

Nr.	Substanz	Formel	Mol.-Gew.	Proz.-Gehalt	$t^{\circ}$	$d_4^t$
2	Anilid in $\alpha$ -Methyl-naphthalin ....	$C_{15}H_{13}O''N^{II}\overline{7}$	223.12	7.707 23.9	1.0251	
	Anilid in Chinolin .....			8.603 22.9	1.0955	
3	Methyl-anilid <sup>10)</sup> in Chinolin .....	$C_{16}H_{15}O''N^{III}\overline{7}$	237.13	17.286 22.4	1.0986	
4	Dimethyl-amid in Chinolin .....	$C_{11}H_{13}O''N^{III}\overline{4}$	175.11	12.927 23.8	1.0883	

Nr.	$n_a^t$	$n_{He}^t$	$n_{\beta}^t$	$M_{\alpha}$ Ber.   Gef.	$M_D$ Ber.   Gef.	$M_{\beta}-M_{\alpha}$ Ber.   Gef.	$EM_a$	$EM_D$	$E(M_{\beta}-M_{\alpha})$
2	1.61401	1.62371	1.64993	66.86   76.69	67.41   78.67	1.78   9.84	+9.83	+11.26	+8.06
	1.62468	1.63496	1.66319	77.22	79.36	10.07	+10.36	+11.95	+8.29
3	1.62894	1.63965	1.66880	71.79   80.13	72.37   82.02	1.89   7.58	+8.34	+9.65	+5.69
4	1.61973	1.62978	1.65537	52.48   59.05	52.88   60.41	1.31   4.76	+6.57	+7.53	+3.45

Marburg, Chemisches Institut.

### 123. O. Lutz: Monosubstituierte Fettamine und Halogen-bernsteinsäuren.

[Aus d. Laborat. für Mediziner u. Vet.-Mediziner d. Lettländ. Universität zu Riga.)  
(Eingegangen am 5. März 1934.)

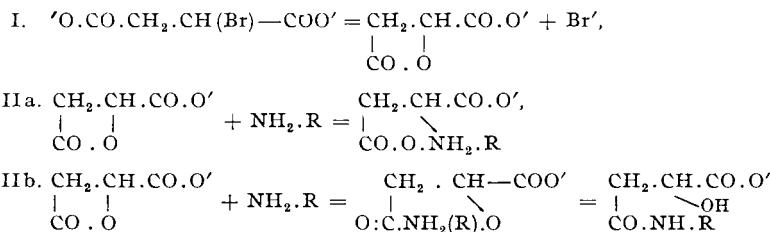
Bei der Einwirkung von Ammoniak auf optisch aktive Halogen-bernsteinsäuren bildet sich der Hauptmenge nach aktive Malamidsäure, unter besonderen Verhältnissen in kleiner Menge aktive Asparaginsäure<sup>1)</sup> und mehr oder weniger Fumarsäure, je nach den Temperatur- und Konzentrations-Verhältnissen. Nimmt man an Stelle von Ammoniak Fettamine, so stößt man auf Schwierigkeiten bei der Trennung und Reindarstellung der entstehenden Verbindungen. Auch ergeben sich Hindernisse bei der Beurteilung der Konfiguration der entstehenden Produkte, wenn man von optisch aktivem Material ausgeht. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, eine experimentelle Lösung der obenstehenden Fragen zu geben.

Ebenso wie sich bei der Einwirkung von Natriumhydroxyd auf *l*-Halogen-bernsteinsäure zunächst *d*-Äpfelsäure-lacton bildet und weiter, bei Überschuß an Alkali, *d*-Äpfelsäure<sup>2)</sup>, so darf man sich die Einwirkung von Ammoniak oder primären Fettaminen, wie folgt, denken:

<sup>10)</sup> Claisen u. L. Fischer, B. **21**, 1137 [1888].

<sup>1)</sup> E. Fischer u. Raske, B. **40**, 1053 [1907]; O. Lutz, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **41**, 1496 [1909]; Inaug.-Dissert., Rostock 1899, S. 9.

