

Zur Kenntnis der Diamine.

H. Mitteilung.¹⁾

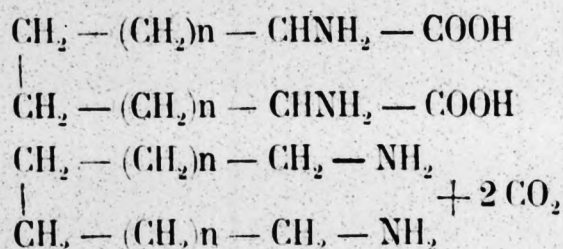
Eine neue Synthese der Diamine.

Von

Carl Neuberg.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)
(Der Redaktion zugegangen am 3. Mai 1905.)

Wie in der vorangehenden Mitteilung erwähnt ist, spalten die Diaminocarbonsäuren bei der trockenen Destillation Kohlensäure ab und geben Diamine:

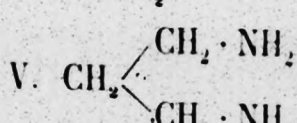
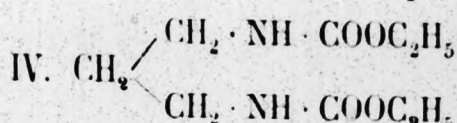
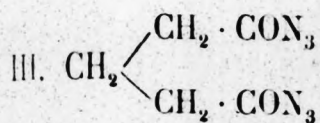
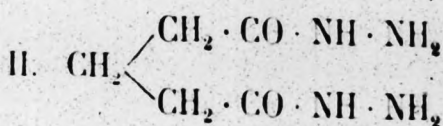
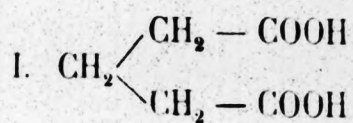


Diese Reaktion involviert ein neues Verfahren zur Synthese der Diamine, das namentlich im Hinblick auf physiologische Fragen nicht ohne Interesse ist. Die Abspaltung von Kohlensäure aus Aminosäuren ist ein gerade in letzter Zeit häufig beobachteter physiologischer Vorgang, und die Bildung der Diamine bei der Verdauung und der Ptomaine bei der Fäulnis ist auf diesem Wege wiederholt erklärt worden. Durch das rein chemische Experiment konnte jedoch diese Anschauung bisher nicht gestützt werden, indem auf rein chemischem Wege ohne Mitwirkung von Organismen oder Enzymen Kohlensäureabspaltung aus Diaminosäuren bisher nicht möglich war.

Zu den älteren Methoden der künstlichen Darstellung von Diaminen, den Verfahren von A. W. v. Hofmann, Ladenburg, Men¹⁾ius, Gabriel, Tafel, Ciamician, hat vor

¹⁾ Die erste Mitteilung siehe Diese Zeitschrift, Bd. XLIII, S. 355 (1904)

wenigen Jahren Curtius ein neues gefügt, indem er seine Methode zum Ersatz einer Karboxylgruppe durch Amid auf die Dicarbonsäuren übertrug. Diese Methode, die von den Säurehydraciden (II) über die Acide (III) zu den Urethanen (IV) und schließlich den Aminen (V) führt, hat die Umwandlung z. B. der Glutarsäure (I) in 1,3 Diaminopropan ermöglicht:



Auf demselben Wege erhielt Curtius¹⁾ das 1,6-Diaminohexan aus dem Korksäurehydracid und das 1,8-Diaminooctan aus der entsprechenden Sebacinsäureverbindung. Diaminohexan und Diaminooctan entstehen nun durch einfache Abspaltung zweier Moleküle Kohlensäure, auch aus der Diaminokorksäure und Diaminosebacinsäure²⁾ d. h. es verhalten sich die Diaminodicarbonsäuren wie die Monoaminosäuren. Der Übergang der letzteren in gewöhnliche Amine, z. B. von Leucin in Amylamin ist schon seit langem bekannt.²⁾ Die chemische Abspaltung von Kohlensäure aus solchen Verbindungen der aliphatischen Reihe vollzieht sich nun nicht sehr glatt, indem nebenher auch pyrogene Produkte auftreten. Bei den erwähnten höher molekularen Diaminodicarbonsäuren bildet die Isolierung der daraus entstehenden Diamine jedoch nur geringe Schwierigkeiten, indem das Diamin resp. das kohlen saure Salz im Ansatzrohr des Destillationskolbens größtenteils erstarrt und durch Lösen mit Äthylalkohol sowie

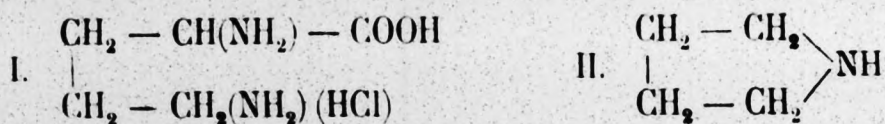
¹⁾ Journ. f. prakt. Chemie [2], Bd. LXII, S. 189 u. 212 (1900).

