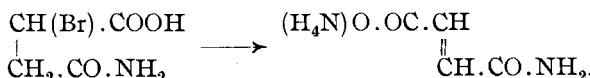


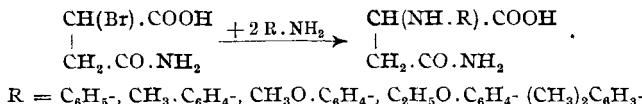
299. O. Lutz: Über die Synthese optisch aktiver substituierter Asparagine (I. Mitteil.).

[Aus d. Laborat. für Landwirte u. Mediziner d. Lettländisch. Universität zu Riga.]
(Eingegangen am 29. April 1929.)

Vor längerer Zeit habe ich in einer vorläufigen Mitteilung¹⁾ an einigen Beispielen gezeigt, daß bei der Einwirkung von aromatischen Aminen auf das Monamid der *l*-Brom-bernsteinsäure²⁾ von P. Walden sich durchweg substituierte optisch-aktive Asparagine beliebiger Art synthetisch darstellen lassen. Ammoniak scheint eine Ausnahme zu machen, da es nach den bisherigen Untersuchungen in methyl- oder äthylalkoholischer Lösung Bromwasserstoff abspaltet und fumaraminsaures Ammonium liefert³⁾:



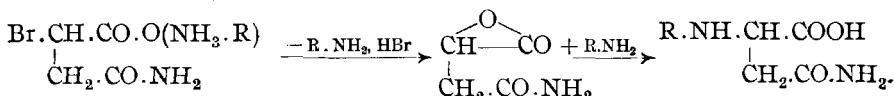
Nimmt man jedoch Anilin, *o*-, *m*- und *p*-Toluidine, *o*- und *p*-Anisidine, *o*-, *m*-, *p*-Phenetidine, Xylidine, so entstehen in wässriger Lösung Asparagine nach dem Schema:



und zwar Anilino-, Toluidino-, Anisidino-, Phenetidino- und Xylidino-bernsteinsäure-monamide. Alle sind optisch aktiv, und zwar bei Hinzufügung von starken Säuren (Salz- oder Schwefelsäure) stark linksdrehend, mit Alkalien rechtsdrehend.

Ein größerer Überschuß der Basen wurde bei der Darstellung der substituierten Asparagine vermieden. Die Amine lösen sich zumeist wenig in Wasser, und ein Überschuß würde sich dem Reaktionsprodukt beimengen und bei seiner Reindarstellung entfernt werden müssen. Diese Operation ist zuweilen mit Schwierigkeiten verknüpft, da sowohl die freien Basen, als die Reaktionsprodukte vom Licht und vom Luft-Sauerstoff verändert und gefärbt werden, also nach Möglichkeit vor ihnen geschützt werden müssen.

Von dem Reaktionsverlauf kann man sich die folgende Vorstellung machen: Zunächst bildet sich aus Säure-amid und einem Molekül Base das entsprechende Salz (I); der basische Teil reagiert weiter mit dem Halogen, und es spaltet sich das bromwasserstoffsäure Salz der Base ab. Das instabile Ringgebilde (II) wird leicht durch ein zweites Molekül der Base in das Monamid einer substituierten Amino-säure umgewandelt:



¹⁾ Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 48, 1881 [1916?]. ²⁾ B. 28, 2770 [1895].

³⁾ Piutti, B. 29, 2069 [1896]; P. Walden, B. 30, 2797 [1897]; O. Lutz, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 41, 1503 [1909].

Als Ausgangsmaterial für diese Reaktionsreihen diente das gewöhnliche sog. *l*-Asparagin. Aus ihm wird mit NOBr das *l*-Brom-bernsteinsäure-monamid erhalten²⁾, welches wiederum mit den aufgezählten Basen die neuen substituierten optisch aktiven Asparagine liefert. Jedoch dürfen diese als Verbindungen von entgegengesetzter Konfiguration wie das gewöhnliche *l*-Asparagin angesehen werden. Sie wären also optische Antipoden entsprechender substituierter Links-Asparagine. Diese Tatsache könnte durch eine graphische Methode leicht gezeigt werden. Ich bediente mich ihrer bereits vor längerer Zeit⁴⁾, um zu beweisen, daß die natürliche *l*-Asparaginsäure und die im Laboratorium hergestellten substituierten Asparaginsäuren⁵⁾ einerseits, die natürliche *d*-Glutaminsäure (aus Casein dargestellt) und das natürliche *l*-Tyrosin andererseits derselben optischen Reihe angehören.

