Trennung von einem Gemisch Propiophenon und Phenylacetone über die Semicarbazone: Je 1 g reines Propiophenon und Phenylacetone wurden in wenig Alkohol gelöst. Dazu wurde $\frac{1}{3}$ einer Lösung aus 1.72 g Semicarbazid-hydrochlorid und 2.2 g Natriumacetat in verd. Alkohol gegeben. Nach kurzem Umschütteln wurden die ausgeschiedenen Kristalle (0.9 g) abgesaugt. Aus Alkohol zweimal umkristallisiert, schmolzen sie bei 186°, mit Phenylacetone-semicarbazone ohne Schmelzpunktsdepression, mit Propiophenon-semicarbazone bei 152°. Zur Mutterlauge wurde dann das zweite Drittel Reagenzlösung hinzugefügt, 1 Stde. gelinde auf dem Wasserbad erhitzt und im Wasserbad erkalten lassen. Anschließend saugte man ab und erhielt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol 0.6 g krist. Produkt mit dem Schmp. 175° Es schmolz ohne Depression im Gemisch mit Propiophenon-semicarbazone, mit Phenylacetone-semicarbazone bei 151°. Nach Zugabe des letzten Drittels der Reagenzlösung und nach kurzem Erwärmen ließ man im Wasserbad erkalten. Nach 24 Stdn. schieden sich Kristalle ab (0.8 g), die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 174° schmolzen und sich als identisch mit denen der zweiten Kristallfraktion erwiesen.

17. Wilhelm Treibs und Siegfried Hauptmann: Synthesen mit Dicarbonsäuren, XIX. Mitteil.¹⁾: Darstellung von ω -Aminocarbonsäuren durch halbseitigen Hofmannschen Abbau von Dicarbonsäuren²⁾

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig]
(Eingegangen am 12. Oktober 1955)

ω -Aminocarbonsäuren wurden in guter Ausbeute aus den Monoamiden aliphatischer Dicarbonsäuren durch Hofmannschen Abbau erhalten. Der Abbau von Bernstein- und Glutarsäure wurde in wässriger, der von Pimelin-, Kork-, Azelain-, Sebacin- und Tetradecandisäure in absolut methanolischer Lösung über die Urethane nach E. Jeffreys³⁾ vorgenommen.

ω -Aminosäuren bzw. ihre Lactame, die Ausgangsstoffe der Perlonfasern, werden aus Oximen von Ringketonen durch Beckmannsche Umlagerung, aus ω -Halogenfettsäuren durch Einwirkung von Ammoniak oder Phthalimidkalium nach S. Gabriel, aus Dicarbonsäure-diamiden durch halbseitige katalytische Wasserabspaltung und Hydrierung der entstehenden ω -Cyan-carbonsäureamide sowie aus Dinitrilen durch partielle Reduktion und Verseifung der ω -Aminocarbonsäure-nitrile erhalten.

Die vorliegende Mitteilung zeigt, daß der halbseitige Hofmannsche Abbau von Dicarbonsäuren für die präparative Darstellung von ω -Amino-carbonsäuren geeignet ist, wobei für die Bernstein- und Glutarsäure einerseits, für längerkettige Dicarbonsäuren andererseits verschiedene Darstellungsverfahren ausgearbeitet wurden.

⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2116 [1935].

¹⁾ XVIII. Mitteil.: H. Walther, W. Treibs u. K. Michaelis, Chem. Ber. **89**, 60 [1955]. ²⁾ Diplomarb. S. Hauptmann, Leipzig 1955.

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 898 [1897].

K. Freudenberg⁴⁾ baute bereits β -Malamidsäure mittels Hypobromits zu Isoserin, P. Karrer⁵⁾ 1-Acetyl-asparagin zu 1,2-Imidazolon-carbonsäure-(5) und β -Amino-alanin und A. C. Sircar⁶⁾ Glutarsäurehalbamid mit 20-proz. Ausbeute zu Pyrrolidon ab.

Sehr einfach gestaltet sich die präparative Durchführung der Reaktion bei Bernsteinsäure und Glutarsäure. Die Anhydride wurden nach W. A. Noyes⁷⁾ mittels konz. Ammoniaks zu den Ammoniumsalzen der Halbamide aufgespalten. Letztere wurden mit Natronlauge in die Natriumsalze übergeführt und nach restloser Entfernung des Ammoniaks in wäßriger Lösung durch Hypobromit zu den Amino-carbonsäuren abgebaut. Aus Bernsteinsäure konnten so 66 % d. Th. an β -Amino-propionsäure-äthylester-hydrochlorid, aus Glutarsäure 62 % d. Th. an Dipyrrolidon-monohydrobromid, $2\text{C}_4\text{H}_7\text{ON}\cdot\text{HBr}$, gewonnen werden.

