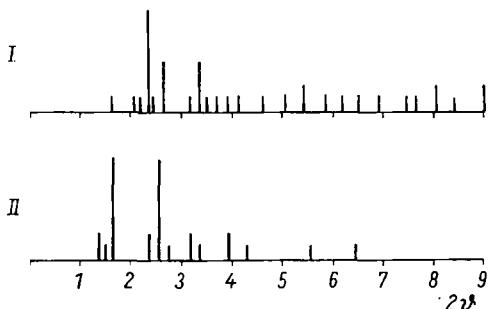


Das Kalkbindevermögen des Ammoniumpolyphosphates wurde nach H. RUDY, H. SCHLOESSER und R. WATZEL<sup>8)</sup> bestimmt. Vollständige Bindung des  $\text{Ca}^{2+}$  durch Phosphat wurde erreicht bei Verwendung von 9.1 g Polyphosphat pro °dH und 100 l Wasser.



Abbild. 2. Debyeogramme von Monoamidophosphorsäure (I) u. Ammoniumpolyphosphat (II).  
Cu  $\text{K}\alpha$ -Strahlung, Ni-gefiltert

SIEGFRIED HÜNIG und HERBERT KAHANEK<sup>\*)</sup>

## ÜBER DIE STEREOISOMEREN N-ÄTHYLIERTEN HEXAHYDRO-ANTHRANILSÄUREN

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg

(Eingegangen am 17. Dezember 1956)

Synthese und Eigenschaften der stereoisomeren *N*-Äthyl- und *N*-Diäthyl-hexahydro-antranilsäuren werden beschrieben. Die thermische Abspaltung von Diäthylamin aus *cis*-*N*-Diäthyl-hexahydro-antranilsäure-äthylester erfolgt 3.5-mal rascher als aus der *trans*-Form.

Für die Zwecke der nachfolgenden Abhandlung haben wir die schon beschriebenen *cis*- und *trans*-Formen der Hexahydro-antranilsäuren<sup>1)</sup> äthyliert.

Bei der reduktiven Äthylierung mit Acetaldehyd und Platinoxyd oder bei Kochen mit Diäthylsulfat in Chlorbenzol tritt sowohl in den *cis*- wie den *trans*-Aminosäure-estern nur eine Äthylgruppe ein. Von den beiden Raumformen des *N*-Äthyl-hexahydro-antranilsäure-äthylesters, welche den gleichen Siedepunkt besitzen, liefert nur die *cis*-Form beim Verseifen mit Salzsäure ein kristallines Hydrochlorid der Aminosäure, während als freie Aminosäuren beide Formen kristallisieren. Auch hier schmilzt erwartungsgemäß die *trans*-Form höher. Die tiefer schmelzende Form lässt sich mit konz. Salzsäure bei 180° in die höherschmelzende umwandeln, nicht aber umgekehrt. Danach ist also die Äthylierung, wie zu erwarten, ohne Konfigurationsänderung verlaufen. Diese Befunde zeigt Tab. 1.

<sup>8)</sup> Angew. Chem. **53**, 525 [1940].

<sup>\*)</sup> Dissertat. Univ. Marburg 1953.

<sup>1)</sup> S. HÜNIG und H. KAHANEK, Chem. Ber. **86**, 518 [1953].

Tab. 1. 2-Äthylamino-hexahydro-benzoësäuren

	<i>trans</i> -Form	<i>cis</i> -Form
Schmelzpunkte	231—232°	175—176°
Schmelzpunkte der Aminosäure-hydrochloride	hygroskop. Sirup	205—206°
Äthylester	Sdp. <sub>11</sub> 111—113° farblose Flüssigkeit	Sdp. <sub>12</sub> 112—113° farblose Flüssigkeit
Behandlung mit konz. HCl im Bombenrohr	keine Umlagerung	Umlagerung in die <i>trans</i> -Form

Durch Erhitzen der *N*-Äthyl-hexahydro-antrhanilsäureester in überschüssigem Diäthylsulfat läßt sich noch eine zweite Äthylgruppe einführen. Von den stereoisomeren *N*-Diäthylaminoestern mit praktisch gleichem Siedepunkt erhält man durch saure Verseifung nur die *trans*-Form kristallin. Die sirupöse, stark hygroskopische *cis*-Form lagert sich mit konz. Salzsäure bei 150° in die *trans*-Form um, wodurch auch hier feststeht, daß beim zweiten Äthylierungsschritt keine Konfigurationsänderung eingetreten ist.

Beide Diäthylaminoester reagieren mit Methyljodid, jedoch liefert nur die *cis*-Form ein kristallines Addukt, welches sich sehr gut zur Charakterisierung eignet. Tab. 2 faßt die wesentlichen Punkte zusammen.

