

194. Edward Burns Abbot und Alex. McKenzie: Die isomeren *racem.* β -Methyl-äpfelsäuren.

[Aus d. Chem. Laborat. d. University College, St. Andrews Universität, Dundee, Schottland.]

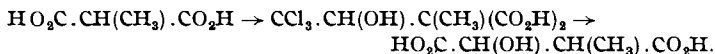
(Eingegangen am 14. April 1938.)

Die Formel $\text{HO}_2\text{C} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CO}_2\text{H}$ enthält zwei verschiedene asymmetrische Kohlenstoffatome und es sollte demnach das Vorkommen von zwei *racem.* und vier optisch aktiven β -Methyl-äpfelsäuren möglich sein. Von diesen theoretisch möglichen Säuren ist bisher in der Literatur nur eine *racem.* Form erwähnt worden. W. Wislicenus¹⁾ erhielt eine bei 119—120° schmelzende Säure durch Reduktion von Methyloxalessigsäure-diäthylester mit Natriumamalgam; aus der Beschreibung geht jedoch hervor, daß ein Säuregemisch vorlag und daß die wirklich isolierte Säure nur unter erheblichen Schwierigkeiten erhalten wurde. Es ist auch eine β -Methyl-äpfelsäure vom Schmp. 123° beschrieben worden, welche durch Reduktion von α' -Chlor- α -oxy- α -methyl-bernsteinsäure mit Zink und Salzsäure erhalten wurde²⁾.

Wir haben die Reduktion von Methyloxalessigsäure-diäthylester mit Natriumamalgam wiederholt und erhielten eine Mischung der zwei *racem.* Formen der β -Methyl-äpfelsäure, aus welcher das Isomere, welches wir jetzt als A-Form bezeichnen, in geringer Ausbeute isoliert wurde. Die Verarbeitung nach den Angaben von Wislicenus war jedoch umständlich, da das Reduktionsprodukt aus Diäthylester, Monoäthylester und freier Säure bestand.

Wird statt Natriumamalgam Aluminiumamalgam verwendet, so geht die Reduktion glatter vor sich und es wird β -Methyl-äpfelsäure-diäthylester in guter Ausbeute erhalten. Trotzdem dieser Ester einen scharfen Siedepunkt zeigte, bestand er doch aus einem Gemisch der isomeren Ester. Bei der Verseifung gab dieses eine Mischung der isomeren Säuren, aus welchem die A-Form mit dem Schmp. 122—123° in geringer Ausbeute isoliert wurde.

β -Methyl-äpfelsäure (A-Form) wurde auch durch Kondensation von Methylmalonsäure mit Chloral in Gegenwart von Pyridin erhalten:



Durch Einwirkung von Ammoniak auf den wie oben beschrieben dargestellten β -Methyl-äpfelsäure-diäthylester wurden zwei isomere *racem.* Amide erhalten. Das eine als A-Form bezeichnete krystallisiert in Tafeln und schmilzt unt. Zers. bei 159—160°. Bei der Hydrolyse gab es ein Gemisch der *racem.* β -Methyl-äpfelsäuren; dies spricht für die Möglichkeit, daß wirklich eine molekulare Verbindung der beiden Amide vorliegt. Das andere Amid, welches viel weniger in Äthyl- oder Methylalkohol löslich ist als die A-Form, krystallisiert in Nadeln und schmilzt unt. Zers. bei 203°. Bei der Hydrolyse entstand *racem.* β -Methyl-äpfelsäure (B-Form), welche bei 124—125° schmolz. Die Tatsache, daß aus dem wie oben beschrieben dargestellten β -Methyl-äpfelsäure-diäthylester zwei Amide erhalten wurden, läßt vermuten, daß dieser Ester trotz seines scharfen Siedepunktes tatsächlich ein Gemisch von Isomeren ist. Die isomeren Amide wurden

¹⁾ B. 25, 199, 1484 [1892].

