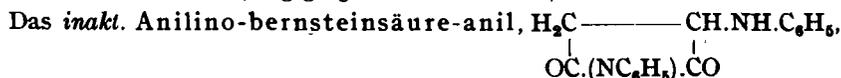


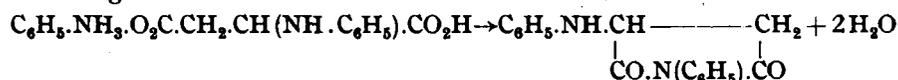
248. O. Lutz: Über optisch aktive Imide.

[Aus d. Laborat. für Mediziner u. Vet.-Mediziner d. Lettländ. Universität zu Riga.]
(Eingegangen am 7. Mai 1936.)



ist auf verschiedene Weise und aus mannigfachen Ausgangsmaterialien dargestellt worden. So ging man von der Maleinsäure, Anilin und Wasser¹⁾ oder von Maleinsäure-anhydrid und Anilin¹⁾, auch von maleinsaurem Anilin aus. Ebenso konnten Maleinanilsäure und Anilin, Fumarsäure oder Fumaranilsäure mit Anilin als Ausgangsmaterialien dienen²⁾; auch Fumarsäure-ester und Anilin fanden zu gleichem Zweck³⁾ Verwendung. Piutti⁴⁾ erreichte das gleiche Ziel, indem er *l*-Asparagin mit Anilin kochte. Auch Äpfelsäure und Anilin⁵⁾ unter mannigfacher Behandlung ergaben dasselbe oder gar ein optisch aktives (?) Produkt, und schließlich konnte man beim Erhitzen von *d,l*-Brom-bernsteinsäure mit überschüssigem Anilin⁶⁾ oder von *d,l*-Brom-bernsteinsäure-diäthylester mit 3 Molekeln Anilin⁷⁾ ebenfalls das *inakt.* Anilino-bernsteinsäure-anil erhalten.

Das *l*-Anilino-bernsteinsäure-anil wurde von mir vor längerer Zeit in anderem Anlaß erhalten und untersucht. Als Ausgangsmaterial diente das natürliche *l*-Asparagin. Die aus ihm durch Erhitzen mit Salzsäure erhaltene *l*-Asparaginsäure⁸⁾ wurde zunächst mit Brom und Stickoxyd in *l*-Brom-bernsteinsäure⁹⁾ übergeführt und diese durch Einwirkung von Anilin in das saure Anilinsalz der *l*-Anilino-bernsteinsäure¹⁰⁾. Erhitzte man diese Verbindung auf 150—160°¹¹⁾, so erhielt man die aktive, stets aber auch die racemische Form des obigen Anils als wechselnde Beimengung, unter Auscheidung von 2 Mol. Wasser:



In der voranstehenden Arbeit werden zunächst am Anilin-Derivat die Bedingungen festgelegt, welche ohne weiteres die Gewinnung des *l*-Anils möglichst ohne Beimengung der racemischen Verbindung gestatten. Dann werden die 3 *l-p*-, *l-m*- und *l-o*-Toluidino-bernsteinsäure-toluidine dargestellt, und ebenfalls die Bedingungen zur Überführung in das *l-p*-Toluidino-bernsteinsäure-*p*-tolyimid, das *l-m*-Toluidino-bernsteinsäure-*m*-tolyimid und das *l-o*-Toluidino-bernsteinsäure-*o*-tolyimid ermittelt. Ebenso sind *o*- und *p*-Anisidin und *o*- und *p*-Phenetidin in den Arbeitskreis gezogen worden.

¹⁾ Anschütz u. Wirtz, A. **229**, 142, 154, 155 [1887]; vergl. Bischoff u. Walden, A. **279**, 131 [1894]; H. Perkin, B. **14**, 2547 [1881]; Michael, B. **19**, 1373 [1886].

²⁾ Tingle u. Bates, Journ. Amer. chem. Soc. **31**, 1238, 1239 [1901].

