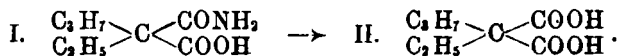


187. Emil Fischer und Walter Brieger: Studien über die Allyl-propyl-cyan-essigsäure¹⁾.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. August 1915; vorgetragen in der Sitzung vom 26. Juli von Hrn. E. Fischer.)

Die optisch-aktive Äthyl-isopropyl-malonamidsäure (I.) geht bei der Behandlung mit salpetriger Säure in die inaktive Äthyl-isopropyl-malonsäure (II.) über²⁾.



Das ist ein neuer Beweis für die gleiche Bindung der beiden Carboxyle in den Malonsäuren und ihren Derivaten. Um auf ähnliche Weise die Gleichheit der Bindung für die beiden Alkylgruppen zu beweisen, haben wir die Allyl-propyl-cyan-essigsäure, $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} > \text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{COOH} \end{array}$, studiert. Ihr Ester wird nach den bekannten Synthesen durch sukzessive Einführung von Propyl und Allyl in den Cyan-essigsäureester gewonnen und gibt durch Verseifung ohne Schwierigkeit die Säure, die sich durch das Brucinsalz in die optisch-aktiven Formen spalten läßt. Die *d*-Säure haben wir nun sowohl in essig-

¹⁾ Der Akademie der Wissenschaften zu Berlin vorgelegt am 10. Juni d. J. Vergl. Sitzungsberichte 1915, S. 408 und C. 1915, II, 222.

²⁾ E. Fischer, Rohde und Brauns, A. 402, 381 [1913]. Daß die optische Aktivität verschwindet, wenn die Asymmetrie des Moleküls durch Gleichmachung von zwei Substituenten aufgehoben wird, ist früher wiederholt beobachtet worden. Aber allen derartigen Versuchen, bei denen eine Substitution am asymmetrischen Kohlenstoffatom stattfindet, z. B. der Oxydation eines aktiven sekundären Alkohols zum inaktiven Keton, wird man heute keine große Bedeutung mehr beimessen, da ja bei solchen Vorgängen die Inaktivierung auch ohne Aufhebung der Asymmetrie durch teilweise »Walden-sche Umkehrung« eintreten kann. Anders steht es mit den interessanten Studien von J. A. Le Bel (Bl. [2] 25, 545 [1876]) über den aktiven Amylalkohol und seine Derivate. Durch Behandlung des aktiven Jodids, $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{J} \\ \text{H} \end{array}$, mit Jodmethyl und Natrium erhielt er nämlich ein inaktives Methyl-pentan, $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{C} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{H} \end{array}$, und bei dieser Reaktion findet am asymmetrischen Kohlenstoffatom selbst keine Substitution statt. Leider hat Hr. Le Bel den wichtigen Versuch so kurz beschrieben, daß man die Bedingungen nicht beurteilen kann. Auch war die Ausbeute gering, da hauptsächlich Diamyl und Dimethyl entstehen. In der Tat ist es später F. Just (A. 220, 146 [1883]) nicht gelungen, die Synthese zu wiederholen. Dagegen

saurer wie in alkalischer Lösung durch Wasserstoff und Platin schon bei gewöhnlicher Temperatur leicht reduzieren können, und die hierbei entstehende Dipropyl-cyan-essigsäure, $\begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 & & \text{CN} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C} & \\ & / & \diagdown \\ \text{C}_3\text{H}_7 & & \text{COOH} \end{matrix}$ ist optisch völlig inaktiv. Damit ist auch für die beiden Alkyle der Dipropyl-cyan-essigsäure volle Gleichheit bewiesen. Wenn man diesen Schluß mit dem obigen Resultat bei der Äthyl-isopropyl-malonsäure kombiniert, so ist innerhalb der Gruppe der Malon- und Cyan-essigsäuren für je zwei Paare der vier Kohlenstoffaffinitäten in einfachster Weise Gleichheit gezeigt. Wir werden diese Versuche ausdehnen auf die noch unbekannte Vinyl-äthyl-cyan-essigsäure. Ihre aktive Form wird voraussichtlich ebenfalls durch Reduktion in inaktive Diäthyl-cyan-essigsäure übergehen. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß man durch Oxydation daraus Äthyl-cyan-malonsäure gewinnen kann, was ebenfalls einen Verlust der Aktivität zur Folge haben müßte. Wenn dieser Plan durchführbar ist, so würden alle vier Verbindungsstellen des Kohlenstoffatoms zueinander in Beziehung gesetzt und der Beweis für ihre Gleichheit geliefert sein.

Vorläufig haben wir uns überzeugt, daß die Allyl-propyl-cyan-essigsäure durch Permanganat leicht oxydiert wird, und daß dabei, wenn auch in ziemlich schlechter Ausbeute, eine zweibasische Säure $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$ entsteht, die wahrscheinlich eine Propyl-cyan-bernsteinsäure von folgender Struktur ist:



In Übereinstimmung mit dieser Auffassung steht die Beobachtung, daß die durch Oxydation der aktiven Allyl-propyl-cyan-essigsäure gebildete zweibasische Säure noch stark optisch-aktiv ist.

