

Die Einwirkung von Ammoniak und Aminen auf die Ester ungesättigter Säuren

Von

Ernst Philippi und Eberhard Galter

Aus dem Chemischen Institut der Universität in Innsbruck

(Vorgelegt in der Sitzung am 10. Jänner 1929)

Über das Studium der Einwirkung von Ammoniak und Aminen auf ungesättigte Säuren und deren Ester ist bereits viel gearbeitet worden. Erscheint doch dieses Kapitel der organischen Chemie in zweifacher Hinsicht der Bearbeitung wert: einerseits der wichtigen Rolle wegen, die Aminosäuren und Säureamide im Haushalte der Natur spielen, anderseits, weil in diesem Falle vornehmlich zwei Reaktionen miteinander konkurrieren, nämlich die Anlagerung an die mehrfache Bindung und die Amidierung der Estergruppe. Das Eintreten oder Ausbleiben der einen oder anderen Reaktion erscheint aber wieder geeignet, einiges Licht in das Verhalten und Wesen der mehrfachen Bindung überhaupt zu bringen. Bei der Durchsicht der Literatur über Anlagerungsreaktionen ungesättigter Verbindungen im allgemeinen erscheint es wunderlich, daß die Einwirkung von Ammoniak und Aminen im Rahmen der von Thiele, Erlenmeyer und Vorländer u. a. gepflogenen Studien über Additionsvorgänge nicht systematisch untersucht worden ist, während sich eine größere Zahl von Arbeiten über die Anlagerung von Wasserstoff, Halogen, Halogenwasserstoff, Cyanwasserstoff, Alkohol, Natrium-Malonester u. a. findet. Es dürfte dies darauf zurückzuführen sein, daß sich in der ersten Zeit nach Aufstellen der Thieleschen Theorie fast alle Aufmerksamkeit auf die konjugierten Systeme konzentrierte und namentlich die 1-4-Addition des Broms und des Wasserstoffes im Vordergrund des Interesses stand. Die diesbezüglichen Arbeiten nehmen den Hauptteil der Additionsliteratur ein, bis Hinrichsen im Jahre 1909 lehrte, daß eine nutzbringende Behandlung dieses Gebietes eher zu gewärtigen sei, wenn man alle die Addition beeinflussenden Faktoren in den Kreis der Betrachtung zieht. Obwohl die Hinrichsenschen Anschauungen neue Perspektiven für das Arbeiten auf diesem Gebiete eröffnen, sind die diesbezüglichen Forschungen mit wenigen Ausnahmen zum Stillstand gekommen, vielleicht im Hinblick auf erhoffte Überraschungen auf dem Gebiete moderner valenztheoretischer Anschauungen. Wie uns scheinen will, sehr im Unrecht. Sollte doch eher die Theorie durch Beibringung gediegenen Materials gefördert werden, wie dies z. B. in neuerer Zeit Posner (siehe auch „Die Methoden der organischen

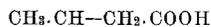
Chemie“ von J. Houben, 2. Auflage) durch seine systematischen Untersuchungen über die Hydroxylaminanlagerung, oder v. Auwers (Ann. 434, 140 ff. (1923) durch seine großzügig angelegten Untersuchungen über die Brom- und Wasserstoffaddition an Sorbinsäuren getan hat, wobei er eine Reihe wichtigerstellungsfragen eindeutig beantworten konnte.

Hinsichtlich des Ammoniaks und der Amine liegt aber überhaupt noch kein Versuch vor, durch übersichtliche Betrachtung und durch Vergrößerung des experimentellen Materials die als typisch erscheinenden Fälle herauszugreifen und sie in den Mittelpunkt der Methoden zur Darstellung von Aminosäuren, ungesättigten Säureamiden, oder Aminosäureamiden zu stellen. Die bisher vorliegenden Beobachtungen sind schwer auffindbar in der gesamten Literatur zerstreut und beschränken sich meist auf die Angabe, daß in diesem oder jenem Falle ein Aminosäureester oder ein Säureamid erhalten wurde oder nicht, oder dienen der Aufklärung eines speziellen Reaktionsverlaufes, wie z. B. die bisherigen Veröffentlichungen des einen von uns (Philippi und Mitarbeiter) auf diesem Gebiete. Wohl hat der eine von uns in Gemeinschaft mit Spenner (Monatsh. f. Ch. 36, 97 [1915]) die Regel aufgestellt, daß die Addition von Ammoniak an ungesättigte Ester im allgemeinen leicht eintritt, u. zw. in allen damals bekannten Fällen derart, daß die Aminogruppe an das der Carbäthoxygruppe entferntere Kohlenstoffatom tritt. Weiters zeigte sich schon damals eine Behinderung der Addition durch das Vorhandensein negativierender Gruppen. Über die Amidbildung aus der Estergruppe aber konnte damals gesagt werden, daß sie durch eine β -Doppelbindung verhindert wird, bzw. daß die Amidierung, wenn überhaupt, dann erst nach vorangegangener Anlagerung an die Doppelbindung stattfindet. Diese Regeln stützten sich auf ein recht spärliches experimentelles Material, insgesamt etwa ein Dutzend Fälle. Inzwischen sind sowohl unsere eigenen Arbeiten weiter gegangen, als auch neue Fälle aus der Literatur bekannt geworden, die sich zwar zur Mehrzahl, aber nicht ausnahmslos, in obige Regeln einordneten und darauf schließen ließen, daß die Verhältnisse doch komplizierter seien, als es den Anschein hatte. Will man auf diesem Gebiete weiter kommen, so bleibt nichts übrig, als die gesamte Literatur auf das Verhalten ungesättigter Ester gegen Ammoniak und Amine durchzusehen und sowohl positive als auch negative Angaben — soweit solche vorliegen — zu registrieren. Dieser mühevollen Aufgabe hat sich nun der eine von uns (Galter) unterzogen mit dem Bestreben nach möglichster Vollständigkeit, soweit sich eben eine solche in einem derartigen Falle erzielen läßt.