²⁾ Auch die Abspaltung von CO_2 aus den aromatischen Diaminosäuren, z. B. aus den verschiedenen Diaminobenzoensäuren, vollzieht sich außerordentlich leicht. So zerfällt ja die 1:2:4-Säure im Moment der Entstehung in CO_2 und m-Phenylendiamin (Würster, Ber., Bd. VII, S. 149). Bei einer gemischt aromatisch-aliphatischen Phenyl-diaminosäure, bei der α -Anilido- β -Aminopropionsäure, hat S. Gabriel (Ber., Bd. XXXVIII, S. 645) CO_2 -Abspaltung bei Destillation mit Natronkalk beobachtet.

Abdampfen von dem nebenher gebildeten leicht flüchtigen Ammoniak getrennt werden kann.

Die Erfolge, die wir bei den zweibasischen Diaminosäuren hatte, veranlaßten uns, zu prüfen, ob nicht auch die gewöhnlichen Diaminosäuren zum Übergang in Diamine durch Abspaltung eines Moleküls Kohlensäure befähigt sind, zumal diese wegen ihrer größeren Beteiligung am Aufbau des Eiweißmoleküls für die physiologische Bildung der Diamine noch mehr in Betracht kommen. Jüngst haben A. Loewy und C. Neuberg¹⁾ gezeigt, daß Lysin (Diaminokaprinsäure) und Ornithin (Diaminovaleriansäure) im Organismus des Cystinurikers unter Kohlensäureverlust in die entsprechenden Diamine übergehen und als die Quelle des bei dieser Stoffwechselanomalie auftretenden Tetramethyldiamins (Putrescin) und des Pentamethyldiamins (Cadaverin) aufzufassen sind. Daß auch Fäulniserreger die analoge Umwandlung von Lysin und Ornithin bewirken, hat schon früher A. Ellinger²⁾ gezeigt.

Den ersten Versuch, auch auf chemischem Wege Kohlensäure aus den einbasischen Diaminosäuren abzuspalten, scheint Drechsel³⁾ unternommen zu haben. Bei der trockenen Destillation von salzsaurem Lysin gelangte er jedoch zu keiner einheitlichen, definierbaren Verbindung; ähnliche Versuche haben E. Schulze und Winterstein⁴⁾ mit Ornithinchlorid angestellt. Bei der trockenen Destillation der salzsauren Diaminovaleriansäure (I) erhielten sie eine vermutlich als Pyrrolidin (II) anzusprechende Substanz:



gewannen sie jedoch nicht in reinem Zustand. Nun ist bekannt, daß die salzsauren Salze der Diamine bei der

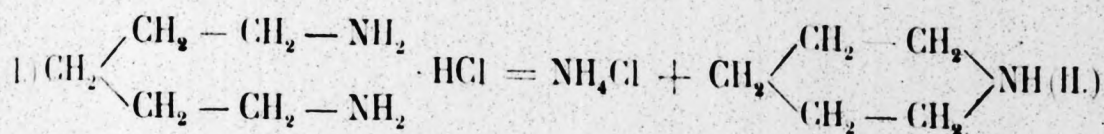
¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLIII, S. 338 (1904).

²⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXI, S. 3183 (1899), und Diese Zeitschrift, Bd. XXIX, S. 334 (1900).

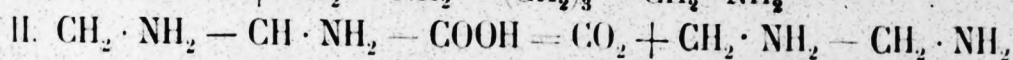
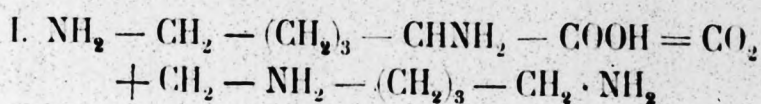
³⁾ Verhandl. d. Königl. Sächs. Akademie d. Wissensch., Bd. XXI, S. 117 (1889).

