

**262. Richard Kuhn und Fritz Zumstein:  
Die Konfiguration der Diamino-bernsteinsäuren.**(Zur Stereochemie des tetraedrischen Kohlenstoffatoms, II.<sup>1)</sup>.)[Aus d. Chem. Laborat. d. Bayer. Akad. d. Wissenschaften in München.]  
(Eingegangen am 13. Mai 1925.)

Die beiden, theoretisch möglichen, optisch inaktiven Formen der  $\alpha$ ,  $\beta$ -Diamino-bernsteinsäure sind zuerst von I. M. Farchy und J. Tafel<sup>2)</sup> beschrieben worden. Der schwerer löslichen Diaminosäure wurde, da sie mit salpetriger Säure unter Bildung von *meso*-Weinsäure reagiert, die *meso*-Konfiguration zuerkannt. Die leichter lösliche Säure lieferte unter denselben Bedingungen vorwiegend Traubensäure und wurde daraufhin als Racem-Form bezeichnet.

Diese Art der Konfigurationsbestimmung kann nicht als einwandfrei gelten<sup>3)</sup>. Der Ersatz der Aminogruppen durch Hydroxyl verläuft nämlich stufenweise<sup>4)</sup>, und es ist nicht ausgeschlossen, daß z. B. in der ersten Phase der Reaktion die OH-Gruppe den Platz der NH<sub>2</sub>-Gruppe einnimmt, während bei der weiteren Umsetzung der intermediär entstehenden Oxy-asparaginsäure Waldensche Umkehr eintritt. Dennoch haben Farchy und Tafel mit ihrer Bezeichnungsweise das Richtige getroffen. Das Dibenzoylderivat der *racem.* Diamino-bernsteinsäure läßt sich nämlich mit Morphin in wäßriger Lösung in seine optisch aktiven Antipoden spalten. Diese zeigen auffallenderweise denselben Schmelzpunkt wie die Racem-Form. Wir beschreiben ferner die Reindarstellung der *d*, *l*-Diaminosäure, deren Benzoylverbindung 20<sup>0</sup> tiefer schmilzt, als Farchy und Tafel angeben, sowie einige qualitative Reaktionen der beiden Diamino-bernsteinsäuren. Mit den reinen Säuren haben wir bereits eine größere Anzahl von Umsetzungen ausgeführt, über die wir später zusammenhängend berichten möchten.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danken wir für die Gewährung von Mitteln.

**Beschreibung der Versuche.****1. Fraktionierung und Reindarstellung der Diaminosäuren.**

Dioxy-weinsäure-phenylosazon wurde mit Natrium-amalgam nach der Vorschrift von Farchy und Tafel reduziert. Die durch Ausäthern von Anilin befreite alkalische Lösung (etwa 1800 ccm bei Anwendung von 100 g Osazon) wird gegen Lackmus neutralisiert. Dann fällt man durch Ansäuern mit 50 ccm 2-n. Schwefelsäure die *meso*-Diaminosäure aus, die nach ein-

<sup>1)</sup> I.: B. 58, 919 [1925].

<sup>2)</sup> B. 26, 1985 [1893]; J. Tafel und K. Stern, B. 38, 1591 [1905].

<sup>3)</sup> siehe auch V. Meyer und P. Jacobson, Lehrb. d. Organ. Chem., 2. Aufl., I, 2, S. 687.

<sup>4)</sup> C. Neuberg und M. Silbermann, H. 44, 154 [1905].

tägigem Stehen abfiltriert und mit heißem 96-proz. Alkohol gründlich gewaschen wird. Ausbeute 150 g aus 1 kg Osazon. Das Filtrat wird wiederum neutralisiert und neuerdings, diesmal mit nur 10 ccm 2-n. Schwefelsäure auf 1 l versetzt<sup>5)</sup>. Bei mehrtägigem Stehen in der Kälte fällt die *d, l*-Säure, zum Teil in großen Krystallen, aus. Sie wird wiederholt mit Alkohol ausgekocht. 1 kg Osazon liefert 80 g Rohprodukt.