Die Methode beruht darauf, daß optisch aktive Amino-säuren bestimmter Konzentration mit ansteigenden Mengen Chlorwasserstoff oder Natriumhydroxyd wechselnde Drehungsgröße zeigen. Trägt man die Säure- oder Alkalimengen als Ordinaten, die zugehörigen Drehungsgrößen als Abszissen auf und verbindet die erhaltenen Punkte, so erhält man charakteristische Kurven, die eine Unterscheidung der Rechts- und Links-Antipoden leicht gestatten.

Diese Methode soll in einer weiteren Abhandlung zur Charakterisierung der Rechts- und Links-Antipoden dienen, sowohl bei den substituierten Asparaginen, als bei den α -Amino-säuren überhaupt.

Beschreibung der Versuche.

d-*o*-Toluidino-bernsteinsäure-monamid,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}(\text{COOH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$.

Alle Ausgangsmaterialien wurden sorgfältig gereinigt, das frisch destillierte *o*-Toluidin war nichtsdestoweniger schwach gelblich gefärbt. 10 g *l*-Brom-bernsteinsäure-monamid wurden in 120 g Wasser gelöst und bei Zimmer-Temperatur 15 g Amin, in Methylalkohol gelöst, allmählich hinzugegeben. Im Verlauf von 5 Tagen ist die Reaktion praktisch beendet. Man destilliert den Methylalkohol bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum nach Möglichkeit ab, trennt den ausgeschiedenen Niederschlag von der gelben Flüssigkeit und extrahiert ihn einigermal mit heißem Wasser. Den Rückstand krystallisiert man aus heißem Methylalkohol um und erhält feine, längliche Krystallchen von Seidenglanz. Schmp. 164–166°.

Die Mikro-Stickstoffbestimmung der Substanz ergab für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$ genügend gute Resultate. Die Substanz wird vorher bei 20° im guten Vakuum-Exsiccator längere Zeit, bis zum konstanten Gewicht, getrocknet.

3.70 mg Sbst.: 0.4194 ccm N (19°, 741 mm). — 4.10 mg Sbst.: 0.4488 ccm N (20°, 766 mm).

Ber. N 12.62. Gef. N 12.92, 12.86.

Da die Linksdrehung der Substanz bei zunehmender Säure-Zugabe eine steigende Tendenz zeigt, wie bei allen hier beschriebenen Asparaginen,

⁴⁾ „Festschrift zum fünfzigjährigen Jubiläum des Rigaschen Polytechnischen Instituts 1862–1912“, S. 83 [1912].

⁵⁾ vergl. auch Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 41, 1558 [1909].

so wird ein genügender Überschuß von Salzsäure verwandt, um das Maximum der optischen Ablenkung zu erhalten.

0.2775 g Sbst. ($m/_{20}$) werden mit einer Normalsalzsäure-Lösung zu 25 ccm bei 20° aufgefüllt und ebenfalls bei 20° polarisiert. $l = 2$; $c = 1.11$; $\alpha_D = -1.57^{\circ}$, $[\alpha]_D = -70.7^{\circ}$.

Mit Natronlauge erhält man Rechtsdrehung bei dem vorstehenden und bei den folgenden Asparaginen.

d-p-Toluidino-bernsteinsäure-monamid.

Von mehreren Darstellungsversuchen des substituierten Asparagins sei der folgende angeführt, da er die besten Resultate, sowohl in bezug auf geringe Färbung des erhaltenen Produkts, als auch das günstigste optische Drehungsvermögen ergibt.

Man löst 10 g *l*-Brom-bernsteinsäure-monamid nach sorgfältiger Zerkleinerung in 150 g Wasser und fügt in kleinen Portionen eine Lösung von *p*-Toluidin in 50 ccm Methylalkohol hinzu. Allmählich scheiden sich feinkristallinische Massen aus, die nach 6 Tagen abfiltriert und mit kaltem Wasser auf der Nutsche gewaschen werden. Ausbeute des Rohproduktes 60—70%. Es enthält kein ionisiertes Brom, wohl aber geringe Mengen organisch gebundenes, das leicht durch die Beilstein-Reaktion nachzuweisen ist. Daher wird die ganze Masse aus Wasser von 80° unter Zusatz einer geringen Menge *p*-Toluidin umkristallisiert, schnell abgekühlt und erneut filtriert und gewaschen. Sie enthält kein Halogen mehr und schmilzt nach längerem sorgfältigen Trocknen im braunen Vakuum-Exsiccator bei $100-101^{\circ}$. Die Verbindung löst sich wenig in kaltem Wasser, leicht jedoch als Derivat einer Amino-säure, in verd. Säuren und Alkalien.