Für längerkettige Dicarbonsäuren bewährte sich folgender Reaktionsweg: Eine Carboxygruppe wurde durch Überführung in den Halbester blockiert, dessen Darstellung bei Säuren bis zu 10 C-Atomen nach E. Fourneau und S. Sabatay⁸⁾ durch Erhitzen äquimolekularer Mengen von Säure und Normal-ester oder nach K. Ziegler und W. Hechelhammer⁹⁾ durch partielle Veresterung der Säuren, bei Säuren mit über 10 C-Atomen aber besser nach J. Walker¹⁰⁾ bzw. A. Grün und T. Wirth¹¹⁾ durch partielle Verseifung der Diester vorgenommen wurde. Die Halbester wurden in die Halbesterchloride übergeführt, die auch direkt aus den Dicarbonsäure-dichloriden durch Zufügung der molaren Menge Alkohol erhalten werden können¹²⁾.

Bisher ist der halbseitige Hofmannsche Abbau von längerkettigen Dicarbonsäuren nur am freien Sebacinsäure-monoamid durch B. Flaschenträger¹³⁾ mit 60-proz. Ausbeute durchgeführt worden. Die Anwesenheit der Estergruppe machte die Durchführung des Abbaues in absolut-methanolischer Lösung notwendig, wobei zunächst die noch nicht bekannten ω -[Carbomethoxy-amino]-ester erhalten wurden. Durch Reihenversuche mußten hierfür die günstigsten Reaktionsbedingungen ermittelt werden, da nach den gebräuchlichen Vorschriften nur 20 % Carbomethoxyaminoester erhalten wurden. Es zeigte sich, daß gute Ergebnisse (85 % Ausbeute) nur bei genauer Innehaltung folgender Arbeitsweise erzielt werden können: In Methanol müssen 2.2 statt theoretisch 2 g Atome Natrium gelöst werden. Nach Hinzufügen der Methanollösung des Halbesteramids wird das Brom hinzutropft. Nichtbeachtung dieser rein empirisch erarbeiteten Regel führt zu sehr starkem Absinken der Ausbeute.

Die ω -[Carbomethoxy-amino]-fettsäureester sind bis C_6 ölige Flüssigkeiten, darüber bei Zimmertemperatur fest. Während die hydrolytische Spaltung der Urethane mit konz. HCl bisher meist durch Erhitzen im Einschluß-

⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 2027 [1914]. ⁵⁾ Helv. chim. Acta **6**, 415 [1923].

⁶⁾ J. Indian chem. Soc. **5**, 549 [1928]. ⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 917 [1894].

⁸⁾ Bull. Soc. chim. France [4] **43**, 859 [1928]; [4] **45**, 834 [1929].

⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. **528**, 129 [1937]. ¹⁰⁾ J. chem. Soc. [London] **61**, 713 [1892].

¹¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 2215 [1922].

¹²⁾ Ch. R. Fordyce u. J. R. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **55**, 3368 [1933].

¹³⁾ B. Flaschenträger u. Mitarbb., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **192**, 249, 253 [1930].

rohr vorgenommen wurde, konnte sie auch durch genügend langes Kochen erzielt werden, wodurch die ω -Aminosäure-hydrochloride quantitativ erhalten wurden. Man kann die freien ω -Aminosäuren direkt in 75-proz. Ausbeute aus den ω -[Carbomethoxy-amino]-fettsäureestern durch Kochen mit wäßriger Bariumhydroxydösung, Ausfällen des Bariumhydroxyds, Überschusses mittels Kohlendioxyds, Absaugen, Zerlegen der gelösten Bariumsalze mit verd. Schwefelsäure und Entfernung derselben durch Schütteln mit Bariumcarbonat erhalten.

Die beschriebene Reaktionsfolge wurde auf Adipin-, Pimelin-, Kork-, Azein-, Sebacin- und Tetradecandisäure mit gutem Erfolg angewandt.

Wir versuchten, die ω -[Carbomethoxy-amino]-fettsäureester über ihre Nitrosoverbindungen in ω -Halogenfettsäuren überzuführen. Während die Nitrosierung mit Salpetriger Säure ohne weiteres gelang, wurden aus den Nitrosoverbindungen, gelben Ölen, durch warme konz. Salzsäure unter Abspaltung nitroser Gase die ω -[Carbomethoxy-amino]-fettsäuren zurückgebildet.