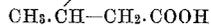
Ganz allgemein ergeben sich für die Einwirkung von Ammoniak und Aminen auf ungesättigte Ester fünf Möglichkeiten. Es kann nämlich eintreten: 1. Addition allein, 2. Ami-

dierung der Carbäthoxylgruppe allein, 3. beides, 4. ein anderweitiger, sozusagen abnormaler Reaktionsverlauf, wie Ringschluß, Spaltung des Esters o. dgl., 5. überhaupt keine Reaktion. Wir wollen nun das vorliegende Material, ergänzt durch eigene Beobachtung, nach diesen fünf Möglichkeiten geordnet, so kurz als möglich zusammenstellen und dann die daraus ersichtlichen Tatsachen diskutieren.

Über die Anlagerung an die mehrfache Bindung ohne Veränderung der Estergruppe (Carboxylgruppe) liegen folgende Angaben vor: Engel (C. r. 104, 1805 [1887], C. r. 106, 1677 [1888]), hat als erster die β -Aminobuttersäure durch Addition von Ammoniak an die Crotonsäure erhalten; die analoge Reaktion hat Vezio Wender (Gazz. Chim. 19, 437 [1889], Ber. 22, Ref. 736 [1889]) bei der Acrylsäure ausgeführt. Die Addition an die Doppelbindung der Crotonsäure (Ester) wurde einige Male nachgearbeitet: E. Fischer und Roeder (Ber. 34, 3755 [1901]) haben die β -Stellung erwiesen. Th. Curtius (J. pr. 70, 204 [1904]) gibt Verbesserung der Ausbeute durch Einhaltung anderer Reaktionsbedingungen an. Es folgen die Stadnikoffschen Arbeiten (Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 41, 900, C. 1909, I, 370, IV, 1868), welche die Bildung von Imino-di-säuren, z. B.



zum Inhalt haben. Er macht die Annahme und beweist



sie auch, daß die Entstehung der Iminosäure durch Einwirkung von Crotonester auf primär entstehende Aminosäure erfolgt. Den gleichen Gegenstand haben ausführlich Scheibler und Magasanik (Ber. 48, 1810 [1915]) studiert. Sie erkundeten die günstigsten Reaktionsbedingungen, isolierten die Aminosäure, ließen weiter Ammoniak darauf einwirken und verbesserten die Ausbeute. Außerdem führten sie die Spaltung der Imino-di-säure in 2 Mol Aminosäure durch. Störmer (Ber. 55, 1038 [1922]) verwendete konzentriertes, wässriges Ammoniak und ultraviolettes Licht und gelangte zu Amino- und Imino-di-buttersäureester neben Spuren von Crotonamid. Philippi und Spenner (M. 36, 97 [1915]) erhielten bei Verwendung von absolutem alkoholischem Ammoniak (105—110°) 75% Aminobuttersäure-äthylester. Daß man auch in der Kälte bei Verwendung von reinem verflüssigtem Ammoniak ohne Bildung von Amid oder Imino-di-säuren zum β -Aminobuttersäure-äthylester gelangen kann, ergaben unsere Versuche, die bei Zimmertemperatur und schon nach 100stündiger Einwirkung 55% dieses Esters lieferten. Die β -Dimethylacrylsäure wurde von Slimmer (Ber. 35, 400 [1902]) mit wässrigem Ammoniak durch 18 Stunden bei 150° reagieren gelassen. Es resultierte β -Amino-isovaleriansäure. Wir versuchten die Einwirkung des Ammoniaks auf denselben Ester mit reinem verflüssigtem Ammoniak und fanden nach 6 Monate langem Stehenlassen ca. 60% Aminoester. Daß die Glutaconsäure durch Addition von Ammoniak in Aminoglutaconsäure übergeführt wurde, ist aus einer Anmerkung Köhls (Ber. 36, 173 [1903]) zu ersehen. Die konjugierten Säuren β -Vinyl-acrylsäure (Fischer und Raske, Ber. 38, 3607 [1905]) und die Sorbinsäure reagieren bei höherer Temperatur und ganz allgemein schwieriger. E. Fischer und Schlotterbeck (Ber. 37, 2359 [1904]) erhielten beim Versuch, aus Sorbinsäure und wässrigem Ammoniak durch langes Erhitzen auf 150° eine Diaminosäure zu gewinnen, der Hauptmenge nach eine nicht kristallisierende Verbindung mit den Merkmalen einer Diaminosäure (verschieden von α - γ -Diaminokaprönsäure) und lediglich deren einfaches Pikrat. In der Hitze oder bei Unterdruck spaltete sie

Ammoniak ab und ging teilweise in Kristalle über, die von ihnen für das Anhydrid einer ungesättigten Aminosäure mit 6 Kohlenstoffatomen gehalten wurde. Hingegen war es Posner (Ber. 43, 2670 [1910]) gelungen, durch Einwirkung von Hydroxylamin zur Aminohydrosorbinsäure bzw. ihrem Benzoylprodukt zu gelangen. Als Ergebnis unserer Ammoniak-anlagerungsversuche an den Ester der Sorbinsäure bei Zimmertemperatur und ohne Lösungsmittel können wir nur die Tatsache buchen, daß unbeständige Aminoanlagerungsprodukte unbekannter Konstitution entstehen. Zusammenfassend gibt Sorbinsäure bzw. ihr Ester mit reinem verflüssigtem Ammoniak Sorbamid und Aminokörper. Die Aminokörper dürften kompliziert gebaut, vielleicht Ringsysteme sein. Hieher gehören schließlich noch die Arbeiten von Ruhemann und Cunnington (Soc. 75, 954 [1899]) über die Anlagerung von Diäthylamin an Zimtsäure und Piperidin an Acetylendicarbonsäure und die Arbeiten von Hinrichsen (Ann. 336, 203 [1904]) und Riedl und Schulz (Ann. 367, 14 [1909]), die sich ganz allgemein mit der Addition von Ammoniak und Hydroxylamin befassen und als zusammenfassendere Arbeiten schon eingangs erwähnt wurden. Das Methylamin wirkt nach Körner und Menozzi (Gazz. Chim. 17, 226 [1887], Ber. 21, Ref. 86, und Ber. 22, Ref. 735 [1888]) auf die Ester der Fumar- und Maleinsäure; im Druckrohr bei 105–110° entstehen der Diäthylester und das Bismethylamid der Methylamido-bernsteinsäure. Scheibler (Ber. 48, 1910 [1915]) hat durch Erhitzen von wässrigem Methylamin mit Crotonsäure auf 140° β -Methylamino-buttersäure in 27%iger Ausbeute dargestellt. Über Äthylaminanlagerung findet sich nichts in der Literatur verzeichnet. Die Einwirkung des Diäthylamins führte im Falle des Acrylsäureesters (Flürscheim, J. pr. 68, 350 [1903]) quantitativ zum Diäthylaminopropionsäureester, im Falle des Acetylendicarbonsäureesters und Phenylpropionsäureesters (Soc. 75, 154 [1899], C. 1899, II, 1017) sowie des Amyl- und Hexylpropionsäureesters (C. r. 143, 596 [1907], C. 1907, I, 25) zu den entsprechenden Additionsprodukten. Wir untersuchten Crotonsäure und β - β -Dimethylacrylsäure-äthylester in ihrem Verhalten zu reinem Methylamin und fanden in der Hauptsache β -Methylaminobuttersäure-methylamid und β -Methylamino-isovaleriansäure-methylamid. Hingegen ließen sich bei der Einwirkung des Piperidins keine Piperidino-Piperide feststellen. Sowohl Crotonsäure als auch β - β -Dimethylacrylsäureester reagierten ausschließlich in der Weise, daß das Piperidin an die Doppelbindung addiert wurde. Wie man sieht, verläuft also die Einwirkung von Ammoniak, Amin und Piperidin durchaus nicht immer analog.

