

556. Emil Fischer und Rudolf Hagenbach:
Spaltung racemischer Aminosäuren in die optisch activen
Componenten. V.

[Aus dem I. chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 29. October 1901.)

Den früher¹⁾ behandelten Fällen ist die Zerlegung der racemischen α -Amino-Normalcapronsäure anzureihen. Ihre Benzoylverbindung wird durch Krystallisation des Cinchoninsalzes aus Wasser leicht gespalten, und die beiden optisch isomeren Formen konnten in reinem Zustande isolirt werden. Diejenige, welche das schwer lösliche Cinchoninsalz bildet, dreht das polarisirte Licht in alkalischer Lösung stark nach links und entspricht der einzigen, bisher bekannten, activen α -Amino-*n*-capronsäure, die Schulze und Likiernik²⁾ aus der Racemverbindung durch partielle Vergäbrung erhielten, und die in salzsaurer Lösung ebenfalls nach links dreht. Wir bezeichnen sie deshalb als *l*-Verbindungen. Leider wird bei der Rückverwandlung der Benzoylverbindungen in die Aminosäure ein kleiner Theil racemisirt, sodass es auf diesem Wege nicht möglich ist, ganz reine active Säure zu gewinnen. Die Verhältnisse liegen also hier ganz ähnlich wie bei dem Leucin.

l-Benzoyl- α -Amino-*n*-capronsäure.

5 Theile racemische Benzoyl- α -Amino-capronsäure³⁾ werden mit 6.25 Theilen krystallisirtem käuflichem Cinchonin in 750 Theilen kochendem Wasser gelöst. Bei längerem Stehen der erkalteten Flüssigkeit und öfterem Reiben der Glaswandung krystallisirt das Salz der linksdrehenden Benzoylverbindung. Durch Einimpfen einiger Krystalle kann diese Operation sehr beschleunigt werden. 15–20 Stunden nach Eintritt der Krystallisation war nach öfterem Umrühren die Abscheidung des Salzes beendet. Es wurde filtrirt und aus der 70-fachen Menge Wasser umkrystallisirt. Die Menge des reinen Salzes betrug in der Regel 3 Theile oder 54 pCt. der Theorie. Auf die Verarbeitung der Mutterlaugen kommen wir gleich zurück. Zur Gewinnung der freien Benzoylverbindung werden 10 g fein zerriebenes Cinchoninsalz mit 250 ccm Wasser und 40 ccm Normalkalilauge etwa $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbade digerirt, nach dem Erkalten vom Cinchonin abfiltrirt und die Lösung mit 50 ccm Normalsalzsäure versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt die Krystallisation der activen Benzoylverbindung.

¹⁾ Diese Berichte 32, 2451, 3638 [1899] und 33, 2370, 2383 [1900].

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 17, 523 [1893].

³⁾ Diese Berichte 33, 2382 1900].

Die Mutterlaugen liefern nach dem Einengen unter vermindertem Druck eine zweite Krystallisation.

Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser wird der Benzoylkörper in schönen, langen, farblosen Nadeln erhalten. Dieselben enthalten im lufttrockenen Zustande $\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser, welches schon im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure zum Theil entweicht, wobei die Masse klebrig wird. Für die Bestimmung des Krystallwassers wurde bei 100° getrocknet.

0.1829 g verloren 0.0062 g, wobei die Masse völlig zusammensinterte.

$\frac{1}{2}$ H₂O. Ber. 3.55, Gef. 3.39.

Die krystallwasserhaltige Substanz schmilzt bei 53° (corr.). Das getrocknete Präparat gab folgende Zahlen:

0.1767 g Sbst.: 0.4305 g CO₂, 0.1180 g H₂O.

C₁₃H₁₇NO₃. Ber. C 66.39, H 7.23.

Gef. » 66.44, » 7.42.

Für die optische Bestimmung wurden 1.0672 g krystallwasserhaltige Substanz in 5 ccm Normalkalilauge (etwas mehr als die molekulare Menge) und ca. 6 ccm Wasser gelöst.

