

217. Helmuth Scheibler und J. Magasanik:

Über die genetischen Beziehungen der optisch-aktiven Formen von β, β' -Imino-dibuttersäure und β -Amino-buttersäure. II.¹⁾

[Aus dem Organischen Laboratorium der Technischen Hochschule zu Berlin.]

(Eingegangen am 8. Oktober 1915.)

meso- β, β' -Imino-dibuttersäure.

Die Beschreibung der isomeren β -Iminodibuttersäure kann ich nun ergänzen. Die *meso*- β, β' -Iminodibuttersäure war bisher nur als Sirup erhalten worden, auch nach mehreren Wochen war noch keine Krystallisation eingetreten²⁾. Nach etwa einjährigem Aufbewahren des Präparates in einem verschlossenen Gefäß war die ganze Masse krystallinisch erstarrt. Zur Reinigung wurde die Hauptmenge in siedendem Äthylalkohol gelöst, das Lösungsmittel auf dem Wasserbade abgedampft und der zurückbleibende Sirup mit etwa der gleichen Menge warmem Methylalkohol versetzt. Nach dem Erkalten trat auf Zusatz von Impfkristallen bald Krystallisation ein. Die Krystalle waren nur mikroskopisch klein und ihre Form im Gegensatz zu den aktiven Isomeren wenig charakteristisch. Nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator wurde der Stickstoffgehalt mikroanalytisch ermittelt:

6.61 mg Sbst.: 0.423 ccm N über 50-proz. Kalilauge (16°, 748 mm).

 $C_8H_{15}O_4N$ (189.1). Ber. N 7.41. Gef. N 7.44.

Ebenso wie die anderen isomeren Formen ist die *meso*- β -Imino-dibuttersäure leicht löslich in kaltem Wasser, ziemlich leicht in siedendem Methylalkohol; dagegen in absolutem Äthylalkohol auch in der Wärme schwer löslich. Sie schmilzt scharf bei 177—178° (korr.) unter Zersetzung, also nur 2° niedriger als die aktiven Formen; dagegen erheblich höher als der Racemkörper, der außerdem keinen scharfen Schmelzpunkt hat. Im Gegensatze hierzu haben die Derivate der *meso*-Form, das Dimethylester-hydrochlorid und das Dimethylester-chloroplatinat, einen niedrigeren Schmelzpunkt als die entsprechenden racemischen Verbindungen. Dies spricht außer den bereits früher angeführten Gründen³⁾ auch dafür, daß die racemische Verbindung kein wahrer Racemkörper, sondern ein Gemisch gleicher Teile der aktiven Isomeren ist.

Folgende Zusammenstellung gibt einen Überblick über die Schmelzpunkte der isomeren β -Iminodibuttersäuren und ihrer Derivate:

¹⁾ Frühere Mitteilung B. 45, 2272 [1912]. — Die vorliegenden Versuch mußten bei Beginn des Krieges in teilweise unfertigem Zustande unterbrochen werden.

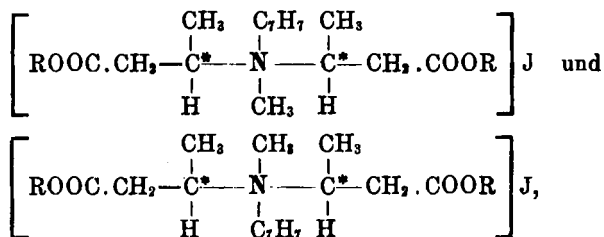
²⁾ B. 45, 2288 [1912].

³⁾ B. 45, 2287 [1912].

	<i>meso</i> -Verb.	racem. Verb.	akt. Verb.
Iminosäure	177—178°	158—160°	179—180°
Hydrochlorid des Dimethylesters	114—115°	142—143°	163—164°
Chloroplatinat • • • • •	134—135°	195—196°	200—201°

meso- β,β' -Imino-dibuttersäure-dimethylester wurde dargestellt aus den Mutterlaugen des racemischen Dimethylester-chloroplatinats. Nachdem das *meso*-Dimethylester-hydrochlorid durch Umkrystallisieren gereinigt war, wurde es in der eben ausreichenden Menge Methylalkohol gelöst, unter Kühlung mit methylalkoholischem Ammoniak versetzt und so lange absoluter Äther zugegeben, als noch eine Abscheidung von Chlorammonium bemerkbar war. Nach dem Filtrieren wurde der Äther verdampft, der zurückbleibende Ester mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Er siedet unter 10 mm Druck bei 130°.