4.136 mg Sbst.: 0.4606 ccm N (19° , 762 mm).

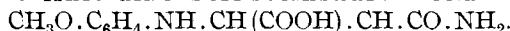
$C_{11}H_{14}O_3N_2$. Ber. N 12.62. Gef. N 13.05.

Dieses Asparagin zeigt, wie das vorhergehende, ein typisches Verhalten gegenüber Salzsäure in zunehmender Molekelpzahl. Man erhält eine ansteigende Linksdrehung. Mit Natriumhydroxyd jedoch erfolgt Rechtsdrehung. Als Beispiel sei die folgende Bestimmung angeführt:

0.2775 g Sbst. ($m/_{20}$) werden mit 1-*n*. Salzsäure bei 20° zu 25 ccm aufgefüllt und im 2-dm-Rohr bei 20° polarisiert.

$l = 2$; $c = 1.11$; $\alpha_D = -1.28^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = -55.8^{\circ}$.

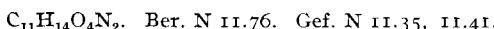
d-o-Anisidino-bernsteinsäure-monamid.



Von mehreren Darstellungsversuchen sei der folgende mitgeteilt: Zu 10 g *l*-Brom-bernsteinsäure-monamid in 100 ccm Wasser gibt man allmählich bei Zimmer-Temperatur 16 g *o*-Anisidin, das man in 30 ccm Methylalkohol gelöst hatte. Die Reaktionsflüssigkeit ist nach Möglichkeit vor Licht und vor Luft-Sauerstoff zu schützen. Nach einigen Wochen sammeln sich am Boden des Reaktionsgefäßes weiße kugelige Krystallmassen, die mit einer dunkleren Schicht bedeckt sind. Nach einigen vergeblichen Versuchen gelang es, die Verbindung aus heißem verd. Methylalkohol (1:1) umzukristallisieren. Es bilden sich leicht übersättigte Lösungen. Daher ist das Impfen mit kleinen Mengen nicht umkristallisierter Substanz zu empfehlen. Der Körper scheidet sich in rein weißer Form aus, wird filtriert, auf der Tonplatte mit reinem Benzol andauernd behandelt und im braunen

Vakuum-Exsiccator getrocknet. Ausbeute etwa 3 g. Die Verbindung schmilzt bei $153-154^0$.

5.472 mg Sbst.: 0.5292 ccm N (19^0 , 763 mm). — 3.060 mg Sbst.: 0.3273 ccm N (20^0 , 764 mm).



Zur Bestimmung des Drehungsvermögens löst man $\frac{1}{20}$ Mol. = 0.2976 g in 12.5 ccm 1-n. Salzsäure und füllt mit dest. Wasser auf 25 ccm auf.

$$t = 20^0; l = 1; c = 1.1904; \alpha_D = -0.86^0; [\alpha]_D^{20} = -72.2^0.$$

Kleinere Säure-Mengen veranlassen eine geringere Drehung der Substanz.

Mit *o*-Phenetidin gelang es nicht, krystallisierbare Produkte zu erhalten. Trotz aller Vorsicht trat stets Verharzung ein.



10 g *l*-Brom-bernsteinsäure-monamid werden in 125 ccm Wasser gelöst und mit 15 g *m*-Phenetidin bei 45^0 andauernd geschüttelt. Der ausgeschiedene Sirup wird abgeteilt und gibt beim Zerreiben mit reinem Benzol krystallinische Massen. Aus dem wäßrigen Filtrat schieden sich nach und nach an den Gefäßwänden neue Mengen farbloser Substanz aus. Man filtriert, wäscht sie mit Wasser und erhält zwei weitere, recht reine Fraktionen. Alle diese Reaktionsprodukte werden aus heißem Wasser umkrystallisiert und sorgfältig im Vakuum-Exsiccator getrocknet.

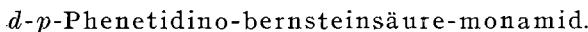
3.97 mg Sbst.: 0.3900 ccm N (20^0 , 762 mm). — 5.06 mg Sbst.: 0.4860 ccm N (20^0 , 762 mm).



Die Ausbeuten sind nicht groß. Ebenso, wie bei den vorhergehenden substituierten Asparaginen, weist das *d-m*-Phenetidino-bernsteinsäure-monamid in Salzsäure eine mit der Molekelzahl der Säure ansteigende Linksdrehung auf.

