

Über die Einwirkung von Ammoniak auf die Ester der Zitronensäure, Mesakonensäure und Itakonensäure

Von

Karl Stosius und Ernst Philippi

(Mitbearbeitet von Josef Kölbl und Hubert Machon)

Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium der Sanabo-Ges. m. b. H. in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 23. Oktober 1924)

Wie der eine von uns mit seinen Mitarbeitern feststellte,¹ verläuft die Einwirkung von Ammoniak auf die Ester ungesättigter Säuren im allgemeinen derart, daß zuerst Ammoniak an die Doppelbindung addiert wird und dann erst — sofern die Reaktion überhaupt weitergeht — die Umwandlung der Estergruppe(n) in die Amino-Gruppe(n) erfolgt. Hierbei findet die Anlagerung des Ammoniaks an die Doppelbindung α — β ungesättigter Säuren in der Weise statt, daß die NH_2 -Gruppe die zum Karboxyl entferntere Stellung, also die β -Stellung aufsucht. Es bildet daher die Einwirkung von Ammoniak auf Ester ungesättigter Säuren einen gut gangbaren Weg zur Darstellung der sonst meist nur schwer erhältlichen β -Aminosäuren.

In Verfolgung des weiteren Studiums dieser Reaktion erschien die Aufklärung des Amidierungsverlaufes bei den drei isomeren Zitronen-, Mesakon- und Itakonensäureestern besonders reizvoll, einerseits, weil sich hier bei gleichzeitigem Vorhandensein zweier Karboxylgruppen der Reaktionsverlauf nicht vorhersagen ließ, andererseits, weil die Amidierung, beziehungsweise Ammoniak-anlagerung den Anlaß zum Entstehen zahlreicher Isomeren bieten konnte und endlich weil das Studium der Amidierung dieser drei Substanzen schon von verschiedenen Seiten unternommen worden war, ohne daß bisher über die Struktur der dabei entstehenden Reaktionsprodukte vollkommene Klarheit geschaffen worden wäre. Vielleicht mag eine kurze Tabelle der Formelbilder der drei isomeren Ester und der daraus von uns oder von früheren Autoren isolierten Reaktionsprodukte den Überblick erleichtern:

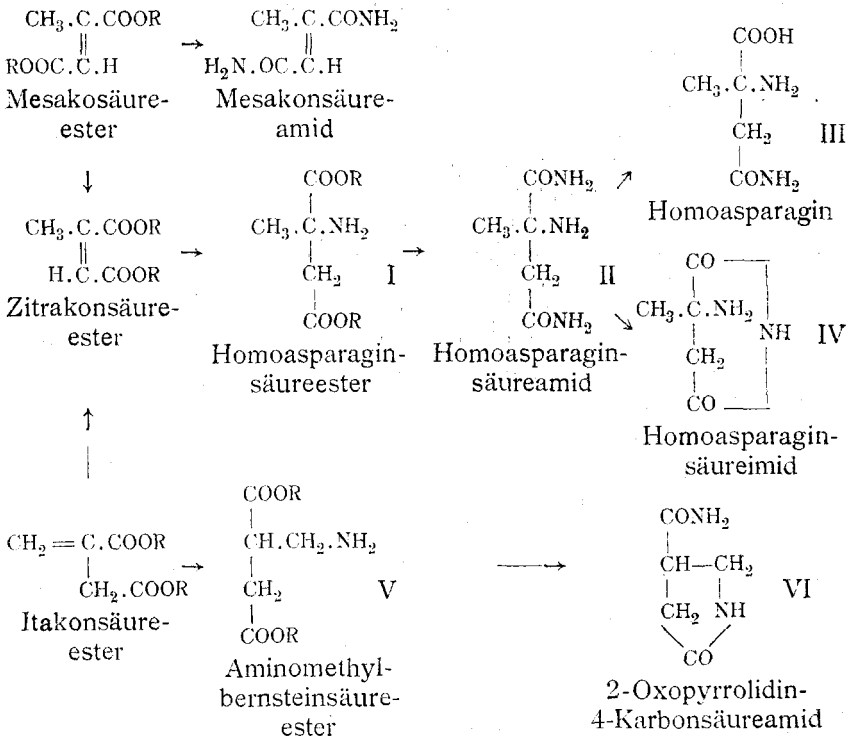
Was die älteren Autoren auf diesem Gebiete anlangt, so sei folgendes vorausgeschickt:

Körner und Menozzi² erhielten bei der Amidierung von Zitronensäureester und Mesakonensäureester als Hauptprodukt das Diamid einer Aminosäure, $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2$, dem sie die Struktur eines Homo-asparaginsäurediamids (Formel II) zuschreiben, als Nebenprodukt beobachteten sie ein Monamid, im Falle der Mesakonensäure außerdem

¹ M. 34, 717 (1913); M. 34, 1192 (1913); M. 36, 97 (1915).

