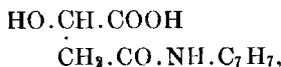


319. O. Lutz: Ueber die optisch-isomeren Benzylmalamidsäuren.

(Eingegangen am 2. Mai 1904.)

Vor einiger Zeit stellte Giustiniani¹⁾ durch Erhitzen von saurem, apfelsaurem Benzylamin zwei linksdrehende, isomere Imide dar, das α - und β -Benzylmalimid. Bei der Einwirkung von wässrigem Alkali auf diese Verbindungen erhielt er die gleiche Benzylmalamidsäure, $\text{HOOC}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}_7\text{H}_7$, vom Schmp. 130—132°. Sie zeigte ein geringes Drehungsvermögen nach links, das jedoch nicht quantitativ bestimmt werden konnte. Weitere Angaben sind nicht gemacht. Inzwischen veröffentlichten Ladenburg und Herz²⁾ eine Arbeit, welche die Existenz des α -Benzylmalimids anzweifelt und dasselbe als ein Gemisch des β -Imids und der entsprechenden inactiven Verbindung hinstellt. Es konnten somit auch die Benzylmalamidsäuren aus dem β - und sogenannten α -Imid nicht identisch sein. Weiter erscheint die Annahme von Giustiniani willkürlich, dass der Amidrest in α -Stellung, also an dem Carboxyl sitzt, welches dem asymmetrischen Kohlenstoffatom benachbart ist. Um diese Frage zu entscheiden, unternahm ich es, die reine *l*-Benzylmalamidsäure, ihren optischen Antipoden und die racemische Verbindung nach einer neuen Methode darzustellen. — Es liess sich nun vermuthen, dass man durch Erhitzen dieser Säuren, in Umkehrung des Verfahrens von Giustiniani, zu den entsprechenden reinen Benzylmalimiden gelangen könnte, und dass auf diesem Wege die Frage nach der Existenz oder Nichtexistenz zweier isomerer, linksdrehender Benzylmalimide endgültig zu entscheiden sein würde. Die in einer nächsten Abhandlung erörterten Versuche bestätigen diese Voraussetzung.

Schon früher³⁾ gelang es mir, bei der Einwirkung von Benzylamin auf die optisch-isomeren Halogenbernsteinsäuren Verbindungen darzustellen, denen ich in Analogie mit den Malamidsäuren⁴⁾ die Formel von β -Benzylmalamidsäuren,



beilegte. Inzwischen studirte ich diese Verbindungen näher und erlaube mir nun, die Resultate in Folgendem auseinanderzusetzen.

Die Einwirkung des Benzylamins auf Halogenbernsteinsäuren ist derjenigen des Ammoniaks vollkommen analog. Die resultirenden β -

¹⁾ Gazzetta chimica Italiana, 22, I, 169 [1892]; 23, I, 173 [1893].

²⁾ Diese Berichte 30, 1582 [1897].

³⁾ Chem. Centralblatt 1900, II, 1009. ⁴⁾ Diese Berichte 35, 2460 [1902].

Benzylmalaminsäuren sind wohlcharakterisirte Verbindungen, welche gut krystallisirende Salze bilden. Sie sind in kaltem Wasser schwer löslich und lassen sich mit Barythydrat nur ungenau titiren.

d- β -Benzylmalaminsäure.

50 g *l*-Brombernsteinsäure wurden in Methylalkohol gelöst und allmählich unter Eiskühlung mit etwa 82 g Benzylamin versetzt (1:3 Molekülen). Nach Hinzugabe von $\frac{1}{3}$ der Base griff eine Krystallausscheidung von saurem, brombernsteinsaurem Benzylamin Platz; der Niederschlag löste sich jedoch nach Hinzugabe der übrigen Menge. Nach zwei Tagen trat eine starke Ausscheidung von Krystallen ein, welche aus reinem *d*- β -benzylmalaminsaurem Benzylamin bestanden. Das Salz wurde abfiltrirt und mit Methylalkohol und Aether gewaschen. Beim Concentriren der Flüssigkeit im Vacuumexsiccator konnten weitere Mengen gewonnen werden, im Ganzen bis zu 65 pCt. der Theorie. Die Verbindung ist in Wasser und Methylalkohol löslich, in Aethylalkohol schwer, in Aether unlöslich. Der Schmelzpunkt ist 152—153°.