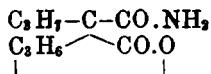
Eine weitere Umwandlung der Allyl-propyl-cyan-essigsäure haben wir beim Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure festgestellt. Der

hat dieser aus dem aktiven Amyljodid durch Reduktion mit Zink und Salzsäure in alkoholischer Lösung ein optisch-inaktives Isopentan, $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 & & \text{H} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C} & \\ & / & \diagdown \\ \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 \end{matrix}$ gewonnen. Aber der Versuch dauerte 8 Tage und es war deshalb trotz der eingehaltenen niedrigen Temperatur die Möglichkeit einer Racemisation nicht ausgeschlossen. Ferner könnte man noch einwenden, daß die Reaktion vielleicht auf dem Umweg über das Amylen verlaufen sei, zumal Just bei der Reduktion des Jodids mit Zink und Essigsäure in der Wärme nicht unbeachtliche Mengen von Amylen beobachtet hat.

Unter diesen Umständen schien mir eine erneute Prüfung der Frage mit den verfeinerten Methoden der Gegenwart und unter sorgfältiger Vermeidung jeder Substitution am asymmetrischen Kohlenstoffatom nicht überflüssig zu sein.

E. Fischer.

Versuch wurde ausgeführt in der Absicht, nur die Cyangruppe in die Säureamidgruppe ($-\text{CONH}_2$) zu verwandeln, wie es früher bei der Propyl-isopropyl-cyan-essigsäure¹⁾ und bei der Äthyl-isopropyl-cyan-essigsäure²⁾ gelungen ist. Der Versuch hat uns aber belehrt, daß durch die Schwefelsäure nicht allein die Cyangruppe, sondern auch die Allylgruppe angegriffen wird; denn das Produkt ist ein neutraler Körper, den wir nach allen seinen Eigenschaften als das Lacton einer Propyl-oxypropyl-malonamidsäure,



betrachten. Die Bildung der Lactongruppe ist unter ähnlichen Bedingungen schon von R. Fittig und seinen Schülern³⁾ wiederholt beobachtet worden.

Wie aus Obigem hervorgeht, ist das Endziel unserer Versuche der Beweis für die Gleichheit der vier Verbindungseinheiten des Kohlenstoffatoms. Dieselbe Aufgabe ist früher ausführlich von Louis Henry⁴⁾ behandelt worden. Indem er Nitro-methan bezw. Cyano-methan (Acetonitril) auf vier verschiedenen Wegen darstellte und stets das gleiche Produkt erzielte, glaubte er die Identität der vier Verbindungseinheiten des Kohlenstoffs bewiesen zu haben. Aber die für ihre Zeit so verdienstvolle Untersuchung kann heute nicht mehr als beweiskräftig angesehen werden, schon allein deshalb, weil Henry Substitutionen an dem zentralen Kohlenstoffatom ausführte und dabei, wie wir jetzt durch die Erfahrungen bei der Waldenschen Umkehrung wissen, sehr häufig ein Wechsel der Konfiguration eintritt⁵⁾. Diese Schwierigkeit fällt weg bei den von uns angewandten milden Reaktionen, die ohne Substitution am zentralen Kohlenstoffatom und bei niedriger Temperatur verlaufen, und wir werden uns deshalb bemühen, die Untersuchung in dem oben angedeuteten Sinne zu Ende zu führen.

¹⁾ E. Fischer, J. Holzapfel und H. von Gwinner, B. 45, 255 [1912].

²⁾ E. Fischer, Rohde und Brauns, A. 402, 368 [1913].

³⁾ B. 16, 373 [1883]; 18. R. 229 [1885]; 29, 1857 [1896].

⁴⁾ Bull. Acad. Belg. (Classe d. Sciences) 12 (3. Ser.), 644 [1886], ferner 15, 333 [1888] und 1906, S. 722.

⁵⁾ Bedenken gegen den Beweis von Henry sind schon geäußert worden, z. B. von P. Jacobson, Lehrbuch der organischen Chemie, 2. Aufl., 1907, Bd. I, 1, S. 68.

Propyl-cyan-essigsäureester.

Das von P. Henry¹⁾ aus Natrium-cyan-essigsäureester hergestellte Präparat ist ein Gemisch von Mono- und Dipropylverbindung, gerade so wie es J. C. Heßler²⁾ für den Äthyl-cyan-essigsäureester nachgewiesen hat. Zur Isolierung der Monoverbindung haben wir deshalb auch das von Heßler bei dem Äthylderivat angewandte Verfahren benutzt³⁾.

Für die praktische Darstellung des Rohesters ist Propylbromid wegen der Billigkeit dem von Henry angewandten Jodid vorzuziehen. Benutzt man die Vorschrift von E. Fischer und Flatau⁴⁾ für die Bereitung des Isopropyl-cyan-essigsäureesters, so beträgt die Ausbeute an rohem Propyl-cyan-essigsäureester etwa 90% der Theorie. Die Reaktion verläuft erheblich schneller als bei der Isopropylverbindung und ist auf dem Wasserbade nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde beendet.

Zur Umwandlung in die Propyl-cyan-essigsäure werden 375 g Rohester mit 300 ccm Äther vermischt und mit 1500 ccm 2*n*-Natronlauge bei Zimmertemperatur $\frac{1}{2}$ Stunde kräftig durchgeschüttelt, wobei sich die Flüssigkeit mäßig erwärmt. Der Dipropyl-cyan-essigsäureester bleibt dabei unverseift in der ätherischen Schicht. Die abgetrennte alkalische Lösung wird mit Schwefelsäure übersättigt, das ausgeschiedene Öl ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet, verdampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die Propyl-cyan-essigsäure ging unter etwa 0.2 mm Druck und bei 140—145° Badtemperatur als farbloses Öl bei 125—130° über. Ausbeute 150 g.