0.3151 g der Verbindung werden z. B. in 5 ccm 1-n. Salzsäure gelöst und mit Wasser zu 25 ccm verdünnt. $l = 1; t = 20^0; \alpha_D = -0.85^0; [\alpha]_D^{20} = -67.4^0. \rightarrow 0.2294$ g Sbst., in 1-n. Salzsäure zu 25 ccm gelöst, ergeben bei $l = 1$ und $t = 20^0: \alpha_D = -0.65^0; [\alpha]_D^{20} = -71.3^0$.

Die Fraktionen a und c schmelzen beide bei $149-151^0$, Fraktion b bei $153-154^0$. Fraktion c wird zur Verbrennung und zur Bestimmung des optischen Drehungsvermögens benutzt.

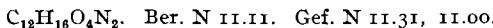


10 g *l*-Brom-bernsteinsäure-monamid werden in 100 ccm Wasser gelöst und 15 g frisch destilliertes *p*-Phenetidin vom Sdp. $243-244^0$ (unkorr.), gelöst in 30 ccm Methylalkohol, allmählich und unter beständigem Schütteln hinzugefügt. Die klare Lösung wird nach 1 Stde. in der Vakuum-Pumpe nach Möglichkeit vom Methylalkohol befreit. Die Reaktion ist bei Zimmer-Temperatur inzwischen so weit vorgeschritten, daß das Reaktionssystem in Wasser löslich ist, Methylalkohol aber bei längerem Verweilen in der Flüssigkeit starke Färbung verursacht. Dann überläßt man das Ganze, möglichst vor Licht und Luft geschützt, sich selbst. Nach 5 Tagen wird der ausgeschiedene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Da

er noch etwas gebundenes Brom enthält (Beilstein-Reaktion), krystallisiert man aus heißem Wasser um. Die reine Substanz hat den Schmp. 139—140°.

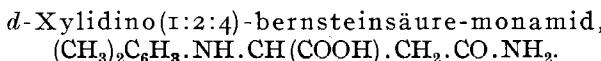
Die Analyse der sorgfältig im Vakuum-Exsiccator getrockneten Verbindung gab Resultate, welche auf die oben angegebene Formel eines substituierten Asparagins stimmten.

4.370 mg Sbst.: 0.4508 ccm N (19°, 713 mm). — 5.248 mg Sbst.: 0.4948 ccm N (20°, 762 mm).



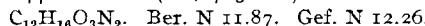
Die substituierte Aminogruppe am asymmetrischen Kohlenstoffatom kann, wie in den vorhergehenden Fällen, durch die wechselnde Drehungsgröße bei Zusatz von steigenden Mengen an Säure oder Base konstatiert werden.

So z. B. werden 0.3151 g im 25-ccm-Kölbchen unter Hinzufügen von 5 ccm 1-n. Salzsäure in Wasser gelöst und zur Marke aufgefüllt. $c = 1.26$; $l = 1$; die Beobachtungs-Temperatur = 20°; $\alpha_D = -0.55^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -43.6^\circ$. Die Drehungsgröße bei Verwendung von Natriumhydroxyd ist positiv.



Das Asparagin ist ziemlich schwierig zu gewinnen. Zu 10 g *l*-Brombernsteinsäure-monamid werden 18 g reines *asymm. m*-Xylidin¹⁾ (4-Amino-1,3-xylool) hinzugefügt. Als Lösungsmittel für das aktive Ausgangsprodukt dienten 200 ccm Wasser, für die Base 40 ccm reiner Methylalkohol. Nach 2 Wochen hat sich ein gelblicher Sirup ausgeschieden. Er wird von der wäßrigen Flüssigkeit getrennt und im Vakuum-Exsiccator getrocknet (I). Die wäßrige Flüssigkeit konzentriert man im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur, um weitere Mengen des Reaktionsproduktes zu erhalten (II). Den getrockneten Sirup zerreibt man andauernd mit Benzol und entfernt die braune Benzol-Lösung. Das hinterbleibende krystallinische Produkt wird mit dem gleichen Lösungsmittel nachgewaschen und auf der Tonplatte im Exsiccator getrocknet. Es ist fast rein weiß, enthält jedoch deutliche Spuren von gebundenem Halogen (Beilstein-Reaktion) und wird aus Wasser von 80° umkrystallisiert. Das getrocknete Produkt ist halogen-frei und hat den Schmp. 145—146° (unter Rotfärbung).

0.4236 mg Sbst.: 0.4410 ccm N (18°, 763 mm).



Zur Bestimmung des Drehungsvermögens löst man $m/20$ der Substanz oder 0.2951 g in 12.5 ccm 1-n. Salzsäure und füllt im 25-ccm-Kölbchen mit Wasser zur Marke auf. $l = 1$; $c = 1.1804$; die Beobachtungs-Temperatur = 20°; $\alpha_D = -0.80^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -67.80^\circ$.