$C_{18}H_{22}O_4N_2$. Ber. C 65.46, H 6.66, N 8.48.

Gef. » 65.53, » 6.93, » 8.40

Die Bestimmung des optischen Drehungsvermögens ergab für $c = 5$ in Methylalkohol $[\alpha]_D = +31.43^\circ$ (Temp. 20°); für $c = 2.5$ in Wasser $[\alpha]_D = +28.0^\circ$.

Aus diesem Salz erhält man nach dem Versetzen mit der berechneten Menge Salzsäure die reine *d*- β -Benzylmalaminsäure in glänzenden Blättchen, welche in Wasser weniger löslich sind als das Benzylaminsalz. Die Ausbeute ist nahezu eine theoretische. Die Säure schmilzt bei 130—131° (unter Zersetzung) und ist in Methyl- und Aethylalkohol leicht, in Aether praktisch unlöslich.

100 Th. Wasser von 18° lösen 1.36 Th. Säure. D_4^{18} Vac. = 1.347. Die Bestimmung des optischen Drehungsvermögens ergab das folgende Resultat:

In Methylalkohol; Temp. 20°; $c = 5$ und $l = 2$; $[\alpha]_D = +13.6^\circ$.

» » » $c = 2.5$ » $l = 2$; $[\alpha]_D = +14.3^\circ$.

In Aethylalkohol; » $c = 5$ » $l = 2$; $[\alpha]_D = +13.1^\circ$.

$C_{11}H_{13}O_4N$. Ber. C 59.19, H 5.83, N 6.28.

Gef. » 59.09, » 6.04, » 6.57.

Die Einwirkung von Benzylamin auf *l*-Brombernsteinsäure geht ebenso glatt in dem oben beschriebenen Sinn vor sich, wenn man statt des Methylalkohols Wasser als Lösungsmittel für die Reaction verwendet; nur muss dann derart verfahren werden, dass man nach beendeter Reaction — was leicht mit Hülfe des Polarisationsapparates zu constatiren ist — die Lösung auf dem Wasserbade concentrirt und hierauf mit der zur Abspaltung des in Salzform gebundenen Benzyl-

amins nöthigen Menge Salzsäure versetzt. Es findet hier also Amidbildung in wässriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur statt.

Das Natriumsalz, $C_{11}H_{12}O_4NNa$, giebt in Wasser für

$$c = 2.95 \text{ und } l = 2 \text{ ein } [\alpha]_D = +33.8^\circ \text{ (Temp. } 20^\circ).$$

Durch Umsetzung mit Silbernitrat kann aus dem Natrium- oder Benzylamin-Salz in wässriger Lösung das *d*- β -benzylmalaminsäure Silber ausgefällt werden. Es ist in Wasser ziemlich schwer löslich und schwärzt sich langsam beim Stehen am Licht.

$C_{11}H_{12}O_4NAg$. Ber. Ag 32.73. Gef. Ag 32.85.

Beim Erhitzen der Säure über den Schmelzpunkt spaltet sich Wasser ab, und man erhält das entsprechende Benzylmalimid in fast reiner Form.

Benzoylchlorid giebt mit der Säure ein Monobenzoylderivat vom Schmp. 125° .

l- β -Benzylmalamidsäure.

In ähnlicher Weise wie der Rechtsantipode aus *l*-Brombernsteinsäure gewonnen wird, kann man das Linksisomere aus der *d*-Chlorberneinsäure¹⁾ darstellen. Die Verbindung zeigt innerhalb der Versuchsfehlergrenzen dieselben Eigenschaften, wie die oben beschriebene; nur die Ablenkung des polarisirten Lichtstrahls erfolgt nach der entgegengesetzten Richtung. Zunächst erhält man wiederum das Benzylaminsalz und aus diesem durch Zerlegung mit der theoretischen Säuremenge die freie *l*-Benzylmalamidsäure. Ein einmaliges Umkrystallisiren aus Methylalkohol genügt zur Reindarstellung. Die Säure schmilzt bei $130-131^\circ$.

