

Die Titration mit Jodkalium und Thiosulfat stimmt etwas weniger gut mit der Formel überein.

0.4252 g Sbst. gaben soviel Jod, als 23.8 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Thiosulfatlösung entspricht.

Ber. für 2 Atome Br 42.78. Gef. Br 44.76.

Die Krystalle verlieren schon unter 0° langsam Brom. Eine Menge von 10 g wurde beim 24-stündigen Stehen im Vakuum über Chlorcalcium und Natronkalk wenige Grade über 0° fast farblos, und der feste Rückstand war ziemlich reine bromwasserstoffsäure Asparaginsäure.

Nach dem Resultat der Analyse kann man aber kaum im Zweifel sein, daß das Perbromid eine ähnliche Zusammensetzung wie das Derivat des Esters besitzt. Jedenfalls entsteht es zuerst, wenn die Asparaginsäure in bromwasserstoffsaurer Lösung nach dem Verfahren von Walden mit Brom und Stickoxyd in Brombernsteinsäure verwandelt wird, und aller Wahrscheinlichkeit nach gilt das allgemein auch für die einfachen Aminosäuren, obschon hier die Perbromide noch nicht isoliert wurden.

150. Emil Fischer und Walter A. Jacobs:
Über die optisch-aktiven Formen des Serins, Isoserins und
der Diaminopropionsäure.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Berlin.]

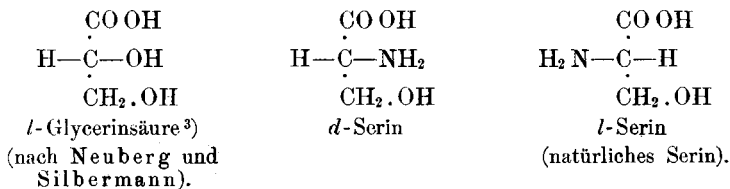
(Eingegangen am 12. März 1907.)

Am Schluß unserer Mitteilung über die Spaltung des Serins in die optisch-aktiven Komponenten¹⁾ haben wir bereits angegeben, daß man auf ähnliche Art Isoserin und Diaminopropionsäure zerlegen kann. Wir unterscheiden die isomeren Formen vorläufig wieder nach dem Drehungsvermögen der freien Aminosäuren in wässriger Lösung als *d*- und *l*-Verbindung. Für die Spaltung wurden die Salze der Benzoylverbindungen mit den Alkaloiden benützt und zwar beim Isoserin das Brucin- und Chininsalz und bei der Diaminopropionsäure das Chinidin- und Chininsalz. Da die Diaminopropionsäure sehr unbequeme Eigenschaften besitzt, so haben wir uns mit der Darstellung der reinen Hydrochlorate begnügt.

Von allen diesen optisch-aktiven Aminosäuren sind die beiden Serine am wichtigsten, nicht allein, weil die *l*-Verbindung ein Be-

¹⁾ Diese Berichte **39**, 2942 [1906].

standteil der Proteine ist, sondern auch, weil sie eine Gelegenheit darbieten, die Konfiguration der gewöhnlichen Aminosäuren, z. B. des Alanins, festzustellen. C. Neuberg und M. Silbermann¹⁾ haben bekanntlich die aktive Glycerinsäure mit der Weinsäure verknüpft und daraus ihre Konfiguration, bezogen auf die *d*-Glucose, festgestellt. Sie haben auch bereits auf die Möglichkeit hingewiesen, daß man die damals noch unbekanntem optisch-aktiven Formen von Serin, Isoserin und Diaminopropionsäure durch salpetrige Säure in Glycerinsäure überführen könne. Solange es aber zweifelhaft war, ob nicht bei derartigen Verwandlungen eine Waldensche Umkehrung stattfindet, hätte man aus solchen Versuchen keinen bestimmten Schluß auf die Konfiguration der Produkte ziehen können. Diese Schwierigkeit ist jetzt beseitigt und der Ersatz der Aminogruppe durch Hydroxyl mittels der salpetrigen Säure als optisch-normale Reaktion erkannt²⁾. Wir haben sie deshalb auf das aktive Serin angewandt und, wie später beschrieben, aus der *d*-Verbindung in reichlicher Menge *l*-Glycerinsäure erhalten. Daraus ergeben sich folgende Formeln für die aktiven Serine:



In ähnlicher Weise haben wir das aktive Isoserin in Glycerinsäure zu verwandeln gesucht und in der Tat aus *l*-Isoserin ein kristallisiertes Calciumsalz erhalten, welches das Drehungsvermögen des *d*-glycerinsäuren Calcium zeigte. Leider war aber die Ausbeute so gering, daß der Versuch an Beweiskraft verliert. Was die Diaminopropionsäure betrifft, so haben die Herren Neuberg und Ascher⁴⁾, allerdings nur in einer vorläufigen Notiz, angegeben, daß ihre Spaltung mit *d*-Camphersulfosäure möglich sei, daß sie die rechtsdrehende Form annähernd rein erhalten hätten, und daß diese durch salpetrige

¹⁾ Ztschr. für physiol. Chem. 44, 134.

²⁾ E. Fischer, diese Berichte 40, 489 [1907].

³⁾ Die Benennung aller optisch-aktiven Substanzen mit 1 asymmetrischen Kohlenstoffatom, deren Konfiguration feststeht, wird man später zweifellos einheitlich gestalten und alle Formen, die den Substituenten auf der rechten Seite der Formel führen, als *d*-Verbindungen bezeichnen. Es scheint mir aber ratsam, einstweilen jede Änderung zu unterlassen, bis das sterische System experimentell genügend festgelegt ist.