So viel über die Fälle von Addition, die wir in der Literatur auf finden konnten bzw. selbst beobachteten. Hinsichtlich der Amidierung von ungesättigten Säuren bzw. Ester sind folgende Fälle angegeben: es gelang Störmer (Ber. 55, 1030 [1922]), wie schon erwähnt, unter Anwendung von ultraviolettem Licht zu Spuren von Crotonamid zu gelangen. Hingegen versuchten vorher Beilstein und Wigand (Ber. 18, 483 [1885]) vergeblich das Crotonamid darzustellen, indem sie auf Crotonsäureäthylester Ammoniak im Einschmelzrohr bei 100–150° einwirken ließen. Sie erhielten nur einen Sirup (Aminoester?). Nach Rowney (J. 1855, 532) gibt Elaidinsäureglyzerinester (Trielaidin) mit alkoholischem Ammoniak das Elaidinamid. Das Amid der Sorbinsäure entsteht nach A. W. Hofmann (Ann. 110, 138 [1859]) durch Erhitzen von Sorbinsäureester mit wässrigem Ammoniak auf 120°. Bei der Cinnamylacrylsäure (Riedel und Schulz, Ann. 361, 100 [1908]) und der Zimtsäure (Stosius und Philippi, M. 45, 570 [1924]) geht die Amidbildung, wenn auch nicht in hervorragender Ausbeute, vor sich. Bei den β - γ -Säuren,

der Phenylisocrotonsäure (K ö h l, Ber. 36, 174 [1903]) und der zweibasischen β - γ -Dihydromuconsäure (Soc. 57, 371 [1890]) liegen die Angaben vor, daß sie sich durch Schütteln mit Ammoniak in die Amide überführen lassen. Die zweibasischen Säuren lassen sich anscheinend leichter in Amide verwandeln, wenigstens sind mehr Fälle bekannt: R. Hagen (Ann. 38, 275 [1841]) gelangte mit wässerigem Ammoniak vom Fumarester zum Fumaramid. Analog wird die Bildung aus dem Fumaraminsäureester beschrieben (Curtius und Koch, Ber. 19, 2460 [1886]). Die gleichen Verfasser (J. pr. 38, 478 [1888]) vermerken, daß Fumarsäureester, mit wässerigem Ammoniak überschichtet, rasch in Fumaramid übergeht. Demarcay (Ann. chim. phys. [5] 20, 479) erhielt aus Zitronensäureester Zitronensäurediamid, zu welchem auch Streck er (Ber. 15, 1640 [1882]) gelangte. Er bemerkt, daß die Umwandlung leicht beim Methylester, im Gegensatz zum Äthylester, vor sich geht. Bezüglich der Angaben von Gottlieb (Ann. 77, 277 [1851]) herrscht Unklarheit, ob es sich wirklich um das Zitronimid handelt. Eingehend untersucht, unter restloser Aufklärung aller dabei entstehenden Produkte, haben die Einwirkung von Ammoniak auf Mesakon-, Zitron- und Itakonsäureester Stosius und Philippi (M. 45, 457 [1924]). Sie wiesen nach, daß dabei nur der Mesakonsäureester in der Kälte unter Bildung eines Diamids reagiert. Demarcay (Ann. chim. phys. [5] 20, 487, 490, 788, 791, siehe auch Ber. 24, 2035 [1891]) stellte aus dem Methylmesakonsäure-diäthylester (Äthylfumarsäureester) und wässerigem Ammoniak das Diamid bzw. Monamid her. Molinari (Ber. 33, 1412 [1900]) hat durch längeres Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak aus Dimethylmaleinsäure-diäthylester das Dimethylfumarsäure-diamid hergestellt. Der Diallylmalonsäureester wurde von H. Meyer (M. 27, 1091 [1906]) mit wässerigem Ammoniak bei Zimmertemperatur in das Amid überführt. Bei den Estern mit dreifacher Bindung ist die Amidierung mit wässerigem Ammoniak in der Kälte von Moureu in folgenden Fällen erzielt worden: Propiolsäure-methylester (C. r. 151, 946 [1910]), Amyl-, Hexyl- und Phenylpropiolsäureester (C. r. 142, 211 [1906]). Letzterer wurde auch von Philippi und Spenner (M. 36, 97 [1915]) mit dem gleichen Resultat untersucht. Unter den gleichen Bedingungen (in der Kälte) ist auch Feist (Ann. 345, 110 [1906]) die Amidierung des Tetrolsäureesters gelungen. Über die Einwirkung von Ammoniak auf Polycarbonsäuren sei hier nur bemerkt, daß häufig Spaltungsreaktionen an der Doppelbindung vor sich gehen (Ber. 27, 2743 [1894]). Riedel und Schulz (Ann. 361, 96 [1908]) haben beim Methylester der Cinnamyl-acrylsäure mit einer Reihe von primären und sekundären Aminen (Methyl-, Propyl-, Butylamin, Anilin, *o*-Toluidin) die entsprechenden Amide dargestellt. Diäthylamin und Piperidin wirkten nur in sehr geringem Maße ein.