100 Th. Wasser von 18° lösen 1.39 Th. Säure. D_4^{15} Vac. = 1.349.

Bei der Bestimmung des optischen Drehungsvermögens erhielt ich in Methylalkohol für $c = 5$ und $l = 2$ ein $[\alpha]_D = -13.8^\circ$ (Temp. 20°).

$C_{11}H_{13}O_4N$. Ber. C 59.19, H 5.83, N 6.28.

Gef. » 59.52, » 6.05, » 6.78.

i- β -Benzylmalamidsäure.

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung dieser Verbindung wurde der *i*-Brombernsteinsäure der Vorzug vor der *i*-Chlorberneinsäure wegen ihrer leichteren Reactionsfähigkeit gegeben. Benutzt wurde ein von Merck bezogenes Präparat, das allerdings vor dem Gebrauch noch sorgfältig zu reinigen war. Der Schmelzpunkt lag bei $159-160^\circ$. Sowohl in methylalkoholischer als in wässriger Lösung ging die Reaction rasch von statten. Eine niedrige Reactionstemperatur ist von Vortheil, weil das resultirende Product dann bedeutend reiner ist. Das aus der methylalkoholischen Lösung ausfallende Benzylaminsalz der

¹⁾ Dieselbe wurde aus Aepfelsäure und Phosphorpentachlorid nach P. Walden dargestellt. Diese Berichte 26, 214 [1893].

i-Benzylmalamidsäure hat den Schmp. 149°. In bekannter Weise wird aus ihm die freie Säure dargestellt. Diese schmilzt bei 131° und löst sich in denselben Solventien wie die activen Isomeren.

100 Th. Wasser lösen bei 18° 0.820 Th. Säure. — D_4^{18} Vac. = 1.360.

$C_{11}H_{13}O_4N$. Ber. N 6.28. Gef. N 6.45.

Mit Benzoylchlorid erhält man ein Benzoylderivat, welches in Tafelchen krystallisirt und bei 116° schmilzt. Bei der Einwirkung von Acetylchlorid entsteht ein Acetylderivat vom Schmp. 111°.

Nach M. Centnerszwer¹⁾ ist die *i*-Benzylmalamidsäure gleich der Malamidsäure der Schmelzcurve gemäss eine racemische Verbindung. Die optischen Antipoden und die Racemverbindung haben in beiden Fällen den gleichen Schmelzpunkt. Auf den Zusammenhang zwischen dem Schmelzpunkt, dem specifischen Gewicht und der Löslichkeit bei Racemkörpern hat nun P. Walden²⁾ seiner Zeit hingewiesen. Es entspricht »der höher schmelzenden (activen oder inactiven) Form die geringere Löslichkeit und das geringere Molekularvolumen«. Diese Regel wurde durch zahlreiche Beispiele belegt. Es ist nun vielleicht von Interesse zu erfahren, welche Verhältnisse bei gleichem oder fast gleichem Schmelzpunkt der activen Antipoden und des Racemkörpers obwalten. Zu dem Behufe wurden die entsprechenden physikalischen Constanten für die Malamid- und Benzylmalamid-Säuren bestimmt (vergl. Tab. I u. II). Es erweist sich, dass in diesem Falle auch der zweite Theil der Walden'schen Regel (der geringeren Löslichkeit entspricht das grössere specifische Gewicht) der ersten Tabelle gemäss seine Gültigkeit verliert.

Tabelle I. β -Malamidsäuren.

	Schmp.	D_4^{18} Vac.	Löslichkeit in 100 Th. Wasser bei 18°
<i>d</i> -Malamidsäure . . .	149°	1.577	7.52 Th.
<i>l</i> -Malamidsäure . . .	149°	1.576	7.50 »
<i>r</i> -Malamidsäure . . .	148—149°	1.526	4.04 »

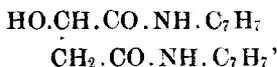
Tabelle II. β -Benzylmalamidsäuren.

	Schmp.	D_4^{18} Vac.	Löslichkeit in 100 Th. Wasser bei 18°
<i>d</i> -Säure	130—131°	1.347	1.36 Th.
<i>l</i> -Säure	130—131°	1.349	1.39 »
<i>r</i> -Säure	131°	1.360	0.820 »

¹⁾ Zeitschr. für phys. Chem. 29, 715 [1899].