Gesammtgewicht der Flüssigkeit 11.2018 g, mithin Procentgehalt 8.88; spec. Gewicht 1.027; Drehung bei 20° im 1 dm-Rohr und Natriumlicht 2° nach links. Mithin für die krystallwasserhaltige Verbindung in alkalischer Lösung $[\alpha]_D^{20} = -21.9^{\circ}$.

Da auch nach öfterem Umkrystallisiren des Cinchoninsalzes dieser Werth constant blieb, so glauben wir, dass die active Benzoylverbindung ganz frei von Racemkörper war. Sie ist in Alkohol zerfliesslich, in Aether auch ziemlich leicht, in Ligroïn dagegen äusserst schwer löslich; beim Erwärmen mit Wasser schmilzt sie und löst sich beim Kochen in ungefähr 80 Theilen.

l- α -Amino-*n*-Capronsäure.

Wird die Benzoylverbindung mit der 150-fachen Menge zehncprocentiger Salzsäure am Rückflusskühler gekocht, so ist die Zersetzung nach 6 Stunden beendet. Nach dem Erkalten wird von der ausgeschiedenen Benzoësäure filtrirt, die Lösung unter vermindertem Druck stark eingeengt, mehrmals ausgeäthert, dann zur Trockne verdampft und das zurückbleibende Hydrochlorat in der üblichen Weise durch Kochen mit gelbem Bleioxyd zerlegt. Die so gewonnene freie Aminosäure krystallisirt aus heissem Wasser in farblosen, glänzenden, dem Leucin ähnlichen Blättchen, die im verschlossenen Capillarrohr beim raschen Erhitzen gegen 296° schmelzen, während im offenen Capillarrohr zwischen 260° und 270° Zersetzung ohne deutliche Schmelzung erfolgt.

Zur Analyse wurde das Präparat bei 120° getrocknet:

0.1793 g Sbst.: 0.3599 g CO₂, 0.1606 g H₂O.

C₆H₁₇NO₂. Ber. C 54.96, H 9.92.

Gef. » 54.74, » 9.95.

Für die optische Bestimmung diente die Lösung in 20-procentiger Salzsäure. Gewicht der Substanz 0.4890 g, Gewicht der Lösung 11.4703 g, mithin Procentgehalt 4.26; spec. Gewicht 1.10; Drehung im 2 dm-Rohr bei 20° für Natriumlicht 2.10° nach links. Daraus würde sich berechnen $[\alpha]_D^{20} - 22.4^{\circ}$. Wie schon erwähnt, haben Schulze und Likiernik durch Vergäherung der α -Amino-*n*-capronsäure mit *Penicillium glaucum* eine active Säure gewonnen, die unter den gleichen Bedingungen $[\alpha]_D - 26.5^{\circ}$ zeigte. Nimmt man an, dass ihr Präparat reine active Säure war, so würde sich aus diesen Zahlen für unsere Substanz ein Gehalt von 16 pCt. Racemkörper ergeben.

d-Benzoyl- α -Amino-*n*-capronsäure.

Sie findet sich in den Mutterlaugen, aus welchen das Cinchoninsalz des optischen Antipoden auskrystallisirt ist.

Dieselben werden zunächst mit überschüssigem Alkali versetzt, das ausgeschiedene Cinchonin abfiltrirt und die Mutterlauge mit soviel Salzsäure versetzt, das alles Alkali dadurch gebunden wird. Lässt man jetzt die Flüssigkeit 1—2 Tage bei 0° stehen, so krystallisirt racemische Benzoyl- α -amino-*n*-capronsäure und zwar ist die Abscheidung so vollständig, dass fast gar keine *l*-Benzoylverbindung mehr in Lösung bleibt.

Verdampft man nun das Filtrat unter stark vermindertem Druck auf $\frac{1}{4}$ seines Volumens, so krystallisirt nach dem Erkalten allmählich die rechtsdrehende Benzoylverbindung in denselben Formen wie das optische Isomere. Die Mutterlaugen geben bei weiterer Concentration noch neue Mengen. Die Ausbeute entspricht ungefähr der für die *l*-Verbindung angegebenen Menge, und nach einmaligem Umkrystallisiren aus warmem Wasser ist das Präparat ganz frei von Racemkörper. Dieses Resultat, welches bei blosser Krystallisation von Gemischen activer und racemischer Substanzen sehr selten erreicht wird, ist um so erfreulicher, als es uns bisher nicht gelungen ist, ein krystallisirtes Salz der *d*-Benzoylaminocapronsäure mit einem activen Alkaloid zu gewinnen.