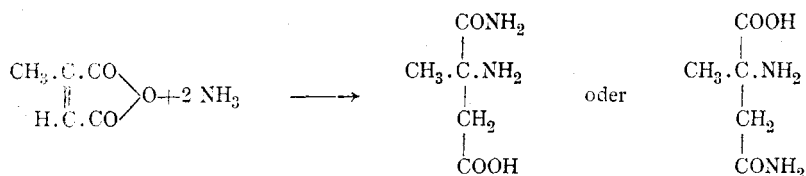
² B. 27, Ref. 121 (1894).

noch ein Imid, dem offenbar die Formel IV zuzuerkennen ist. Im Falle der Itakonsäure haben Körner und Menozzi ebenfalls das Imid einer Aminosäure (Formel IV?), und zwar nur dieses, erhalten. Was den Strukturbeweis für die eben genannten Formeln anlangt, so sei folgendes bemerkt: daß die Aminogruppe und die Methylgruppe am gleichen Kohlenstoffatom sitzen, ist wohl sicher. Einerseits spricht die Tatsache dafür, daß Körner und Menozzi nur ein Razemat erhielten, das sie in ihre Antipoden zerlegen konnten, während die



Anlagerung von Ammoniak in anderer Weise zwei Razemate erwarten ließe. Andererseits hat Piutti¹ einen Beweis für die Stellung der Aminogruppe am gleichen C-Atom wie die Methylgruppe auf rein chemischem Wege erbracht, indem er die Aminogruppe in die Oxygruppe überführte und das so erhaltene Produkt mit einer Oxy-säure identifizierte, die er aus Azetessigester mit Hilfe der Zyanhydrinreaktion erhalten hatte, wobei also Methyl- und Oxygruppe zwingend am gleichen Kohlenstoffatom gebunden waren. Die Piutti-sche Arbeit geht aber nicht vom Ester der Zitronensäure aus, sondern vom Zitronensäureanhydrid und führt zu einem Monamid der Homoasparaginsäure im Sinne der Formeln:

¹ B. 31, 2059 (1898).



Bezüglich der Stellung der Säureamidgruppe hat Schiff¹ durch Vergleich mit den Asparaginen bezüglich Azidität und Farbnuance der Biuretreaktion die letztere Formel wahrscheinlich gemacht, aber nicht bewiesen.

Außer dieser Arbeit von Körner und Menozzi liegen noch die Befunde des einen von uns in Gemeinschaft mit Spenner² vor, daß aus Zitronensäurediäthylester durch Anlagerung von Ammoniak als Hauptprodukt der Diäthylester eines Homologen der Asparaginsäure entsteht, während als Nebenprodukt in nur 3prozentiger Ausbeute ein Körper mit 2 Atomen Stickstoff erhalten wurde, der dieselbe Summenformel und denselben Schmelzpunkt zeigte, wie das von Strecker³ beschriebene Zitronensäurediamid und daher für damit identisch gehalten wurde.

Dies waren die Literaturangaben, die uns zur Verfügung standen, als wir mit unseren Versuchen einsetzten. Zuerst untersuchten wir die Einwirkung von trockenem, verflüssigtem Ammoniak auf Zitronensäurediäthylester, die wir im Einschmelzrohr bei Zimmertemperatur vornahmen. Dabei erhielten wir, wenn wir den Versuch nach einigen Tagen unterbrachen, als Hauptprodukt einen Körper von der Summenformel $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$, also offenbar nur Anlagerung von Ammoniak an die Doppelbindung, das heißt den gleichen Diäthylester eines Homologen der Asparaginsäure, den schon Philippi und Spenner erhalten hatten.

Bei längerer Reaktionsdauer (mehrere Monate) entstand aber ein Aminosäurediamid ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$) neben geringen Mengen Aminosäureester, ja auch nach sieben Monate langer Reaktionsdauer waren zum Beispiel bei 15 g Zitronensäurediäthylester noch immer 2 g Aminosäureester isolierbar. Das schon von Strecker beschriebene, neuerdings von Philippi und Spenner beobachtete Zitronensäurediamid konnten wir nicht auffinden, wohl aber erhielten wir durch Amidierung des Zitronensäuremethylesters, bei dem die Reaktion bedeutend rascher verläuft, eine Substanz derselben Summenformel und von selbem Schmelzpunkt, die wir aber nicht für Zitronensäurediamid, sondern für Homoasparaginimid halten (Formel IV).

Was das als Hauptprodukt erhaltene Diamid der Homoasparaginsäure (Formel II) betrifft, so wird es schon beim Eindampfen seiner

¹ Ann. 310, 38 (1900).

² M. 36, 79 (1915).

³ B. 15, 1640 (1882).

wässrigen Lösung zu einem Monamid verseift, eine Tatsache, die schon von Körner und Menozzi beobachtet wurde. Es handelt sich um das auch von Piutti dargestellte Homoasparagin, für welches die Stellung von Aminogruppe und Methylgruppe am selben C-Atom einwandfrei bewiesen, die Stellung der Säureamid-, beziehungsweise freien Karboxylgruppe aber durch Schiff nur wahrscheinlich gemacht wurde. Im Schmelzpunkt stimmte unser Präparat mit den Angaben Piuttis (beginnende Zersetzung bei 242 bis 244°) überein. Schließlich stellten wir noch die freie Homoasparaginsäure, sowohl durch Verseifen des sauren Amids, nach den Angaben Piuttis, als auch aus dem Aminosäureäthylester durch Kochen mit Wasser dar, wodurch für letzteren die Stellung der Methyl- und Aminogruppe am gleichen C-Atom bewiesen wurde (Formel I). Dabei konnten wir feststellen, daß der Schmelzpunkt der freien Homoasparaginsäure in Übereinstimmung mit Piutti bei 232° liegt, während Körner und Menozzi 166 bis 167° angeben. Die Behauptung, daß die Säure mit 1 Mol Krystallwasser krystallisiert, konnten wir nicht bestätigen. Unser Produkt gab schon im lufttrockenen Zustande annähernd richtige Resultate, nach kurzem Trocknen bei 70° erhielten wir stimmende Werte, während Piutti seine Substanz angeblich bis 180° erwärmen mußte.