Tab. 2. 2-Diäthylamino-hexahydro-benzoësäuren

	<i>trans</i> -Form	<i>cis</i> -Form
Schmelzpunkte	92—93°	hygroskop. Sirup
Äthylester	Sdp. <sub>12</sub> 124—125°, farblose Flüssigkeit	Sdp. <sub>12</sub> 124—125°, farblose Flüssigkeit
Jodmethylate der Äthylester	Sirup	Schmp. 157.5°
Behandlung mit konz. HCl im Bombenrohr	keine Umlagerung, teilweise Aminabspaltung	Umlagerung in die <i>trans</i> -Form unter teilweiser Aminabspaltung

Die Äthylierung der *cis*- und *trans*-Hexahydro-antrhanilsäuren ermöglicht die sichere Konfigurationsbestimmung der *N*-Diäthylaminoäuren. Für präparative Zwecke empfiehlt sich jedoch zumindest für die *trans*-Form der Weg über die in der folgenden Abhandlung<sup>4)</sup> beschriebenen Dienaddukte.

Versetzt man die methanolischen Lösungen der *cis*- und *trans*-*N*-Äthyl-hexahydro-antrhanilsäuren mit methanolischer Kupferacetessigesterlösung, so entsteht eine deutliche Blaufärbung, die eine wenigstens teilweise Komplexsalzbildung anzeigt. Mit den beiden *N*-Diäthyl-hexahydro-antrhanilsäuren dagegen tritt beim gleichen Versuch keine Farbänderung mehr auf. Dies entspricht den Beobachtungen von H. LEY<sup>2)</sup>, wonach die ohnehin geschwächte Komplexbildungstendenz der  $\beta$ -Aminosäuren durch Alkylierung der Aminogruppen nochmals erheblich verringert wird.

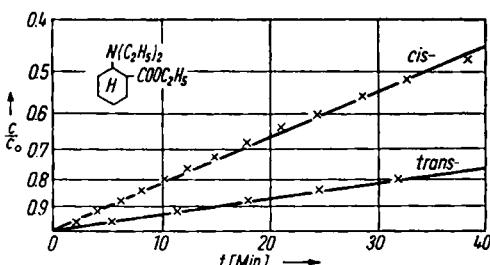
$\beta$ -Dialkylaminoäureester spalten thermisch unter Ausbildung einer Doppelbindung langsam Dialkylamin ab, z. B.  $\beta$ -Dialkylamino-buttersäure-äthylester beim Siedepunkt<sup>3)</sup>.

<sup>2)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 354 [1909].

<sup>3)</sup> R. BRECKPOT, Bull. Soc. chim. Belgique **32**, 264, 412; C. **1924** I, 1669.

<sup>4)</sup> Vgl. auch die folgende Abhandlung.

Dieser Reaktionstyp ist unseres Wissens noch nicht auf seinen sterischen Verlauf untersucht worden. Wir haben deshalb die beiden Raumformen der *N*-Diäthylhexahydro-antranilsäure-äthylester in Benzylalkohol auf 154° erhitzt und durch einen konstanten Stickstoffstrom das abgespaltene Amin in vorgelegte Salzsäure übergetrieben. Die so bestimmten Abspaltungsgeschwindigkeiten ( $k_1 \times 10^4$  (Min.<sup>-1</sup>) *cis*: 90, *trans*: 28) sind in Abbild. 1 wiedergegeben. Das Verhältnis *cis* : *trans* beträgt 3.2:1.



Abbild. 1. Thermische Abspaltung von Diäthylamin bei 154° aus *cis*- und *trans*-*N*-Diäthylhexahydro-antranilsäure-äthylester

Die thermische Elimination der Dialkylaminogruppe folgt also der gleichen Gesetzmäßigkeit wie die der OH-Gruppe: Die Abspaltung von Amin bzw. Wasser erfolgt mit dem *trans*-ständigen Nachbar-H-Atom rascher als mit dem *cis*-ständigen<sup>4)</sup>.

Der eine von uns (H. K.) ist dem FONDS DER CHEMIE für die Gewährung eines Stipendiums zu großem Dank verpflichtet. Unser Dank gilt außerdem der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Unterstützung dieser Arbeit, ferner der BADISCHEN ANILIN- & SODAFABRIK sowie den FARBENFABRIKEN BAYER für die freundliche Überlassung spezieller Chemikalien.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE<sup>5)</sup>

*cis*- und *trans*-*N*-Äthyl-hexahydro-antranilsäure-äthylester: 13.7 g *trans*-Hexahydro-antranilsäure-äthylester<sup>1)</sup>, 30 g Diäthylsulfat, 16 g gefälltes Calciumcarbonat und 80 ccm Chlorbenzol werden 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Mischung wird mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt, die wäbr. Phase alkalisiert, mit Äther ausgeschüttelt und die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung abgedampft. Der Rückstand (14 g) liefert bei 111 bis 113°/11 Torr 12.1 g (78% d. Th.) *trans*-*N*-Äthyl-hexahydro-antranilsäure-äthylester.