Zur Rückverwandlung in den Äthylester wurden die 150 g Säure mit Wasser übergossen und durch Ammoniak möglichst genau neutralisiert, die Lösung dann auf 0° abgekühlt und rasch mit einer kalten Lösung von überschüssigem Silbernitrat versetzt. Das sofort ausfallende krystallinische Silber-salz muß farblos sein. Es wird scharf abgenutscht, mit kaltem Wasser, dann

¹⁾ J. 1889, 638; Bull. Acad. Belg. [3] 18, 670 [1889].

²⁾ Am. 22, 169 [1899].

³⁾ Der große Unterschied in der Verseifbarkeit bei den Mono- und Dialkylmalonestern ist meines Wissens zuerst von Edv. Hjelt (B. 29, 110 und 1864 [1896]) genauer studiert und mit sterischen Betrachtungen verknüpft worden. Für die Derivate des Cyan-essigesters ist dann von Heßler dasselbe beobachtet und zur Trennung von Mono- und Dialkylverbindungen benutzt worden. Erst viel später hat A. Michael darauf hingewiesen, daß man diese Verschiedenheit auch zur Darstellung von reinen Alkyl-acetessigestern (B. 38, 2093 [1905]) und von reinen Alkyl-malonestern (J. pr. [2] 72, 537 [1905]) verwerten kann. Hr. Michael hat bei dieser Gelegenheit meine Ausführungen über den Einfluß der Salzbildung auf die Verseifbarkeit von Amidon und Estern bestritten. Ich hoffe, bald an anderer Stelle zeigen zu können, daß diese Kritik weit über das Ziel hinausschießt. E. Fischer.

⁴⁾ B. 42, 2983 [1909].

mit Alkohol und zuletzt mit Äther gewaschen. Ausbeute etwa 260 g. Es wurde mit 500 g Jodäthyl (Überschuß wegen der starken Erwärmung) am Rückflußkühler behandelt, der Ester nach Beendigung der bald einsetzenden Reaktion mit Äther ausgelangt und nach Verdampfen des Äthers und Jodäthyls unter 15 mm destilliert. Siedepunkt bei 15 mm gegen 105–110°, bei 755 mm 222–228° (korr.). Ausbeute 146 g.

0.1446 g Subst.: 0.3290 g CO₂, 0.1103 g H₂O. — 0.1503 g Subst.: 12.0 ccm N (18°, 760 mm).

C₈H₁₃O₂N (155.11). Ber. C 61.89, H 8.45, N 9.03.

Gef. » 62.05, » 8.54, » 9.24.

d,l-Allyl-propyl-cyan-essigsäure, $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{:CH}\cdot\text{CH}_2 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{COOH} \end{array}$

Zu einem Gemisch von 145 g Propyl-cyan-essigsäureester und einer Lösung von 21.6 g (1 Mol.) Natrium in 500 ccm Alkohol wurden langsam 200 g frisch über fein verteiltem Silber destilliertes Allyljodid gegeben. Die Temperatur stieg sofort und wurde durch Abkühlen auf 50–60° gehalten. Aus dem bald neutral reagierenden Gemisch wurden der Alkohol und das überschüssige Allyljodid durch Abdampfen unter vermindertem Druck vollständig entfernt, der Rückstand mit 1500 ccm Wasser aufgenommen und das abgeschiedene Öl ausgeäthert. Der nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers zurückbleibende Ester destillierte unter 15–20 mm bei 125–130° als farbloses Öl von eigenartigem Geruch. Ausbeute 153 g oder 83 % der Theorie. Siedet unter 752 mm bei 241–242° (korr.). Mehrere Analysen des Präparats haben keine ganz scharf stimmenden Werte, sondern 0.4–0.5 % Kohlenstoff zuviel ergeben.

Zur Verseifung wurden 145 g Ester mit einer filtrierten Lösung von 125 g Ätzkali in 125 ccm Wasser und 1 l Alkohol 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann der Alkohol unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 1 l Wasser gelöst, mit überschüssiger Schwefelsäure angesäuert und das abgeschiedene Öl ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde das schwach gelbe Öl zweimal im Hochvakuum (0.15 mm) fraktioniert. Die Hauptmenge girt ziemlich konstant bei 129–130° als farbloses, zähes Öl von sehr schwachem, eigenartigem Geruche über. Zur völligen Reinigung wurde die Säure in verdünnter Natriumcarbonatlösung gelöst und von einer hinterbleibenden geringen flockigen Trübung durch Ausäthern befreit. Nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung wurde das abgeschiedene Öl ausgeäthert und der Äther im Vakuum abgedampft. Ausbeute 92.3 g oder 74 % der Theorie (ber. auf den Ester).

0.1215 g Sbst.: 0.2874 g CO₂, 0.0853 g H₂O. — 0.1516 g Sbst.: 0.3584 g CO₂, 0.1079 g H₂O. — 0.1270 g Sbst.: 0.2996 g CO₂, 0.0897 g H₂O. — 0.1588 g Sbst.: 11.7 ccm N (16.5°, 751 mm).

C₉H₁₃O₂N (167.11).

Ber. C 64.63, H 7.84, N 8.38.

Gef. » 64.51, 64.48, 64.34, » 7.86, 7.96, 7.90, » 8.48.

$d_4^{18} = 1.102$ (in flüssigem Zustand).