Wir erhielten also bei der Behandlung von Zitronensäureester mit Ammoniak vier Substanzen, nämlich Homoasparaginsäureester (I), Homoasparaginsäurediamid (II), Homoasparagin (III wohl sekundär aus II entstanden) und Homoasparaginimid (IV).

Hiervon ist die Struktur von I bewiesen (durch Verseifung zur Homoasparaginsäure), II ebenso durch den Übergang in das saure Amid und dessen Verseifung zur freien Homoasparaginsäure, für III stand noch der Strukturbeweis für die Stellung der Karboxyl-, beziehungsweise Säureamidgruppe aus, während für die Struktur von IV nicht nur die genetischen Beziehungen, entsteht es doch sicherlich auch aus dem als erstes Reaktionsprodukt auftretendem Homoasparaginsäureester (I), maßgebend sind, sondern namentlich auch seine Beständigkeit gegen Permanganat. Letztere schließt das Vorliegen von Zitronensäureamid aus.

Die Untersuchung der Verhältnisse beim Mesakonensäureester und Itakonensäureester sollte weitere Klarheit bringen.

Um vor allem einmal die Struktur des sauren Amids als Homoasparagin (II) festzulegen, gingen wir von der durch die Arbeiten von Anschütz¹ wohl charakterisierten α -Mesakonestersäure, für welche die Struktur H.C.COOR bewiesen ist, aus, wobei wir



voraussetzten, daß hier außer der Addition von Ammoniak an die Doppelbindung Austausch der Estergruppe gegen die Amidogruppe

¹ Ann. 353, 145 (1907).

stattfinden, die freie Carboxylgruppe aber unverändert bleiben würde. Tatsächlich erhielten wir auch eine Substanz, die sich mit dem aus Zitronensäureester gewonnenen Halbamid in bezug auf Summenformel, Krystallform, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch erwies, wodurch also die Struktur (Formel III) bewiesen war.

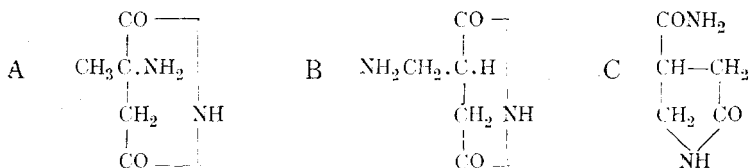
Daneben erhielten wir noch eine Substanz vom F. P. 220°, welche die von Anschütz¹ beschriebene α -Mesakonaminsäure sein dürfte.

Der Schmelzpunkt ist allerdings um 2° zu tief und die Analyse ergab zwar richtige C- und H-Werte, während die N-Bestimmung etwas zu hohe Werte ergab. Auch die Löslichkeitsverhältnisse (leichtlöslich in Alkohol, weniger leicht in Wasser) machen es wahrscheinlich, daß keine Aminosäure oder ein Derivat einer solchen vorliegt.

Wurde Mesakondiäthylester mit trockenem, verflüssigtem Ammoniak drei Wochen bei Zimmertemperatur reagieren gelassen, so ergab sich als Hauptprodukt Mesakonsäurediamid vom F. P. 176°, das sowohl durch Analyse als auch durch Verseifung mit verdünnter Salzsäure zu Mesakonsäure als solches identifiziert wurde. Wurde aber Mesakonsäurediäthylester mit alkoholischem Ammoniak zwei Tage im Einschmelzrohr am Wasserbade erhitzt, dann resultierte als Hauptprodukt Homoasparaginsäurediäthylester und nur in ganz geringen Mengen das Aminosäureimid, wie aus dem Zitronester, dem wir die Formel IV zugeschrieben hatten.

Die Amidierungsversuche am Itakonsäureester endlich ergaben folgendes: Da die Versuche von Philippi und Spenner gezeigt hatten, daß man bei kurzer Reaktionsdauer zu keinen wohldefinierten Produkten gelangt, so ließen wir die Röhren entweder mit trockenem Ammoniak zwei bis drei Monate stehen oder wir erhitzen sie mit alkoholischem Ammoniak auf Wasserbadtemperatur. In beiden Fällen war das Resultat gänzlich verschieden. In der Kälte erhielten wir als einzig faßbares Reaktionsprodukt eine Substanz von der Summenformel $C_3H_8O_2N_2$ und dem F. P. 217°.

Für eine solche Bruttoformel kommen drei Möglichkeiten in Betracht, die sich durch folgende Formelbilder veranschaulichen lassen:



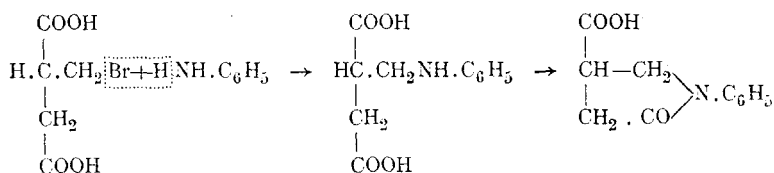
Von diesen ist A (identisch mit Formel IV), welche wir der aus Zitronen- und Mesakonester erhaltenen Substanz vom F. P. 192° zuwiesen, kommt also für die bei 217° schmelzende Substanz nicht

¹ Annalen 353, 175 (1907).

in Betracht. Es bleibt also noch die engere Wahl zwischen B und C, von denen wir C bereits in etwas anderer Schreibweise als Formel VI in unsere Tabelle gebracht haben.