⁴⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXXIV, S. 133 (1902).

trockenen Destillation unter Verlust von Chlorammonium in cyclische Amine¹⁾ übergehen, beispielsweise Pentamethylen-diaminchlorhydrat (I) in Piperidin (II):



Wenn also Schulzes und Wintersteins Reaktionsprodukt aus salzsaurer Diaminovaleriansäure wirklich Pyrrolidin gewesen ist, so wird man die Bildung des letzteren wohl der Gegenwart von Chlorwasserstoff zuzuschreiben haben, der intermediär gebildetem Tetramethylen-diamin bei der hohen Temperatur die Elemente des Ammoniaks entzieht:²⁾ denn es gelingt, die freien Diaminosäuren durch Kohlensäureabspaltung bei der trockenen Destillation direkt in Diamine zu verwandeln, und zwar sind die Versuche mit Lysin (I) und mit α - β -Diaminopropionsäure (II) ausgeführt, welche Cadaverin und Äthylendiamin ergaben:



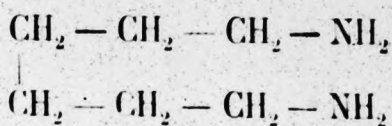
Diamine können also sowohl aus den Diaminomonowie Diaminodicarbonsäuren durch Abspaltung von ein oder zwei Molekülen Kohlensäure erhalten werden.

Experimentelles.

(Mitbearbeitet von Ernst Neimann.)

A.

Übergang von α - α_1 -Diaminokorksäure in 1,6-Hexamethylen-diamin.



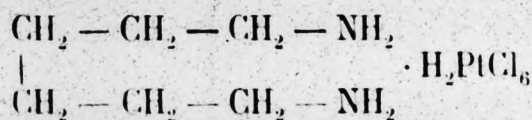
Für die Abspaltung von Kohlensäure aus der Diaminokorksäure und der homologen Diaminosebacinsäure hat sich folgendes Verfahren als das zweckmäßigste erwiesen.

¹⁾ A. Ladenburg, Ber., Bd. XVIII, S. 3100 (1885).

²⁾ A. Ladenburg, Ber., Bd. XX, S. 442 (1887).

1 bis 3 g der freien Diaminosäure wurden in vollkommen trockenem Zustande aus einem kleinen Fraktionierkölbchen mit niedrigem Ansatzrohr der trockenen Destillation unterworfen, wobei das Destillat in einem zweiten Kölbchen aufgefangen wurde, das mit dem ersten nach Art der zur Vacuumdestillation dienenden Apparatur verbunden war. Eine besondere Kühlung ist dabei nicht nötig, indem die entweichenden Dämpfe nichts von dem gesuchten Reaktionsprodukt fortführen. Letzteres sublimiert zum Teil in Form eines weißen Beschlages, zum Teil destilliert es als im Kühlrohr mehr oder minder vollständig erstarrendes gelbes Öl, während verkühlte Massen im Kolben zurückbleiben. Der sublimierte wie destillierte Anteil werden gemeinsam durch Auskochen mit Alkohol gelöst, filtriert und auf dem Wasserbade verdunstet. Es hinterbleibt eine halb kristallinische, halb amorphe Masse, die unter anderem das Diamin enthält. Der Rückstand wird mit Wasser angerührt und schwach erwärmt; ungelöst hinterbleiben braune Öltropfen pyrogener Zersetzungsprodukte, die durch ein nasses Filter abfiltriert werden. In der dunkel gefärbten Lösung befindet sich das Diamin resp. sein kohlen-saures Salz, das mit Knochenkohle entfärbt und in die folgenden, es charakterisierenden Verbindungen verwandelt wurde.

Chloroplatinat des 1,6-Diaminohexans.



Die konzentrierte wässrige Diaminlösung wurde mit etwas Alkohol und dann mit Platinchlorid im Überschuß versetzt. Sofort begann die Ausscheidung der Platindoppelverbindung, die nach 24stündigem Stehen abgesaugt und mit Alkohol und Äther ausgewaschen wurde. Sie bildet ein orangegelbes Kristallpulver, dessen Reinheit durch die Analyse bestätigt wurde.