$C_{11}H_{21}O_2N$  (199.3) Gef. Äquiv.-Gew. 200<sup>6)</sup>

Die *cis*-Verbindung wird in gleicher Weise erhalten.

### *cis*- und *trans*-*N*-Äthyl-hexahydro-antranilsäure

*cis*-Säure: 4.5 g *cis*-Ester (siehe oben) werden mit 30 ccm 20-proz. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht und die Lösung i. Vak. eingedampft: 4 g krist. Hydrochlorid der *cis*-*N*-Äthyl-hexahydro-antranilsäure. Aus Isopropylalkohol-Cyclohexan Schmp. 205 – 206°.

<sup>5)</sup> Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert.

<sup>6)</sup> mit 0.1*n*  $HClO_4$  in Eisessig, Indikator: Kristallviolett.

3.5 g der rohen salzsäuren Aminosäure liefern, mit Silbercarbonat in der üblichen Weise behandelt, 3.1 g (80 % d. Th.) sirupöse Aminosäure, die beim Verreiben mit Aceton kristallisiert. Aus Aceton körnige Kristalle, Schmp. 175–176°.

$C_9H_{17}O_2N$  (171.2) Ber. C 63.12 H 10.01 N 8.18  
Gef. C 62.72 H 10.01 N 7.97 Äquiv.-Gew. 172<sup>6)</sup>

*Umlagerung in die trans-Säure:* 0.5 g rohe salzsäure *cis-Aminosäure* werden mit 5 ccm konz. Salzsäure im Bombenrohr 10 Stdn. auf 180–190° erhitzt. Die schwarzen Öltropfen (~ 50% durch Abspaltung des Amins) werden nach Verdünnen mit Wasser durch Ausäthern entfernt. Aus dem Rückstand der eingedampften wäbr. Phase wird mit Silbercarbonat die Säure in Freiheit gesetzt. Diese schmilzt, aus Methanol-Äther zweimal umkristallisiert, bei 227–229° und gibt mit reiner *trans-Säure* keine Depression. — Die *trans-Säure* wird bei gleicher Behandlung — soweit nicht zerstört — zurückgewonnen.

*trans-Säure:* Verseifung wie oben. Das hygroskopische, meist sirupöse Hydrochlorid wird wie oben in die freie Aminosäure verwandelt und aus Methanol-Äther umkristallisiert. Schmp. 231–232°.

$C_9H_{17}O_2N$  (171.2) Ber. C 63.12 H 10.01 N 8.18  
Gef. C 62.45 H 10.19 N 8.33 Äquiv.-Gew. 172<sup>6)</sup>

*cis- und trans-Diäthyl-hexahydro-antrhanilsäure-äthylester:* 4.3 g *cis-Äthylaminoester* (s. o.) werden mit 15 g *Diäthylsulfat* 7 Stdn. auf 130–140° erhitzt. Die Reaktionslösung wird zweimal mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt, die wäbr. Phase mit etwas Äther ausgezogen, dann vorsichtig alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die über  $Na_2SO_4$  getrocknete Ätherschicht wird abgedampft. Der Rückstand liefert bei 124–125°/12 Torr 3.5 g (73 % d.Th.) farblosen *N-Diäthylaminoester*.

$C_{13}H_{25}O_2N$  (227.4) Gef. Äquiv.-Gew. 225<sup>6)</sup>

Die Äthylierung des *trans-Amino-esters* verläuft genauso.

*Jodmethylest des cis-N-Diäthyl-hexahydro-antrhanilsäure-äthylesters:* 0.5 g *Ester* werden mit 0.7 g *Methyljodid* in 10 ccm Benzol in einem kleinen Einschmelzrohr 1 Stde. im siedenden Wasserbad erwärmt. Das sich ausscheidende braune Öl erstarrt in 2 Tagen zu Kristallen, die auf Ton abgepreßt und aus Methanol-Äther umkristallisiert werden. Farblose Blättchen, die bei nochmaligem Umkristallisieren bei 157.5° schmelzen.

$C_{14}H_{28}O_2NJ$  (369.6) Ber. C 45.55 H 7.64 N 3.79  
Gef. C 46.03 H 7.71 N 4.41 Äquiv.-Gew. 371

Die Verbindung entsteht auch durch mehrtägiges Stehenlassen der Komponenten in Benzol.