<sup>2)</sup> Bror Holmberg, B. **45**, 1713 [1912], Journ. prakt. Chem. [2] **87**, 477ff. [1913], 88, 572ff. [1913]. — O. Lutz, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **41**, 1586—1587 [1909]. — H.J. Johansson, Ztschr. physikal. Chem. **79**, 621 [1912], **81**, 573 [1913]; Arne Ölander, Ztschr. physikal. Chem. (A) **144**, 49, 73, 131 [1929].



Man erhält auch hier zunächst Apfelsäure-lacton (Reaktion I), dann weiter zumeist die Produkte von IIb, *N*-substituierte *d*- $\beta$ -Malamidsäuren und in geringer Menge *N*-substituierte Asparaginsäuren (IIa). Daneben bekommt man geringe Mengen von Fumarsäure, deren Bildung sich allerdings durch geeignete Versuchs-Bedingungen noch verkleinern läßt.

Das erste, oben erwähnte Hindernis — die Trennung und Reindarstellung der entstehenden Verbindungen — ließ sich durch fraktionierte Fällung mit Silbernitrat beseitigen. Diese Methode wurde schon vor einiger Zeit in einem Fall verwendet<sup>3)</sup>. Sie konnte verbessert und in der vorliegenden Arbeit mit Erfolg für Fettamine Verwendung finden, und zwar für Äthylamin, Propylamin, Isobutylamin und Isohexylamin. Eine partielle Umkehrung bei Verwendung von Methylamin, wie früher angenommen wurde, findet nicht statt<sup>4)</sup>. Sowohl die Methylamino-bernsteinsäure, wie auch das Hauptprodukt der Einwirkung, die  $\beta$ -Methyl-malamidsäure, gehören der Rechtsreihe an.

Das gleiche Resultat erhält man, wenn man die oben bezeichneten Alkylamine in Arbeit nimmt. Sämtliche erhaltenen substituierten  $\beta$ -Malamidsäuren<sup>5)</sup> konnten, mit molybdänsaurem Natrium geprüft, als zur Rechtsreihe gehörig erkannt werden. Sie geben alle, nach Behandlung mit wäßrigem Alkali in der Hitze, *d*-Äpfelsäure und das entsprechende Amin. — Die substituierten Asparaginsäuren, welche in geringer Menge parallel entstehen, bilden mit wechselnden Mengen Säure und Alkali ebenfalls charakteristische Drehkurven<sup>6)</sup> und sind als  $\alpha$ -Amino-säuren gegen verdünnte Alkalien in der Hitze beständig.

Die Ausbeute an Äpfelsäure-Derivaten ist sehr gut. Man erhält 70–80 % der Theorie bei geeigneter Arbeitsart. Wir haben also an dieser Arbeitsmethode eine Darstellungsart der  $\beta$ -Fettmonamide der Äpfelsäuren.

### Beschreibung der Versuche.

#### i) Äthylamin und *l*-Brom-bernsteinsäure.

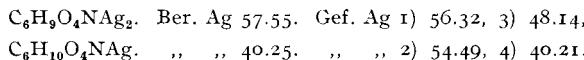
Zu 75 g einer 33-proz. wäßrigen Äthylamin-Lösung gibt man 200 ccm Methylalkohol und unter sorgfältiger Eis-Kochsalz-Kühlung eine gekühlte Lösung von 20 g *l*-Brom-bernsteinsäure, gleichfalls in Methylalkohol. Die Mischung bleibt einen Tag bei 0° und 3 Wochen bei gewöhnlicher Temperatur stehen und wird dann im Vakuum eingedampft. Diese Operation muß nach Hinzugabe von reinem Methylalkohol 3–4-mal zur Entfernung des überschüssigen Amins und des Wassers wiederholt werden. Dann entfernt man

<sup>3)</sup> Für Methylamin, Ztschr. physikal. Chem., **70**, 256 [1909].

<sup>4)</sup> B. **63**, 459 [1930]. <sup>5)</sup> B. **65**, 784 [1932].