Die Fälle, bei denen sowohl Anlagerungen an die mehrfache Bindung als auch Amidierung der Estergruppe eintritt, also Aminosäureamide oder deren Derivate entstehen, sind nicht sehr zahlreich. Hieher gehören die Fälle der Fumar-, Malein-, Zitron- und Itakonsäure (loc. cit.), weiters der Dicarbin-tetrakarbonsäureester (Philippi und Uhl (M. 34, 717 [1913]) und die Arbeiten von Authenrieth und Pretzell (Ber. 36, 1267 [1903], Ber. 38, 2538, 2550 [1905]).

Hinsichtlich der eingangs erwähnten „abnormen Reaktionsverläufe“ sei der Vollständigkeit halber folgendes mitgeteilt: A. Mailhe (Bull. soc. chim. [4] 27, 226, C. 1920, III, 85) gelangte durch Erhitzen der Ester auf Temperaturen von 300° und Verwendung von Katalysatoren zu Nitrilen, z. B. bei der Crotonsäure, Öl-, Elaïdin- und Zimtsäure. Fichter und Labhardt (Ber. 42, 4714 [1909]) spalteten durch Verwendung von Chlor-

kalziumammoniak (230°) Crotonsäure zu 2-Methyl-5-Äthylpyridin und Dimethylacrylsäure zu sym. Trimethylpyridin. Hierher gehören auch die Ringschlußmöglichkeiten von α -Äthylglutakonsäureester zu Dioxy-äthylpyridin und Methylglutakonsäure zu 2,6-Dioxy-methylpyridin (Soc. 63, 882 [1895]). Ferner sei auf die von Moureu beobachtete Bildung von Ammonsalzen verwiesen.

Am schwersten sind in der Literatur diejenigen Fälle aufzufinden, bei denen das Ammoniak auf die Ester überhaupt nicht einwirkte, da derartige Fälle gewöhnlich nicht publiziert werden, obwohl auch sie für die Beurteilung des Problems von Wichtigkeit sind. Es sei hier auf die Fälle des β -Aminozimtsäureesters und Diphenylitakonsäureesters verwiesen, die von Philippi und Spenner (loc. cit.) beobachtet wurden. Einige weitere von uns beobachtete, noch nicht veröffentlichte Fälle sind folgende: Öl- und Elaidinsäure, also Säuren, bei denen die Doppelbindung von der Carboxylgruppe weit entfernt ist, zeigen gegen verflüssigtes Ammoniak vollkommene Reaktionsunfähigkeit. Aber auch schon eine γ - δ -Säure, wie die Allylessigsäure, zeitigt dasselbe Ergebnis bis auf ganz geringe Spuren eines Einwirkungsproduktes, das wir für Amid halten. Daß nicht nur eine negativierende Phenylgruppe, sondern auch eine Äthylgruppe reaktionsbehindernd wirken kann, hat das Beispiel der α -Äthylacrylsäure erwiesen. Aber auch Methylamin wirkte nicht ein. Schließlich sei noch der Reaktionsunfähigkeit von β - β -Dimethylacrylsäure-äthylester gegenüber Piperidin Erwähnung getan.

So weit das uns aus der Literatur zu Gebote stehende, durch eigene Versuche erweiterte Material. Für die Diskussion desselben wirkt der Umstand erschwerend, daß die konstitutiven Einflüsse, die vor allem den Theoretiker interessieren, durch die Verschiedenheit der Reaktionsbedingungen, unter denen die Versuche angestellt wurden, verschleiert werden. Es ist gewiß nicht angänglich, verschiedene Substanzen in bezug auf ihre Additions- oder Amidierungsfähigkeit zu vergleichen, wenn z. B. die eine mit wässerigem Ammoniak auf 100—150° erhitzt wurde, während die andere mit reinem verflüssigtem Ammoniak in der Kälte reagieren gelassen wurde. Es wird daher gut sein, zu versuchen, sich vorerst über den Einfluß der Reaktionsbedingungen klar zu werden, indem wir nach Tunlichkeit — leider ist das experimentelle Material immer noch recht lückenhaft — solche Fälle heranziehen, bei denen bei ein und derselben Substanz unter möglichst verschiedenen Reaktionsbedingungen gearbeitet wurde. Erst wenn der Einfluß der An- oder Abwesenheit des Lösungsmittels, der Temperatur, der Einwirkungsdauer und anderer Faktoren geklärt ist, kann man sich etwa mit der Frage konstitutiver Einflüsse näher beschäftigen. Daß der Ammoniakadditionsvorgang an und für sich schon umkehrbar ist, geht aus den Arbeiten von Scheibler (loc. cit.) hervor; erst durch Isolierung des Reaktionsproduktes und weitere Einwirkung von Ammoniak erzielte er annähernd quantitative Ausbeuten. Die Angaben aber, aus denen auch die Umkehrbarkeit des Amidierungsvorganges hervorgeht, sind bei Philippi und Uhl (loc. cit.) abgehandelt worden. Über mögliche Nebenreaktionen beim Additions-vorgang hat schon Engel (C. r. 106, 1677 [1888]) bemerkt, daß

als Grund für schlechte Ausbeuten bei Verwendung von wässrigem Ammoniak die Abspaltbarkeit der Amingruppe bei hohen Temperaturen, bzw. ihr Austausch gegen die Hydroxylgruppe anzunehmen ist, daß daher bei hohen Temperaturen beide Reaktionen miteinander wetteifern. Auch bei Verwendung anderer Lösungsmittel, wie Alkohol oder Benzol, muß bedacht werden, daß auch diese Substanzen sich an mehrfache Bindungen anlagern können. Daß der Alkohol bei höherer Temperatur unter Bildung von Aminbasen reagieren kann, hat Riedel (A. 361, 97 [1908]) bemerkt.