³⁾ Warren u. Grose, Journ. Amer. chem. Soc. **34**, 1603 [1904]; vergl. auch Tingle u. Bates. ⁴⁾ s. Gazz. chim. Ital. **14**, 474 [1884].

⁵⁾ vergl. Anschütz u. Wirtz, l. c.; Tingle u. Bates, l. c.; Bischoff u. Walden, l. c. ⁶⁾ Kusserow, A. **252**, 165 [1889].

⁷⁾ Hell u. Poliakoff, B. **25**, 651 [1892].

⁸⁾ H. Schiff, B. **17**, 2929 [1884].

⁹⁾ P. Walden, B. **29**, 134 [1896].

¹⁰⁾ O. Lutz, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **41**, 1558 [1909].

¹¹⁾ O. Lutz, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **41**, 1564 [1909].

Das Erhitzen der sauren Salze der substituierten aktiven Asparaginsäuren wird in kleinen Fraktionskolben, von etwa 100 ccm Inhalt, bei geringer Luftverdünnung vorgenommen. Das Kölbchen steht im Ölbad, das auf einem Ostwald-Öfchen geheizt wird. Zwischen Abführstutzen und Vakuumpumpe schaltet man eine große U-Röhre mit Bimsstein und konzentrierter Schwefelsäure ein, um das Reaktionswasser leicht aufzusaugen. Man verbindet dann die einzelnen Teile des Apparats und stellt die Pumpe zu leichtem Vakuum an — etwa 25 mm unter Normaldruck. Für jeden einzelnen Fall sind die Bedingungen des Erhitzens verschiedene. Ebenso ist die maximale, zu verwendende Temperatur verschieden, um möglichst geringe Racemisierung bei möglichst vollständiger Imidbildung zu erzielen. — Mit den Wasserdämpfen gehen bei höherer Temperatur stets gewisse Mengen des entsprechenden Amins fort.

Besonders störend sind aber Beimengungen von gebundenem Halogen im Ausgangsmaterial, den sauren Salzen der substituierten Asparaginsäuren. Sie können von geringen Mengen unzersetzter Halogenbernsteinsäure, aber auch von noch unbekanntem Zwischenprodukten herrühren. Kleine Mengen von derart gebundenem Brom¹²⁾ veranlassen beim Erhitzen die Bildung von inaktiven Imiden, sind also vor dem Erhitzen des Ausgangsmaterials sorgfältig zu entfernen. Ein- bis zweimaliges Umkrystallisieren aus kochendem Wasser unter Zusatz von geringen Mengen von Soda und des entsprechenden Amins ist notwendig. Dabei muß aber die kochende Lösung sofort auf 0° abgekühlt werden, um Racemisierung zu vermeiden. Als weiterer Faktor der Bildung von inaktivem Imid ist schließlich auch die Höhe der verwendeten Temperatur zu erwähnen. Sie muß für jeden Fall sorgfältig ermittelt und eingehalten werden. Auch die Reaktionsdauer bei der Imidbildung ist möglichst kurz zu gestalten.

Die substituierten Aminosäuren mit aromatischen Substituenten färben sich bei ihrer Bildung leicht gelb bis dunkelbraun und sind dann schwer zu reinigen und farblos zum Polarisieren zu erhalten. Man geht am besten von möglichst reinem Ausgangsmaterial aus. Die Amine sind vor der Verwendung frisch zu destillieren; Alkohole und Wasser müssen luftfrei sein.

Man muß vermeiden bei zu grellem Licht zu arbeiten. Die Präparate sollten stets in dunklen Flaschen und im Schrank aufbewahrt werden. Feuchte Präparate müssen möglichst schnell im braunen Vakuumexsiccator getrocknet werden. Die aromatisch substituierten Aminosäuren sind, den Drehungskurven entsprechend, sämtlich linksdrehend. Ebenso gehören die entsprechenden Imide zur Links-Reihe. Im Gegensatz hierzu kann man aus dem gleichen aktiven Ausgangsmaterial und aliphatischen Aminen durchweg nur rechtsdrehende substituierte Säuren gewinnen. Man hat also im 2. Fall eine Waldensche Umkehrung, im ersten nicht, wenn die natürliche *l*-Asparaginsäure das Ausgangsprodukt ist.