Die Säure krystallisiert nach längerem Stehen im Exsiccator, sofort beim Impfen oder nach dem Eintauchen in flüssige Luft in langen, farblosen Nadeln, die später eine durchscheinende, farblose Masse bilden. Sie wird schon durch den Wassergehalt der Luft rasch verflüssigt, ohne jedoch beträchtlich an Gewicht zuzunehmen. Der Schmelzpunkt war nicht scharf. Er lag zwischen 25° und 35°. Ob diese Unsicherheit durch Verunreinigungen des Präparats oder durch die racemische Natur der Säure bedingt waren, können wir nicht sagen. Die Säure ist in kaltem Wasser sehr schwer, in heißem leichter löslich, wird dagegen von den gewöhnlichen organischen Solvenzien, auch Petroläther, leicht gelöst. Ihr Bleisalz bildet farblose, in kaltem Wasser schwer lösliche Nadeln. Das Ammoniumsalz, erhalten durch Einleiten von Ammoniak in die ätherische Lösung der Säure, krystallisiert in feinen, farblosen Nadelchen. Das Silbersalz wird in Form feiner, langer, farbloser Nadeln erhalten, wenn man zu der wäßrig-alkoholischen Lösung der Säure eine möglichst neutrale ammoniakalische Lösung von Silbernitrat zugibt. Es läßt sich aus heißem Wasser umkrystallisieren. Die verdünnte, ammoniakalische Lösung der Säure gibt mit Calciumchlorid beim Erwärmen eine farblose, krystallinische Fällung; die wäßrig-alkoholische Lösung wird durch Ferrichlorid rotbraun gefärbt. Die Lösung der Säure in Natriumcarbonat entfärbt sofort Permanganat.

Dipropyl-cyan-essigsäure, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{array} > \text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{COOH} \end{array}$.

Der Äthylester, der bereits von Conrad¹⁾ in reinem Zustand beschrieben worden ist, entsteht als Nebenprodukt bei der oben angegebenen Darstellung des Monopropylderivats und bildet etwa 30 % des Rohesters. Er findet sich in der ätherischen Lösung nach der Behandlung mit Alkali, zunächst allerdings verunreinigt durch kleine Mengen der Monopropylverbindung. Um diese zu entfernen, benutzten wir die von E. Fischer und A. Diltthey²⁾ für ähnliche Fälle empfohlene Behandlung mit Ammoniak, die auch Conrad bei seinem Präparat angewandt hat. Aus 118 g Rohester wurden so 100 g reiner, destillierter Dipropyl-cyan-essigsäureester gewonnen.

¹⁾ A. 340, 319 [1905].

²⁾ B. 35, 851 [1902].

Die Verseifung geschah genau so, wie oben bei dem Allyl-propyl-cyanessigsäureester beschrieben ist. Bei der Destillation im Hochvakuum (0.15–0.2 mm) ging die Säure gegen 135–140° als farbloses Öl über, das bei langem Stehen, starkem Abkühlen oder Impfen krystallisierte. Ausbeute etwa 90% der Theorie.

Zur völligen Reinigung eignet sich am besten das krystallisierte Hydrat. Es entsteht schon bei längerer Berührung der flüssigen Säure mit feuchter Luft oder kaltem Wasser. Am besten bereitet man es durch Lösen der Säure in 50–70 Tln. heißem Wasser und Abkühlen. Zuerst scheiden sich Öltropfen ab, die aber nach einiger Zeit, besonders beim Impfen, in farblose, langgestreckte, teils rhombenähnliche, teils sechsseitige Tafeln übergehen. Im Capillarrohr beginnen sie bei 45° zu sintern und schmelzen bei 49–50° zu einer farblosen Flüssigkeit. Im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd zerfließen sie rasch schon bei gewöhnlicher Temperatur unter Abgabe von Wasser. Sie enthalten 1 Mol. Wasser. Zu seiner Bestimmung wurde die lufttrockne Substanz bei 0.5 mm und 36° über Pentoxyd getrocknet.

0.1512 g Sbst. verloren 0.0150 g Wasser. — 0.2002 g Sbst. verloren 0.0204 g Wasser.

$C_9H_{15}O_3N, H_2O$ (187.15). Ber. H_2O 9.63. Gef. H_2O 9.92, 10.19.

Die getrocknete, ölige Säure gab folgende Zahlen:

0.1266 g Sbst.: 0.2972 g CO_2 , 0.1023 g H_2O . — 0.1655 g Sbst.: 12.1 ccm N (16.5°, 742 mm).

$C_9H_{15}O_3N$ (169.13). Ber. C 63.86, H 8.94, N 8.28.
Gef. » 64.02, » 9.04, » 8.30.

$d_4^{18} = 0.988$ (in flüssigem Zustande).

Beim starken Abkühlen wird die Säure fest und bildet dann eine ziemlich harte, farblose Krystallmasse vom Schmp. 33–34° (korr.).

Das Ammoniumsalz fällt aus der ätherischen Lösung beim Einleiten von Ammoniak in farblosen Nadelchen. Es wird durch einen Überschuß von Ammoniak in erheblicher Menge gelöst, fällt aber beim Verdunsten wieder aus. Das Silbersalz ist ebenfalls krystallinisch und löst sich in heißem Wasser erheblich schwerer als das Salz der Allyl-propyl-cyan-essigsäure. Die Lösung der Säure in Natriumcarbonat entfärbt kein Permanganat und ist dadurch leicht von der Allylverbindung zu unterscheiden. Charakteristisch ist das eben erwähnte Hydrat.

Spaltung der *d,l*-Allyl-propyl-cyan-essigsäure in die optischen Isomeren.

Sie gelingt am besten mit Brucin in wäßriger Lösung, wobei zuerst das Salz der *d*-Verbindung krystallisiert, während aus den

Mutterlaugen das *l*-Salz gewonnen werden kann. Die völlige Reinigung durch Krystallisation ist aber recht schwierig. Wir haben deshalb noch das Morphinsalz zu Hilfe genommen.

Bei Anwendung von Cinchonin krystallisiert aus Wasser zuerst das Salz der *l*-Säure, aber auch in ziemlich unreinem Zustand.