Was nun die Temperatur betrifft, so kann dieser Faktor von maßgebender Bedeutung dafür werden, welche Richtung die Reaktion überhaupt nimmt. Im allgemeinen ist zu ersehen, daß die Einhaltung niedriger Temperaturen die Amidbildung günstig beeinflusst. Dies zeigen die Fälle der Fumarsäure, der Elaidinsäure, der Sorbinsäure, der Diallylmalonsäure, der β - γ -ungesättigten Säuren, der Phenylisocrotonsäure, Hydro-sorbinsäure und der Acetylsäuren. Auch Bonz (Z. physikal. Chem. 2, 865 ff.) gibt an, daß Amidbildung bei ungesättigten Säuren am ehesten bei Einhaltung niedriger Temperaturen zu erwarten sei. Besonders deutlich zeigt sich das Einsetzen der Amidierung unterhalb des für den Additionsvorgang nötigen Temperaturbereiches an den Beispielen der Sorbinsäure und der Phenylpropionsäure. In letzterem Falle erhielten Philippi und Spenner mit alkoholischem Ammoniak bei Zimmertemperatur 80% Phenylpropionsäure-amid, oberhalb 100° aber 75% Additionsprodukt. (Aminozimtsäure-ester); allerdings kennen wir auch Fälle, in denen Addition überhaupt nicht zu verzeichnen war, die Amidierung aber erst bei höherer Temperatur verlief. Cinnamenyl-acrylsäure wird bei 140–160° amidiert, Elaidinsäure reagiert mit Anilin bei 200° unter Anilidbildung. Beim Arbeiten bei höherer Temperatur ist in der Regel Addition zu verzeichnen; leider ist das Material recht lückenhaft, da in der Mehrzahl der Fälle auf etwa mit-entstandenes Amid nicht geprüft wurde. In Ergänzung zu Philippi und Uhl sei noch darauf verwiesen, daß durch Einhaltung möglichst tiefer Temperaturen die als Nebenreaktion verlaufende, störende Ammonsalzbildung (B. 15, 978 [1882]) häufig umgangen werden kann. Phelps (Am. Journ. science [4] 24, 429, C. 1908, I, 1261) hat z. B. auf diese Weise bei gesättigten Säuren (Essigsäure und Ameisensäure) eine fast quantitative Amidausbeute erreicht. Auch vom Sorbinester (Ann. 110, 134 [1859]) ist bekannt, daß oberhalb 120° leicht das Ammonsalz entsteht. So viel über die Amidierung. Die Addition wurde bei Verwendung eines Lösungsmittels (Alkohol, Wasser) meist bei höherer Temperatur durchgeführt. Anders liegen die Verhältnisse bei Anwendung von reinem verflüssigtem Ammoniak ohne Lösungsmittel, die namentlich von Scholl und Philippi und ihren Mitarbeitern eingeführt wurde. Hierbei fallen

die meisten oben angedeuteten Schwierigkeiten von Nebenreaktionen und Umkehrreaktionen weg, und die Einwirkung verläuft viel energischer. So reagierte Zimtsäureester (Stosius und Philippi) mit verflüssigtem Ammoniak, während er sonst in keiner Weise in Reaktion zu bringen war. Jedenfalls kann aus dem vorliegenden Material die Tatsache gefolgert werden, daß bei einer großen Zahl der mit alkoholischem und wässrigem Ammoniak studierten Fälle die Möglichkeit eines vollständigen, bis zu den Aminosäure-amiden führenden Reaktionsverlaufes gar nicht gegeben war. Hieher gehört auch, daß Körner und Menozzi (Gazz. chim. 19, 422, 431 [1889]) im Falle der Einwirkung von methylalkoholischem Methylamin zu einem Bismethylamid der Methylaminobornsteinsäure gelangten, während Scheibler (B. 45, 2272 [1912]) bei Verwendung wässrigen Methylamins in 27% Ausbeute zum Additionsprodukte gelangte.

Wenden wir uns nun der Frage zu, inwieweit die Lage der Doppelbindung und die Konstitution der addierenden und addierten Verbindung beim Ammoniak den Additions- oder Amidierungsprozeß beeinflussen, so kommen wir zu folgender Antwort: Die α -, β -ungesättigten Säuren zeigen bei normalem Bau meistens Addition, die β -, γ -Säuren Amidbildung, die γ -, δ -Säuren scheinen schon nicht mehr reaktionsfähig zu sein (γ -, δ -Allylessigsäure zeigt noch Spuren Amid). Ölsäure und Elaidinsäure sind ebenfalls reaktionsunfähig. Bei den zweibasischen α -, β -Säuren zeigt die Transkonfiguration eine besondere Neigung zur Amidbildung. Außer dem additionsbehindernden Einfluß eines Phenylkernes in β -Stellung haben wir den jede Reaktion (also Amidierung und Addition) behindernden Einfluß einer Äthylgruppe in α -Stellung bei der α -Äthylacrylsäure bemerkt.

Wir möchten der Meinung Ausdruck verleihen, daß die Hinrichsen'schen bzw. die durch Posner erweiterten Anschauungen über den „positivierend-negativierenden Einfluß“ der einzelnen Gruppen auf die Reaktionsfähigkeit des addierenden und des addierten Körpers sich sehr wohl zu Spekulationen auf diesem Gebiete der Reaktionskonkurrenz: Addition-Amidierung verwenden lassen, zumal wenn man die Hans Meyer'schen Anschauungen über den Amidierungsvorgang zu Hilfe nimmt. Im übrigen reicht aber das bisher zur Verfügung stehende experimentelle Material noch keineswegs dafür aus, um mit Sicherheit auf den unter gegebenen Bedingungen zu erwartenden Reaktionsverlauf Schlüsse zu ziehen und daraus die präparative Nutzenanwendung zu machen. Trotzdem erschien es uns wünschenswert, das bisher in der Literatur zerstreute Material einmal zu sammeln und zu sichten. Möge daher vorliegende Studie als das gewertet werden, was sie ist, nämlich als Versuch, das bereits Vorliegende zu ordnen und neue bescheidene Bausteine zur Theorie der Doppelbildung herbeizuschaffen.