Die Gründe, warum wir uns für diese Formel entscheiden, sind nun folgende:

Die von Gottlieb¹ dargestellte Itakonanilsäure wurde lange Zeit als Monanilid der Itakonsäure betrachtet, bis Anschütz² nachwies, daß ihr eine ringförmige Struktur zukomme. Denn sie spaltet mit alkoholischem Alkali kein Anilin ab. Den direkten Beweis erbrachte aber Anschütz durch die Darstellung aus der Itabrombrenzweinsäure, bei der die Stellung des Bromatoms durch Arbeiten von Fittig³ sichergestellt ist, so daß sich folgender Reaktionsverlauf über ein hypothetisches, nicht isolierbares Zwischenprodukt ergibt:



Bei der großen Neigung zur Bildung des Laktamringes erscheint uns in unserem Falle ein Analogieschluß gestattet zu sein. Dieser wird noch dadurch erhärtet, daß es uns nicht gelang, aus unserer Substanz durch Verseifung die zugrunde liegende Dikarbonsäure zu gewinnen. Der direkte Beweis durch Synthese aus der Itabrombrenzweinsäure und Ammoniak scheiterte leider an der Trägheit des Bromatoms und an Materialmangel.

Wenn wir aber den Itakonsäureester mit alkoholischem Ammoniak erhitzen, so gelangten wir zum selben Produkte vom F. P. 192°, das wir schon aus Zitronen- und Mesakonsäureester erhalten hatten und dem wir die Struktur eines Homoasparaginimids (IV) zuerkannt hatten.

Zusammenfassend sind wir also zu folgendem Bilde des Reaktionsverlaufes von Ammoniak auf Zitronen-, Mesakon- und Itakonsäureester gelangt:

Beim Zitronensäureester findet primär Addition von Ammoniak an die Doppelbindung statt, es entsteht Homoasparaginsäureester und aus diesem das Homoasparaginsäurediamid, das seinerseits je nach den vorhandenen Bedingungen Ammoniak abspaltet und entweder in das Homoasparaginimid oder das Homoasparagin selbst übergeht.

Für alle vier Substanzen glauben wir den eindeutigen Strukturbeweis erbracht zu haben.

¹ Annalen 77, 277.

² > 254, 129 (1889).

³ > 216, 79 (1883).

Der Mesakonsäureester zeigt als solcher wenig Neigung zur Ammoniakaddition an die Doppelbindung. Er liefert in der Kälte das normale Mesakonsäurediamid. Ebenso konnten wir ja aus dem α -Mesakonsäureester ein Produkt isolieren, für das wir die Identität mit α -Mesakonaminosäure wahrscheinlich machen konnten, wobei also auch keine Anlagerung von Ammoniak an die Doppelbindung stattgefunden hatte.

Bei Wasserbadtemperatur aber reagiert er analog dem Zitronensäureester (wohl unter Umlagerung in diesen), liefert den Homoasparaginsäureester und von diesem weiter wieder das Imid der Homoasparaginsäure.

Der Itakonsäureester endlich addiert in der Kälte Ammoniak an die Doppelbindung in der Weise, daß die NH_2 -Gruppe von den Carboxylgruppen in möglichst weiter Entfernung eintritt, was mit der von Philipp und Spenner¹ aufgestellten Regel im Einklang steht.

In diesem Falle ist aber der als erstes Reaktionsprodukt auftretende Aminomethylbernsteinsäureester (Formel V) nicht isolierbar, da er sich spontan unter Ringschluß in das entsprechende Pyrrolidinderivat (Formel VI) umwandelt. Erhitzt man aber den Itakonester mit Ammoniak, so liefert er das Imid der Homoasparaginsäure, vermutlich unter vorausgegangener Umlagerung zum Zitronester.

Experimentelles.

Die Darstellung der Zitron-, Itakon- und Mesakonsäure erfolgte auf dem üblichen Wege durch trockene Destillation von Zitronensäure. Erwähnt sei nur, daß es sich im Gegensatz zu den Literaturangaben als nötig erwies, bei der Überführung von Itakonsäureanhydrid in Zitronensäureanhydrid mehrmals bei vermindertem Druck zu destillieren.

Amidierung von Zitronensäureester.

Es wurden sechs Einschmelzrohre mit je 10 bis 15 g Zitronensäureäthylester und zirka 5 cm^3 reinem verflüssigten Ammoniak gefüllt, bei Zimmertemperatur stehen gelassen und in verschiedenen Zeitabschnitten geöffnet.

Die erste Röhre, 10 g Ester enthaltend, wurde schon nach fünf Tagen geöffnet. Es war noch ein bedeutender Überschuß an Ammoniak vorhanden, der gasförmig entwich. Hierbei schied sich eine ganz geringe Menge farbloser fester Substanz vom F. P. 185° ab, die aber ihrer geringen Menge halber nicht näher untersucht wurde. Das übrige Reaktionsprodukt war flüssig, in verdünnter Salzsäure vollkommen löslich und schied sich mit überschüssiger Lauge wieder ölig aus (Aminosäureester). Im Vakuum destilliert,

¹ M. 36, 97 (1915).

ging es als schwach gelbliche Flüssigkeit bei 12 *mm* zwischen 118 bis 119° über.¹ Die Analyse (N-Bestimmung nach Kjeldahl) wies auf den Diäthylester der Homoasparaginsäure hin.