Er wurde mit überschüssigem Methyljodid etwa 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Verdampfen des Methyljodids blieb das Jodid des *N*-Methyl- β,β' -imino-dibuttersäureesters in sirupöser Form zurück. Es wurde mit Äther gewaschen, um etwa noch vorhandenen Iminosäureester zu entfernen, und der freie Ester in derselben Weise isoliert wie der *meso*-Iminodibuttersäureester. Von Derivaten wurde nur das Anlagerungsprodukt mit Benzyljodid in krystallisierter Form erhalten. Wenn sich die Theorie des pseudoasymmetrischen Kohlenstoffatoms¹⁾ auch auf ein Stickstoffatom mit entsprechend angeordneten Gruppen übertragen läßt, so wären hier zwei isomere Formen zu erwarten; tatsächlich blieb auch ein Teil des Einwirkungsproduktes sirupös. Ob zwei isomere *N*-Methylbenzyl-*meso*- β,β' -imino-dibuttersäureester-jodide mit pseudoasymmetrischem Stickstoffatom:



sich isolieren lassen, muß eine spätere, mit größeren Materialmengen unternommene Untersuchung zeigen.

¹⁾ E. Fischer, B. 24, 4224 [1891].

β-Methylamino-buttersäure.

Es wurde beabsichtigt, den Reaktionsmechanismus der Aufspaltung der *β*-Iminodibuttersäure durch Ammoniak weiter zu studieren¹⁾; es sollte die Einwirkung von wäßrigem Ammoniak auf die optisch-aktiven *N*-Methyl-*β*-iminodibuttersäuren untersucht werden. Da hierbei als Spaltprodukte *β*-Methylamino-buttersäure und *β*-Amino-buttersäure in aktiver oder inaktiver Form erhalten werden können, so wurde zunächst die noch unbekannte *β*-Methylamino-buttersäure hergestellt. Sie entsteht analog wie *β*-Amino-buttersäure durch Anlagerung von Methylamin an Crotonsäure.

3.5 g Crotonsäure wurden mit 20 ccm 25-prozentiger wäßriger Methylaminlösung 24 Stunden auf 140° im Rohr erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand noch einige Male mit Alkohol abgedampft. Der zurückbleibende Sirup wurde in wenig Alkohol in der Wärme gelöst und nach dem Erkalten mit Impfkristallen, die in der unten beschriebenen Weise gewonnen waren, verrieben. Durch allmählichen Zusatz von Äther wurde die Abscheidung der Methylaminobuttersäure vermehrt. Die Ausbeute betrug 1.3 g oder 27 % der Theorie.

Ferner wurde *β*-Methylamino-buttersäure aus *β*-Chlorbuttersäure dargestellt. — Während bei der Einwirkung von Ammoniak auf *β*-Chlorbuttersäure²⁾ nicht *β*-Aminobuttersäure sondern das Amid der *β*-Oxybuttersäure entsteht — es konnten nur Spuren von *β*-Aminobuttersäure als Naphtalinsulfoverbindung³⁾ isoliert werden — reagiert Methylamin auf *β*-Chlorbuttersäure unter gleichzeitiger Bildung von *β*-Methylamino-buttersäure und *β*-Oxybuttersäure-methylamid⁴⁾. Am einfachsten wird diese Erscheinung erklärt, wenn man annimmt, daß zwischendurch *β*-Butyrolacton gebildet wird, das durch Ammoniak und Methylamin in verschiedener Weise aufgespalten wird. Mittlerweile ist die Isolierung des *β*-Butyrolactons von Hjalmar Johansson⁵⁾ ausgeführt worden.

Läßt man wäßriges Methylamin auf *β*-Chlorbuttersäure in der Kälte einwirken so vollzieht sich die Chlorabspaltung zwar verhältnismäßig schnell aber die Ausbeute ist schlecht, weil nebenher noch Crotonsäure gebildet wird. Günstigere Resultate wurden mit alko-

¹⁾ B. 45, 2276 [1912].

²⁾ Bei der Einwirkung von alkoholischen Ammoniak auf *β*-Chlorbuttersäureester entsteht das Amid der *β*-Aminobuttersäure (L. Balbiano, B. 13, 312 [1880]). Eine Wiederholung dieses Versuches mit aktivem Material führte zu einem völlig inaktiven Produkt, auch als die Chlorabspaltung in der Kälte vorgenommen wurde.

³⁾ E. Fischer und H. Scheibler, A. 383, 343 [1911].

⁴⁾ Vergl. O. Lutz, Ph. Ch. 70, 256 [1910].