Experimentelles.

Ammoniak wurde in reiner, verflüssigter Form auf die Ester in Einschmelzungsröhren zur Einwirkung gebracht, ebenso Methylamin und Piperidin. Die Ammoniakrohre wurden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen, die mit Methylamin zumeist auf 60—70° erwärmt. Piperidin beginnt mit den Estern bei Temperaturen von etwa 135—140° zu verharzen, weshalb ein noch höheres Erhitzen am besten vermieden wird. Bei der Aufarbeitung der Reaktionsprodukte haben wir uns mit Vorteil der Vakuumdestillation bedient. Die Analysen wurden sämtlich nach der Mikromethode von F. Pregl ausgeführt.

Ölsaures Äthyl und Ammoniak. Der Ester wurde mit einem großen Überschuß von Ammoniak im Einschmelzrohr 300 Stunden stehen gelassen. Die Vakuumdestillation lieferte nur unveränderten Ester, es war also überhaupt keine Reaktion eingetreten.

Elaidinsaures Äthyl und Ammoniak. Einwirkungsdauer drei Wochen, kein Reaktionseintritt nachweisbar.

Crotonsaures Äthyl und Ammoniak. Dieser Versuch wurde angestellt, um in den Reaktionsprodukten insbesondere auf Säureamid zu prüfen. Philippi und Spenner¹ hatten bei Anwendung von alkoholischem Ammoniak bei 105—110° in einer Ausbeute von 75% β -Aminobuttersäureester, aber kein Amid erhalten. Es interessierte uns nun zu sehen, ob bei der energischeren Einwirkung ohne Lösungsmittel, aber bei Zimmertemperatur, nicht etwa Amid als Haupt- oder Nebenprodukt entstände. Bei einer Einwirkungsdauer von 100 Stunden war bei der Vakuumdestillation im Vorlauf noch unveränderter Ester nachweisbar. Seine Abtrennung erfolgte durch Ausschütteln mit Äther aus salzsaurer Lösung. Das so gereinigte Produkt ging in Vakuum vollkommen konstant bei 64—65° (14 mm) über, erwies sich also als reiner β -Aminobuttersäureester. Ausbeute 55% der Theorie. Amid war nicht nachweisbar.

Crotonsaures Äthyl und Methylamin. Der Ester wurde mit 5 Mol wasserfreiem Methylamin 8 Stunden auf 65° erhitzt. Die Vakuumdestillation ergab einen geringen Vorlauf (K. P. 75—77°, 15 mm), der wohl aus dem Äthylester der β -Methylaminobuttersäure bestand, für den in der Literatur der K. P. 12·5 mm, 73—74°, angegeben ist. Beim K. P. 56 mm, 146°, ging als Hauptfraktion ein schweres, schwach gelb gefärbtes, aminartig riechendes Öl über. Leicht löslich in Alkohol und Wasser, fast unlöslich in Chloroform und Äther, hygroskopisch, von stark basischem Charakter.

Die Analyse ergab:

7·60 mg Substanz gaben: 15·04 mg CO₂; 6·67 mg H₂O
2·205 mg „ „ 0·416 cm³ N (728 mm, 21°).

¹ Monatsh. f. Ch. 36, 104 (1915).

Ber. für $C_6H_{14}ON_2$: C 55·38, H 10·77, N 21·53%.
 Gef.: C 54·00, H 9·82, N 20·96%.

Es handelt sich also offenbar um ein mit geringen Mengen von Methylaminoester verunreinigtes β -Methylaminobuttersäuremethylamid. Hier war also im Gegensatz zur Einwirkung von Ammoniak die Reaktion weiter gegangen, wobei das Auftreten von β -Methylaminobuttersäureester dafür spricht, daß auch hier die Addition an die Doppelbindung der primäre Vorgang ist.

Crotonsaures Äthyl und Piperidin. Die Absicht, Piperidin ähnlich wie Ammoniak an die Doppelbindung anzulagern, ließ sich ohne Schwierigkeit verwirklichen. 4 g Ester und 6·5 g Piperidin (zirka 2 Mole) wurden 2½ Stunden auf 120° erhitzt. Der grünlich gefärbte Röhreninhalt wurde einige Tage über Schwefelsäure stehengelassen und dann im Vakuum destilliert. Dabei ging als einziges Produkt ein Öl vom K. P. 15 mm, 125°, über, dessen Analyse die Anlagerung von 1 Mol Piperidin ergab. In Analogie zur Anlagerung des Ammoniaks schreiben wir dem Körper die Struktur eines β -Piperidinobuttersäureäthylesters zu. Ausbeute 6 g, das ist 60% der Theorie.

4·85 mg Substanz gaben: 11·78 mg CO_2 , 4·63 mg H_2O
 2·49 mg " " 0·1568 cm^3 N (733 mm, 24°)
 3·505 mg " " 4·170 mg AgJ (nach Zeisel-Pregl).

Ber. für $C_{11}H_{21}O_2N$: C 66·27, H 10·63, N 7·05, OC_2H_5 22·59%.
 Ge.: C 66·26, H 10·68, N 6·98, OC_2H_5 22·82%.

Dieser in der Literatur noch nicht beschriebene Ester zeigt normale Löslichkeitsverhältnisse und hat einen widerlichen Geruch. Bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck geht er anscheinend unter Piperidinabspaltung wieder in Crotonester über.

α -Äthylacrylsaures Äthyl und Ammoniak. Die Darstellung des Esters erfolgte nach Blaise und Luttinger (Bl. [3] 33, 760, 633; C. 1924, I, 1671). Bei 200stündiger Einwirkung war keinerlei Reaktion nachweisbar.

α -Äthylacrylsaures Äthyl und Methylamin. Zehnfacher Methylaminüberschuß, 14 Stunden 60—65°, keine Reaktion.