0·1746 *g* entsprachen 8·5 *cm*³ norm./10 HCl.

Ber. für C₉H₁₇O₄N: N = 6·90⁰/₀;

gef.: N = 6·82⁰/₀.

Zwei weitere Einschmelzröhren (enthaltend zusammen 25 *g* Zitronensäureester) wurden nach einem Monat geöffnet. Der Inhalt bestand teils aus Krystallen, teils aus einer öligen Flüssigkeit, die Alkohol enthielt und beim Eindunsten in eine klebrige Masse überging.

Aminosäureester konnte — wenigstens in größerer Menge — darin nicht nachgewiesen werden. Eine Probe der Krystalle zeigte den F. P. 170 bis 175°, der auf das erwartete, schon von Körner beschriebene Diamid der Homoasparaginsäure schließen ließ. Nun wurde die Hauptmenge der Krystalle mit Wasser aus den Röhren herausgelöst und das Wasser teils durch Abdampfen, teils durch Eindunsten im Exsikkator über CaO entfernt. Dabei krystallisierte nun nicht mehr Homoasparaginsäurediamid, sondern das von Piutti beschriebene Monamid der Homoasparaginsäure (F. P. 242°) aus.

I. 6·365 *mg* gaben: 9·62 *mg* CO₂ und 3·86 *mg* H₂O.

II. 3·420 „ „ 0·578 *cm*³ N₂ (750 *mm*, 23°).

Ber. für C₅H₁₀O₃N₂: C = 41·08⁰/₀, H = 6·90⁰/₀, N = 19·17⁰/₀;

gef.: I. C = 41·23⁰/₀, H = 6·79⁰/₀, —

II. — — N = 19·24⁰/₀.

Da das Monamid nur durch Verseifung aus dem Diamid entstanden sein konnte, wurde bei der zweiten Röhre das Eindampfen unterlassen, sondern die Lösung sofort mit Alkohol versetzt und das Wasser im Exsikkator über CaO entfernt. Dabei krystallisierte das Diamid der Homoasparaginsäure vom F. P. 175° aus. Ein direkter Versuch bestätigte, daß das Diamid schon beim Eindampfen der wässerigen Lösung zum Monamid verseift wird, wie ja schon seine wässerige Lösung stark alkalisch reagiert.

I. 4·84 *mg* gaben: 7·39 *mg* CO₂, 3·30 *mg* H₂O.

II. 0·1193 *g* entsprachen 24·55 *cm*³ norm./10 HCl (nach Kjeldahl).

Ber. für C₅H₁₁O₂N₃: C = 41·35⁰/₀, H = 7·64⁰/₀, N = 28·96⁰/₀;

gef.: I. C = 41·65⁰/₀, H = 7·63⁰/₀, —

II. — — N = 28·83⁰/₀.

Die Mutterlauge nach dem Monamid und nach dem Diamid hinterließen eine zähflüssige Masse, die nicht mehr krystallisierte.

Philippi und Spinner geben den Siedepunkt des Esters mit 225° bei 18 *mm* an. Es handelt sich um einen Druckfehler und soll richtig 125° bei 18 *mm* heißen.

Durch alkoholische Oxalsäure konnte daraus ein gut kristallisierendes Oxalat vom F. P. 237° erhalten werden. Es erwies sich nach Analyse, F. P. und Mischschmelzpunkt als normales Oxalat des Diamids der Homoasparaginsäure.

6·435 mg gaben: 8·90 mg CO₂ und 3·74 mg H₂O.

Ber. für C₁₂H₂₄O₆N₆: C = 37·88%, H = 6·36%;
gef.: C = 37·73%, H = 6·50%.

Die vierte Einschmelzröhre mit 15 g Ester wurde nach zwei Monaten geöffnet, der Inhalt war teils flüssig, teils fest. Der flüssige Anteil schied nach dem Entweichen des Ammoniaks eine kleine Menge eines flockigen Niederschlages vom F. P. 165 bis 170° aus. Das Filtrat davon wurde im Vakuum destilliert, wobei nach Verflüchtigung des Alkohols 1·5 g Diäthylester der Homoasparaginsäure bei 114° (10 mm) übergingen.

0·1106 g entsprachen 5·49 cm³ norm./10 HCl (nach Kjeldahl).

Ber. für C₉H₁₇O₄N: N = 6·90%;
gef.: N = 6·84%.

Der feste Teil des Röhreninhaltes bestand aus 3 g Homoasparaginsäurediamid vom F. P. 175°; aus den Mutterlaugen sowie aus dem Rückstand der oben erwähnten Vakuumdestillation konnte noch das Oxalat des Diamids isoliert werden.

Die fünfte Einschmelzröhre (15 g Ester) ergab nach dreieinhalb Monaten Lagerzeit 8 g Homoasparaginsäurediamid, 0·2 g Aminosäureester (im Vakuum destilliert) und geringe Mengen des Oxalates vom Diamid.