²⁾ Michael u. Tissot, Journ. prakt. Chem. [2] 46, 294 [1892].

auch aus dem Säuregemisch hergestellt, welches durch Verseifung des Ester-
gemisches erhalten wurde.

Eine teilweise Spaltung der *racem. β -Methyl-äpfelsäure* (A-Form) wurde in wäbr. Lösung mit Hilfe von Chinin durchgeführt; das Salz der (—)-Säure ist das weniger lösliche der Diastereoisomeren. Auch *racem. β -Methyl-äpfelsäure* (B-Form) wurde z. Tl. gespalten (mit Brucin); das Brucinsalz der (—)-Säure ist das weniger lösliche der Diastereoisomeren.

Beschreibung der Versuche.

Reduktion von Methyloxalessigsäure-diäthylester.

Eine Lösung von 40 g Methyloxalessigsäure-diäthylester³⁾ in 250 ccm Äther wurde mit Aluminiumamalgam reduziert; die Beendigung der Reduktion war an dem Ausbleiben der Amethystfärbung bei Zusatz von Eisenchlorid zu erkennen. Der so erhaltene β -Methyl-äpfelsäure-diäthylester (30 g) siedete bei 116°/11.5 mm.

Eine Lösung von 36 g β -Methyl-äpfelsäure-diäthylester in 50 ccm Äthylalkohol wurde 3 Stdn. mit einer Lösung von 25 g Kaliumhydroxyd in 300 ccm Wasser gekocht. Nach Ansäuern mit überschüss. Schwefelsäure wurde die Lösung zur Trockne gedampft und der feste Rückstand mit kochendem Äther ausgezogen. Das Reaktionsprodukt (22.5 g) war ein dickflüssiges Öl, welches nach einigen Tagen im Vakuum erstarrte. Die feste Masse gab nach dem Umkrystallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln und schließlich aus Äthylacetat 2.2 g reine *racem. β -Methyl-äpfelsäure* (A-Form) vom Schmp. 122—123°.

Bei einem anderen Versuch, bei welchem 60 g β -Methyl-äpfelsäure-diäthylester verseift wurden, gab die Lösung nach dem Ansäuern wie vorher ein festes Produkt. Dieses wurde 5-mal aus Äthylacetat, dann aus einer Mischung von Äthylacetat und Petroläther und schließlich aus einer Mischung von Äthylacetat und Chloroform umkrystallisiert. Es wurden 2.7 g der Säure erhalten, welche bei 121.5—122.5° schmolz.

Wurde die Reduktion nach W. Wislicenus mit Natriumamalgam durchgeführt, so wurden aus 40 g Ester 17 g eines Gemisches der β -Methyl-äpfelsäuren erhalten. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus einer Mischung von Benzol und Aceton und schließlich aus Äthylacetat wurden 1.6 g Säure (A-Form) als Prismen vom Schmp. 122—123° erhalten. Diese Säure wurde auch von W. Wislicenus, jedoch offenbar mit ziemlicher Schwierigkeit gewonnen; sie ist von ihm als krystallinisches Pulver vom Schmp. 119—120° beschrieben.

racem. β -Methyl-äpfelsäure (A-Form) wurde mit geringer Ausbeute auch wie folgt erhalten: 21.3 g Methylmalonsäure wurden mit 26.6 g Chloral in Gegenwart von 114 g Pyridin kondensiert. Es entstanden 22 g eines dickflüssigen Öls, welches zu einem Gemisch der isomeren *racem. β -Methyl-äpfelsäuren* verseift wurde. Aus diesem wurde die A-Form vom Schmp. 122—123° durch Umkrystallisieren aus einem Gemisch von Äthylacetat und Chloroform isoliert. Ausb. 2.8 g.