<sup>6)</sup> B. **63**, 448 [1930], **64**, 1221 [1931].

aus der methylalkohol. Lösung das Brom-Ion mit einer Lösung von 17.4 g Silbernitrat in Methylalkohol, filtriert, konzentriert das Filtrat im Vakuum und fällt fraktioniert mit je 4 g Silbernitrat in Alkohol. Wasser ist zu vermeiden. Das Filtrat wird jedesmal im Vakuum auf 250 ccm eingeengt, um große Flüssigkeitsmengen zu vermeiden. Die ersten 3 Fraktionen sind schleimig und sehr schwer zu filtrieren und auszuwaschen. Die sorgfältig gereinigten und getrockneten Silber-Fraktionen werden analysiert.



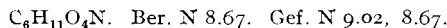
Man darf annehmen, daß die 3 ersten Fraktionen die entsprechende Äthyl-asparaginsäure neben wenig einbasischer Äthyl-malamidsäure enthalten. Auch etwas Fumarsäure konnte nachgewiesen werden. Die letzte Fraktion enthält reine einbasische Äthyl-malamidsäure.

Die Silbersalz-Fraktionen wurden nach der Kontrolle durch die Analyse einzeln in Wasser suspendiert und mit gasförmigem  $\text{H}_2\text{S}$  zersetzt, der Sulfid-Niederschlag vom Filtrat getrennt und mit heißem Methylalkohol und Wasser gewaschen. Die zugehörigen Filtrate und Waschwässer dampfte man zunächst im Vakuum bei  $45^\circ$  ein und brachte sie im Vakuum-Exsiccator zur Krystallisation.

Um auch die Amino-säure in reiner Form zu erhalten, nahm ich auf Grund dieser Daten eine zweite Portion *l*-Brom-bernsteinsäure und brachte sie mit Äthylamin unter gleichen Bedingungen und mit gleichen Mengen zur Reaktion, wie oben gezeigt. Nur bei der fraktionierten Fällung der Silbersalze wurden für die erste Fraktion 10 g Silbernitrat verwandt. Um eine größere Menge Äthyl-asparaginsäure möglichst rein zu erhalten, wurde das Silbersalz mit Schwefelwasserstoff, wie oben, zersetzt, das Filtrat eingeengt und nach der Neutralisation zum zweiten Mal mit 5 g Silbernitrat gefällt. Die Gewinnung der gereinigten Äthyl-asparaginsäure geschah dann, wie oben angeführt.

*d*-Äpfelsäure- $\beta$ -mono-äthylamid,  $\text{HOOC} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ : Die 4. Fraktion der 1. Portion und die 2. Fraktion der 2. aufgestellten Portion enthielten nach der Analyse der Silbersalze das reine Säure-monamid. Es ist ein krystallinisches, weißes Pulver vom Schmp.  $68-70^\circ$ . Als Säure-amid kann es mit Alkali unter Äthylamin-Ausscheidung leicht verseift werden. Mit  $n/_{10}$ -Natronlauge wird die gut getrocknete Verbindung glatt titriert (Phenol-phthalein als Indicator).

Abgewogen: 0.1611 g. Ber. für  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$  10.0 ccm  $n/_{10}$ -NaOH, gef. 9.98 ccm.  
4.62 mg Sbst.: 0.3577 ccm N ( $21^\circ$ , 760 mm). — 5.16 mg Sbst.: 0.3880 ccm N ( $20^\circ$ , 752 mm).

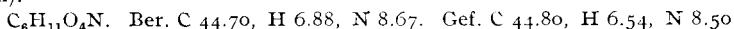


Die Säure ist rechtsdrehend. Für  $m/_{20}$ -Lösungen, also bei  $c = 0.8$  und  $l = 2$ , ist  $[\alpha]_D^{20} = +14.37^\circ$ . Die Konstruktion der Drehkurve bei Zusatz von Natriummolybdat<sup>5)</sup> und wechselnden Mengen von Salzsäure und Natriumhydroxyd bestätigt die Annahme, daß das Säure-amid der Rechtsreihe angehört.