Die letzte Röhre endlich wurde sieben Monate aufbewahrt und bei der Aufarbeitung besonderes Gewicht auf die Isolierung des Homoasparaginsäureesters gelegt. Tatsächlich konnten auch außer dem Diamid und seinem Oxalat noch 2 g Aminosäureester isoliert werden.

Eine Bombe mit 8 g Zitronensäuremethylester wurde nach zwölf Tagen geöffnet. An den Wänden hatten sich dichte Krusten vom Diamid der Homoasparaginsäure abgeschieden (3 g roh). Aus dem flüssigen Anteil setzten sich nach dem Entweichen des Ammoniaks Flocken ab, die mit Methylalkohol ausgekocht wurden. Nach dem Einengen der Lösung kristallisierte ein Stoff mit dem Schmelzpunkt 185°. Die Analyse und der Schmelzpunkt entsprachen dem Zitronensäurediamid von Anschütz.

1·940 mg gaben: N = 0·377 cm³ (749 mm, 24°).

Ber. für C₅H₉O₂N₂: N = 21·88%;
gef.: N = 22·01%.

Doch weisen wir aus oben erwähnten Gründen dem Körper die Konstitution eines Imids der Homoasparaginsäure (Formel IV)

zu, wofür auch der Umstand spricht, daß er alkalische Permanganatlösung nur sehr langsam entfärbt.

Was das als Hauptprodukt erhaltene Diamid der Homoasparaginsäure anlangt, so ist folgendes davon zu bemerken.

Im Wasser löst es sich sehr leicht und kann daraus nur schwer zum Krystallisieren gebracht werden. In Äthylalkohol löst es sich dagegen fast gar nicht, so daß es sich am besten auf folgende Weise umkrystallisieren läßt. Man löst in möglichst wenig Wasser, fügt Alkohol zu und entfernt das Wasser in einem Exsikkator mit CaO. Es krystallisiert dann in feinen Nadeln. Auch aus Methylalkohol kann man es umkrystallisieren. Beim Eindampfen seiner wässerigen Lösung wird es, wie erwähnt, zum Homoasparagin verseift.

Dieses ist, was die Löslichkeit betrifft, dem Diamid sehr ähnlich und krystallisiert in Rhomboedern.

Homoasparaginsäure.

2 g Homoasparagin kochten wir mit 9.5 cm³ 10prozentiger Salzsäure (2 Mol) durch 28 Stunden. Dann wurde durch Zusatz von 1 Mol Ammoniak die überschüssige Salzsäure neutralisiert. Nach dem Eindampfen krystallisierte zuerst Chlorammon (restlos unzer setzt flüchtig), nach längerem Stehen dann die Homoasparaginsäure in kleinen Kryställchen. Der F. P. stimmte mit den Angaben Piuttis (232°), nach dessen Methode auch die Verseifung durchgeführt wurde.¹

Doch enthielt die Säure kein Krystallwasser, während sie nach der oben erwähnten Arbeit mit 1 Moll Krystallwasser krystallisiert, das sie erst bei 180° vollständig verlieren soll. Durch Erhitzen im Vakuum auf diese Temperatur nahm das Gewicht kaum ab, bei noch höherer Temperatur begann sie langsam zu sublimieren. Lufttrocken gab sie folgendes Resultat:

I. 6.625 mg gaben: 9.78 mg CO₂ und 3.59 mg H₂O.
II. 5.890 » » 8.70 » CO₂ » 3.26 » H₂O.

Ber. für I. C₅H₉O₄N: C = 40.80%, H = 6.17%,
» » II. C₅H₉O₄N+H₂O: C = 36.35%, H = 6.78%;
gef. I: C = 40.27%, H = 6.06%;
» II: C = 40.30%, H = 6.11%.

Ein halbe Stunde bei 70° getrocknet, gab die Säure vollkommen stimmende Resultate.

I. 5.325 mg gaben: 7.95 mg CO₂ und 2.91 mg H₂O.
II. 6.645 » » 9.93 » CO₂ » 3.73 » H₂O.
III. 2.720 » » 0.225 cm³ N₂ (755 mm und 21°).

Ber. für C₅H₉O₄N: C = 40.80%, H = 6.17%, N = 9.52%;
gef.: I. C = 40.73%, H = 6.12%, —
» II. C = 40.77%, H = 6.28%, —
» III. — — N = 9.54%.

¹ Ber. 31, 2039 (1898).

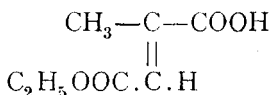
Auch durch Verseifung des Diäthyläthers durch 8stündiges Kochen mit Wasser allein erhielten wir die Säure mit gleichen Eigenschaften.

Konstitution des Homoasparagins.

24 g Mesakonsäure wurden durch 19 Stunden mit einprozentiger methylalkoholischer Salzsäure gekocht, der Ester nach Abdestillieren des überschüssigen Alkohols und Neutralisieren mit Natriumkarbonat mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wurde der Ester unter vermindertem Druck destilliert (K. P. 89°, 12 mm Hg). Ausbeute 21 g.

Der Ester wurde mit einer Lösung von 7·5 g Ätzkali in 80 cm³ Alkohol versetzt und das Gemisch unter Kühlung mit kaltem Wasser stehen gelassen, bis es neutral reagierte. Im Vakuum wurde der Alkohol abgedampft, die zurückbleibende Salzmasse mit Wasser gelöst und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther hinterließ einen geringen Rückstand von Neutralester. Aus der wässrigen Lösung schied sich nach Ansäuern mit Salzsäure die Estersäure als ölige Flüssigkeit aus und wurde von der wässrigen Schicht getrennt.