2-Methyl-buten-(2)-säure-(4)-äthylester (β -Dimethylacrylsaures Äthyl) und Ammoniak. Einwirkungsdauer 6 Monate bei Zimmertemperatur. Es tritt Anlagerung an der Doppelbindung ein unter Bildung von Aminoisovaleriansäureester (zirka 60% Ausbeute). Amidbildung konnte nicht nachgewiesen werden.

2-Methyl-buten-(2)-säure-(4)-äthylester (β -Dimethylacrylsäureester) und Methylamin. Es wurde wieder wasserfeies Methylamin (zirka 5 Mole) angewendet und 8 Stunden auf 65—70° erhitzt. Die Vakuumdestillation des Reaktionsproduktes ergab folgendes: bei 15 mm ging zwischen

40—65° ein Vorlauf über, der sich als nicht umgesetzter Ester erwies und sich durch Ausschütteln mit Äther aus salzsaurer Lösung von stickstoffhaltigen Verbindungen trennen ließ. Dann folgte bei 15 mm und 68—74° eine geringe Mittelfraktion. Sie stellte ein aminartig riechendes, in Wasser sehr wenig, in Alkohol und Äther leicht lösliches Öl dar, dessen Analyse auf ein Methylamino-Additionsprodukt hinwies, das aber noch mit ursprünglichem Ester verunreinigt war. Eine weitere Rektifikation ergab die K. P. 11 mm, 71·5—72°, und K. P. 14 mm, 74·5—75·5°. Nunmehr ergab die Analyse befriedigende Werte und schreiben wir dem Produkte die Konstitution eines β -Methylamino-isovaleriansäure-äthylesters zu.

6·02 mg Substanz gaben: 13·37 mg CO₂, 5·80 mg H₂O

4·150 mg " " 0·319 cm³ N (732 mm, 21°)

4·146 mg " " 0·312 cm³ N (733 mm, 21°).

Ber. für C₈H₁₇O₂N: C 60·36, H 10·77, N 8·80 %.

Gef.: C 60·59, H 10·78, N 8·43, 8·43 %.

Als Hauptfraktion folgte schließlich nach raschem Ansteigen des Thermometers bei 15 mm zwischen 138—140° ein schweres, zähflüssiges Öl, unlöslich in Äther, leicht löslich in Alkohol und Wasser, hygroskopisch, stark basisch. Es lag die Vermutung nahe, daß sich ähnlich wie im Falle des Crotonesters, das Methylamid der β -Methylamino-isovaleriansäure gebildet hatte. Die Analyse ergab zwar einen gut stimmenden C-H-Wert, aber stets zu niedrigen N-Wert, auch nach langem Trocknen über Chlorkalzium im Vakuum.

6·46 mg Substanz gaben: 13·80 mg CO₂, 6·35 mg H₂O

2·08 mg " " 0·316 cm³ N (726 mm, 20°)

2·425 mg " " 0·373 cm³ N (727 mm, 21°).

Ber. für C₇H₁₆ON₂: C 58·27, H 11·19, N 19·44 %.

Gef.: C 58·28, H 11·00, N 16·94, 17·09 %.

Die Probe auf Äthoxyl verlief vollkommen negativ.

Nach diesem Analysenresultat mit den zu niedrigen N-Werten war noch an die Möglichkeit eines Vorliegens von Methylimino-diisovaleriansäure-methylamid C₁₃H₂₇O₂N₃ (ber.: C 60·64, H 10·58, N 16·34%) in Analogie mit einem von Scheibler (C. 1915, II, 1179) beschriebenen Körper zu denken. Hier mußte eine Molekulargewichtsbestimmung Klarheit bringen. Sie wurde nach der vorzüglichen Methode von Bleier-Kohn ausgeführt². Der Apparat wurde zunächst durch eine Testbestimmung (Phenyläthyl-methyläther) überprüft, wobei ein Molekulargewicht von 138 statt 136 gefunden wurde. Unsere Substanz ergab folgende Werte:

0·0203 g gaben eine Druckerhöhung von 177 mm, M = 121

0·0241 g " " " " 198 mm, M = 129

0·0240 g " " " " 201 mm, M = 127

Ber. für C₇H₁₆ON₂: M = 144, Mittelwert: M = 126

" " C₁₃H₂₇O₂N₃: M = 257.

² Für die Bestimmung sind wir Herrn Dr. F. Sigmund (Wien) zu Dank verpflichtet.

Diese Werte weisen eindeutig auf das Vorliegen des Methylamino-methylamids hin; daß sie noch etwas zu niedrig befunden wurden hat seinen Grund wohl in einer geringfügigen Zersetzung beim Destillieren (140°); gegen eine Verunreinigung mit Methylaminoester spricht der absolut negative Befund der Äthoxylbestimmung. Die Einwirkung des Methylamins auf den Äthylester der β -Dimethylacrylsäure war also so verlaufen, daß primär Anlagerung an die Doppelbindung, weiterhin dann Amidierung des Methylaminoesters stattgefunden hatte.

2 Methyl - buten - (2) - säure - (4) - äthylester- (β -Dimethylacrylsäureester) und Piperidin. Der Versuch verlief vollkommen negativ, ein Beweis, daß das Verhalten von Ammoniak, Methylamin und Piperidin nicht ohneweiters gleichzusetzen ist. Angewendet wurde ein Überschuß von 3 Molen Piperidin, erhitzt wurde durch 2½ Stunden auf 120—130° im Rohr. Bei der nachfolgenden Aufarbeitung durch Vakuumdestillation wurde keine Fraktion angetroffen, die oberhalb des K. P. des ungesättigten Esters übergang. Zurückgehalten wurde Piperidin und unveränderter Ester.

Allylessigsäures Äthyl und Ammoniak. Einwirkungsdauer 25 Tage bei Zimmertemperatur. Bei der Vakuumdestillation ging vom ersten bis zum letzten Tropfen konstant unveränderter Ester über. Ein minimaler Rückstand (etwa 0.05 g bei 7.5 g Ester) blieb in Form feiner Kristallspieße zurück, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 70° schmolzen. Vielleicht handelt es sich um Allylessigsäureamid (F. P. 94°); zur näheren Untersuchung war die Menge zu gering. Jedenfalls war der Allylessigester mit dem Ammoniak nicht in nennenswertem Maße in Reaktion getreten.