E. Fischer.

⁴⁾ Biochem. Ztschr. I, 380.

Säure in *l*-Glycerinsäure übergeführt worden sei. Wir haben deshalb die Wirkung der salpetrigen Säure auf die Diaminopropionsäure nicht mehr studiert.

Das Serin steht in naher Beziehung zum Alanin, denn es läßt sich durch Jodwasserstoffsäure darin überführen¹⁾. Leider ist dieses Verfahren wenig geeignet, um die Konfiguration des aktiven Alanins zu ermitteln, denn bei der hohen Temperatur der Reaktion tritt fast vollständige Racemisierung ein. Wir haben deshalb einen anderen Weg für die Lösung des Problems eingeschlagen. Das Hydrochlorat des Serinmethylesters wird beim Schütteln mit Acetylchlorid und Phosphorpentachlorid in ein schön krystallisierendes Produkt verwandelt, das wir für das Hydrochlorat des β -Chlor- α -aminopropionsäureesters $\text{ClCH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}) \cdot \text{COOCH}_3$ halten.

Man darf erwarten, daß sich mit dieser Verbindung eine Reihe von Verwandlungen ausführen lassen wird, die das Serin einerseits mit der Diaminopropionsäure und dem Cystin, andererseits mit dem Alanin und vielleicht auch den höheren Aminosäuren verknüpft. Wir beabsichtigen ferner die viel versprechende Wirkung des Phosphorpentachlorids auf die Ester anderer Oxyaminosäuren anzuwenden.

Benzoyl-*dl*-Isoserin.

Die Benzoylierung der Aminosäure in alkalischer Lösung bietet keine Schwierigkeiten. Zur Erzielung einer guten Ausbeute ist aber ein erheblicher Überschuß von Benzoylchlorid erforderlich.

70 g *dl*-Isoserin werden in 670 ccm *n*-Natronlauge gelöst, auf 0° abgekühlt und unter kräftigem Schütteln in 10 Portionen 300 g Benzoylchlorid (3.3 Mol.) und 2000 ccm 4-fachnormaler Natronlauge zugegeben. Die Operation nimmt ungefähr 1 Stde. in Anspruch. Man fügt dann soviel konzentrierte Salzsäure hinzu, daß alles Natrium in Chlornatrium verwandelt wird. Dabei fällt ein dicker Brei von Benzoesäure aus. Sie wird nach dem Abkühlen in Eiswasser abgenutscht und die Mutterlauge, deren Menge ungefähr 4 L beträgt, unter stark vermindertem Druck auf etwa 1¼ L eingedampft, wobei schon eine reichliche Krystallisation von Benzoylisoserin und Natriumchlorid erfolgt. Um ersteres wieder zu lösen, erhitzt man auf dem Wasserbade, filtriert vom ungelösten Kochsalz ab und überläßt das Filtrat bei 0° der Krystallisation. Das Benzoylisoserin wird nach einigen Stunden filtriert, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und die Mutterlauge in der gleichen Weise behandelt. Die vereinigten Krystallisationen kocht man zur Entfernung kleiner Mengen Benzoesäure mehrmals mit hochsiedendem Ligroin aus, worin das Benzoylisoserin fast unlöslich ist. Die Ausbeute an diesem Produkt betrug 112 g oder 80% der Theorie. Zur völligen Reinigung genügt einmaliges Umkrystallisieren aus der doppelten Menge heißem Wasser, wobei der Verlust nur 10% beträgt.

¹⁾ E. Fischer und H. Leuchs, diese Berichte 35, 3793 [1902].

Für die Analyse wurde nochmals aus Wasser umgelöst und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1948 g Sbst.: 0.4076 g CO₂, 0.0907 g H₂O. — 0.1988 g Sbst.: 12.2 ccm N (20.5° 749 mm).

C₁₀H₁₁O₄N. Ber. C 57.41, H 5.26, N 6.70.
Gef. » 57.07, » 5.17, » 6.90.

Beim raschen Erhitzen schmilzt die Substanz bei 151° (korr.). Sie krystallisiert aus Wasser meist in zugespitzten Prismen, die öfters büschelförmig vereinigt sind. Aus heißem Alkohol, worin sie ebenfalls recht leicht löslich ist, krystallisiert sie langsam in mikroskopisch kleinen Nadeln. In Äther, Chloroform und Benzol ist sie äußerst schwer löslich.

Das Bariumsalsz krystallisiert aus heißem Wasser, in dem es leicht löslich ist, in kleinen, häufig büschelförmig verwachsenen Prismen. Das Kupfersalz ist in Wasser schwer löslich und krystallisiert daraus in fast farblosen, häufig zu Büscheln vereinigten Blättchen.

Spaltung des Benzoyl-*dl*-Isoserins.

80 g Benzoylverbindung werden mit 151 g käuflichem Brucin in 1600 ccm absolutem Alkohol warm gelöst. Beim Erkalten beginnt bald die Krystallisation des Brucinsalzes vom Benzoyl-*l*-isoserin in farblosen, büschel- oder sternförmig vereinigten Nadeln. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° unter häufigem Umrühren wird die Krystallmasse abgenutscht und mit 200 ccm kaltem Alkohol gewaschen. Die Ausbeute betrug 125 g, während nur 115 g entstehen konnten. Das Salz mußte mithin noch eine Beimengung der isomeren Verbindung enthalten. Um diese zu entfernen, haben wir zuerst aus 1000 ccm und dann nochmals aus 600 ccm heißem Alkohol in derselben Weise umkrystallisiert. Die Ausbeute betrug schließlich 106 g oder 92 % der Theorie.