Im Vakuumexsikkator erstarrte sie bald zu einer krystallinischen Masse (F. P. 50°). Die wässrige Schicht wurde noch mit Petroläther ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Petroläthers blieb ebenfalls die Estersäure mit dem Schmelzpunkt 52°. Ausbeute 7 g Mesakon- α -Estersäure.



4 g Estersäure wurden mit flüssigem Ammoniak ein Monat lang stehen gelassen, wobei die Estersäure vollständig in Lösung ging. Nach Öffnen der Bombe und Entweichen des Ammoniaks blieb eine zähflüssige Masse, die bald in Krystalle überging. Sie wurde mit Wasser herausgelöst, auf dem Wasserbade eingedampft und zu der Lösung absoluter Alkohol zugesetzt. In einem Exsikkator mit Kalk schieden sich bald rhomboedrische Krystalle vom Homoasparagin ab (F. P. 242°).

Der Mischschmelzpunkt mit dem Homoasparagin, wie es durch halbseitige Verseifung des Diamids erhalten wurde, war ebenfalls 242°.

Auch die Krystallform der Substanzen war dieselbe. Das Homoasparagin zeigte auch, wie schon Schiff fand, blauviolette Biureaktion. Ausbeute 0·56 g.

Die Mutterlauge schied nach Abdunsten des Alkohols noch einen Stoff vom Schmelzpunkt 175° ab. Er war in kaltem Wasser schwer löslich, in der Siedehitze dagegen gut. Auch in Alkohol löste er sich leicht. Es wurde aus Wasser umkrystallisiert, wobei

der Schmelzpunkt von 175 auf 220° stieg, der Stickstoffgehalt von 17% auf 11·7% zurückging. Die Substanz reagierte sauer gegen Lackmus und spaltete mit Lauge langsam Ammoniak ab. Es lag wohl die α -Mesakonaminsäure (F. P. 222°) vor, verunreinigt durch eine kleine Menge einer Substanz von ähnlichem Kohlenstoffgehalt und bedeutend höherem Stickstoffgehalt (Ammonsalz), wie die Analyse vermuten läßt.

I.	5·015 mg	Substanz gaben:	8·54 mg	CO ₂	und	2·40 mg	H ₂ O.
II.	6·410	»	10·90	»	CO ₂	»	2·97 » H ₂ O.
III.	2·190	»	0·223	cm ³	N ₂	(749 mm Hg, 20°).	
IV.	3·685	»	0·377	»	N ₂	(750 » Hg, 23°).	
Ber. für C ₅ H ₇ O ₃ N: C = 46·50%, H = 5·47%, N = 10·85%;							
gef.: I. C = 46·46%, H = 5·36%, —							
» II. C = 46·39%, H = 5·36%, —							
» III. — — N = 11·69%;							
» IV. — — N = 11·64%.							

Die Analysen III und IV wurden nicht mit demselben Präparat ausgeführt, sondern war dazwischen einmal umkrystallisiert worden.

Amidierung von Mesakonsäurediäthylester mit verflüssigtem Ammoniak in der Kälte.

9 g Mesakonsäurediäthylester und 5 cm³ verflüssigtes Ammoniak wurden drei Wochen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es konnte dabei äußerlich keine Veränderung festgestellt werden. Nach dem Öffnen der Bombe und dem Verdampfen des Ammoniaks wurde der in Wasser aufgenommene Rückstand ausgeäthert. Der Äther hinterließ nach dem Abdunsten eine Krystallmasse, die nach dem Trocknen den Schmelzpunkt 165° zeigte. Entfärbt Kaliumpermanganat augenblicklich und spaltet beim Erhitzen Ammoniak ab.

Auch beim Eindampfen der wässrigen Lösung schied sich Mesakonsäurediamid ab, das nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser den F. P. 176°¹ zeigte. Schmelzpunkt wie Analyse erwiesen den Körper als Mesakonsäurediamid.

2·565 mg Substanz gaben: 0·509 cm³ N₂ (748 mm, 27°).

Ber. für C ₅ H ₃ O ₂ N ₂ : N = 21·88%;	
gef.:	N = 22·28%.

Die Ausbeute betrug bei dieser Reaktion 0·8 g.

Zur genaueren Identifizierung dieses Körpers wurde 0·8 g mit Salzsäure gekocht, mit Tierkohle entfärbt und der Abdampfückstand mit Alkohol ausgezogen. Das alkoholische Filtrat wurde nun eingedampft, der Rückstand aus Wasser umkrystallisiert, ergab 0·04 g reine Mesakonsäure F. P. 202°.² Die Verseifung dieses Körpers ergab demnach eindeutig Mesakonsäure.

¹ Ber. 15, 1644, beschrieben F. P. 176. A. ch. (5) 20, 479.

² Beilstein (1899) I, 710.

Amidierung von Mesakonsäurediäthylester mit alkoholischem Ammoniak in der Hitze.

4 g Mesakonsäurediäthylester wurden mit 20 cm^3 bei 0° gesättigtem alkoholischem Ammoniak in der Bombe zwei Tage am Wasserbade erhitzt. Der nach dem Abdampfen des Alkohols zurückbleibende Sirup wurde mit Äther ausgezogen. Nach dem Verjagen des Äthers hinterblieb Homoasparaginsäurediäthylester¹ (1 g [K. P. 118 bis 119, 12 mm]).