Analyse:

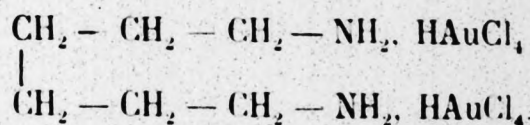
0,1611 g Substanz ergaben 6,9 ccm N (17°, 748 mm)

0,1557 „ „ „ 0,0568 g Pt

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$. Berechnet: N 5,35%, Pt 36,90%

Gefunden: „ 4,89%, „ 36,48%

Chloraurat des 1,6-Hexamethyldiamins.



Die Verbindung wurde in derselben Weise durch überschüssige Goldchlorwasserstoffsäure gefällt. Ihre Abscheidung beginnt gleichfalls sofort: sie bildet ein gelbbraunes Kristallpulver, das nach dem Auswaschen mit Alkohol und Äther im Vacuum über Phosphorpentoxyd bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurde. Unter dem Mikroskop erkennt man, daß die Substanz aus glänzenden, prismatischen Kristallen besteht.

Analyse:

0,0939 g Substanz ergaben 0,0465 g Au

$\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Cl}_3\text{Au}_2$ Berechnet: Au 49,50%

Gefunden: > 49,52%

Quecksilberchloriddoppelsalz des Diaminohexans.

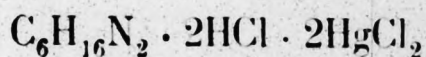
Zur Darstellung dieser Verbindung diente nicht die Lösung der freien Base, sondern das Chlorhydrat.¹⁾ Letzteres wurde durch Neutralisation der alkalisch reagierenden Diaminohexanlösung mit Salzsäure und Abdampfen auf dem Wasserbade bereitet. Der Rückstand wurde in etwa 50% igem Alkohol gelöst, filtriert und mit gesättigter wässriger Sublimatlösung versetzt. Sofort fiel ein weißer mikrokristallinischer Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen wurde. Beim Trocknen im Vacuumexsikkator über Phosphorpentoxyd wird die Verbindung gewichtskonstant und nimmt einen leicht gelblichen Farbenton an.

Analyse:

0,1505 g Substanz ergaben 0,0974 g HgS

Gefunden: Hg 55,78%

Die Analyse führt zu der Zusammensetzung



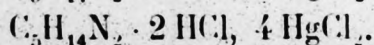
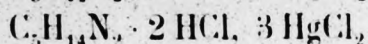
für das Doppelsalz. Diese Formel verlangt Hg = 54,95%.

Nun haben Curtius und Clemm¹⁾ eine Quecksilberverbindung der Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 4\text{HgCl}_2$ erhalten.

¹⁾ Journal f. prakt. Chemie, Bd. LXII, S. 208, 1900.

Die Bedingungen, unter denen diese Autoren gearbeitet haben, sind etwas andere gewesen als bei uns, indem sie die Fällung in rein wässriger Lösung und mit der freien Base, nicht mit ihrem Chlorhydrat vornahmen.

Aus den Untersuchungen von L. Brieger,¹⁾ A. Ladenburg,²⁾ Werigo³⁾ und Bocklisch⁴⁾ über die Mercurichloride der anderen Diamine, z. B. des Pentamethyldiamins, ist bekannt, daß diese Substanzen je nach Konzentration und Wahl des Lösungsmittels verschieden zusammengesetzte Doppelsalze mit Sublimat bilden können; z. B. sind die folgenden Cadaverinverbindungen bekannt:



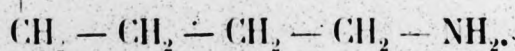
Die Existenz zweier verschieden zusammengesetzter Hexamethyldiamin-Quecksilberverbindungen ist demnach nicht auffallend.

Die freie Base, resp. ihr Carbonat geben ferner Niederschläge mit Phosphorwolframsäure, Gerbsäure und Kaliumwismutjodid. Mit Pikrinsäure erhielten wir in der Verdünnung nur eine ölige Trübung.

Die Ausbeute an Diaminohexan entspricht 28% der Theorie, berechnet auf die angewandte Menge Diaminokorksäure.

B.

Übergang von α - α_1 -Diaminosebacinsäure in 1,8-Octomethyldiamin.



Durch trockene Destillation von Diaminosebacinsäure in Mengen von 1—3 g entsteht unter analogen Verhältnissen und unter gleichen Erscheinungen wie beim Diaminohexan das

¹⁾ Untersuchungen über Ptomaine, Berlin 1886.