⁵⁾ B. 48, 1262 [1915].

holischem Methylamin erhalten. Da die Chlorabspaltung in der Kälte sehr langsam erfolgt, bei 35° auch erst nach einer Woche beendet ist, so wurde der Versuch bei 100° ausgeführt:

15 g β -Chlorbuttersäure wurden mit 20 g einer 10-proz., alkoholischen Methylaminlösung 2 Stunden im Rohr im siedenden Wasserbad erhitzt. Die alkoholische Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, dann mit überschüssigem Bariumhydroxyd versetzt und 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Verdampfen des Wassers unter vermindertem Druck, wurde nochmals Wasser zugegeben und wieder auf dem Wasserbad erwärmt. Diese Operation wurde so lange fortgesetzt, bis der Geruch nach Methylamin nicht mehr auftrat, dann wurde das Barium durch Schwefelsäure quantitativ gefällt, das Filtrat unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand einige Male mit Methylalkohol abgedampft. Zur Veresterung wurde in trockenem Methylalkohol gelöst und mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Nach 24-stündigem Stehen wurde unter vermindertem Druck eingedampft und die Veresterung in der gleichen Weise wiederholt. Nach Entfernung der überschüssigen Salzsäure durch mehrmaliges Abdampfen mit Methylalkohol wurde das Esterhydrochlorid in etwa der gleichen Menge Methylalkohol gelöst, unter Kühlung mit einer Kältemischung Ammoniak eingeleitet und trockener Äther zugesetzt. Vom abgeschiedenen Chlorammonium wurde abfiltriert, der Äther unter vermindertem Druck abgedampft, der zurückbleibende Ester in wenig Äther aufgenommen und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat destilliert. Er siedet unter 15 mm Druck bei 66°. Zur Verseifung wurde der Ester mit der 10-fachen Menge Wasser 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die alkalische Reaktion war alsdann verschwunden und nach dem Verdampfen des Wassers blieb die Methylamino-buttersäure zunächst als Sirup zurück, der aber nach einigem Stehen krystallisierte. Zur Reinigung wurde in warmem Methylalkohol gelöst, dieser auf dem Wasserbad verdampft und dann sofort die 10-fache Menge von warmem Äthylalkohol zugegeben. Nach 12-stündigem Stehen im Eisschrank krystallisiert der Körper aus.¹⁾ Die Ausbeute betrug 2,8 g oder 20% der Theorie. — Auch bei einem anderen Versuch, bei dem die Einwirkung von Methylamin auf β -Chlorbuttersäure nicht bei 100° sondern durch 8-tägiges Aufbewahren bei 35° vorgenommen wurde, konnte keine höhere Ausbeute erzielt werden.

Wie erwähnt, führt die Reaktion in erheblicher Menge zum Methylamid der β -Oxybuttersäure. — Am besten wird sich wohl β -Methylamino-buttersäure gewinnen lassen, entsprechend der Darstellung von α -Methylamino-säuren durch Methylierung der Toluolsulfoverbindung.²⁾

¹⁾ Die β -Methylamino-buttersäure hat große Ähnlichkeit mit der β -Aminobuttersäure (E. Fischer und H. Scheibler, A. 383, 341 [1911]); Analyse und genaue Beschreibung sollen später folgen.

²⁾ E. Fischer und M. Bergmann, A. 398, 96 [1913] und E. Fischer und W. Lipschitz, B. 48, 360 [1915].

Spaltung der *d,l*- β -Chlor-buttersäure¹⁾ in die optisch-aktiven Komponenten.

Um auch die optisch-aktive β -Chlorbuttersäure in die optisch-aktive β -Methylamino-buttersäure überzuführen, was mit Bezug auf die »Waldensche Umkehrung« von besonderem Interesse ist²⁾, wurde versucht, die racemische β -Chlorbuttersäure in die optisch-aktiven Komponenten zu spalten. Dies gelingt mit Hilfe des Chininsalzes, und zwar ist das *l*- β -chlorbuttersaure Chinin das schwerer lösliche. Aus den Mutterlaugen konnte die *d*-Komponente gewonnen werden, die mit Brucin ein schwer lösliches Salz liefert. *d*- β -Chlorbuttersäure ist bereits aus *l*- β -Oxybuttersäure dargestellt worden³⁾. Da die β -chlorbuttersauren Salze sich in Lösung beim Erwärmen zersetzen, so mußte besonders vorsichtig gearbeitet werden.