Beschreibung der Versuche.

Das *l*-Anilino-bernsteinsäure-anil wurde vor längerer Zeit (l. c.) durch Erhitzen von saurem *l*-anilino-bernsteinsäurem Anilin erhalten. Die Versuche werden in vielfach abgeänderter Form wiederholt, bei Beob-

¹²⁾ vergl. auch P. Walden, Über die Racemisierung in „Optische Umkehrerscheinungen“, S. 160 ff.

achtung der oben beschriebenen Bedingungen und unter Verwendung des geschilderten einfachen Apparats. Man erhitzt bei ansteigender Temperatur 50 Min., zuletzt 10 Min. auf 160°. Die zurückbleibende Masse wird aus heißem Alkohol fraktioniert kristallisiert. Fraktion II sind Nadelchen vom Schmp. 211.5—212°. Das Drehvermögen ist höher, als früher beschrieben; für $c = 1.47$ erhält man in Pyridin: $[\alpha]_D^{20}$: —12.4° (früher —10.3°).

l-p-Toluidino-bernsteinsäures *p*-Toluidin wird in früher beschriebener Weise¹³⁾ aus *l*-Halogenbernsteinsäure und *p*-Toluidin, unter manchen Abänderungen in der Salz-Darstellung, gewonnen. 20 g *l*-Brom-bernsteinsäure, in 250 g Wasser gelöst, werden zu 33 g *p*-Toluidin in 150 ccm reinen Äthylalkohol langsam bei —5° hinzugefügt und 12 Stdn. bei derselben Temperatur stehen gelassen. Dann wird die Lösung allmählich auf Zimmerwärme gebracht, vom Alkohol durch Absaugen im Vakuum befreit und nach 5 Tgn., wie oben geschildert, verarbeitet. Umkristallisiert wird nur einmal; Schmp. 157°. Zur Kontrolle der Reinheit der Verbindung diente eine Stickstoffbestimmung.

3.273 mg Subst.: 0.245 ccm N (23.5°, 763 mm).

$C_{18}H_{21}O_4N_2$. Ber. N 8.48. Gef. N 8.66.

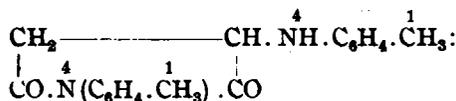
Wie schon früher¹⁴⁾ für die *l-p*-Toluidino-bernsteinsäure gezeigt, gibt auch das *l-p*-toluidino-bernsteinsäure *p*-Toluidin Drehungsdaten¹⁵⁾, die erstens zeigen, daß die zugrunde liegende Verbindung eine Aminosäure und kein saures äpfelsaures Amid¹⁶⁾ ist, und daß zweitens ihre Zusammenstellung zur Drehkurve¹⁷⁾ auf den Links-Antipoden weist.

Gearbeitet wird in $m/_{20}$ -Lösungen, d. h., man löst 0.4128 g des Salzes, entsprechend 0.2789 g freier Säure, in 25 ccm Flüssigkeit. $l = 2$, $c = 1.1156$.

Tabelle I.

1 Mol. <i>l-p</i> -Toluidino-bernsteinsäure	+ 1 Mol. HCl,	$[\alpha]_D^{20}$: + 44.8°
1 „ „ „	+ 4 „ „ „	: + 53.3°
1 „ „ „	+ 39 „ „ „	: + 57.8°

l-p-Toluidino-bernsteinsäure-*p*-tolylimid,



5 g des reinen Salzes werden im oben beschriebenen Apparat im Ölbad 1 Stde. lang bis zu 155°, allmählich ansteigend, erhitzt. Die Verbindung scheidet Wasser und etwas Amin aus, die abgezogen werden, und schmilzt gegen Ende der Behandlung. Sie wird aus heißem Alkohol fraktioniert kristallisiert.

