

158. Emil Fischer und Helmuth Scheibler: Zur Kenntnis der Waldenschen Umkehrung. II.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingeg. am 11. März 1908; vorgetragen in der Sitzung von Hrn. E. Fischer.)

In der ersten Mitteilung¹⁾ ist gezeigt worden, daß bei der Verwandlung von aktiven Aminosäuren in die entsprechenden aktiven Bromfettsäuren durch die Wirkung von Nitrosylbromid höchstwahrscheinlich eine Umkehrung der Konfiguration stattfindet, daß diese aber ausbleibt, wenn an Stelle der Aminosäure ihr Ester verwendet wird. Die Beobachtungen erstreckten sich auf *D*-Alanin, *L*-Leucin, *L*-Phenylalanin und *L*-Asparaginsäure. Man hätte danach erwarten sollen, daß die Reaktion im gleichen Sinne bei allen gewöhnlichen α -Aminosäuren sich abspielen werde. Wie wenig man aber auf diesem Gebiete voraussagen kann, zeigt das Verhalten des aktiven Valins (α -Amino-isovaleriansäure). Zwar geht hier die Umwandlung der aktiven Aminosäure in aktive Bromvaleriansäure recht gut von statten, aber diese Bromverbindung liefert bei der Behandlung mit Ammoniak nicht den optischen Antipoden, sondern das gleiche Valin, welches als Ausgangsmaterial gedient hat. Will man nicht die ziemlich unwahrscheinliche Annahme machen, daß hier zweimal eine Waldensche Umkehrung stattfindet, so muß man schließen, daß die Bildung der Bromisovaleriansäure aus dem Valin ohne Änderung der Konfiguration verläuft. Diese überraschende Ausnahmestellung des Valins scheint durch die Wirkung der Isopropylgruppe bedingt zu sein. Vergleicht man nämlich die Strukturformel von Valin $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ und Leucin $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$, so sieht man, daß bei dem Valin die das asymmetrische Kohlenstoffatom enthaltende Gruppe $\text{CH} \cdot \text{NH}_2$ unmittelbar mit dem Isopropyl verbunden ist, während bei dem Leucin noch eine Methylengruppe dazwischen steht.

Diese Beobachtung erinnert an andere Wirkungen der Isopropylgruppe, die vielleicht in das Kapitel der sog. sterischen Hinderungen einzureihen sind. Hierhin gehört die Erfahrung von E. Fischer und A. Dilthey²⁾, daß sich in den Malonester unter den üblichen Bedingungen nur eine Isopropylgruppe einführen läßt. Ferner findet nach unseren Versuchen die Einwirkung des wäßrigen Ammoniaks auf α -Bromisovaleriansäure bei 25–37° viel langsamer statt, als bei der α -Bromisocaprinsäure, und das Gleiche gilt für α -Bromisovaleryl-

¹⁾ E. Fischer, diese Berichte **40**, 489 [1907].

²⁾ Ann. d. Chem. **335**, 337 [1904].

glycin¹⁾. Wir machen endlich aufmerksam auf folgende Erfahrungen anderer Forscher. Franchimont und Friedmann²⁾ erwähnen bei Beschreibung ihrer erfolglosen Bemühungen, den Harnstoff des Tetramethylpiperidins zu gewinnen, daß nach älteren Versuchen von van der Zande beim Diisopropylamin die gleiche Schwierigkeit sich gezeigt habe, und sie glauben, daß es sich hier um sterische Verhältnisse handeln könne. Dann haben F. Sachs und W. Weigert³⁾ gefunden, daß bei der Darstellung des Diisopropyl-dimethylaminophenylmethans die Ausbeute erheblich kleiner ist als bei den Homologen. Möglicherweise stehen auch manche anormalen Erscheinungen bei den Terpenen in Zusammenhang mit der Anwesenheit der Isopropylgruppe, deren spezifischem Einfluß man unseres Erachtens größere Aufmerksamkeit schenken sollte.

Eine zweite Art von Waldenscher Umkehrung ist bekannt für die Verwandlung der Halogensäuren in Oxysäuren durch Silberoxyd, während bei Anwendung von Alkalien der Vorgang optisch normal ist.

Nach einem vorläufigen Versuch scheint die aktive Bromisovaleriansäure sich hier den übrigen Bromfettsäuren gleich zu verhalten, denn die Calciumsalze der beiden Oxysäuren, die einerseits durch Silberoxyd und andererseits durch Kalilauge bereitet waren, drehen verschieden. Wir wollen aber diesem Resultat noch keine entscheidende Bedeutung beimessen, weil die Calciumsalze nicht die Garantie der Reinheit bieten und wir für die Untersuchung der besser kristallisierenden Zinksalze noch kein genügendes Material hatten.

Verwandlung des *l*-Valins in aktive α -Brom-isovaleriansäure.

Entsprechend der Vorschrift für die Darstellung der aktiven α -Bromisocaproonsäure aus Leucin⁴⁾ kann man für den Versuch an Stelle des freien Valins seine Formylverbindung anwenden.

20 g Formyl-*l*-valin⁵⁾ werden mit 200 ccm wäßriger Bromwasserstoffsäure von 10% am Rückflußkühler 1 Stunde gekocht, dann die Lösung unter stark vermindertem Druck fast zur Trockne verdampft und das zurückbleibende bromwasserstoffsäure Valin in 60 ccm warmem Wasser gelöst. Nach dem Erkalten fügt man 30 ccm 49-prozentige Bromwasserstoffsäure zu, kühlt im Gemisch von Salz und Eis und läßt unter starkem Turbinieren allmählich 6.5 ccm Brom zutropfen,

¹⁾ Ann. d. Chem. **354**, 14.