Für die Versuche in größerem Maßstabe diente folgendes Verfahren. 150 g *d,l*-Säure und 420 g wasserfreies Brucin werden in 2250 ccm heißem Wasser gelöst. Beim langsamen Abkühlen krystallisieren lange, farblose Nadeln. Nach 24-stündigem Stehen im Eisschrank werden sie abgesaugt, mit eiskaltem Wasser gewaschen, abgepreßt und dann noch zweimal, zuerst aus 250, dann aus 200 ccm heißem Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 130 g exsiccatorrocknes Salz.

Dieses Salz ist noch nicht rein, denn die daraus bereitete Säure zeigte, in *n*-Natronlauge gelöst, im besten Falle $[\alpha]_D^{16} = +11.9^\circ$. Da erneutes Umkrystallisieren nur geringe Wirkung hatte, so haben wir die weitere Reinigung mit dem Morphinsalz ausgeführt.

Zu dem Zweck wird zunächst die freie Säure in folgender Weise dargestellt. Man suspendiert 120 g fein zerriebenes Brucinsalz in 1500 ccm kaltem Wasser und fügt 240 ccm 5*n*-Salzsäure und etwa 300 ccm Äther zu. Beim kräftigen Schütteln ist das Salz rasch zerlegt und die Fettsäure in den Äther übergegangen. Die ätherische Lösung wird noch zweimal etwa 15 Minuten mit 5*n*-Salzsäure durchgeschüttelt, um alles Brucin zu entfernen, dann mit Wasser gewaschen und der Äther verdampft. Die sämtlichen Mutterlaugen müssen nochmals ausgeäthert werden, um Verluste an organischer Säure zu vermeiden.

Zur Bereitung des Morphinsalzes haben wir 20 g der Allyl-propyl-cyaneessigsäure ($[\alpha]_D^{16} = +11.9^\circ$ in *n*-Natronlauge) und 34.1 g Morphin mit 400 ccm Wasser übergossen, wobei eine lebhafte, strudelähnliche Bewegung zu beobachten ist, die von der Einwirkung der ölig werdenden Säure auf die Base herrührt. Beim Erwärmen tritt völlige Lösung ein, und beim Abkühlen scheidet sich das Morphinsalz rasch krystallinisch aus. Es wurde aus 300 ccm Wasser unter Zusatz von wenig Tierkohle umkrystallisiert. Es bildet farblose, derbe Prismen, welche etwas Wasser enthalten, das im Hochvakuum rasch entweicht. Ausbeute 30 g.

Die aus einer Probe des Salzes isolierte Säure zeigte, in *n*-Natronlauge gelöst, $[\alpha]_D^{16} = +16.52^\circ$. Die Hauptmenge des Salzes wurde dann noch zweimal aus 150 bzw. 130 ccm Wasser umkrystallisiert, wobei die Ausbeute auf 20 g zurückging. Zur Umwandlung in die freie Säure diente dasselbe Verfahren wie beim Brucinsalz, nur wurde die Salzsäure durch Schwefelsäure ersetzt. Das Drehungsvermögen der freien Säure war dann nur auf $[\alpha]_D^{16} = +16.74$ gestiegen. Offenbar läßt sich also durch weiteres Umkrystallisieren des Morphinsalzes kaum noch eine reinere Säure gewinnen. Wir konnten auch wegen der großen Verluste den Versuch nicht weiter treiben und müssen

es selbstverständlich unentschieden lassen, ob damit der Endwert der Drehung schon erreicht ist.

d-Allyl-propyl-cyan-essigsäure

bleibt beim Verdampfen der ätherischen Lösung als völlig krystallinische Masse zurück, die aus farblosen, makroskopischen Nadeln oder Prismen vom Schmp. 42° (korr.) besteht. Unter 0.5 mm sublimiert sie schon bei 36° , allerdings sehr langsam. Sie ist der *d,l*-Säure in den Lösungsverhältnissen sehr ähnlich und verflüssigt sich wie diese in Berührung mit Wasser. Die alkalische Lösung dreht ziemlich stark nach rechts. Überschuß des Alkalis sowie Verdünnung mit Wasser setzen das Drehungsvermögen herab.

Für die genaue Bestimmung diente die Lösung in *n*-Natronlauge:

$$[\alpha]_D^{16} = \frac{+1.55^{\circ} \times 11.8638}{1 \times 1.0118 \times 1.040} = +16.74^{\circ}.$$

In möglichst genau neutralisierter Lösung betrug die Drehung:

$$[\alpha]_D^{21} = \frac{+2.57^{\circ} \times 2.7736}{1 \times 0.9769 \times 1.038} = +18.22^{\circ}.$$

Eine zweite Bestimmung ergab:

$$[\alpha]_D^{21} = \frac{+2.65^{\circ} \times 1.8302}{1 \times 0.2501 \times 1.036} = +18.72^{\circ}.$$

0.8195 g dieser Lösung wurden mit Wasser verdünnt. Gesamtgewicht 1.7682 g; $\alpha_D = +1.12^{\circ}$; $d = 1.0145$. Also $[\alpha]_D^{21} = +17.38^{\circ}$.

In Eisessig zeigte dieselbe Säure die Drehung:

$$[\alpha]_D^{22} = \frac{+0.76^{\circ} \times 2.3757}{1 \times 0.2161 \times 1.048} = +7.97^{\circ}.$$

Für die Analyse war im Hochvakuum bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

0.1486 g Sbst.: 0.3520 g CO_2 , 0.1044 g H_2O . — 0.1182 g Sbst.: 0.2804 g CO_2 , 0.0840 g H_2O . — 0.1648 g Sbst.: 11.8 ccm N (16° , 756 mm).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (167.11). Ber. C 64.63, H 7.84, N 8.38.