2 g dieser bei 122—123° schmelzenden Säure und 5 g Chininhydrat wurden mit 30 ccm Wasser erwärmt. Durch Umkrystallisieren der ab-

³⁾ Wislicenus u. Arnold, A. 246, 329 [1888].

geschiedenen Masse aus 60 ccm Wasser wurden 3.35 g asbestähnliche Nadeln vom Schmp. 182° erhalten. Die aus diesem Salz gewonnene Säure war ein Öl (0.6 g). α_{361}^{18} : -0.21° (0.6 g auf 8 ccm mit Wasser verdünnt; $l = 1$). Aus den Mutterlaugen wurde eine Säure erhalten, welche unter ähnlichen Bedingungen α_{361}^{16} : $+0.26^{\circ}$ zeigte.

Amide der *racem.* β -Methyl-äpfelsäuren.

Eine Lösung von 29 g β -Methyl-äpfelsäure-diäthylester in 35 ccm Methylalkohol wurde in einer Eis-Salz-Kältemischung abgekühlt und dann mit Ammoniakgas gesättigt. Nach 7-tägig. Aufbewahren der Lösung in einer Druckflasche wurde die Ausscheidung von tafelförmigen Krystallen beobachtet. Diese Mischung (16.4 g) wurde mit 300 ccm Äthylalkohol gekocht und die heiße Lösung von den festen Anteilen abfiltriert. Aus dem Filtrat schieden sich 8.1 g Tafeln des Amids der *racem.* β -Methyl-äpfelsäure (A-Form) ab, die unt. Zers. bei 159—160° schmolzen.

3.695 mg Sbst.: 5.59 mg CO₂, 2.27 mg H₂O. — 3.074 mg Sbst.: 0.508 ccm N (19°, 760 mm).

C₈H₁₀O₃N₂. Ber. C 41.1, H 6.9, N 19.2. Gef. C 41.3, H 6.9, N 19.3.

Der nicht gelöste Anteil wurde aus verd. Methylalkohol umkrystallisiert. Es schied sich das Amid der *racem.* β -Methyl-äpfelsäure (B-Form) in prismatischen Nadeln, welche unt. Zers. bei 203° schmolzen, aus. Ausb. 5.7 g.

3.459 mg Sbst.: 5.22 mg CO₂, 2.11 mg H₂O. — 3.097 mg Sbst.: 0.52 ccm N (19°, 760 mm).

C₈H₁₀O₃N₂. Ber. C 41.1, H 6.9, N 19.2. Gef. C 41.2, H 6.8, N 19.6.

Hydrolyse des Amids von *racem.* β -Methyl-äpfelsäure (A-Form).

12.5 g des Amids wurden in einer Lösung von 10 g Natriumhydroxyd in 100 ccm Wasser gelöst. Nach 3 $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen bis zur völligen Abspaltung des Ammoniaks wurde die Lösung durch Salzsäure angesäuert und bei 40° unter vermindertem Druck zur Trockne gedampft. Die bei der Ätherextraktion erhaltene Säure (8.8 g) wurde aus einer Mischung von Äthylacetat und Petroläther (Sdp. 80—100°) umkrystallisiert, wobei sich 7.5 g Prismen ausschieden, die unscharf zwischen 100° und 110° schmolzen und dem früher aus dem Äthylester erhaltenen Gemisch der β -Methyl-äpfelsäuren ähnlich waren.

Hydrolyse des Amids von *racem.* β -Methyl-äpfelsäure (B-Form).

13.75 g des Amids vom Schmp. 203° wurden durch eine Lösung von 10 g Natriumhydroxyd in 100 ccm Wasser hydrolysiert. Die rohe Säure (12.8 g) wurde aus einer Mischung von Äthylacetat und Petroläther (Sdp. 80—100°) umkrystallisiert und 7.45 g Prismen, bestehend aus *racem.* β -Methyl-äpfelsäure (B-Form) vom Schmp. 124—125°, erhalten. Eine Mischung mit dem Isomeren (A-Form) schmolz unscharf bei 100—110°.

3.197 mg Sbst.: 4.766 mg CO₂, 1.608 mg H₂O.

C₈H₈O₆. Ber. C 40.5, H 5.4. Gef. C 40.7, H 5.6.

Eine teilweise Spaltung der Säure (B-Form) wurde mit Hilfe von Brucin erreicht; von den Salzen der Diastereoisomeren ist das der (—)-Säure das schwerer lösliche.