¹³⁾ Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 41, 1568 [1909].

¹⁴⁾ B. 63, 458 [1930].

¹⁵⁾ Der geringe, früher wiederholt gezeigte Unterschied der Drehdaten bei der freien Säure allein und der freien Säure + 1 Molekel des Chlorhydrats vom entsprechenden Amin wurde außer acht gelassen.

¹⁶⁾ B. 30, 2796 [1897].

¹⁷⁾ B. 63, 447 ff. [1930].

Fraktion II hat den Schmp. 215—215.5°. Sie wiegt 0.8 g. Schneeweiße, verfilzte Nadelchen. Die Mikro-verbrennung gab:

4.871 mg Sbst.: 13.140 mg CO₂, 2.640 mg H₂O. — 4.900 mg Sbst.: 0.410 ccm N (18°, 762 mm).

C₁₈H₁₈O₂N₂. Ber. C 73.44, H 6.17, N 9.52. Gef. C 73.59, H 6.06, N 9.84.

Drehung in Pyridin (c = 1.47, l = 2): α_D: — 0.33°, [α]_D²⁰: — 11.2°.

Fraktion III vom Schmp. 215°; gleichfalls weiße, verfilzte Nadelchen; gab dieselbe Drehung in Pyridin (c = 0.7336, l = 2): α: — 0.16°, [α]_D: — 11.0°. Beide Fraktionen enthalten also ein Imid von gleicher Aktivität.

l-m-Toluidino-bernsteinsäures-*m*-Toluidin wird in ähnlicher Weise, wie das *p*-Produkt aus 18 g reiner *l*-Brom-bernsteinsäure und 31.5 g frisch destilliertem *m*-Toluidin in Wasser und Methylalkohol dargestellt. Die Reaktionstemperatur beträgt im Anfang —7° und steigt nach 12 Stdn. auf Zimmerwärme. Nach 4 Tgn. wird filtriert. Eine einmalige Krystallisation genügt, um das Produkt von Halogenen zu befreien. Die erste, umkrystallisierte Portion beträgt 16 g. Nach etwa 10 Tgn. erhält man aus der ursprünglichen Flüssigkeit einen weiteren, bedeutenden Niederschlag, der wie der erste gereinigt wird. Beide Fraktionen werden im Vakuumexsiccator längere Zeit getrocknet. Schmp. von Fraktion I 125—125.5°, von Fraktion II 126—126.5°.

Beide Salze gaben bei der Stickstoffbestimmung befriedigende Resultate.

I. 5.160 mg Sbst.: 0.3724 ccm N (19°, 760 mm). — II. 2.783 mg Sbst.: 0.215 ccm N (24°, 763 mm).

C₁₈H₂₀O₄N₂. Ber. N 8.48. Gef. N I 8.44, II 8.91.

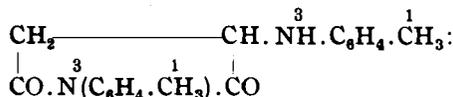
Zur Bestimmung der Drehkurve wird das höher drehende Salz II benutzt. Man arbeitet mit *m*/₂₀-Lösungen und nimmt je 0.4128 g der Verbindung, entsprechend 0.2789 g der freien Aminosäure, in 25 ccm Flüssigkeit; l = 2, c = 1.1156.

Tabelle II.