Die Reaktion wird am besten bei gewöhnlicher Temperatur ausgeführt. Man nimmt, wie bei dem vorhergehenden Xylidin-Derivat, 10 g *l*-Brombernsteinsäure-monamid, löst in 120 ccm Wasser und fügt allmählich in kleinen Portionen unter Schütteln 18 g *p*-Xylidin in 55 ccm Methylalkohol hinzu. Nach 24 Stdn. entfernt man den Alkohol im Vakuum bei Zimmer-Temperatur. Nach einigen Wochen erhält man kugelförmige

¹⁾ Das Produkt von Schering-Kahlbaum sott beim Umdestillieren bei 213—215° und war wasserhell.

Krystallaggregate, saugt sie ab, wäscht mit Wasser und krystallisiert aus heißem Wasser um. Man trocknet im Vakuum-Exsiccator. Die Verbindung schmilzt bei 138–139° (unscharf).

3.872 mg Sbst.: 0.4116 ccm N (19°, 741 mm). — 3.984 mg Sbst.: 0.4263 ccm N (19°, 741 mm).

$C_{12}H_{14}O_3N_2$. Ber. N 11.87. Gef. N 12.12, 12.20.

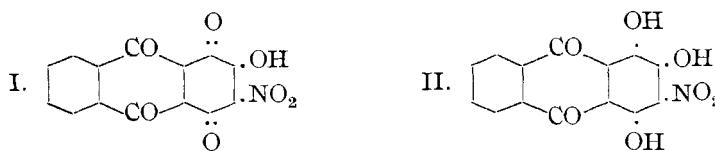
0.2951 g Sbst. ($m/20$) werden zu 25 ccm in 12.5 ccm 1-n. Salzsäure und destilliertem Wasser aufgelöst. $c = 1.1804$; $l = 2$; $t = 20^\circ$; $\alpha_D = -1.02^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -43.2^\circ$. — 0.2951 g Sbst. ($m/20$) werden in 3-n. Salzsäure zu 25 ccm aufgelöst. $c = 1.1804$; $l = 2$; $t = 20^\circ$; $\alpha_D = -1.15^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -48.2^\circ$.

Riga, 20. April 1929.

300. Robert E. Schmidt, Berthold Stein und Curt Bamberger: Über Di- und Trichinone der Anthracen-Reihe (Bemerkung zur Arbeit von G. Heller und Mitarbeitern, B. 62, 928 [1929]).

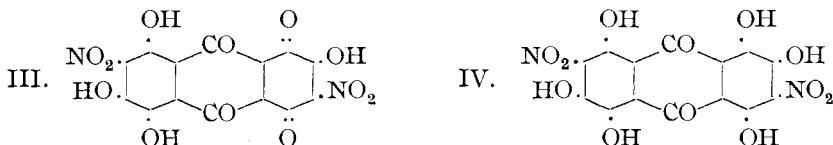
(Eingegangen am 5. Juni 1929.)

Die Veröffentlichung von Gustav Heller, Erhard Mertz und Alfred Siller¹⁾ erfordert eine grundsätzliche Richtigstellung. Das sog. Pseudo-nitropurpurin von Brasch²⁾ ist nicht, wie die Verfasser angeben, eine „Chinon-nitronsäure“, sondern gehört zu der Klasse der von dem einen von uns zuerst im Dtsch. Reichs-Pat. 66153 vom 21. Februar 1891 charakterisierten „Anthradichinone“, welche später von Dimroth³⁾ näher untersucht worden sind. Das Verhalten des Pseudo-nitropurpurins entspricht der Formel I. Durch schwache Reduktionsmittel, welche die Nitrogruppe



nicht angreifen, wie schweflige Säure oder Hydrochinon, geht es unter Aufnahme von 2 Wasserstoffatomen glatt in Nitropurpurin (II) über; umgekehrt wird letzteres durch Oxydationsmittel, wie Salpetersäure oder Braumstein, ebenso glatt in das sog. „Pseudo-nitropurpurin“ zurückverwandelt.

Genau so ist die 1.2.5.6 - Tetraoxy - anthrachinon-4.3, 8.7-di-[chinon-nitronsäure] von G. Heller das Chinon des Dinitro-hexaoxy-anthrachinons, also das Anthradichinon der Formel III, welches



¹⁾ B. 62, 928 [1929].

²⁾ B. 24, 1615 [1891].

³⁾ A. 411, 345 [1916]; B. 54, 3050 [1921].