Die rohe *meso*-Säure wird in einem geringen Überschuß von *n*-Natronlauge gelöst und nach Entfärbung durch Tierkohle mit Essigsäure ausgefällt. Durch mehrmalige fraktionierte Umfällung mit Lauge und Essigsäure<sup>6)</sup> erhält man schließlich  $\frac{4}{5}$  des Rohprodukts an reiner *meso*-Säure. Die *d, l*-Säure, wie sie nach unserem Verfahren erhalten wird, ist schon in rohem Zustand praktisch frei von der isomeren *meso*-Verbindung. Die Lösung in 5 Teilen warmer 10-proz. Salzsäure gibt nämlich beim Verdünnen mit 20 Teilen Wasser keinen Niederschlag mehr. Aus der salzsauren Lösung fällt auf Zusatz von Lauge die *d, l*-Säure in großen, farblosen Prismen aus. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Operation wird sie ganz rein erhalten. Sie enthält 1 Mol. Krystallwasser, das im Vakuum bei 130° entweicht und beim Stehen an der Luft ziemlich rasch wieder aufgenommen wird.

Für die Analyse wurde über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei Zimmertemperatur getrocknet.

6.821 mg Sbst.: 7.20 mg CO<sub>2</sub>, 3.88 mg H<sub>2</sub>O. — 5.605 mg Sbst.: 5.94 mg CO<sub>2</sub>, 3.13 mg H<sub>2</sub>O (nach F. Pregl). — 7.97 mg Sbst.: 1.228 ccm N (korr., 18°, 714 mm). C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. C 28.90, H 6.08, N 16.86. Gef. C 28.80, 28.91, H 6.37, 6.25, N 16.98.

## 2. Reinheitskriterien.

Da die freien Diamino-bernsteinsäuren keinen Schmelz- bzw. Zersetzungspunkt zeigen, wurde der Fortgang der Fraktionierung auf folgende Weisen verfolgt:

a) Durch Bestimmung des Schmelzpunktes der Benzoylverbindungen.

1 g Diaminosäure wird mit 20 ccm Wasser unter Zusatz von 7 g NaHCO<sub>3</sub> aufgeschlämmt und unter stetem Umschütteln im Laufe von 2 Stdn. mit 6.5 g Benzoylchlorid versetzt. Durch zeitweiligen Zusatz von wenig Natronlauge sorgt man dafür, daß die Reaktion dauernd schwach alkalisch bleibt. Aus der filtrierten Lösung fällt mit konz. Salzsäure das Benzoylprodukt aus, dem beigemengte Benzoesäure durch gründliches Auskochen mit Ligroin entzogen wird. Die *N, N'*-Dibenzoyl-diaminobernsteinsäuren werden aus 50-proz. Essigsäure umkrystallisiert.

Die *meso*-Verbindung schmilzt unter Zersetzung bei 212—213°, die *d, l*-Verbindung, die 1 Mol. Krystallwasser enthält<sup>7)</sup>, bei 164° (unkorr.).

*meso-N, N'*-Dibenzoyl-diaminobernsteinsäure. 5.659 mg Sbst. (im Vakuum bei 130° getrocknet): 12.59 mg CO<sub>2</sub>, 2.47 mg H<sub>2</sub>O. — 6.48 mg Sbst.: 0.460 ccm N (korr., 19°, 718 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 60.66, H 4.55, N 7.86. Gef. C 60.69, H 4.88, N 7.84.

*d, l-N, N'*-Dibenzoyl-diaminobernsteinsäure. 7.920 mg Sbst. (über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet): 16.82 mg CO<sub>2</sub>, 3.37 mg H<sub>2</sub>O. — 7.74 mg Sbst.: 0.513 ccm N (korr., 13°, 718 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. C 57.74, H 4.85, N 7.49. Gef. C 57.94, H 4.76, N 7.47.

<sup>5)</sup> Die Trennung der Diaminosäuren beruht nicht allein auf der Einstellung verschiedener Aciditäten, sondern auch auf der ungleichen Krystallisationsgeschwindigkeit.

<sup>6)</sup> Die *meso*-Verbindung reichert sich hierbei in den rasch krystallisierenden Fraktionen an.

<sup>7)</sup> Die wasserfreie Verbindung zersetzt sich je nach der Art des Erhitzens bei sehr verschiedenen Temperaturen.

## b) Durch Analyse der Chlorhydrate.

*meso*- $\alpha$ ,  $\beta$ -Diamino-bernsteinsäure-Dichlorhydrat. Man übergießt die Diaminosäure mit etwa 4 Tln. konz. Salzsäure und erhitzt. Nach vorübergehender Lösung fallen derbe weiße Prismen aus, die nach dem Erkalten abfiltriert und mit kalter konz. Salzsäure gewaschen werden. Zers.-Pkt. 186—187° (unkorr., unter Braunfärbung). In kaltem Wasser ist die Substanz schwer löslich.