²⁾ Diese Berichte 29, 1692 [1896].

Die Producte der Einwirkung von Benzylamin auf die optisch-isomeren Halogenbernsteinsäuren sind Benzylmalamidsäuren und nicht etwa Asparaginsäuren. Dies wird durch ihren leichten Uebergang in Aepfelsäurebenzylimide beim Erhitzen wahrscheinlich gemacht und kann vollends durch ihre Beziehung zum Dibenzylmalamid,



nachgewiesen werden. Als Vergleichsobject wurde zunächst diese Verbindung aus *l*-Aepfelsäurediäthylester und Benzylamin dargestellt. Andererseits konnte dasselbe Dibenzylmalamid aus der Säure, welche bei der Einwirkung von *d*-Chlorbernsteinsäure auf Benzylamin, wie oben beschrieben, entsteht (die *l*-Benzylmalamidsäure), gewonnen werden. Man verwandelt zu diesem Zweck das Silbersalz der Säure durch Umsetzung mit Jodmethyl in den Methylester und den Letzteren durch Einwirkung von Benzylamin in das Diamid. Oder man erhitzt das Benzylaminsalz derselben Säure im Vacuum auf 160° und erhält derart ebenfalls das *l*-Aepfelsäurediamid.

Die Säure lässt sich also in ein unzweifelhaftes Aepfelsäurederivat überführen. Daher scheint der Schluss gerechtfertigt, dass sie selbst ein solches ist und ihr die Formel einer *l*-Benzylmalamidsäure zukommt. Die gleiche Schlussfolgerung gilt für die optischen Isomeren.

l-Aepfelsäuredibenzylamid aus *l*-Benzylmalamidsäure.

Das sorgfältig getrocknete Silbersalz der Säure wird mit Jodmethyl in ätherischer Lösung 8—10 Stunden gekocht; hierauf verdampft man zur Trockne und extrahirt den Rückstand mit heissem Alkohol. Beim Erkalten fällt der Ester in sehr schönen Täfelchen vom Schmp. 105° aus. Er ist in Aether unlöslich. Die Ausbeute beträgt 60—70 pCt.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 60.76, H 6.32.

Gef. » 60.45, » 6.12.

Das optische Drehungsvermögen in absolutem Methylalkohol beträgt für

$$c = 2.5 \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.8^{\circ}.$$

Aus diesem *l*-Benzylmalamidsäuremethylester erhält man durch Einwirkung von Benzylamin in der Kälte (in alkoholischer Lösung) das *l*-Aepfelsäuredibenzylamid vom Schmp. 157° in charakteristischen Blättchen. Es ist in Wasser wenig löslich, leicht in heissem Methyl- und Aethyl-Alkohol. 100 ccm Methylalkohol lösen bei 18° 1.595 g der Verbindung. Das Rotationsvermögen, $[\alpha]_{\text{D}}^{18}$, ist für eine derartige Lösung — 36.9°.

Ferner wurde *l*-benzylmalamidsaures Benzylamin durch Erhitzen bei 160° im Kohlensäurestrom zersetzt. Dabei entsteht nur zum Theil unter Wasserabscheidung das Dibenzylamid. Ein Theil des in Salzform gebundenen Benzylamins entweicht mit den sich ausscheidenden Wasserdämpfen in der Vorlage und kann durch Titration quantitativ bestimmt werden; infolgedessen tritt die Bildung eines Benzylmalamids, des Guistiniani'schen β -Imids, neben der Hauptreaction auf. Die beiden entstandenen Verbindungen sind durch fractionirte Krystallisation leicht von einander zu trennen.

Die physikalischen Constanten der auf verschiedenem Wege dargestellten Aepfelsäuredibenzylamide sind des besseren Vergleichs halber in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

- I. Aus *l*-Aepfelsäureester und Benzylamin.
- II. Aus *l*-benzylmalamidsaurem Methyl- und Benzyl-Amin.
- III. Aus *l*-benzylmalamidsaurem Benzylamin durch Erhitzen.
- IV. Aus *l*-Brombernsteinsäureanhydrid und Benzylamin.