Beschreibung der Versuche

β -Amino-propionsäure-äthylester-hydrochlorid: In 81 ccm auf 0° abgekühltes konz. Ammoniak werden innerhalb von 15 Min. 40 g Bernsteinsäure-anhydrid (0.4 Mole) portionsweise eingetragen. Nach kurzem Erwärmen auf 50° und Abkühlen wird eine Lösung von 16 g NaOH in 50 ccm Wasser hinzugefügt und 30–40 Min. i. Vak. auf 40° erwärmt, um das NH₃, zu entfernen. In die auf 0° abgekühlte Lösung von 96 g NaOH (2.4 Mol) in 800 ccm Wasser werden 25 ccm Brom (0.48 Mol) unter Röhren und anschließend, ebenfalls unter Röhren, die abgekühlte Lösung des Na-Salzes des Bernsteinsäure-halbamids eingetropft. Nach 2stdg. Erwärmen auf 60–70° wird mit konz. HCl angesäuert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der pulverisierte, bei 100° i. Vak. getrocknete Salzrückstand wird mit 250 ccm absol. Alkohol 1.5 Stdn. unter Durchleiten trockenen Chlorwasserstoffs zum Sieden erhitzt, das Salz heiß abgesaugt und 2mal mit je 50 ccm heißem Alkohol ausgewaschen. Nach Einengen der Lösg. und Abkühlen kristallisiert das β -Amino-propionsäure-äthylester-hydrochlorid aus. Es kann durch 2 mal. Lösen in wenig heißem Alkohol und Wiederausfällen mit Äther gereinigt werden. Schmp. 65.5° (65.5°¹⁴) (41.5 g = 66% d. Th.).

Mit Hypochlorit wurden nur 25 g (40% d. Th.) erhalten.

Dipyrrolidon-monohydrobromid: 40 g Glutarsäure-anhydrid (0.35 Mol) werden mit 72 ccm konz. Ammoniak und einer Lösg. von 14.6 g Natriumhydroxyd in 60 ccm Wasser, wie oben beschrieben, in das Na-Salz des Halbamids übergeführt. Zur Lösg. von 84 g NaOH in 700 ccm Wasser werden bei 0° unter Röhren 22 ccm Brom und dann die Lösg. des Na-Salzes des Halbamids getropft. Nach 2stdg. Erwärmen auf 60–70° wird mit Schwefelsäure 1:1 angesäuert und i. Vak. eingedampft. Der Salzrückstand wird wie oben getrocknet und mit 250 ccm absol. Alkohol 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht. Isolierung und Reinigung wie oben. Schmp. 137° (135–137°¹⁵), Ausb. 28 g (62% d. Th.).

ω -[Carbomethoxy-amino]-paraffincarbonsäureester

δ -[Carbomethoxy-amino]-valeriansäure-methylester: Zur Lösg. von 5.1 g Na (0.22 g Atome) in 100 ccm wasserfreiem Methanol wird eine Lösg. von 16 g Adipinsäure-monomethylesteramid (0.1 Mol) in 200 ccm wasserfreiem Methanol gefügt. Unter Eiskühlung und Röhren werden innerhalb von 15 Min. 5.88 ccm Brom (0.1 Mol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Min. gekocht, das Methanol i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Wasser versetzt. Der ausgefallene Ester wird mit Äther aufgenommen und die wäßr. Lösg. noch 2 mal ausgeäthert. Der nach dem Abdest. des Äthers

¹⁴) W. J. Hale u. E. M. Honan, J. Amer. chem. Soc. 41, 770 [1919].

¹⁵) J. Tafel u. O. Wassmuth, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 2834 [1907].

als gelbes Öl zurückbleibende Ester wird i. Vak. destilliert, Sdp.₃ 145°; Ausb. 16 g (85% d. Th.). Schmp. 16°, n_D^{23} 1.4496.

$C_8H_{15}O_4N$ (189.2) Ber. C 50.78 H 7.99 N 7.38 Gef. C 50.74 H 7.85 N 7.79

Die höheren Homologen des δ -[Carbomethoxy-amino]-valeriansäure-methylesters wurden entsprechend hergestellt, jedoch wurden jeweils 30 ccm mehr Methanol als Lösungsmittel angewendet, um eine homogene Reaktionsmischung zu erreichen.