20 g β -Chlorbuttersäure und 64.8 g Chinin (1 Mol.) wurden in 100 ccm Methylalkohol gelöst und mit 100 ccm Wasser versetzt. Dann wurde die Lösung bei einer 25° nicht übersteigenden Temperatur unter vermindertem Druck etwa auf das halbe Volumen eingedampft. Es schied sich ein Öl ab, das auf Zusatz von vorher gewonnenen Impfkristallen und gründlichem Reiben krystallinisch erstarrte. Das Produkt wurde abgenutscht und noch zweimal in der gleichen Weise in 75 ccm Methylalkohol gelöst, mit 75 ccm Wasser versetzt und die Hauptmenge des Alkohols unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Ausbeute an so gewonnenem, dreimal krystallisiertem Salz betrug 48.5 g. Es wurde nochmals aus 50 ccm Wasser, dann aus 40 cm Wasser, nach Verdampfen des vorher zur Lösung verwandten Methylalkohols umkrystallisiert, wobei 7 g in den Mutterlaugen blieben. Dann wurde in 40 ccm Methylalkohol gelöst und mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Das Salz scheidet sich langsam in großen, wohlausgebildeten Krystallen ab, die nach 48-stündigem Aufbewahren im Eisschrank abfiltriert wurden. Die Ausbeute betrug 23 g und nach nochmaligem Umkrystallisieren in der gleichen Weise 16 g. Eine Probe wurde mit kalter, verdünnter-Schwefelsäure vorsichtig zerlegt, die Chlorbuttersäure mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung getrocknet und der Äther verdampft. In 10-prozentiger Lösung in Toluol betrug $[\alpha]_D = -33.4^\circ$, während die reine *d*-Säure $[\alpha]_D = +46.6^\circ$ hatte. Die Gesamtmenge wurde nun zerlegt.

Die reine *l*- β -Chlorbuttersäure krystallisierte in Nadeln aus, sie konnte nach Zugabe von wenig hochsiedendem Ligroin und gutem Abkühlen von der Mutterlauge getrennt werden.

Darstellung von Crotonsäure.

Für die als Ausgangsmaterial in größerer Menge erforderliche Crotonsäure wurde eine bequemere Darstellungsmethode ausgearbeitet.

¹⁾ Vergl. H. Scheibler, B. 48, 1443 [1915].

²⁾ E. Fischer und H. Scheibler, A. 388, 337 [1911].

³⁾ E. Fischer und H. Scheibler, B. 42, 1224 [1909] und A. 388, 358 [1911].

Als solche kam bisher außer der lange bekannten durch Destillation von β -Oxybuttersäure mit Schwefelsäure noch die von Komnenos¹⁾ in Betracht. Malonsäure wird mit Paraldehyd und Essigsäureanhydrid erhitzt. Hierbei zerfällt die zunächst gebildete Äthylidenmalonsäure in Kohlensäure und Crotonsäure. Zur Darstellung ungesättigter Säuren speziell der Sorbinsäure aus Malonsäure ist von Döbner²⁾ Pyridin als Kondensationsmittel verwandt worden. Die von ihm angegebene Vorschrift wurde nun dahin abgeändert, daß Alkohol als Lösungsmittel verwandt wurde.

Eine Lösung von 100 g Malonsäure in 135 g absolutem Alkohol wird in einem mit gut wirkendem Energiekühler versehenen Rundkolben mit 86 g Pyridin versetzt. Nach guter Kühlung mit einer Kältemischung werden 85 g Acetaldehyd in 2—3 Portionen im Laufe von einer halben Stunde zugesetzt. Bei Zimmertemperatur ist nur eine schwache Reaktion wahrnehmbar. Beim kurzen Erwärmen auf dem Wasserbad beginnt aber bald eine Gasentwicklung. Um Verluste an Acetaldehyd zu vermeiden wird der Kolben sofort vom Wasserbad genommen und gewartet, bis keine Bläschen mehr aufsteigen. Dies wird einige Male wiederholt und zum Schluß noch 3—4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Der Kolben wurde alsdann gut gekühlt und kalte verdünnte Schwefelsäure zugegeben, bis die Lösung auf Kongopapier sauer reagierte. Die Crotonsäure wurde mit Äther extrahiert und krystallisiert nach dem Verdampfen desselben aus. Von einer öligen Mutterlauge wurden die Krystalle durch scharfes Absaugen befreit. Die Ausbeute betrug 45 g oder 54.5 % der Theorie.

218. Helmuth Scheibler: Über die chemischen Bestandteile der schwefelreichen, bituminösen Teeröle (Ichthyolöle). I.³⁾

[Aus dem Organischen Laboratorium der Technischen Hochschule zu Berlin.]

(Eingegangen am 8. Oktober 1915.)

Ichthyol, Ichthynat, Isarol, Petrosulfol und ähnliche, als Heilmittel verwandte Schwefelpräparate werden aus Teerölen hergestellt, die durch trockne Destillation gewisser bituminöser Gesteine gewonnen werden. Ihre hauptsächlichsten Fundorte sind in Tirol, im Kanton Tessin, in Oberitalien und in Südfrankreich. Sowohl das Bitumen als auch das Teeröl enthalten reichliche Mengen Schwefel, und zwar nicht in freiem Zustande sondern in fester chemischer Bindung. Im Gegen-

¹⁾ A. 218, 147 [1883].

²⁾ B. 33, 2140 [1900].

³⁾ Meine denselben Gegenstand ausführlich behandelnde Habilitationsschrift (Charlottenburg, 1915) soll später an anderer Stelle veröffentlicht werden.