*d*-Äthylamino-bernsteinsäure,  $\text{HOOC} \cdot \text{CH}(\text{NH.C}_2\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ : Aus der ersten Fraktion der 2. Portion durch 2-malige fraktionierte Fällung

mit Silbernitrat. Es ist zu empfehlen, die Säure noch im luft-verdünnten Raum über konz. Schwefelsäure bei  $60^{\circ}$  zu trocknen.

4.731 mg Sbst.: 7.605 mg  $\text{CO}_2$ , 2.710 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 4.98 mg Sbst.: 0.3675 ccm N ( $21^{\circ}$ , 754 mm).



Die Drehkurve (vergl. Fig. 1), in früherer Weise mit  $n/1$ -Salzsäure und  $n/1$ -Natronlauge in wechselnder Menge dargestellt<sup>6)</sup>, weist auf den Rechts-Antipoden.

Beide, aus *l*-Brom-bernsteinsäure und Äthylamin entstehenden Produkte, die Äthylamino-bernsteinsäure und das Äpfelsäure-monamid, gehören somit der Rechtsreihe an, und eine partielle Umkehrung optischer Antipoden findet nicht statt (s. o.).

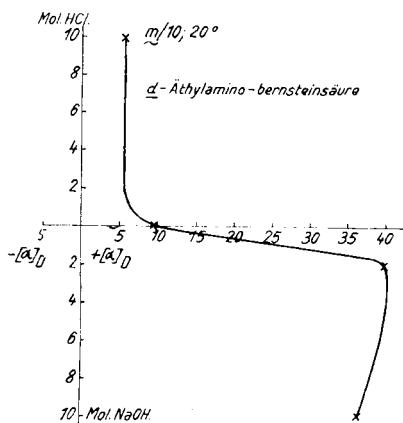


Fig. 1.

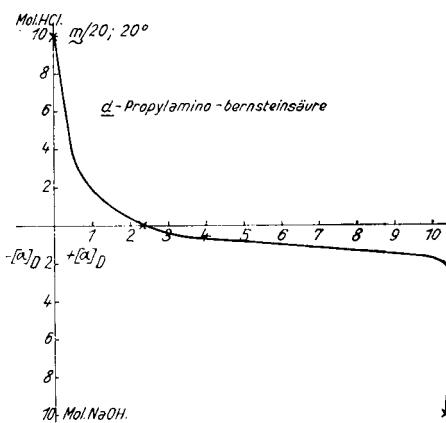
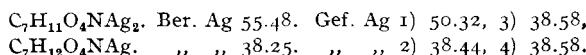


Fig. 2.

## 2) Propylamin und *l*-Brom-bernsteinsäure.

Man löst 18 g *n*-Propylamin in 200 g Methylalkohol und gibt unter sorgfältiger Kühlung auf  $-5^{\circ}$  bis  $-10^{\circ}$  langsam eine Lösung von 20 g *l*-Brom-bernsteinsäure hinzu, die man in verd. Methylalkohol (3 Tl. Alkohol + 1 Tl. Wasser) gelöst hat<sup>7)</sup>. Die Reaktionsmischung hält man einen Tag in Eis und etwa 4 Wochen bei  $15-20^{\circ}$ . Die Flüssigkeit ist dann stark rechtsdrehend:  $\alpha_D = +4^{\circ}$ . Durch schwaches Anwärmen im Vakuum entfernt man die Lösungsmittel, vor allem das Wasser, wohl auch den geringen Überschuß an Amin, löst in absol. Methylalkohol und fällt das Halogen mit einer Lösung von 17.3 g Silbernitrat in demselben Lösungsmittel. Nach dem Filtrieren, Auswaschen und Konzentrieren im Vakuum bei  $35^{\circ}$  fällt man fraktioniert mit je 4, 3, 4 und 4 g Silbernitrat zunächst die entsprechende *d*-Propylamino-bernsteinsäure, dann das einbasische Äpfelsäure- $\beta$ -monopropylamid.

Analyse der Silbersalz-Fraktionen:



<sup>7)</sup> Das Verhältnis der reagierenden Bestandteile ist also genau 3:1. Beim Äthylamin war die Base gegen das obige Verhältnis stark im Überschuß.