Benzoyl-*l*-isoserin.

Obige 106 g Brucinsalz werden in 600 ccm Wasser gelöst und die in Eis gekühlte Flüssigkeit mit 178 ccm *n*-Natronlauge versetzt. Das alsbald abgeschiedene Brucin wurde nach einstündigem Stehen bei 0° möglichst scharf abgenutscht, dann nochmals mit etwa 300 ccm eiskaltem Wasser angerührt und wieder abgesaugt. Um aus der Lösung die kleinen Mengen Brucin zu entfernen, haben wir sie zuerst mit Chloroform und dann mit Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Lösung wurde jetzt mit 178 ccm *n*-Salzsäure angesäuert und unter stark vermindertem Druck bis zum Sirup verdampft. Daraus ließ sich das Benzoyl-*l*-isoserin am besten durch Auskochen mit etwa

250 ccm Essigester isolieren. Wird diese Lösung stark eingedampft und abgekühlt, so beginnt die Krystallisation sehr rasch und beim völligen Verdunsten des Essigesters bleibt eine ganz harte Masse zurück, die allerdings etwas Kochsalz enthält. Die Ausbeute betrug etwa 90 % der Theorie. Dies Präparat ist für die Gewinnung der freien Aminosäure rein genug. Für die Analyse und die optischen Bestimmungen wurde es aus der dreifachen Menge heißem trockenem Essigester umkrystallisiert und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1901 g Sbst.: 0.3994 g CO₂, 0.0935 g H₂O. — 0.1774 g Sbst.: 10.7 ccm N (17°, 753 mm).

C₁₀H₁₁O₄N. Ber. C 57.41, H 5.26, N 6.7.

Gef. » 57.30, » 5.46, » 6.93.

Für die optischen Bestimmungen diente eine wäßrige Lösung.

1.4996 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 15.002 g. Spez. Gewicht 1.0272. Drehte bei 20° und Natriumlicht im 2-dm-Rohr 2.16° nach rechts.

Mithin $[\alpha]_D^{20} = + 10.52^\circ (\pm 0.1^\circ)$.

Die Drehung der Lösung blieb nach einem Tag unverändert. Ein anderes Präparat gab folgende Zahlen:

1.4987 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 15.0154 g. Spez. Gewicht 1.0264. Drehte bei 20° und Natriumlicht in 2-dm-Rohr 2.14° nach rechts.

Mithin $[\alpha]_D^{20} = + 10.45^\circ (\pm 0.1^\circ)$.

Die Verbindung schmilzt bei 107—109° (korr.) zu einer farblosen Flüssigkeit, also viel niedriger, als der Racemkörper. Sie ist auch viel löslicher als jener und krystallisiert zum Beispiel aus Wasser nur, wenn die Lösung recht konzentriert ist. Sie bildet dabei hübsche, rechtwinklige Prismen. In der gleichen Form scheidet sie sich aus heißem Essigester ab. In Alkohol ist sie sehr leicht und dann sukzessive schwerer in Aceton, Äther und kaltem Benzol löslich; in Petroläther ist sie so gut wie unlöslich.

Schwerer löslich als die freie Säure sind Kupfer- und Bariumsalz. Das letzte ist besonders geeignet zur Erkennung des Benzoyl-*l*-isoserins und seine optische Untersuchung nach dem Ansäuern mit Salzsäure kann auch zur Prüfung der optischen Reinheit der Säure benutzt werden. Für diesen Zweck führen wir folgenden Versuch mit reinem Benzoylisoserin-Barium an. Er zeigt, daß die Drehung des Benzoylisoserins unter den angewandten Bedingungen etwas größer ist, als in rein wässriger Lösung.

0.5202 g Sbst. in 2 ccm *n*-Salzsäure (2 Mol.) und 1 ccm Wasser Gesamtgewicht 3.9394 g. Spez. Gew. 1.074. Drehte bei 20° und Natriumlicht im 1-dm-Rohr 1.20° nach rechts.

Mithin für Benzoylisoserin $[\alpha]_D^{20} = + 11.2^\circ$.

l-Isoserin.

Zur Hydrolyse der Benzoylverbindung ist Bromwasserstoffsäure zu empfehlen, da sie leichter als Salzsäure von der freien Aminosäure getrennt werden kann. 20 g Benzoyl-*l*-isoserin werden mit 300 ccm 30-prozentiger Bromwasserstoffsäure 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die erkaltete Flüssigkeit wird zur Entfernung der Benzoesäure mehrmals ausgeäthert und unter dem Druck von 10—15 mm zum Sirup eingedampft. Diesen löst man in Alkohol und gibt Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion zu. Das *l*-Isoserin fällt sofort als farbloser Sirup aus, der beim Reiben bald krystallinisch erstarrt. Man läßt einige Stunden bei 0° stehen, filtriert und wäscht mit Alkohol und Äther. Die Ausbeute betrug etwa 90 % der Theorie. Zur völligen Reinigung löst man in Wasser, entfärbt mit Tierkohle und fällt die eingedampfte Flüssigkeit wieder mit Alkohol. Zur Analyse und optischen Bestimmung haben wir die Substanz nochmals aus der doppelten Menge Wasser umkrystallisiert. Sie schied sich daraus beim längeren Stehen im Eisschrank in farblosen, manchmal ziemlich großen Krystallen ab, die vielfach die Form von Wetzsteinen hatten. Ungefähr die Hälfte bleibt dabei allerdings in der Mutterlauge und muß durch Eindampfen oder Fällern mit Alkohol isoliert werden. Die Krystalle wurden abgesaugt, mit eiskaltem Wasser gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1946 g Sbst.: 0.2448 g CO₂, 0.1214 g H₂O. — 0.1796 g Sbst.: 20.8 ccm N (20.5°, 749 mm.)