Gef. > 64.60, 64.70, > 7.86, 7.95, > 8.32.

Zur Darstellung der Säure aus der *d,l*-Verbindung kann auch direkt das Morphinsalz dienen. Da aber die Verluste hier noch größer waren, haben wir die Kombination von Brucin- und Morphinsalz vorgezogen.

l-Allyl-propyl-cyan-essigsäure.

Wenn die wäßrigen Mutterlaugen, die bei der Darstellung des Brucinsalzes der *d*-Säure aus dem Racemkörper resultieren, wochenlang stehen bleiben, so scheiden sich neben den Nadeln des *d*-Salzes ziemlich große, manchmal fächer- oder drusenförmig vereinigte, farb-

lose Tafeln ab, die sich mit einiger Mühe mechanisch auslesen lassen. Bequemer ist es, das Gemisch der Salze mit der Mutterlauge kräftig zu schütteln, und die hierbei zerbrechenden Nadeln des *d*-Salzes durch Abschlämmen von den Tafeln des *l*-Salzes zu trennen. Aus dem so bereiteten Brucinsalz konnten wir direkt eine Säure gewinnen, die in *n*-Natronlauge $[\alpha]_D^{19} = \frac{-2.25^\circ \times 2.9870}{1 \times 0.4081 \times 1.044} = -15.77^\circ$ zeigte. Sie war also optisch annähernd so rein, wie die beste, über das Morphinsalz gereinigte *d*-Säure. Der Schmelzpunkt war aber hier nicht so scharf und auch niedriger als bei der *d*-Säure.

Wie schon erwähnt, läßt sich die *l*-Säure auch direkt aus dem Racemkörper durch das Cinchoninsalz erhalten, aber die Reinigung erfordert dann viel häufigere Krystallisation.

Verwandlung der *d*-Allyl-propyl-cyan-essigsäure in optisch inaktive Dipropyl-cyan-essigsäure.

Die Reduktion der Allylverbindung mit Wasserstoff und Platinmohr gelingt sowohl in Eisessig wie in alkalischer Lösung. Da das Drehungsvermögen der letzteren viel größer ist als dasjenige der essigsauren, so ist der Versuch mit ihr am beweiskräftigsten, und wir wollen ihn allein ausführlich beschreiben.

Die Operation wurde in dem Apparat ausgeführt, den Kurt Heß¹⁾ für einen ähnlichen Zweck angegeben hat. Die Lösung war bereitet aus 1.0118 g reiner *d*-Allyl-propyl-cyan-essigsäure und 10 ccm *n*-Natronlauge. Das Gesamtgewicht betrug 11.3638 g; $d = 1.040$; Drehung bei 16° im 1-dm-Rohr $+1.55^\circ$. Mithin $[\alpha]_D^{16} = +16.74^\circ$. Von dieser Lösung wurden 8 ccm in den Heßschen Kolben eingefüllt, die Luft verdrängt, dann in dem Aufsatz 0.1 g Platinmohr (bereitet nach Loew) und 0.2 ccm Wasser mit Wasserstoff gesättigt und zu der alkalischen Lösung zufließen gelassen und nun mit Wasserstoff bei 16° geschüttelt. Nach 2 Stunden waren 113 ccm absorbiert und die Reaktion beendet. Nachdem noch 0.2 g Platinmohr in derselben Weise zugefügt waren, fand bei halbstündigem Schütteln kein Verbrauch von Wasserstoff mehr statt. Die vom Platinmohr abfiltrierte farblose Flüssigkeit zeigte jetzt im 1-dm-Rohr keine Drehung mehr, unter Bedingungen, wo eine Drehung von 0.02° der Beobachtung nicht hätte entgehen können. Mit der optischen Aktivität war auch die Wirkung auf Permanganat verschwunden.

Aus der alkalischen Lösung wurde die Dipropyl-cyan-essigsäure durch Ansäuern und Ausäthern isoliert und durch Umlösen aus Wasser

¹⁾ B. 46, 3120 [1913].

in der zuvor beschriebenen Weise in das charakteristische Hydrat verwandelt. Dieses begann im Capillarrohr bei 45° zu sintern und schmolz bei 49—51° (korr.).

0.1891 g lufttrockne Substanz verloren in 4 Stunden bei 18° (3 mm) über Phosphorpentoxyd 0.0179 g H₂O = 9.47% (ber. 9.63%).

0.1698 g Sbst. (wasserfrei): 0.8963 g CO₂, 0.1363 g H₂O.

Ber. C 53.86, H 8.94.

Gef. 53.65, » 8.98.

Die Reduktion in Eisessiglösung wurde in derselben Weise ausgeführt. Sie geht erheblich rascher vonstatten und führt zum selben Resultat. Nur ist der Versuch in optischer Beziehung nicht so überzeugend, weil das Drehungsvermögen der essigsäuren Lösung der aktiven Allylverbindung viel geringer ist.

Verwandlung der *d,l*-Allyl-propyl-cyan-essigsäure in das Lacton der Propyl-oxypropyl-malonamidsäure.

Der Versuch wurde sowohl mit der destillierten wie mit der rohen Allyl-propyl-cyan-essigsäure ausgeführt und gab ungefähr dasselbe Resultat.