Der *trans-Ester* liefert mit Methyljodid nur ein öliges Jodmethylest, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

*trans-N-Diäthyl-hexahydro-antrhanilsäure:* 3.5 g *trans-Ester* werden in 10 ccm 20-proz. Salzsäure 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, die Lösung eingedampft, mit Wasser aufgenommen und mit Silbercarbonat behandelt. Das eingedampfte Filtrat liefert 2.2 g (72 % d. Th.) sirupöse Säure, die beim Verreiben mit Aceton sofort kristallisiert. Beim Umkristallisieren aus feuchtem Essigester erhält man schöne, wasserhaltige Nadeln, Schmp. 62–64°, Äquiv.-Gew. 226–228 (entspr. 1.5 Moll. Wasser). Nach Trocknen i. Vak. bei 65° erhält man Kristalle vom Schmp. 92–93°; durch geringe Verunreinigung starke Depression.

$C_{11}H_{21}O_2N$  (199.3) Ber. C 66.29 H 10.62 N 7.03  
Gef. C 66.33 H 10.72 N 7.04 Äquiv.-Gew. 200

*cis-N-Diäthyl-hexahydro-antrhanilsäure:* Die wie die *trans-Säure* dargestellte Verbindung wurde nur als hygroskopischer, gelegentlich kristallisierender Sirup erhalten, der nicht um-

kristallisiert werden konnte; leicht löslich in Alkohol, Aceton, Benzol, löslich in Dioxan, Essigester, Diäthylketon.

*Umlagerung der cis-Säure in die trans-Säure:* 1 g sirupöse *cis-Säure* (s. o.) wird mit 10 ccm konz. Salzsäure im Bombenrohr 10 Std. auf höchstens 150–160° erhitzt. Aus der mit Wasser verdünnten Lösung wird die durch Aminabspaltung entstandene ungesättigte Säure (~ 50%) abfiltriert. Aus dem Rückstand des eingedampften Filtrates wird mit Silbercarbonat die Säure in Freiheit gesetzt, die beim Verdampfen der währ. Lösung als langsam kristallisierendes braunes Öl anfällt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester und Trocknen i. Vak. bei 65° schmelzen die farblosen Kristalle bei 86–87°. Misch.-Schmp. mit reiner *trans-Säure* (vom Schmp. 92–93°) ist 86–89°. Die *trans-Säure* wird bei der gleichen Behandlung — soweit nicht zerstört — unverändert zurückgewonnen.

*Messung der thermischen Aminabspaltung aus cis- und trans-2-Diäthylamino-hexahydrobenzoësäure-äthylester:* Die Meßanordnung gibt Abbild. 2 wieder. Ein Brombenzolsiedebad

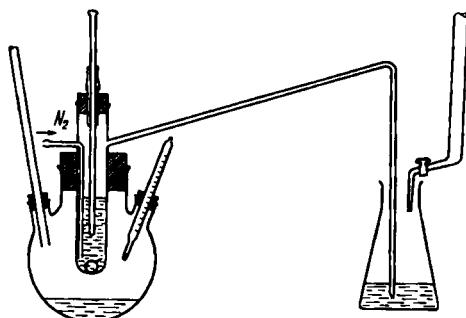


Abbildung 2.  
Apparatur zum Verfolgen  
der thermischen  
Aminabspaltung

heizt das Reaktionsgefäß, in dem sich 50 ccm Benzylaikohol und die in einem Oleumkügelchen eingewogene Substanz befinden, auf 155°. Durch das Einleitungsrohr wird ein konstanter Stickstoffstrom geleitet, welcher das entbundene Amin in die Vorlage treibt, in der sich Wasser und 1 ccm 0.1 n HCl befinden. Zur Zeit Null wird das Oleumkügelchen mit dem Glasstab zerrüttelt und die Zeit gestoppt, in der gegen Methylrot-Methylenblau jeweils 1 ccm 0.1 n HCl verbraucht werden. Die Reaktionslösungen waren stets 0.05 molar.

SIEGFRIED HÜNIG und HERBERT KAHANEK\*)

## DIENSYNTHESEN MIT 1-DIÄTHYLAMINO-BUTADIEN UND THERMISCHE SPALTUNG DER ADDUKTE

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg  
(Eingegangen am 17. Dezember 1956)

1-Diäthylamino-butadien geht mit Acrylsäureester, Acrylnitril, Methylvinylketon und Acrolein Diensynthesen ein. Die Konstitution und teilweise auch die Konfiguration dieser Addukte wird bewiesen. Die thermische Abspaltung von Diäthylamin aus diesen Addukten erfolgt monomolekular und wird von Substituenten in der Reihenfolge  $\text{CHO} > -\text{COCH}_3 > -\text{CO}_2\text{R} \gg -\text{CN}$  beschleunigt.

Wie W. LANGENBECK und Mitarbeiter<sup>1)</sup> fanden, sind die außerordentlich säureempfindlichen 1-Dialkylamino-butadiene zugleich sehr reaktive Dienkomponenten. Als

\*) Aus der Dissertat. Univ. Marburg 1953.