Acrylsäures Äthyl und Piperidin. Nachdem der Acrylester mit dem Piperidin bereits bei gewöhnlicher Temperatur unter Erwärmung reagiert, wurde auf Erhitzen unter Druck verzichtet. 1 Mol Ester wurde mit 3 Molen Piperidin zuerst 4 Stunden auf dem Wasserbad, dann noch 1½ Stunden zum Sieden erhitzt. Hierbei schied sich eine ganz geringe Menge von Piperidinkarbonat in schönen Kristallen ab, von denen das ölige Reaktionsprodukt abfiltriert wurde. Das Hauptprodukt wurde durch Vakuumdestillation gereinigt, wobei sich in Analogie zum Crotonester-Piperidinversuch folgendes ergab: Bei gewöhnlichem Druck gingen von 100—135° überschüssiges Piperidin mit Spuren von unverändertem Ester über, dann wurde auf Vakuum übergegangen, und die wenigen Tropfen, die bis 100° übergingen, verworfen. Beim K. P. 12—13 mm destillierte zwischen 104—106° der Hauptanteil, ohne daß ein sichtbarer Rückstand hinterblieb. Die Analyse ergab auf $C_{10}H_{19}O_2N$ stimmende Werte und erkennen wir der Verbindung die Strukturformel eines β -Piperidino-propionsäure-äthylesters zu. Ausbeute 87% der Theorie.

4·44 mg Substanz gaben: 10·32 mg CO₂, 4·13 mg H₂O
 3·052 mg " " 0·213 cm³ N (731 mm, 23°)
 3·775 mg " " 4·830 mg Ag₂J.

Ber. für C₁₀H₁₉O₂N: C 64·81, H 10·34, N 7·57, OC₂H₅ 24·33%.
 Gef.: C 63·41, H 10·41, N 7·76, OC₂H₅ 24·55%.

Hydrosorbinsäure-methylester (β -Hexensäuremethylester) und Ammoniak. (Versuch von M. Zorzi.) Einwirkungsdauer 14 Tage. Bei der Vakuumdestillation ging außer etwas unverändertem Ester bei 18 mm und 154° ein bei zirka 66° erstarrender Körper über. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Benzol lag der F. P. scharf bei 75°. Die Analyse ergab das Vorliegen von Hydrosorbinsäureamid, einer hygroskopischen, in den meisten Lösungsmitteln leicht löslichen Substanz.

5·04 mg Substanz gaben: 11·69 mg CO₂, 4·38 mg H₂O
 3·665 mg " " 0·4067 cm³ N (713 mm, 16°).

Ber. für C₆H₁₀ON: C 63·71, H 9·72, N 12·38%.
 Gef.: C 63·25, H 9·73, N 12·30%.

Ein Aminoester oder Aminosäureamid konnte nicht nachgewiesen werden.

Sorbinsäuremethylester und Ammoniak. (Versuche von E. Bertel.) Auch hier wurde der Methylester verwendet, da wir hofften, damit weiter zu kommen als E. Fischer und Schlotterbeck (B. 37, 2359 [1904]), die schon einmal die Einwirkung von Ammoniak auf Sorbinsäure mit Hinblick auf die Gewinnung von Diaminosäuren untersucht hatten. Wie wir bald erkannten, reagiert aber auch der Methylester äußerst träge und führt der Hauptsache nach zu komplizierten Produkten, deren Konstitution wir nicht aufklären konnten. Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen; Bei etwa achttägiger Einwirkung erhält man fast nur unveränderten Ester zurück, bei 4—6wöchiger ist fast aller Ester umgesetzt. Es entstehen dabei unbeständige Körper, die schon beim Trocknen in vacuo allmählich Ammoniak abgeben. Bei kürzerer Einwirkung sind diese Substanzen größtenteils in Äther löslich (Aminoester?), bei dreimonatiger Einwirkung löst sich fast nichts mehr in Äther (Aminoamide, zyklische Substanzen?). Alle unsere Versuche, durch Platinchlorwasserstoffsäure, Phosphorwolframsäure u. dgl. einheitliche Körper zu erhalten, scheiterten. Man erhält z. B. im ersteren Falle nur Platinsalmiak, also ein Beweis dafür, daß das Ammoniak ungeheuer leicht wieder abgespalten wird. Neben diesen undefinierbaren Körpern läßt sich mit steigender Einwirkungsdauer eine bis zu 10% betragende Menge (3 Monate) Sorbamid isolieren, das durch die Eigenschaften, den F. P. 170° (Döbner gibt 168° an) und die Analyse als solches erkannt wurde.

5·23 mg Substanz gaben: 12·53 mg CO₂, 4·01 mg H₂O
 5·95 mg " " 12·00 mg CO₂, 3·62 mg H₂O
 2·76 mg " " 0·337 cm³ N (693 mm, 22°).

Ber. für C_6H_9ON : C 64·9, H 8·1, N 12·66%.

Gef.: C 65·34, 64·76, H 8·58, 7·99, N 12·61.

Ob dieses Sorbamid primär oder sekundär durch Ammoniakabspaltung aus stickstoffreicheren Körpern entsteht, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen, wir neigen der Ansicht zu, daß letzteres der Fall ist. Versuche mit Crotylidenmalonsäure-ester ergaben uns einen ähnlichen Verlauf, ohne daß wir definierte Körper hätten isolieren können.

Phenylisocrotonsaures Äthyl und Ammoniak. Einwirkungsdauer 2 Monate. Nach dieser Zeit hatten sich Kristalle ausgeschieden, während das restliche Reaktionsprodukt ein dickflüssiges Öl darstellte. Die Kristalle wurden als Phenylisocrotonamid identifiziert. (F. P. 130°, N gef. 8·75%, ber. 8·75%.) Das ätherlösliche Öl schied bei längerem Stehen noch weitere Mengen von Amid ab. Da das Amid in Äther unlöslich ist, so muß es sich um sekundäre Bildung durch Ammoniakabspaltung aus stickstoffreicheren Körpern handeln.