1 Mol. <i>l-m</i> -Toluidino-bernsteinsäure +	1 Mol. HCl: [α] _D ²⁰ = +32.7°
1 „ „ „ +	5 „ „ : „ = +40.8°
1 „ „ „ +	40 „ „ : „ = +46.2°

Die Drehkurve aus diesen Daten beweist, daß eine Aminosäure vorliegt, und daß diese zur linksdrehenden Reihe zu zählen ist.

l-m-Toluidino-bernsteinsäure-*m*-tolylimid,



Von beiden Fraktionen des sauren Salzes der *l-m*-Toluidino-bernsteinsäure werden je 5 g im geschilderten Apparat 1 Stde. erhitzt. Die Wasser-Ausscheidung beginnt bereits bei 90°. Die Verbindung schmilzt bei 130—140° und wird zuletzt 15 Min. auf 145° erhitzt. Man löst in Methylalkohol und erhält 3 Fraktionen des Imids von verschiedenem Schmp. und wechselnder Aktivität. Die 2. Fraktion dreht am stärksten. Ihr Schmp. ist 120—121°. Bei l = 2 und c = 1.238 ist α_D²⁰: — 0.54°, [α]_D²⁰: — 21.9° in Pyridin.

Die Mikro-verbrennung gibt für Fraktion I und II gute Resultate. Daher ist Fraktion I als Gemisch des *l*-Isomeren mit dem *racem.* Isomeren zu betrachten.

Verbrennung von Fraktion II :

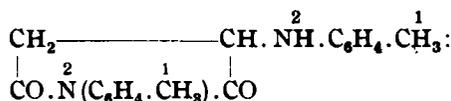
4.807 mg Sbst.: 12.910 mg CO₂, 2.650 mg H₂O. — 5.385 mg Sbst.: 0.443 ccm N (17°, 768 mm).

C₁₈H₁₈O₂N₂. Ber. C 73.44, H 6.17, N 9.52.

Gef. „ 73.27, „ 6.16, „ 9.78.

l-o-Toluidino-bernsteinsäure-*o*-Toluidin wird in ähnlicher Weise und unter gleichen Vorsichtsmaßregeln erhalten, wie das *p*-Produkt. Ein Umkrystallisieren aus siedendem Wasser, unter Zusatz von wenig Soda und *o*-Toluidin, ist notwendig, um geringe Mengen von gebundenem Brom zu entfernen, ebenso längeres Trocknen im guten Vakuumexsiccator. Schmp. 104°. Das so präparierte saure Salz ist dann in braunen Flaschen mit eingeschliffenem Stopfen oder im Exsiccator ohne Verfärbung haltbar. Die Drehkurve gleicht der aus *m*- oder *p*-Toluidin erhaltenen¹⁴⁾.

l-o-Toluidino-bernsteinsäure-*o*-tolylimid,



Das aktive Imid ist recht schwierig zu erhalten. Nach verschiedenen vergeblichen Versuchen wurde es in folgender Weise dargestellt. Man erhitzt 6 g des sauren krystallwasserfreien Salzes innerhalb 25 Min. auf 145° im oben beschriebenen Apparat und erhält bei dieser Temperatur die gleiche Zeit. Der verbleibende Sirup gibt, in Methylalkohol gelöst, allmählich 3 Fraktionen des krystallinischen Imids:

Fraktion a: Schmp. 117—118°. Fraktion b: Schmp. 109—111°. Fraktion c: Schmp. 116—117°.

Alle 3 Fraktionen zeigen die Zusammensetzung des Imids. Als Beleg sei die Analyse von b angeführt.

4.724 mg Sbst.: 12.670 mg CO₂, 2.590 mg H₂O. — 4.900 mg Sbst.: 0.402 ccm N (18°, 762 mm).

C₁₈H₁₈O₂N₂. Ber. C 73.44, H 6.17, N 9.52. Gef. C 73.17, H 6.12, N 9.65.

Nur die Fraktion b ist aktiv: α_D²⁰: -0.10°, [α]_D²⁰: -3.7° (l = 2, c = 1.4712).

Die Produkte aus aktiven Halogenbernsteinsäuren und *p*- und *o*-Phenetidin, ebenso die aus den gleichen Säuren und *p*- und *o*-Anisidin zeigen im wesentlichen andere Eigenschaften, als die Verbindungen, welche in dieser Arbeit beschrieben werden. Sie bedürfen noch ergänzender Versuche.

Riga, den 4. Mai 1936.