4·443 mg Substanz gaben: 0·280 cm^3 N_2 (747 mm , 28°).

Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4$: N = 6·900%;

gef.: N = 7·040%.

Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und unter Zusatz von Alkohol im Exsikkator über Kalk eingedunstet. Der hinterbleibende Körper² zeigte den Schmelzpunkt 195° ; entfärbt Kaliumpermanganat nur sehr langsam. Die Ausbeute betrug 0·4 g. Die Analyse erwies ihn als Homoasparaginsäureimid.

4·175 mg Substanz gaben: 0·809 cm^3 N_2 (750 mm , 17°).

Ber. für $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: N = 21·880%;

gef.: N = 22·000%.

Amidierung von Itakonsäureester mit verflüssigtem Ammoniak in der Kälte.

Zu den Versuchen wurde der Diäthylester vom K. P. 106 bis 108 (10 mm) verwendet. Im ganzen wurden drei Einschmelzröhren mit je 14 g Ester gefüllt und zwei bis drei Monate reagieren gelassen. Die erste Röhre enthielt außer einer Flüssigkeit, die sich als Alkohol erwies, kugelige, krystallinische Aggregate. Diese wurden mit Wasser herausgelöst, Alkohol zu der Lösung zugesetzt und in einem Exsikkator mit CaO das Wasser entfernt. Es krystallisierten zirka 4 g Substanz vom F. P. 217° .

I. 6·100 mg Substanz gaben: 10·44 mg CO_2 und 3·42 mg H_2O .

II. 6·660 » » » 11·46 » CO_2 » 3·81 » H_2O .

III. 2·655 » » » 0·522 cm^3 N_2 (740 mm , 26°).

Ber. für $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$: C = 46·860%, H = 6·300%, N = 21·880%;

gef.: I. C = 46·690%, H = 6·270%, —

» II. C = 46·940%, H = 6·400%, —

» III. — — N = 21·710%.

Der Körper erwies sich also als isomer mit dem oben beschriebenen Homoasparaginsäureimid vom F. P. 195° . Wir weisen ihm die Struktur eines 2-Oxypyrrrolidin-4-Karbonsäureamids zu. Um

¹ M. 36, 1076 (1914).

² B. 27, 121 (1894).

zu sehen, ob sich nicht doch etwa ein intermediär entstehendes Aminosäurediamid gebildet habe, das dann durch Ammoniakabspaltung den Pyrrolidining liefert, wurde die zweite Probe in folgender Weise aufgearbeitet: sie enthielt außer Alkohol eine dichte krystalline Kruste. Der Alkohol hinterließ beim Eindampfen einen Sirup, der keine ätherlösliche Substanz (Aminosäureester) enthielt. Ein Teil der Krystalle wurde der Röhre entnommen, möglichst zerkleinert und mit absolutem Alkohol gewaschen. Er zeigte den Schmelzpunkt unscharf 180 bis 190° und wurde nach dem Trocknen ohne weitere Reinigung analysiert. Eine Beimengung von Diamid hätte ein bedeutendes Ansteigen des N-Wertes zur Folge haben müssen (bei Diamid $N = 28 \cdot 98$).

Tatsächlich ergab aber die Analyse des Rohproduktes $N = 20 \cdot 90\%$ (ber. $C_5H_8O_2N_2 : 21 \cdot 88\%$). Es war also kein Diamid nachweisbar.

Die restliche Menge der Krystalle wurde im Einschmelzrohr mit Alkohol gewaschen und aus Wasser umkrystallisiert. Sie zeigte dann den F. P. 217°. Ebenso lieferte die dritte Röhre als einziges faßbares Produkt das Oxypyrrolidinkarbonsäureamid in einer Menge von 7 g aus 14 g Ester.

Das 2-Oxopyrrolidin-4-Karbonsäureamid ist in Wasser sehr leicht löslich, fast unlöslich in absolutem Alkohol, ganz unlöslich in anderen organischen Lösungsmitteln. Es ist schwer zum Krystallisieren zu bringen. Die zugrunde liegende Säure zu isolieren gelang nicht.

Sowohl saure wie alkalische Verseifung führte zu nicht krystallisierenden Substanzen.

Amidierung von Itakonsäurediäthylester mit alkoholischem Alkohol in der Hitze.

7 g Ester wurden in absolutem Alkohol gelöst und bei -20° mit trockenem Ammoniakgas gesättigt, in eine Hartglasröhre eingeschmolzen und dann am Wasserbade erwärmt, wobei sich an den Wänden kleine, schwach bräunlich gefärbte Krystalle ausschieden.

Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser und Umlösen aus Alkohol (zur Entfernung etwa noch vorhandener Itakonsäure) zeigen sie den F. P. 192° (unkorr.). Die Analyse erweist die Identität mit dem obenerwähnten, aus Zitronen- und Mesakonsäureester erhaltenen Homoasparaginsäureimid.

I. 4·91 mg Substanz gaben: 8·29 mg CO_2 und 2·57 mg H_2O .

II. 2·305 » » » 0·445 $cm^3 N_2$ (740 mm, 19°).

Ber. für $C_5H_8O_2N_2$: C = 46·86%, H = 6·30%, N = 21·88%;

gef.: I. C = 46·04%, H = 5·86%, —

» II. — — — N = 22·02%.