Zur Analyse wurde im Vakuum bei 120° getrocknet.

2.02 mg Sbst.: 0.242 ccm N (korr., 20°, 713 mm). — 91.74 mg Sbst. verbrauchen 41.44 ccm  $n_{50}$ -AgNO<sub>3</sub> (nach Volhard).

C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, 2HCl. Ber. N 12.66, Cl 32.11. Gef. N 13.09, Cl 32.07.

*d*, *l*- $\alpha$ ,  $\beta$ -Diamino-bernsteinsäure-Monochlorhydrat. Unter den zur Darstellung des *meso*-Diaminosäure-Dichlorhydrats gewählten Bedingungen findet keine Ausscheidung von *d*, *l*-Chlorhydrat statt. Erst wenn man die salzsaure Lösung mit der 5-fachen Menge Alkohol versetzt, beginnt nach einiger Zeit das Monochlorhydrat der *d*, *l*-Säure in Krystall-Aggregaten von kugeligem Habitus sich abzuscheiden. Die Substanz ist in kaltem Wasser leicht löslich. Sie zersetzt sich bei 200° (unkorr.) unter Braunfärbung.

3.924 mg Sbst.: 0.537 ccm N (korr., 18°, 713 mm). — 85.13 mg Sbst. verbrauchen 22.95 ccm  $n_{50}$ -AgNO<sub>3</sub> (nach Volhard).

C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, HCl. Ber. N 15.17, Cl 19.23. Gef. N 15.06, Cl 19.14.

c) Durch Bestimmung der Gewichtsabnahme der über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> vorgetrockneten Substanz bei 2-stdg. Erhitzen im Vakuum auf 130°. Die krystallwasserhaltige *d*, *l*-Säure verliert hierbei 10.5 % ihres Gewichtes (ber. 10.8 %).

d) Durch Löslichkeitsbestimmung. In 100 ccm Leitfähigkeitswasser lösen sich bei 25° 3.1 mg *meso*-Diamino-bernsteinsäure, von der *d*, *l*-Säure 20-mal mehr<sup>8)</sup>. Dieses Reinheitskriterium ist besonders empfindlich.

## 3. Qualitative Reaktionen.

Die  $\alpha$ ,  $\beta$ -Diamino-bernsteinsäuren, bei denen auf jede NH<sub>2</sub>-Gruppe ein Carboxyl trifft, zeigen nicht die für Diamino-monocarbonsäuren charakteristischen Fällungsreaktionen mit Kaliumquecksilberjodid und Phosphorwolframsäure. Mit Kupfersulfat färben sie sich erst auf Zusatz von Alkali tiefblau. Ninhydrin-Reaktion positiv. Mit Mercurinitrat und Lauge versetzt, fällt gelbes HgO aus, das beim Kochen unter Schwarzfärbung reduziert wird, durch die *meso*-Diaminosäure wesentlich rascher und vollständiger als durch die *d*, *l*-Säure. Alkalische Silberlösung (nach Liebig-Knapp) wird nicht reduziert. Millons Reagens gibt mit der alkalischen Lösung der Diaminosäuren einen dicken, weißen Niederschlag, der auch in der Hitze sehr schwer löslich ist.

4. Spaltung der *d*, *l*-Form.

Versuche, das Dibenzoylderivat der *meso*-Diamino-bernsteinsäure mit Brucin, Cinchonin und Chinin zu spalten, verliefen ergebnislos. Die Trennung der entsprechenden *racem*. Verbindung in die optischen Antipoden gelang dagegen leicht mit Hilfe der primären Morphinsalze.

12 g *d*, *l*-N, N'-Dibenzoyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -diaminobernsteinsäure und 10.4 g Morphin werden fein gepulvert und in 1060 ccm siedendem Wasser gelöst. Nach 18-tdg. Stehen bei 0° sind etwa 15 g Morphinsalz der rechtsdrehenden Säure, das noch viel ungespaltene *d*, *l*-Säure enthält, ausgefallen. Aus dem Filtrat entfernen wir durch Zugabe von Ammoniak-Ammoniumcarbonat

<sup>8)</sup> Da die Löslichkeit stark vom p<sub>H</sub> abhängt, wurde stets dasselbe Wasser verwendet.