C₃H₇O₃N. Ber. C 34.28, H 6.73, N 13.33.
Gef. » 34.3, » 6.93, » 13.02.

Für die optische Bestimmung diente eine wäßrige Lösung.

1.6230 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 16.2340 g. Spez. Gewicht 1.0438. Drehte im 2-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 6.80° nach links.

Mithin $[\alpha]_D^{20} = -32.58^\circ (\pm 0.1^\circ)$.

Die Drehung der Lösung war nach 2 Tagen unverändert. Diese Bestimmung wurde mit einer zweiten Probe Substanz, die aus der Mutterlauge durch Fällern mit Alkohol gewonnen war, wiederholt und gab:

0.5214 g Sbst. Gesamtgewicht 5.2192 g. Spez. Gew. 1.044. Drehte bei 20° und Natriumlicht im 1-dm-Rohr 3.35° nach links.

Mithin $[\alpha]_D^{20} = -32.12^\circ (\pm 0.2^\circ)$.

Das *l*-Isoserin schmilzt beim raschen Erhitzen im Capillarrohr gegen 199—201° (korr.) unter Gasentwicklung, also viel niedriger als der Racemkörper. Es ist auch in Wasser viel leichter löslich als jener: denn bei 0° genügen etwa 4—5 Teile, während die Racemverbindung bekanntlich 56 Teile bei 20° verlangt.

Benzoyl-*d*-isoserin.

Es bleibt bei der Spaltung des Racemkörpers in der alkoholischen Mutterlauge. Diese wird verdampft, der Rückstand mit 600 ccm Wasser aufgenommen, durch 205 ccm *n*-Natronlauge das Brucin gefällt und das Benzoyl-*d*-isoserin genau in derselben Weise wie der Antipode isoliert. Die Ausbeute betrug ungefähr 90 % der Theorie. Das Produkt war aber nicht rein, sondern enthielt noch ungefähr 20 % Racemkörper. Es wurde deshalb in das Chininsalz verwandelt und zu dem Zweck 35 g mit 55 g Chinin in 800 ccm kochendem Wasser aufgelöst, wobei kräftiges Schütteln erforderlich ist. Beim Erkalten fällt das Chininsalz zuerst ölig aus, erstarrt aber bei 0° unter häufigem Reiben krystallinisch und bildet schließlich einen Brei von farblosen, langen Nadeln. Nach längerem Stehen bei 0° wird es abgesaugt und zweimal aus je 800 ccm heißem Wasser in derselben Weise unkrystallisiert. Die Ausbeute betrug schließlich 57 g.

Zur Isolierung des Benzoyl-*d*-isoserins werden 50 g des Salzes in 100 ccm Alkohol gelöst, mit 95 ccm *n*-Natronlauge versetzt, der Alkohol unter geringem Druck verdampft und der Rückstand mit 200 ccm Wasser behandelt. Beim längeren Stehen in der Kälte wird das anfangs amorph ausgeschiedene Chinin krystallinisch, während das Benzoyl-*d*-isoserin als Natriumsalz in der wäßrigen Lösung bleibt. Diese wird filtriert, mit Chloroform und Äther geschüttelt, um die letzten Reste Chinin zu entfernen, dann mit 95 ccm *n*-Salzsäure versetzt, unter 12—15 ccm Druck zum Sirup verdampft und aus dem Rückstand das Benzoyl-*d*-isoserin in der zuvor für den Antipoden beschriebenen Weise mit Essigäther isoliert. Ausbeute 18 g aus 50 g Chinin.

0.1783 g Sbst.: 0.3739 g CO₂, 0.0834 g H₂O. — 0.2001 g Sbst.: 11.2 ccm N (18.5°, 768 mm).

C₁₀H₁₁O₄N. Ber. C 57.41, H 5.26, N 6.7.
Gef. » 57.2, » 5.2, » 6.5.

Die Eigenschaften sind dieselben wie beim Antipoden. Nur im Drehungsvermögen fanden wir einen kleinen Unterschied, der darauf hindeutet, daß unser Benzoyl-*d*-isoserin noch nicht ganz frei von Racemkörper war.

1.200 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 12.0014 g. Spez. Gew. 1.0269. Drehte bei 20° und Natriumlicht im 2-dm-Rohr 2.08° nach links.

Mithin $[\alpha]_D^{20} = -10.12^\circ$.

Für die Darstellung der freien Aminosäure ist diese Verunreinigung nicht hinderlich, da die kleine Menge von racemischem Isoserin, die daraus entsteht, durch Krystallisation aus Wasser entfernt wird.

d-Isoserin.

Die Hydrolyse der Benzoylverbindung und die Isolierung der Aminosäure wurde genau so ausgeführt wie beim Antipoden. Um das von der Verunreinigung der Benzoylverbindung herrührende racemische Isoserin zu entfernen, entfärbten wir 5 g der Aminosäure in warmer, wäßriger Lösung mit Tierkohle, dampften die Flüssigkeit unter vermindertem Druck auf 15 ccm ein und ließen bei etwa 10° 12 Stunden stehen. Dabei schieden sich 0.4 g inaktives Isoserin ab. Die Mutterlauge wurde dann auf die Hälfte eingedampft und das aktive Isoserin bei 0° krystallisiert. Dieses Produkt zeigte genau die gleichen Eigenschaften wie der optische Antipode mit Ausnahme der Drehungsrichtung. Zur Analyse wurde im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1806 g Sbst.: 0.2267 g CO₂, 0.1066 g H₂O. — 0.1843 g Sbst.: 21.2 ccm N (17°, 757 mm).