ϵ -[Carbomethoxy-amino]-capronsäure-methylester: Schmp. 11–12°; Sdp., 156°; n_D^{23} 1.4516.

$C_9H_{17}O_4N$ (203.2) Ber. C 53.18 H 8.43 N 6.88 Gef. C 53.7 H 7.93 N 7.68

ζ -[Carbomethoxy-amino]-önanthsäure-methylester: Schmp. 14–15°; Sdp., 139–140°; $n_D^{20.5}$ 1.4526.

$C_{10}H_{19}O_4N$ (217.3) Ber. C 55.28 H 8.81 N 6.44 Gef. C 55.1 H 8.72 N 6.29

η -[Carbomethoxy-amino]-caprylsäure-methylester: Schmp. 25–26°; Sdp., 145–146°.

$C_{11}H_{21}O_4N$ (231.3) Ber. C 57.12 H 9.14 N 6.05 Gef. C 56.97 H 9.14 N 6.29

ϑ -[Carbomethoxy-amino]-pelargonsäure-methylester: Schmp. 30°; Sdp., 155–156°.

$C_{12}H_{23}O_4N$ (245.3) Ber. C 58.76 H 9.44 N 5.70 Gef. C 58.53 H 9.21 N 5.45

13-[Carbomethoxy-amino]-tridecansäure-methylester: Schmp. 58–59°.

$C_{16}H_{31}O_4N$ (301.4) Ber. C 63.75 H 10.36 N 4.42 Gef. C 63.88 H 10.68 N 4.89

ω -Amino-paraffincarbonsäuren

δ -Amino-valeriansäure-hydrochlorid: 3.8 g δ -[Carbomethoxy-amino]-valeriansäure-methylester (0.02 Mol) werden mit 15 ccm konz. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösg. wird filtriert, i. Vak. eingedampft, der Rückstand im Exsiccator getrocknet, in wenig heißem absolutem Alkohol gelöst und das Hydrochlorid vom Schmp. 91° durch Zugabe von Äther ausgefällt. (Ausb. fast quantitativ.)

δ -Amino-valeriansäure: 3.8 g des Methylesters (0.02 Mol) werden mit 20 g $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ und 40 ccm Wasser 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 30 ccm Wasser wird Kohlendioxyd eingeleitet, abgesaugt, verd. Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion zu der heißen Lösg. gegeben, mit Bariumcarbonat durchgeschüttelt und nach kurzem Stehenlassen abgesaugt. Das Filtrat wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Die zurückbleibende Aminosäure wird in wenig heißem Wasser gelöst, die Lösg. heiß filtriert und heißer absoluter Alkohol bis zur bleibenden Trübung zugesetzt. Die δ -Amino-valeriansäure scheidet sich in farblosen harten Kristallen vom Schmp. 154–155° (154–156°¹⁶) ab. Ausb. 2.2 g (95% d. Th.).

δ -[N-Benzolsulfamino]-valeriansäure: Aus δ -Amino-valeriansäure nach Schotten-Baumann, aus Toluol, Benzol oder viel Wasser umkrist.: Schmp. 95.5°.

Die höheren Homologen des δ -[Carbomethoxy-amino]-valeriansäure-methylesters wurden in gleicher Weise gespalten: ϵ -Amino-capronsäure: Schmp. 202° (202–203°¹⁷). Hydrochlorid, Schmp. 132°; Benzolsulfoverbindung, Schmp. 124°.

ζ -Amino-önanthsäure: Schmp. 182–184° (186–187°¹⁸).

Hydrochlorid, Schmp. 99–101°; Benzolsulfoverbindung, Schmp. 78°.

η -Amino-caprylsäure: Schmp. 175° (172°¹⁹).

Hydrochlorid, Schmp. 144–145°; Benzolsulfoverbindung, Schmp. 85°.

ϑ -Amino-pelargonsäure: Schmp. 186–187°.

Hydrochlorid, Schmp. 128–129° (115–118°²⁰); Benzolsulfoverbindung, Schmp. 86°.

13-Amino-tridecansäure: Schmp. 175° (177°²¹).

Hydrochlorid, Schmp. 149–150°; Benzolsulfoverbindung, Schmp. 90–91°.

¹⁶) S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 1770 [1890].

¹⁷) S. Gabriel u. T. A. Maass, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 1269 [1899].

¹⁸) A. Manasse, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1369 [1902].

¹⁹) A. G. Goldsobel, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 3128 [1894].

²⁰) J. Baruch, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 175 [1894].

²¹) A. Müller u. P. Krauss, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1357 [1932].