Die erste Fraktion enthält zumeist substituierte Asparaginsäure, die anderen drei Fraktionen, nach der Silber-Analyse, reines Äpfelsäure- $\beta$ -mono-propylamid.

*d*-Äpfelsäure- $\beta$ -mono-propylamid, HOOC.CH(OH).CH<sub>2</sub>.CO.NH.C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>: Zum Teil in Äther lösliche Kräställchen vom Schimp. 85–86°.

0.1751 g erfordern 10.03 ccm *n*/10-Natronlauge statt 10.00 ccm.

5.680 mg Sbst.: 9.900 mg CO<sub>2</sub>, 3.730 mg H<sub>2</sub>O. — 5.720 mg Sbst.: 0.4116 ccm N (22°, 752 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 47.97, H 7.48, N 8.00. Gef. C 47.89, H 7.40, N 8.24.

Rechtsdrehend. Für c = 0.8752 und 1 = 2 ist [α]<sub>D</sub> = +12.0°. Die Natrium-molybdat-Kurve weist auf den Rechts-Antipoden.

*d*-Propylamino-bernsteinsäure, HOOC.CH(NH.C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).CH<sub>2</sub>.COOH: Aus der ersten Fraktion des Silbersalzes wird das Silber durch Schwefelwasserstoff gefällt, die reine wäßrige Säure im luft-verdünnten Raum konzentriert, neutralisiert und erneut mit 3 g Silbernitrat gefällt. Die gewonnene Säure wird bei 60° im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet und ist analysen-rein.

4.86 mg Sbst.: 0.3528 ccm N (22°, 752 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. N 8.00. Gef. N 8.31.

Die Drehkurve weist auf den Rechts-Antipoden (vergl. Fig. 2).

### 3) Isobutylamin und *l*-Brom-bernsteinsäure.

In gleicher Weise, wie im vorhergehenden Fall, wurden 20 g Isobutylamin und 18 g *l*-Brom-bernsteinsäure in Reaktion gebracht. Anstatt Methylalkohol und Wasser wurden als Lösungsmittel 400 g Isopropylalkohol verwendet. Nach 4 Wochen war die Reaktion praktisch beendet, und ich fällte das Brom-Ion mit 15.5 g Silbernitrat und die anderen Reaktionsprodukte, wie früher, mit 4 Portionen Silbernitrat zu je 4 g. Die Silbersalze sind schleimig und schwer auszuwaschen.

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>NAg<sub>2</sub>. Ber. Ag 53.55. Gef. Ag 1) 48.28, 3) 37.26,

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>NAg. „ „ 36.41. „ „ 2) 38.22, 4) 36.53.

Nach den Analysen enthält die erste Fraktion zumeist die Amino-säure, die letzte reines Säure-amid. Aus den Silbersalzen wurden die Säuren, wie üblich, dargestellt.

*d*-Äpfelsäure- $\beta$ -mono-isobutylamid, HOOC.CH(OH).CH<sub>2</sub>.CO.NH.C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>: Aus der 4. Fraktion der Silbersalze gewonnen. Schimp. +94°.

0.3783 g brauchen bei der Titration mit *n*/10-Natronlauge: 1) 19.90 ccm, 2) 19.94 ccm; ber. 20.00 ccm.

4.74 mg Sbst.: 0.3136 ccm N (20°, 762 mm) (nach Pregl).

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. N 7.46. Gef. N 7.73.

Die Verbindung ist rechtsdrehend. Auch die Drehkurve mit Natrium-molybdat weist auf das Dextro-Isomere.

0.2364 g wurden in 25 ccm gelöst; c = 0.9456, 1 = 2,  $\alpha$ <sub>D</sub><sup>20</sup> = 0.19°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +10.2°.

*d*-Isobutylamino-bernsteinsäure, HOOC.CH(NH.C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).CH<sub>2</sub>.

COOH: Wird nach der Methode der erneuten Abscheidung mit Silbernitrat aus der 1. Fraktion des Silber-Niederschlages erhalten. Vor der Analyse: trocknet man sorgfältig im Vakuum über Schwefelsäure bei 50°.