C₃H₇O₃N. Ber. C 34.28, H 6.73, N 13.33.

Gef. » 34.23, » 6.55, » 13.29.

1.5236 g Sbst. gelöst in Wasser. Gesamtgewicht der Lösung 15.2490 g. Spez. Gew. 1.043. Drehung bei 20° und Natriumlicht im 2-dm-Rohr 6.76° nach rechts.

Mithin $[\alpha]_D^{20} = +32.44^\circ$.

d-Isoserin ist ebensowenig süß wie der Antipode. Beide haben vielmehr einen faden, wenig angenehmen Geschmack.

Spaltung der Dibenzoyl-*dl*-diaminopropionsäure.

Sie gelingt mit dem Chinidinsalz. Da dieses aber die Neigung hat, amorph zu bleiben, so ist es ratsam, sich durch einen kleinen Versuch zuerst Krystalle zu verschaffen.

Zu diesem Zweck löst man 1 g der racemischen Dibenzoyldiaminopropionsäure mit 1.04 g käuflichem Chinidin in ungefähr 150 ccm kochendem Wasser und läßt die Lösung in einer Schüttelfläche erkalten. Dabei fällt das Chinidinsalz als zähes Öl aus. Man fügt nun Glasperlen hinzu und schüttelt die Flasche auf der Maschine bei Zimmertemperatur 1—2 Tage. Durch die mechanische Bewegung und die Wirkung der Glasperlen wird die Krystallisation so beschleunigt, daß die Substanz in der Regel nach dieser Zeit völlig erstarrt ist. Diese Masse dient später zum Impfen. Wegen der geringen Löslichkeit des Salzes in Wasser ist es bei Darstellung größerer Mengen vorteilhaft; Alkohol anzuwenden. Dementsprechend werden 80 g Benzoylverbindung und 84 g Chinidin zusammen in 1200 ccm heißem Alkohol gelöst und die Flüssigkeit mit 2800 ccm warmem Wasser vermischt. Sobald die Lösung beim Abkühlen sich trübt, fügt man eine Probe des krystallisierten Salzes hinzu, und läßt dann vollends erkalten. Beim längeren Stehen (am besten bei 0°) scheidet sich eine große Menge des Salzes in farblosen, glänzenden Nadeln ab, welche abgenutscht und mit kaltem Wasser gewaschen

werden. Sie bestehen zum größeren Teil aus dem Salz der Dibenzoyl-diaminopropionsäure, enthalten aber noch beträchtliche Mengen der isomeren Verbindung. Man löst sie deshalb wieder in 1200 ccm heißem Alkohol, versetzt mit 2800 ccm Wasser und wiederholt mit dem jetzt ausgeschiedenen Salz die gleiche Operation nochmals. Das Salz ist dann für die weitere Verarbeitung rein genug. Die Ausbeute betrug zuletzt 55 g. Zur völligen Reinigung wurde es nochmals aus der 100-fachen Menge kochendem Wasser umkrystallisiert, wobei die Ausbeute auf 48 g zurückging.

Dibenzoyl-*d*-diaminopropionsäure.

44 g reines Chinidinsalz wurden in 300 ccm Alkohol gelöst und nach Zusatz von 74 ccm *n*-Natronlauge unter geringem Druck verdampft. Beim Auslaugen des Rückstandes mit 250 ccm Wasser blieb das Chinidin zurück. Aus der Mutterlauge fiel beim Ansäuern mit 78 ccm *n*-Salzsäure die Dibenzoyl-*d*-diaminopropionsäure als klebrige Masse aus, die beim längeren Stehen in der Kälte krystallisierte. Die Ausbeute, auf das Chinidinsalz bezogen, war fast quantitativ. Zur völligen Reinigung wurden 20 g des Produktes in 100 ccm heißem Alkohol gelöst und mit 400 ccm heißem Wasser versetzt. Die getrübbte Lösung schied beim Erkalten die Dibenzoyl-*d*-diaminopropionsäure teils ölig, teils fest ab, und nach 24 Stunden war die Masse krystallinisch. Sie besteht in der Regel aus feinen Blättchen, die zu Büscheln vereinigt sind. Für die Analyse wurde im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1651 g Sbst.: 0.3948 g CO₂, 0.0768 g H₂O. — 0.1872 g Sbst.: 14.2 ccm N (16°, 753 mm).

C₁₇H₁₆O₄N₂. Ber. C 65.37, H 5.12, N 8.97.

Gef. » 65.22, » 5.17, » 8.76.

Für die optische Bestimmung diente eine wäßrig-alkalische Lösung.

1.5009 g Sbst. in 5.05 ccm *n*-NaOH (1 Mol.) und Wasser. Gesamtgewicht 15.0264 g. Spez. Gew. 1.0356. Drehte bei 20° und Natriumlicht im 2-dm-Rohr 7.40° nach links.