Übergießt man 20 g rohe Allyl-propyl-cyan-essigsäure mit 100 ccm konzentrierter Schwefelsäure, so löst sie sich unter ziemlich starker Erwärmung. Die Mischung wurde im siedenden Wasserbad 4 Stunden erhitzt, nach dem Abkühlen auf 250 g Eis gegossen und die wäßrige Flüssigkeit etwa 8 mal mit 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der über Natriumsulfat getrockneten und verdampften Ätherlösung (11—12 g) krystallisierte beim Stehen im Vakuumexsiccator zum größten Teil. Durch mehrmaliges Umfällen aus Äther mit Petroläther wurde er, allerdings mit erheblichem Verluste, annähernd analysenrein erhalten.

0.1292 g Sbst. (im Vakuumexsiccator getrocknet): 0.2780 g CO₂, 0.0954 g H₂O. — 0.1450 g Sbst.: 9.8 ccm N (15°, 742 mm über 33-proz. Kalilauge).

C₉H₁₅O₄N (185.13). Ber. C 58.34, H 8.17, N 7.57;

Gef. » 58.68, » 8.26, » 7.74.

Diese Substanz schmolz bei 93—94° zu einer farblosen Flüssigkeit. Als sie einige Zeit im Ölbad erst auf 120°, dann auf 200° erhitzt war, wobei etwas Kohlensäure entwich, und dann zweimal aus Wasser mit Tierkohle umkrystallisiert wurde, schmolz sie nach geringem Sintern bei 96—97°.

0.1998 g Sbst. (lufttr.): 0.4290 g CO₂, 0.1469 g H₂O. — 0.1984 g Sbst.: 12.7 ccm N (13°, 756 mm über 33-proz. Kalilauge).

Ber. C 58.34, H 8.17, N 7.57.

Gef. » 58.56, » 8.23, » 7.53.

Die Substanz krystallisiert aus Wasser in hübschen, sechsseitigen Platten. Sie löst sich recht leicht in kochendem Wasser, sehr leicht in kaltem Alkohol, Essigäther, Aceton, Chloroform, leicht in kaltem Benzol, heißem Ligroin und heißem Schwefelkohlenstoff. Die wäßrige Lösung reagiert schwach sauer auf Lackmus.

Verhalten gegen Alkali: Von Alkali wird das Lacton leicht angegriffen, wobei auch die Amidgruppe rasch in Reaktion tritt; denn es genügt, das Lacton in kaltem $\frac{2}{10}$ -Alkali zu lösen und einige Stunden stehen zu lassen, um einen deutlichen Ammoniakgeruch zu erhalten. Der Versuch, die Lactongruppe titrimetrisch nachzuweisen, hat deshalb nur ein annäherndes Resultat gegeben. Erwärmt man mit Alkali, so wird die Amidgruppe ganz verseift, und es entsteht zunächst eine zweibasische Säure, wie folgender Versuch zeigt:

0.5032 g Lactonamid wurden mit 10 ccm *n*-Natronlauge einige Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sofort starker Ammoniakgeruch auftrat, dann das Ammoniak weggekocht und nochmals eine Viertelstunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nachdem der Rest des Ammoniaks wieder durch kurzes Aufkochen entfernt war, ergab die Titration der abgekühlten Lösung mit *n*-Salzsäure und Phenolphthalein, daß 5.29 ccm *n*-Alkali durch die neu entstandene Säure abgesättigt waren, während nach der Rechnung für eine zweibasische Säure (vermutlich Propyl-oxypropyl-malonsäure) 5.44 ccm *n*-Alkali nötig sind.

Übersättigt man die alkalische Lösung mit Salzsäure in der Kälte, so bleibt sie anfangs klar, aber nach kurzer Zeit trübt sie sich, falls sie nicht zu verdünnt ist, durch Ausscheidung eines Öles, das sich leicht ausäthern läßt. Wir haben es bisher nicht krystallisiert erhalten. Aber die Analyse des Calciumsalzes deutet darauf hin, daß es eine Lactonsäure, also das Lacton der Propyl-oxypropyl-malonsäure ist.

Zur Bereitung des Calciumsalzes wurde der beim Verdampfen des Äthers verbleibende ölige Rückstand mit einem mäßigen Überschuß von 2*n*-Calciumchloridlösung und einer zur Neutralisation ausreichenden Menge von Ammoniak übergossen. In der Regel bilden sich sehr bald farblose, flache, langgestreckte Krystalle, die auch beim Aufkochen unverändert bleiben. Sie wurden nach dem Abkühlen in Eis abgesaugt und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Sie waren frei von Stickstoff. Nach kurzem Trocknen unter 15 mm bei 20° über Phosphorpentoxyd enthielt das Salz 2 Mol. Wasser, die bei 56° und 1 mm Druck rasch entwichen.

0.1459 g Substanz verloren 0.0114 g an Gewicht. — 0.2569 g Substanz verloren 0.0199 g.

$(C_9H_{13}O_4)_2Ca + 2H_2O$ (446.31). Ber. H_2O 8.07. Gef. H_2O 7.83, 7.75.

Der Calciumgehalt des getrockneten Salzes paßte auf die erwartete Formel $(C_9H_{13}O_4)_2Ca$.

0.1330 g Sbst.: 0.0184 g CaO . — 0.2362 g Sbst.: 0.0331 g CaO .

$(C_9H_{13}O_4)_2Ca$ (410.28). Ber. Ca 9.77. Gef. Ca 9.89, 10.02.

Eine weitere Untersuchung der Säure lag außerhalb des Rahmens dieser Arbeit.

Oxydation der *d,l*-Allyl-propyl-cyan-essigsäure:

d,l- α,α -Propyl-cyan-bernsteinsäure(?).