das Alkaloid, dessen Abscheidung bei 0° nach 4—6 Stdn. beendet ist. Die ammoniakalische Lösung wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wobei die linksdrehende Dibenzoyl-diaminosäure (4 g) in feinen, farblosen Prismen auskrystallisiert. Schmp. 163—164° (unt. Zers.).

$$[\alpha]_D^{20} = (-2.87^{\circ} \times 100) / (1.455 \times 1.894) = -104.2^{\circ} \text{ (in } n_{10}\text{-NH}_3\text{)}.$$

Das Morphinsalz der rechtsdrehenden Säure wird mit Alkohol ausgekocht, wobei *racem.* Dibenzoylverbindung in Lösung geht. Es wird dann noch 3-mal aus heißem Wasser umkrystallisiert. Zers.-Pkt. 198—201° (unkorr.) nach vorangegangener Braunfärbung. Das Salz krystallisiert mit 4 Mol. Krystallwasser, von denen 3 im Vakuum bei 130—140° entweichen.

7.370 mg Stbst. (über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getr.): 0.402 ccm N (korr., 17°, 713 mm). — 47.0 mg Stbst. verlieren in 5 Stdn. bei 130—140° unter 15 mm Druck 3.6 mg.

C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O + 3H<sub>2</sub>O. Ber. N 6.04, H<sub>2</sub>O 7.76. Gef. N 6.02, H<sub>2</sub>O 7.66.

7.502 mg Stbst. (bei 130—140° getr.): 18.12 mg CO<sub>2</sub>, 3.67 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. C 65.48, H 5.46. Gef. C 65.89, H 5.47.

Die Zerlegung des Morphinsalzes mit Ammoniak-Ammoniumcarbonat liefert rechtsdrehende Dibenzoyl-diaminobernsteinsäure vom Schmp. 163—164°. Die schmalen, glänzenden Prismen enthalten 1 Mol. Krystallwasser, das im Vakuum bei 130° abgegeben wird.

6.95 mg Stbst.: 0.473 ccm N (korr., 19°, 714 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. N 7.49. Gef. N 7.47.

6.165 mg Stbst. (bei 130—140° getr.): 13.77 mg CO<sub>2</sub>, 2.37 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 60.66, H 4.55. Gef. C 60.93, H 4.30.

Die krystallwasser-haltige Substanz zeigt

$$[\alpha]_D^{20} = (+2.84^{\circ} \times 100) / (1.408 \times 1.894) = +106.5^{\circ} \text{ (in } n_{10}\text{-NH}_3\text{)}.$$

### 263. Richard Kuhn und Paul Jacob: Zur Stereochemie aromatischer Verbindungen; die Isomerie der 9-Amino-fluorene.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Bayer. Akad. d. Wissenschaften in München.]

(Eingegangen am 13. Mai 1925.)

Im magnetischen Felde werden, wie A. Cotton und H. Mouton<sup>1)</sup> zuerst zeigten, gewisse isotrope Flüssigkeiten doppelbrechend. Die Flüssigkeiten verhalten sich gegen polarisiertes Licht, das senkrecht zu den magnetischen Kraftlinien einfällt, wie ein in der Richtung der Kraftlinien eingestellter optisch einachsiger Krystall. Die magnetische Doppelbrechung ist nach Cotton und Mouton in hervorragendem Maße dem Benzol und seinen Abkömmlingen eigep. Aliphatische Verbindungen, auch hydroaromatische (Cyclohexan, Cyclohexanon, Terpene usw.) geben den Effekt nicht oder nur ganz schwach<sup>2)</sup>. Die von Cotton und Mouton, sowie von

<sup>1)</sup> C. r. **145**, 870 [1907], **147**, 193 [1908]; Skinner, Phys. Rev. **28**, 228 [1908]; McComb, Phys. Rev. **29**, 525 [1909]; A. Cotton und H. Mouton, A. ch. [8] **19**, 153 [1910], [8] **20**, 194, 275 [1910].

<sup>2)</sup> Bei aliphatischen und hydroaromatischen Verbindungen gelang es A. Cotton und H. Mouton erst in ihrer letzten, teilweise in Gemeinschaft mit P. Weiß ausgeführten Untersuchung, A. ch. [8] **28**, 209 [1913], in Feldern von über 30 000 Gauß geringe, bald positive, bald negative Doppelbrechung nachzuweisen. Eine Ausnahme von der oben angeführten Regel bildet der Schwefelkohlenstoff, der jedoch im Gegensatz zu den aromatischen Körpern nicht positiv, sondern negativ doppelbricht.