Die Krystalle der *d*-Verbindung schmelzen gerade so wie das optische Isomere bei 53° (corr.) und enthalten Krystallwasser, welches bei 100° völlig entweicht, wobei eine ganz amorphe Masse zurückbleibt. Die Analyse der Letzteren gab folgende Zahlen:

0.1951 g Sbst.: 0.4735 g CO₂, 0.1293 g H₂O.

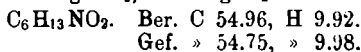
C₁₃H₁₇NO₃. Ber. C 66.39, H 7.23.

Gef. » 66.18, » 7.36.

Für die optische Bestimmung diente das krystallwasserhaltige Präparat. 0.9696 g wurden in 5 ccm Normalkalilauge und 6.1 ccm Wasser gelöst. Gesamtgewicht der Lösung 11.806 g, mithin Procentgehalt 8.21. Spec. Gewicht 1.026; Drehung im 1 dm-Rohr bei 20° im Natriumlicht 1.8° nach rechts. Mithin in alkalischer Lösung $[\alpha]_D^{20} + 21.4^\circ$, während für die *l*-Verbindung $- 21.9^\circ$ gefunden wurde.

d- α -Amino-*n*-capronsäure.

Sie wurde ebenso dargestellt wie die *l*-Verbindung und zeigte mit derselben äusserlich die grösste Aehnlichkeit. Die Analyse ergab: 0.1701 g Subst.: 0.3415 g CO₂, 0.1529 g H₂O.



Für die optische Bestimmung diente wieder die Lösung in 20-procentiger Salzsäure.

Gewicht der Substanz 0.4411 g, Gewicht der Lösung 11.4090 g, mithin Procentgehalt 3.86; spec. Gewicht 1.10; Drehung bei 20° im 2 dm-Rohr für Natriumlicht 1.81° nach rechts, woraus sich $[\alpha]_D^{20} = + 21.3^\circ$ berechnet. Das Präparat würde demnach ungefähr 20 pCt. Racemkörper enthalten haben.

Um diesen Schluss zu controlliren, haben wir die Säure durch Behandlung mit Natriumbicarbonat und Benzoylchlorid in die Benzoylverbindung zurückverwandelt und durch deren optische Untersuchung einen Gehalt von 17.6 pCt. Racemkörper gefunden.

Schliesslich erwähnen wir noch einen Versuch, den Aethylester der α -Amino-*n*-capronsäure durch *d*-Weinsäure in die optischen Componenten zu zerlegen, der zwar nur partiellen Erfolg gehabt hat, aber vielleicht in anderen Fällen mit Nutzen verwerthet werden kann.

Fügt man zu einer Lösung von 3 Theilen Weinsäure in 5 Theilen Wasser, die auf 0° abgekühlt ist, allmählich 3 g des inactiven α -Amino-*n*-capronsäureäthylesters¹⁾, so erstarrt das kalt gehaltene Gemisch nach kurzer Zeit zu einem Krystallbrei des sauren Tartrats. Nach Vermischen mit 4 ccm eiskaltem Wasser wurden die Krystalle abgesaugt, abgepresst, in 15 ccm lauwarmem Wasser gelöst, nach dem Abkühlen mit Kaliumcarbonat zersetzt und der ausgeschiedene Ester mit Aether extrahirt. Die aus dem Ester regenerirte Aminosäure wurde aus Wasser fractionirt krystallisirt. Die erste Fraction 0.5 g war optisch inactiv; die beiden folgenden von je 0.4 g zeigten in 20-procentiger Salzsäure die spezifische Drehung $+ 12.8^\circ$ und $+ 14.9^\circ$, während die reine *d*-Aminosäure $+ 26.5^\circ$ haben soll. Man sieht daraus, dass die Methode principiell brauchbar ist; aber ihre Anwendung wird erschwert durch die leichte Verseifbarkeit des Esters, welche öfteres Umkrystallisiren des Tartrats unmöglich macht.

¹⁾ E. Fischer, diese Berichte 34, 450 [1901].