Ein Gemisch der beiden durch Hydrolyse der Diäthylester (s. o.) dargestellten *racem.* Säuren wurde umkrystallisiert, bis keine Säure der A-Form mehr abgeschieden werden konnte. Die Krystallisationsrückstände wurden vereinigt und 39 g mit Methylalkohol in Gegenwart von Salzsäure verestert. Es wurden 33 g eines Estergemisches, welches bei 118°/17 mm siedete, erhalten. Dieses wurde in Methylalkohol gelöst und mit Ammoniakgas gesättigt. Ausb. 8.7 g Amid (A-Form) vom Schmp. 159—160° und 8.4 g Amid (B-Form) vom Schmp. 203°.

Wir danken Fräulein Eileen Ann Kidney für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Versuche. Wir sind auch dem Carnegie Trust für die Universitäten von Schottland für die Gewährung einer Scholarship an denen einen von uns (E. B. A.) zu Dank verpflichtet.

195. Luise Holzapfel und F. F. Nord: Über den Mechanismus der Aggregation und Desaggregation organischer Kolloide bei tiefen Temperaturen. VI. Mitteil. zur Anwendung der Kryolyse.

[Aus d. Physik.-chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 27. April 1938.)

Die Aggregation bzw. Desaggregation lyophiler und lyophober Kolloide in Lösungen bei tiefen Temperaturen ist in zahlreichen Arbeiten mit Hilfe der verschiedensten Methoden von F. F. Nord und Mitarbeitern¹⁾ nachgewiesen worden. Die nachstehenden Ausführungen und experimentellen Befunde dienen im wesentlichen der Feststellung der Ursachen des Zustandekommens dieser eigenartigen Erscheinung, nämlich, daß Kolloide in wäßrigen bzw. alkalischen Lösungen unter der Einwirkung tiefer Temperaturen bei höheren Konzentrationen aggregieren und bei niedrigeren Konzentrationen desaggregieren.

Die bisherigen Messungen waren durchweg mit mehr oder weniger stark ionisierbaren hochpolymeren Verbindungen, insbesondere Eiweißkörpern bzw. sogen. Modellkolloiden (u. a. Eieralbumin²⁾, Casein, Myosin, Polyacrylsäure usw.) in stark polaren Lösungsmitteln (H₂O, NaOH, NH₄OH) ausgeführt worden. Es erwies sich daher als zweckmäßig, weitere Versuche mit Modellkörpern in polaren und nicht-polaren Lösungsmitteln vorzunehmen, um festzustellen, ob es sich bei diesen Erscheinungen um den Einfluß der Solvation der Kolloide, der Polarität des Lösungsmittels oder den p_H-Wert der Lösung bzw. der Ionenaufladung des einzelnen Kolloidteilchens handelt.

Zu diesem Zweck wurden Untersuchungen an Polyacrylsäure-Lösungen in Wasser und Natronlauge verschiedener Konzentrationen und von Polyacrylsäure-estern, insbesondere Äthylestern, in polaren und nicht-polaren Lösungsmitteln ausgeführt.

Die kürzlich in der Arbeit von F. F. Nord, Leichter und Umbach¹⁾ zuerst für diese Zwecke angewandte Methode der Aufnahme von Lösungsspektren erwies sich als besonders geeignet, da sie in verhältnismäßig kurzer Zeit die Sammlung größeren Materials gestattet.

¹⁾ F. E. M. Lange u. F. F. Nord, *Biochem. Ztschr.* **278**, 173 [1935]; H. Leichter, G. Umbach u. F. F. Nord, *Biochem. Ztschr.* **291**, 191 [1937]; C. Endoh, F. E. M. Lange u. F. F. Nord, *B.* **68**, 2004 [1935]; F. F. Nord u. F. E. M. Lange, *Nature* **135**, 1001 [1935].

²⁾ F. F. Nord, *Naturwiss.* **24**, 481 [1936].