5.26 mg Sbst.: 0.3479 ccm (21°, 762 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. N 7.46. Gef. N 7.70.

Die Drehkurve, mit  $n/1\text{-HCl}$  und  $n/1\text{-NaOH}$  ermittelt, weist auf den Rechts-Antipoden (vergl. Fig. 3).

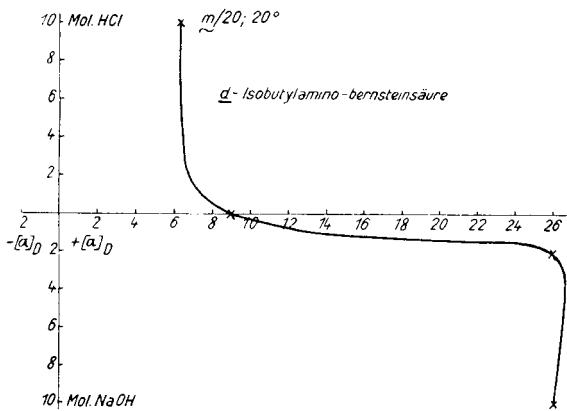


Fig. 3.

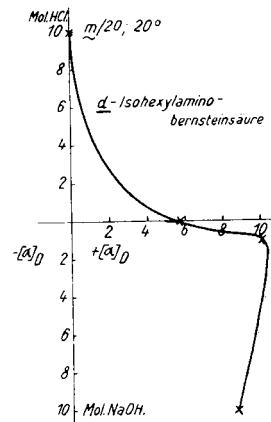
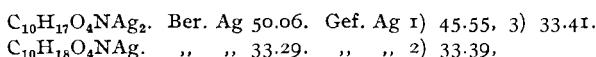


Fig. 4.

#### 4) Isohexylamin und *l*-Brom-bernsteinsäure.

Es wurden zur Reaktion 20 g Isohexylamin und 13 g *l*-Brom-bernsteinsäure genommen. Als Lösungsmittel diente Methylalkohol. Gearbeitet wurde unter gleichen Versuchs-Bedingungen, wie beim Propylamin. Zur Fällung des Halogen-Ions nahm ich 13.3 g Silbernitrat in Methylalkohol, zur fraktionsierten Fällung der Isohexylamino-bernsteinsäure und des Äpfelsäure- $\beta$ -mono-isohexylamids 6 g  $\text{AgNO}_3$  und dann weiter 3 g und dann wieder 6 g, in 3 verschiedenen Portionen.



*d*-Äpfelsäure- $\beta$ -mono-isohexylamid,  $\text{HOOC} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO.NH.C}_6\text{H}_{13}$ : Die zweite und dritte Fraktion enthält das reine Monamid, das aus dem Silbersalz in üblicher Weise dargestellt wird. Schmp. 64–65°.

0.2172 g der Verbindung verbrauchen, mit  $n/10\text{-NaOH}$  titriert, 10.06 ccm, ber. 10.00 ccm.

0.4550 mg Sbst.: 9.230 mg  $\text{CO}_2$ , 3.660 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 6.42 mg Sbst.: 0.3675 ccm N ( $20^\circ$ , 762 mm).



Die Verbindung ist rechtsdrehend. 0.2715 g werden in 25 ccm Wasser gelöst;  $c = 1.086$ ,  $l = 2$ .  $[\alpha]_D^{20} = +115^\circ$ . Die Drehkurve mit Natrium-molybdat gibt das Dextro-Isomere an.

*d*-Isohexylamino-bernsteinsäure,  $\text{HOOC} \cdot \text{CH(NH.C}_6\text{H}_{13}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ . Sie wird aus der ersten Fraktion der Silbersalze durch Umfällen mit Silbernitrat in reiner Form erhalten. Sorgfältiges Trocknen im Vakuum bei 50–60° ist zur Entfernung der Feuchtigkeit nötig.

6.44 mg Sbst.: 0.3497 ccm N ( $22^\circ$ , 752 mm).



Die Drehkurve wird in üblicher Weise ermittelt und gibt den Rechts-Antipoden an (vergl. Fig. 4).