²⁾ Ber. der Deutsch. chem. Ges., Bd. XIX, S. 2586 (1886), und Bd. XX, S. 2217 (1887).

³⁾ Pflügers Archiv, Bd. LI, S. 363 (1891).

⁴⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XX, S. 1442 (1887).

Diaminooctan. Die Isolierung geschah in der gleichen Weise und lieferte ebenfalls eine alkalisch reagierende Lösung des freien Diamins, resp. seines Carbonates. Die Base gibt selbst in starker Verdünnung Niederschläge mit:

Phosphorwolframsäure, in saurer Lösung dichte weiße Fällung;

Tannin, einen flockigen Niederschlag;

Platinchlorid, gelbe kristallinische Fällung;

Quecksilberchlorid, eine weiße Fällung;

Nebblers Reagens, desgleichen;

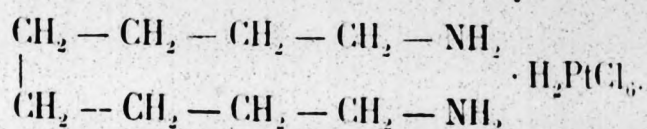
Kaliumwismutjodid, einen bräunlichen Niederschlag;

Goldchlorid, in der Verdünnung nur eine Trübung;

Pikrinsäure, desgleichen.

Analysiert wurden das Platinsalz und die Quecksilberverbindung.

Chloroplatinat des Octomethyldiamins.



Die Verbindung entsteht wie die entsprechende des Diaminohexans und bildet ein gelbes Kristallpulver, das mit Alkohol und Äther gewaschen und im Vacuumexsikkator zur Gewichtskonstanz getrocknet wird.

Analyse:

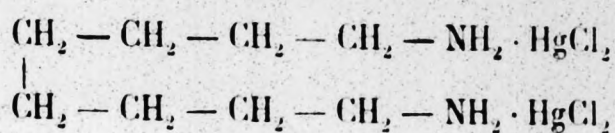
0,1345 g Substanz ergaben 5,5 ccm N (15°, 770 mm)

0,1214 „ „ „ 0,0434 g Pt

$\text{C}_8\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$. Berechnet: N 5,08%, Pt 35,20%

Gefunden: „ 4,85% „ 35,75%

Quecksilberchloriddoppelverbindung des Diaminooctans.



Zur Darstellung derselben wurde die Substanz in konzentrierter wässrig-alkoholischer Lösung mit gesättigter Subli-

matlösung ausgefällt. Die Zusammensetzung der Verbindung stimmt am besten mit der Formel $C_8H_{20}N_2 \cdot Hg_2Cl_4$ überein. Curtius und Steller¹⁾ haben ein Diaminooktanderivat der Formel $C_8H_{20}N_2 \cdot 2 HCl \cdot 4 HgCl_2$ beobachtet: bezüglich der Existenz verschiedener Typen der Quecksilberdoppelsalze sei auf das beim Diaminohexam Gesagte verwiesen.

Diese Verbindung bleibt auch bei der Trocknung im Vacuum farblos, während Curtius für seine anders zusammengesetzte rosa Färbung angibt.

Analyse:

0.1187 g Substanz ergaben 0.0786 g HgS
 $C_8H_{20}N_2Cl_4Hg_2$. Berechnet: Hg 57.20%
 Gefunden: > 57.17%

22,5% der angewandten Diaminosebacinsäure lassen sich auf diese Weise in Diaminooctan überführen.

C.

Verwandlung des Lysins in Pentamethyldiamin.

Zur Ausführung des Versuches diente als Ausgangsmaterial das Pikrat des natürlichen optisch-aktiven Lysins. Dasselbe wurde in konzentrierter wässriger Lösung mit der doppelten Menge der theoretisch erforderlichen Quantität Schwefelsäure in das Sulfat verwandelt, die Pikrinsäure durch Filtration und der Rest durch Extraktion mit Äther entfernt. Durch Zusatz der berechneten Menge Barytwasser wurde sodann die Schwefelsäure genau entfernt und eine Lösung des freien Lysins erhalten, dessen Menge 8,22 g betrug. Dieselbe wurde in einem kleinen Destillationskölbchen in vacuo abgedampft und der Rückstand nach der Trocknung bei 120° direkt der Destillation unterworfen. Hierbei geht das Lysin resp. das nach dem Abdampfen wohl zurückbleibende kohlensaure Additionsprodukt, das lysincarbaminsäure Lysin von Drechsel und Krüger,²⁾ zum Teil in Pentamethyldiamin über. Neben intensiv nach Pyrrol riechenden Dämpfen destillieren Wassertropfen und ein auf ihnen schwimmendes braunes

¹⁾ Journal für prakt. Chemie, Bd. LXII, S. 230 (1900).

²⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXV, S. 2454 (1892).

Öl über. Wegen der größeren Flüchtigkeit des Diaminopentans war die Vorlage mit verdünnter Salzsäure gefüllt und von außen gekühlt. Sobald weder Dämpfe noch Öltropfen im Ansatzrohr mehr sichtbar waren, wurde das aus zwei Schichten bestehende Destillat sofort verarbeitet. Die Ölschicht blieb bei wiederholter Filtration durch nasse Filter auf diesem zurück, während das Diamin in der salzsauren Lösung sich befand. Letztere wurde mit Knochenkohle entfärbt und dann auf dem Wasserbade bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde mehrfach mit siedendem Alkohol ausgezogen, wobei Chlorammonium und auch kleine Mengen organischer Verbindungen zurückblicken. Der in Lösung befindliche Anteil wurde durch Eindampfen gewonnen, wobei eine zerfließliche Masse resultierte. Dieselbe wurde in Wasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gemacht und nach dem jüngst von Loewy und Neuberg¹⁾ angegebenen Verfahren zur Isolierung der Diamine in das Phenylcyanatderivat verwandelt. Dem Gewicht des zerfließlichen Chlorhydrates entsprechend (2,08 g) wurden 3 g Phenylcyanat angewendet. Es resultiert ein verhältnismäßig reichlicher Niederschlag, der aus einem Gemisch von Diphenylharnstoff und der Biphenylcyanatverbindung des Pentamethyldiamins bestand. Letztere wurde in der von Loewy und Neuberg angegebenen Weise zunächst durch Auskochen mit Alkohol und dann durch Kristallisation aus siedendem Pyridin rein erhalten, und zwar in einer Menge von 2,02 g.

Analyse des Phenylcyanatderivates:

0.1864 g Substanz ergaben 26,1 cem N (18°, 754 mm)

0.1816 „ „ „ 0,4485 g CO₂ und 0.1161 g H₂O

C₁₉H₂₄N₄O₂. Berechnet: N 16,47%, C 67,06%, H 7,06%

Gefunden: „ 16,05%, „ 67,36%, „ 7,10%

Auf diese Weise läßt sich also auf rein chemischem Wege Lysin in Pentamethyldiamin überführen, und zwar entspricht dessen Menge, berechnet aus der isolierten Phenylcyanatverbindung, einer Ausbeute von 7,6%.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLIII, S. 355 (1904).

D.

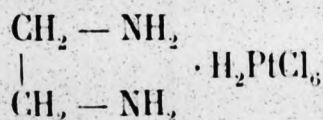
Überführung von α - β -Diaminopropionsäure in Äthylendiamin.

Als Ausgangsmaterial diente reine, nach Neuberg und Silbermann¹⁾ dargestellte Diaminopropionsäure, die durch Schütteln mit einem kleinen Überschuß von Silberoxyd vom Halogen und durch Behandlung mit Schwefelwasserstoff vom gelösten Silber befreit wurde. Die bei Verarbeitung von 12,6 g Chlorhydrat resultierende Lösung der freien Diaminopropionsäure, resp. ihres Kohlensäureadditionsproduktes wurde eingeeengt und in der beim Lysin beschriebenen Weise aus einem Fraktionierkolben in eine mit Salzsäure beschickte Vorlage hineindestilliert. Die Reaktion vollzog sich in ähnlicher Weise, nur entstanden weniger ölige Produkte, aber mehr Chlorammonium als beim Lysin. Durch Ausziehen mit warmem absoluten Alkohol wurde auch hier das salzsaure Diamin vom Chlorammonium befreit und schließlich aus wässriger Lösung mit Platinchlorid gefällt. Die Analyse bestätigte das Vorliegen des Äthylendiamins.

Äthylendiaminchloroplatinat.

Analyse:

0,1641 g Substanz ergaben 8,7 mm N (17°, 759 mm)
 0,1281 » » » 0,0529 g Pt



Berechnet: N 5,96%, Pt 41,48%

Gefunden: » 6,15%, » 41,30%

¹⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVII, S. 342 (1904).