Mithin in alkalischer Lösung

$$[\alpha]_D^{20} = -35.76^\circ.$$

Die Verbindung schmilzt bei 171—172° (corr.), mithin erheblich niedriger, als der Racemkörper, dessen Schmelzpunkt wir etwas höher als Klebs, d. h. bei 205—207° (korr.), fanden. In Alkohol, Aceton und Eisessig ist sie leicht löslich, dagegen schwer in Äther, Benzol und kaltem Wasser.

Aus heißem Wasser krystallisiert sie beim Abkühlen in hübschen, rhombenähnlichen Blättchen. Aus heißem Essigäther kommt sie beim Abkühlen langsam in mikroskopisch kleinen, Prismen ähnlichen Formen heraus, die vielfach sternförmig verwachsen sind.

d-Diaminopropionsäure.

Kocht man 14 g feingepulverte Dibenzoylverbindung mit 210 cem 17-prozentiger Salzsäure am Rückflußkühler, so findet nach 1¼ Stunden völlige Lösung statt, und nach 4 Stunden ist die Hydrolyse beendet. Zur Entfernung der Benzoesäure wird die abgekühlte Flüssigkeit mehrmals ausgeäthert und dann bei 12—15 mm Druck zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in warmem Wasser gelöst, mit Alkohol und Äther gefällt und filtriert. Die Ausbeute betrug etwa 90 % der Theorie. Das Produkt ist das Hydrochlorat der *d*-Diaminopropionsäure, enthält auch etwas Racemkörper, der sich aber durch Umkrystallisieren aus Wasser entfernen läßt. Man löst daher das rohe Salz in der 5-fachen Menge heißem Wasser und läßt die abgekühlte Flüssigkeit mehrere Stunden bei 0° stehen. Dann scheidet sich das Hydrochlorat der *d*-Diaminopropionsäure in farblosen, dicken Krystallen ab. Um optische Reinheit zu erzielen, ist noch eine zweite Krystallisation aus heißem Wasser nötig. Zur Analyse wurde im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1754 g Sbst.: 0.1637 g CO₂, 0.1030 g H₂O. — 0.2188 g Sbst.: 36.4 cem N (16°, 772 mm).

C₃H₉O₂N₂Cl. Ber. C 25.62, H 6.40, N 19.93.

Gef. » 25.45, » 6.52, » 19.72.

Für die optische Bestimmung diente eine salzsaure Lösung.

0.7215 g Sbst. in 6 cem *n*-Salzsäure gelöst. Gesamtgewicht 7.3135 g. Spez. Gew. 1.0586. Drehte bei 20° und Natriumlicht im 2-dm-Rohr 5.24° nach rechts.

Mithin $[\alpha]_D^{20} = + 25.09^\circ (\pm 0.1^\circ)$.

Eine zweite Bestimmung mit anderem Präparat gab + 25.29°.

Im Capillarrohr rasch erhitzt, bräunt sich der Körper gegen 230° und schmilzt gegen 245° (korr.) unter Zersetzung. Das Salz ist in Wasser etwas schwerer löslich, als der Racemkörper. Nach einem Versuch, bei welchem die feingepulverte Substanz mit einer ungenügenden Menge Wasser 12 Stunden im Thermostaten bei 26° geschüttelt wurde, löst sich bei dieser Temperatur 1 Teil Salz in 17.8 Teilen Wasser, während Klebs¹⁾ für das inaktive Salz 11.57 Teile bei 20° gefunden hat. In verdünnter Salzsäure und Alkalien ist das Salz leichter löslich. Aus warmem Wasser scheidet es sich beim Abkühlen langsam in ziemlich langen Krystallen von wenig charakteristischer Form ab, die vielfach stern- oder büschelförmig verwachsen sind.

Dibenzoyl-*l*-diaminopropionsäure.

Sie befindet sich in der wäßrig-alkoholischen Mutterlauge vom Chinidinsalz ihres Antipoden. Die Lösung wurde zunächst unter ver-

¹⁾ Ztschr. für physiol. Chem. **19**, 316.

mindertem Druck zur Trockne verdampft, der Rückstand in 400 ccm Alkohol gelöst, mit 180 ccm *n*-Natronlauge versetzt, wieder unter geringem Druck verdampft, der Rückstand mit Wasser ausgelaugt und die filtrierte Flüssigkeit mit 190 ccm *n*-Salzsäure gefällt. Der Benzoylkörper ist zunächst amorph und klebrig, wird aber bei längerem Stehen bei niedriger Temperatur fest. Das Produkt, dessen Menge 49 g war, enthält zunächst noch ziemlich viel Racemkörper. Für die völlige Reinigung der *l*-Verbindung ist das Chininsalz geeignet.

Leider krystallisiert es recht schwer, wenn man nicht schon Krystalle zum Impfen vorrätig hat. Diese bereitet man sich vorher zweckmäßig in kleinem Maßstabe, indem man 1 g inaktive Dibenzoyldiaminopropionsäure mit 1.04 g Chinin in 150 ccm kochendem Wasser löst. Beim Erkalten fällt das Salz als zähes Öl aus, welches beim mehrwöchentlichen Stehen unter der Mutterlauge anfängt zu krystallisieren. Werden die Krystalle dann sorgfältig mit der übrigen Masse verrieben, so erstarrt bald das ganze krystallinisch. Dies Präparat kann direkt zum Impfen benutzt werden.