5 g *d,l*-Allyl-propyl-cyan-essigsäure (Rohprodukt) wurden in Wasser mit einem mäßigen Überschuß von Natriumcarbonat gelöst, mit Eis versetzt und eine kalte Lösung von 16 g Kaliumpermanganat in 400 ccm Wasser allmählich in kleinen Portionen zugefügt. Zuerst fand schon bei 0° sofortige Entfärbung des Permanganats und nach kurzer Zeit auch Abscheidung von Braunstein statt. Als aber etwa die für 2 Atome Sauerstoff berechnete Menge verbraucht war, wurde die Reaktion wesentlich träger. Wir haben deshalb von nun an die Flüssigkeit auf etwa 40° erwärmt und nach Zugabe der ganzen Permanganatlösung noch 3 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Da die Flüssigkeit jetzt noch die Farbe des Permanganats zeigte, so wurde dieses durch Zusatz von wenig Alkohol zerstört, dann vom Braunstein abgesaugt, mit Schwefelsäure übersättigt und wiederholt ausgeäthert. Die ätherische Lösung roch stark nach niederen Fettsäuren. Beim Verdampfen unter vermindertem Druck hinterließ sie ein gelbliches Öl, das im Vakuumexsiccator bald eine reichliche Menge von mikroskopischen, flächenreichen Krystallen ausschied. Diese wurden nach 24 Stunden stark abgepreßt. Das so erhaltene farblose Krystallpulver, dessen Menge 1.4 g betrug, wurde zur Reinigung zweimal in 15 ccm Äther gelöst und durch allmählichen Zusatz von Petroläther wieder abgeschieden. Die Säure wird so als harte, an den Wänden festsitzende Krystallkruste erhalten. An der Luft getrocknet, verlor sie bei 36° im Hochvakuum kaum mehr an Gewicht.

0.1483 g Sbst.: 0.2836 g CO_2 , 0.0819 g H_2O . — 0.1723 g Sbst.: 0.3296 g CO_2 , 0.0948 g H_2O . — 0.3894 g Sbst. entsprachen 22.5 ccm $\frac{1}{10}$ -Ammoniak (nach Kjeldahl).

$C_9H_{11}O_4N$ (185.10). Ber. C 51.86, H 5.99, N 7.57.

Gef. \rightarrow 52.16, 52.17, \rightarrow 6.18, 6.16, \rightarrow 8.09.

Die Säure ist zweibasisch: 0.1389 g Substanz verbrauchten bei der Titration mit Phenolphthalein 14.5 ccm $\frac{1}{10}$ -Natronlauge, während 15.01 ccm berechnet sind. Die Säure schmilzt beim raschen Erhitzen im Capillarrohr gegen 123° (korr.) unter starkem Aufschäumen zu einer farblosen Flüssigkeit. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol

und Aceton, Äther und Essigäther, dagegen recht schwer in Benzol und Chloroform. Versetzt man die nicht zu verdünnte ammoniakalische Lösung der Säure mit Chlorcalcium, so entsteht beim Erwärmen ein hübsch krystallisierender Niederschlag.

Wie schon erwähnt, ist die Struktur der Säure nur aus der Bildungsweise abgeleitet. Wir halten es aber für nötig, daß sie noch durch andere Synthesen geprüft wird und haben deshalb in der Überschrift den Namen mit einem Fragezeichen versehen.

Oxydation der *d*-Allyl-propyl-cyan-essigsäure.

1 g reinste *d*-Allyl-propyl-cyan-essigsäure wurde in Wasser und etwas mehr als der nötigen Menge Kalilauge gelöst und allmählich bei 0° mit einer Lösung von 3.1 g Kaliumpermanganat in 100 ccm Wasser versetzt. Zur Vollendung der Reaktion blieb die Mischung 5 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Die Weiterverarbeitung geschah wie bei der *d,l*-Säure. Der beim Verdampfen der ätherischen Lösung zurückbleibende Sirup schied bald mikroskopische Nadeln oder Prismen ab, die sich von den kurzen, derben Formen der inaktiven Substanz deutlich unterschieden. Die Ausbeute war auch hier gering, sie betrug nur 0.27 g. Das zweimal aus Äther mit Petroläther abgeschiedene farblose und hübsch krystallisierende Präparat wurde für die Analyse im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

0.1164 g Subst.: 0.2227 g CO₂, 0.0627 g H₂O.

C₈H₁₁O₄N (185.10). Ber. C 51.86, H 5.99.

Gef. » 52.18, » 6.03.

Für die mikropolarimetrische Bestimmung diente die wäßrige Lösung:

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{-0.46^\circ \times 0.26092}{0.5 \times 1.009 \times 0.00743} = -32.0^\circ.$$

Die aktive Säure schmolz gerade so wie der Racemkörper unter starkem Aufschäumen gegen 123° (korr.) und zeigte auch ganz ähnliche Löslichkeitsverhältnisse. Nur das Calciumsalz scheint wesentlich leichter löslich zu sein. Es verdient bemerkt zu werden, daß die Säure ebenso wie der Racemkörper beim Aufbewahren nach mehreren Monaten zum Teil zersetzt war.

Wir betrachten die Säure als die aktive Form der α,α -Cyan-propyl-bernsteinsäure und glauben, daß hier die Bildungsweise für die Beurteilung der Struktur noch maßgebender ist, da das angewandte Material, die *d*-Allyl-propyl-cyan-essigsäure, durch die häufige Krystallisation des Brucin- und Morphinsalzes besonders sorgfältig gereinigt war.

Schließlich sagen wir Hrn. Dr. Max Bergmann für die wertvolle Hilfe, die er bei obigen Versuchen leistete, besten Dank.