Tabelle III.

	I	II	III	IV
Schmelzpunkte	157 ^o	157 ^o	156—157 ^o	157 ^o
100 cem Methylalkohol lösen bei 18°	1,590 Th.	1,595 Th.	—	—
$[\alpha]_D$ der bei 18° gesättigten Lösung in Methylamin	— 36.1 ^o	— 36.9 ^o	— 36.1 ^o	+ 36.7 ^o

Es dürfte erwähnenswerth sein, dass man das *d*-Aepfelsäuredibenzylamid, wie unter IV angegeben, aus dem *l*-Brombernsteinsäureanhydrid und Benzylamin in trockenem Methylalkohol als Lösungsmittel erhält. Hierbei ist es für den Ausgang der Reaction gleichgültig, ob man die flüssige oder krystallinische Modification des Anhydrids verwendet. Ebenso entsteht aus Ammoniak und *l*-Brombernsteinsäureanhydrid in dem erwähnten Lösungsmittel *d*-Aepfelsäurediamid. Die Bildung eines Benzylasparagins oder Asparagins war nicht zu constatiren.

Für die später folgende Abhandlung ist es von Wichtigkeit, zu constatiren, dass den oben beschriebenen activen Benzylmalamidsäuren keine racemische Säure beigemischt ist. Dieses geht einmal aus den eben geschilderten Beziehungen derselben zu den reinen, activen Aepfelsäuredibenzylamiden und zweitens daraus hervor, dass sowohl die *l*-Brom- und *l*-Chlor-, als auch die *d*-Chlor-Bernsteinsäure mit Benzylamin Benzylmalamidsäuren von gleich grosser optischer Activität geben.

Den Benzylmalamidsäuren wurde die Structur von β -Säuren gegeben, in denen die Amidgruppe an der vom asymmetrischen Kohlen-

stoffatom entfernteren Carboxylgruppe sitzt. Dieses Verfahren erscheint dadurch gerechtfertigt, dass das Benzylamin auf Halogenbernsteinsäuren dem Ammoniak analog einwirkt. Für die Malamidssäuren aber wurde seiner Zeit (l. c.) die β -Stellung der Amidogruppe nachgewiesen.

Riga, Polytechnicum, den 29. April 1904.

320. Bruno Fels: Abkömmlinge der Chinolinsäure¹⁾.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 9. Mai 1904.)

Aus der Reihe der Benzodiazine sind sämtliche vier Vertreter bekannt, die den Stickstoff in demselben Ringe enthalten, d. h. Phtalazin, Chinazolin, Cinnolin, Chinoxalin; dagegen kannte man von denjenigen Benzodiazinen, welche die beiden Stickstoffatome auf beide Ringe vertheilt enthalten, also durch Condensation zweier Pyridinkerne entstanden gedacht werden können, bis vor kurzem nur je ein Derivat des 1.6.²⁾ und 1.8.³⁾ Diazins.

In jüngster Zeit haben S. Gabriel und J. Colman unter Benutzung der Cinchomeronsäure eine Synthese von Derivaten des 2.7-Benzodiazins, von ihnen Copyrin⁴⁾ benannt, ausgeführt.

Auf Veranlassung des Hrn. Prof. Dr. Gabriel unternahm ich nun den Versuch, ausgehend von der der Cinchomeronsäure isomeren Chinolinsäure, Verbindungen zu synthetisiren, die sich entweder vom 1.6- oder 1.7-Benzodiazin ableiten mussten:



Für das zu Grunde liegende Benzodiazin bringe ich den Namen Chinopyrin in Vorschlag, der die Herkunft von der Chinolinsäure andeutet und damit jedenfalls zum Ausdruck bringt, dass das dieser Säure entstammende Stickstoffatom die 1-Stellung einnimmt.

¹⁾ Inaug.-Dissertation, Berlin 1903.

²⁾ Rosenheim und Tafel, diese Berichte 26, 1501 [1893].

³⁾ A. Reissert, diese Berichte 26, 2138 [1893].

⁴⁾ Diese Berichte 35, 1358 [1902].