48 g der oben erwähnten unreinen Dibenzoyl-*l*-diaminopropionsäure wurden mit 50 g Chinin in 600 ccm warmem Alkohol gelöst und 1400 ccm warmes Wasser zugegeben. Aus der klaren Flüssigkeit fiel das Salz beim längeren Stehen in der Kälte als zähes Öl aus, das mit den obenerwähnten Krystallen geimpft wurde. Beim längeren Stehen und fleißigen Umrühren wurde die ganze Masse krystallinisch, und aus der Flüssigkeit schieden sich noch lange, weiße Nadeln aus. Zur Vervollständigung der Krystallisation blieb die Flüssigkeit 24 Stunden bei 0°. Zur Reinigung wurde das filtrierte Salz zweimal in je 1200 ccm warmem Alkohol gelöst und durch 2800 ccm Wasser in obiger Weise wieder abgeschieden. Auch hier war es nötig, zu impfen. Die Ausbeute an reinem Salz betrug 55 g. Die Zerlegung geschah in derselben Weise, wie beim Chinidinsalz, und für die Abscheidung und Reinigung der Dibenzoyl-*l*-diaminopropionsäure gilt dasselbe, was für den Antipoden gesagt ist. Auch in den Eigenschaften fanden wir völlige Übereinstimmung, ausgenommen die Richtung der optischen Drehung.

0.1845 g Sbst.: 0.4391 g CO₂, 0.0882 g H₂O. — 0.1858 g Sbst.: 14.2 ccm N (17°, 753 mm).

C₁₇H₁₆O₄N₂. Ber. C 65.37, H 5.12, N 8.97.

Gef. » 64.91, » 5.31, » 8.78.

1.5011 g Sbst. in 5.05 ccm *n*-Natronlauge (1 Mol.) und Wasser gelöst. Gesamtgewicht der Lösung 15.0168 g. Spez. Gew. 1.0375. Drehung bei 20° und Natriumlicht im 2-dm-Rohr 7.44° nach rechts.

Mithin $[\alpha]_D^{20} = + 35.89^\circ (\pm 0.1^\circ)$.

l-Diamino-propionsäure.

Da die Verhältnisse genau so liegen, wie beim Antipoden, so begnügen wir uns, die zahlenmäßigen Belege anzuführen.

0.1997 g Sbst.: 0.1892 g CO₂, 0.1103 g H₂O. — 0.1204 g Sbst.: 20.7 ccm N (18°, 767 mm).

C₃H₉O₂N₂Cl. Ber. C 25.62, H 6.40, N 19.93.
 * Gef. » 25.84, » 6.14, » 20.04.

1.3047 g Sbst. in *n*-Salzsäure gelöst. Gesamtgewicht der Lösung 13.0512 g. Spez. Gew. 1.0591. Drehung bei 20° und Natriumlicht im 2-dm-Rohr 5.29° nach links.

Mithin $[\alpha]_D^{20} = -24.98^\circ (\pm 0.1^\circ)$.

Die freien aktiven Diaminopropionsäuren haben wir nicht isoliert, da ihre völlige Reinigung nach den Erfahrungen von Klebs bei dem Racemkörper schwierig sein dürfte. Um aber ein ungefähres Urteil über ihr Drehungsvermögen zu erhalten, haben wir das reine Hydrochlorat der *l*-Diaminopropionsäure 1. in der für 1 Mol. Alkali berechneten Menge und 2. in der für 2 Mol. Alkali berechneten Menge *n*-Natronlauge gelöst und diese Lösungen optisch geprüft.

1. 0.4007 g Sbst. in 2.85 ccm *n*-Natronlauge gelöst. Gesamtgewicht 3.3932 g. Drehung bei 17° und Natriumlicht im 1/2-dm-Rohr 0.11° nach links. Ohne Berücksichtigung des spez. Gewichts ergibt sich $[\alpha] = -1.8^\circ$.

2. 0.3841 g Sbst. in 5.70 ccm *n*-Natronlauge. Gesamtgewicht 6.2522 g. Drehung bei 17° und Natriumlicht im 1/2-dm-Rohr 0.25° nach links. Also ohne Berücksichtigung der Dichte annähernd $[\alpha] = -8.1^\circ$.

Aus diesen Versuchen ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit, daß das Drehungsvermögen der freien Diaminopropionsäuren qualitativ dasselbe ist wie dasjenige der Hydrochlorate.

Dieser Schluß steht allerdings in Widerspruch mit der Angabe von Neuberg und Ascher, daß das Drehungsvermögen der freien Diaminosäuren und ihrer salzsauren Salze verschieden sei¹⁾. Wir vermuten aber, daß sie keine reine Diaminopropionsäure, sondern ein vielleicht durch Kohlensäure verunreinigtes Präparat untersuchten, denn wir haben beobachtet, daß Kohlensäure die Drehung stark einflußt. Als die obige Lösung 2 mit Kohlensäure gesättigt wurde, ging die schwache Linksdrehung in starke Rechtsdrehung über, und zwar +1.2° im 1/2-dm-Rohr.

Verwandlung des *d*-Serins in *l*-Glycerinsäure.

In eine durch Eis gekühlte Lösung von 3 g *d*-Serin im 450 ccm Wasser wurde unter Umrühren ein langsamer Strom von salpetriger Säure (aus Arsentrioxyd und Salpetersäure) etwa 1/2 Stunde eingeleitet.

¹⁾ Biochemische Zeitschrift 1, 381.

Sehr bald begann eine ziemlich lebhaft entwickelte Entwicklung von Stickstoff, die gegen Ende der Operation nachließ. Die Lösung, welche einen Überschuß von salpetriger Säure enthielt, blieb bei Zimmertemperatur 12 Stunden stehen, wurde dann bei 12—15 mm Druck verdampft, der zurückbleibende Sirup von neuem in Wasser gelöst und wieder in gleicher Weise verdampft, damit die Salpetersäure möglichst vollständig entfernt wurde. Behufs Isolierung der Glycerinsäure wurde der fast farblose Sirup in 30 ccm Wasser gelöst und mit überschüssigem Calciumcarbonat 5 Minuten gekocht, dann die filtrierte Lösung auf dem Wasserbade zum dicken Sirup eingedampft und dieser der Krystallisation bei niedriger Temperatur überlassen. Nach 12 Stunden wurde das auskrystallisierte Calciumsalz zur Entfernung der dicken Mutterlauge auf porösen Ton gestrichen. Die Ausbeute an lufttrocknem Salz betrug 2.3 g oder 56 % der Theorie. Es wurde zunächst aus 4 ccm warmem Wasser umkrystallisiert, dann nochmals in warmem Wasser gelöst und in der Wärme Alkohol bis zur Trübung zugesetzt. Beim Erkalten schied sich das Salz in zugespitzten Prismen ab, die filtrierte, mit Alkohol und Äther gewaschen und 1 Stunde im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet wurden. Das Salz zeigte die Zusammensetzung des aktiven glycerinsauren Calciums, $\text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_4)_2 + 2\text{H}_2\text{O}$.

0.1976 g Sbst. (bei 130° bis zum konstanten Gewicht erhitzt) verloren 0.0248 g.

Ber. H_2O 12.58. Gef. H_2O 12.55.

0.2104 g getrockneter Sbst. gaben 0.0472 g CaO .

$\text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_4)_2$. Ber. Ca 16.00. Gef. Ca 16.02.

Für die optische Bestimmung diente die wäßrige Lösung des nur im Vakuumexsiccator getrockneten Salzes.

0.3905 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 4.0977 g. Spez. Gewicht 1.046 g. Drehung bei 20° und Natriumlicht im 1-dm-Rohr 1.29° nach rechts.

Mithin $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.94^\circ$.

Der Wert ist etwas größer als der von Frankland und Appleyard¹⁾ für den optischen Antipoden gefundene -11.66° . Aber dafür war auch die Temperatur bei uns 3° höher. Das Salz war also unzweifelhaft das Derivat der *l*-Glycerinsäure.

Wir haben versucht, in gleicher Weise das aktive Isoserin in Glycerinsäure überzuführen; die Reaktion verläuft aber weniger glatt. In der β -Stellung ist die Aminosäure widerstandsfähiger gegen salpetrige Säure, so daß bei 0° die Einwirkung sehr langsam erfolgt. Viel rascher geht sie zwischen 40° und 50°, und wir haben so aus dem inaktiven Isoserin Glycerinsäure in ziemlich reichlicher Menge

¹⁾ Journ. Chem. Soc. **63**, 296.

erhalten können, denn die Ausbeute an inaktivem glycerinsaurem Calcium betrug etwa 30 % der Theorie. Da das aktive glycerinsaure Calcium leichter löslich ist, so läßt es sich von den übrigen Produkten der Reaktion schwerer trennen. Es ist uns trotzdem gelungen, aus *l*-Isoserin ein krystallisiertes Calciumsalz zu gewinnen, das nicht allein die äußeren Formen, sondern auch das Drehungsvermögen des *d*-glycerinsauren Calciums zeigte.

0.1085 g Salz (im Exsiccator getrocknet), gelöst in Wasser. Gesamtgewicht 2.5219 g. Spez. Gew. 1.022 g. Drehung bei 20° und Natriumlicht im 1/2-dm-Rohr 0.32° nach links.

$$\text{Mithin } [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.6^{\circ} (\pm 0.4^{\circ}).$$

Zum Vergleich wurde bei der gleichen Konzentration der Lösung ein Präparat aus *d*-Serin geprüft.

0.1202 g Stbst. Gesamtgewicht 2.5828 g. Spez. Gewicht 1.023 g. Drehung bei 20° im 1-dm-Rohr 0.69° nach rechts.

$$\text{Mithin } [\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.5^{\circ} (\pm 0.2^{\circ}).$$

Das Salz aus *l*-Isoserin war also sehr wahrscheinlich *d*-glycerinsaures Calcium. Aber bei der geringen Ausbeute möchten wir dem Versuch noch keine entscheidende Bedeutung beimessen.

151. Paul Alexander: Die Nitrosite des Kautschuks und deren Verwendung für die Analyse von Rohkautschuken und Kautschukprodukten. II.

(Eingegangen am 19. Februar 1907.)

Vor ca. 2 Jahren habe ich über Versuche zur Darstellung des Weberschen Dinitrokautschuks berichtet¹⁾ und habe gezeigt, daß bei Einwirkung der gasförmigen Dissoziationsprodukte des Bleinitrats auf Kautschuk keine Derivate von der Formel $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ entstehen. Die bei den Elementaranalysen ermittelten Werte waren bei keiner der untersuchten Kautschuksorten mit der Formel eines Dinitrokautschuks in Einklang zu bringen. Sie näherten sich den Werten, welche das Harriessche Nitrosit »c« erfordert. Aber es war im Durchschnitt mehr Kohlenstoff und weniger Stickstoff gefunden worden, als der Formel $(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_3)_2$ entspricht. Aus diesem Grunde nahm ich damals an, daß die nach den Angaben Webers erhaltenen Produkte hauptsächlich Harriessches Nitrosit »c« seien, verunreinigt durch wechselnde Mengen von Oxydationsprodukten, deren Bildung sehr

¹⁾ Diese Berichte **38**, 181 [1905].