²⁾ Rec. trav. chim. Pays-Bas **24**, 410 [1905].

³⁾ Diese Berichte **40**, 4362 [1907].

⁴⁾ E. Fischer, diese Berichte **39**, 2929 [1906].

⁵⁾ Diese Berichte **39**, 2323 [1906].

während gleichzeitig ein ziemlich kräftiger Strom von Stickoxyd in die Flüssigkeit eingeleitet wird. Nach 2 Stunden fügt man abermals 2.5 ccm Brom langsam zu und setzt das Einleiten des Stickoxyds noch 1 Stunde fort. Bei gut geleiteter Operation muß die Stickstoffentwicklung jetzt beendet sein. Um den größten Teil des überschüssigen Broms zu entfernen, saugt man nun einen kräftigen Luftstrom durch die Flüssigkeit und reduziert schließlich den Rest des Broms durch wäßrige, schweflige Säure, wobei die ölig abgeschiedene Bromisovaleriansäure, falls die Temperatur der Flüssigkeit niedrig ist, erstarrt. Sie wird ausgeäthert, die ätherische Lösung mit wenig Wasser gewaschen, dann mit Chlorcalcium am besten unter Schütteln getrocknet, der Äther verdunstet und die Bromsäure unter einem Druck von ungefähr 0.5 mm destilliert. Hierbei ist es nötig, das Erstarren der Säure im Abzugsrohr des Destillationskolbens durch mäßiges Erwärmen zu verhindern. Nach einem geringen Vorlauf, der zu entfernen ist, siedet die Säure unter 0.5 mm Druck zwischen 85° und 90°, bei 2 mm wurde der Siedepunkt zwischen 95° und 100° beobachtet. Die Ausbeute an fraktionierter Säure beträgt nahezu ebenso viel wie das angewandte Formylvalin, das entspricht etwa 80% der Theorie.

Zur völligen Reinigung ist gerade so wie beim Racemkörper Krystallisation aus Petroläther nötig. Man löst zu dem Zweck 10 g der Säure in 5 ccm Petroläther unter gelindem Erwärmen, kühlt in der Kältemischung, wobei sofort Krystallisation eintritt, saugt rasch auf einem abgekühlten Filter ab und wäscht mit etwa 2 ccm sehr kaltem Petroläther nach. Dabei verliert man ungefähr 35% der Rohsäure, die aber aus den Mutterlaugen leicht zurückzugewinnen ist.

Die zweimal in dieser Weise umkrystallisierte Säure wird nach 12-stündigem Aufbewahren über Phosphorpentoxyd im Vakuum-exsiccator bei 42° weich und schmilzt vollständig bei 43.5° (korr.).

Die Brombestimmungen, die nach Carius ausgeführt wurden, fielen etwas zu niedrig aus.

0.1000 g Sbst.: 0.1022 g AgBr. — 0.1370 g Sbst.: 0.1407 g AgBr.

$C_5H_9O_2Br$ (181.03). Ber. Br 44.17. Gef. Br 43.49, 43.71.

Für die optische Bestimmung wurde die Säure in thiophenfreiem Benzol gelöst.

0.3015 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 3.0044 g. $d^{20} = 0.9187$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 2.08° nach rechts. Mithin: $[\alpha]_D^{20} = +22.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$.

Nach nochmaligem Umkrystallisieren war die Drehung kaum verändert.

0.1507 g Substanz. Gesamtgewicht der Lösung 1.4996. $d^{20} = 0.9187$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 2.10° nach rechts. Mithin $[\alpha]_D^{20} = +22.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$.

Dagegen zeigte das Rohprodukt vor dem Umkrystallisieren aus Petroläther eine erheblich geringere Drehung und zwar $[\alpha]_D^{20} = +19.5^\circ$. Dementsprechend ist es auch bei gewöhnlicher Temperatur nicht vollständig fest.

In Wasser ist die Säure bei gewöhnlicher Temperatur schwer löslich, denn sie verlangt davon ungefähr 70—80 Teile. Sie dreht auch in dieser Lösung nach rechts.

0.0926 g Substanz. Gesamtgewicht der Lösung 9.2791. $d^{20} = 1.0024$. Drehung im 2-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 0.18° nach rechts. Mithin $[\alpha]_D^{20} = +9.0^\circ (\pm 1^\circ)$.

Rückverwandlung

der rechtsdrehenden α -Brom-isovaleriansäure in *l*-Valin.

Die Bromfettsäure wurde in der 5-fachen Menge wäßrigem Ammoniak von 25% gelöst und diese Lösung im verschlossenen Rohr $1\frac{1}{2}$ Stunden auf 100° erhitzt. Die Abspaltung des Broms war dann vollständig. Nachdem die wäßrige Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft war, wurde das Bromammonium durch Auskochen mit Alkohol entfernt. Die Ausbente betrug 65—70% der Theorie. Die rohe Aminosäure diente direkt für die optische Bestimmung.

0.2126 g Substanz, gelöst in 20-prozentiger Salzsäure Gesamtgewicht der Lösung 8.4450 g. $d^{20} = 1.0991$. Drehung im 2-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 1.33° nach links. Mithin $[\alpha]_D^{20} = -24.0^\circ (\pm 0.4^\circ)$.

Nachdem das Präparat durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser gereinigt war, betrug die spezifische Drehung unter denselben Verhältnissen -27.0° .

Dasselbe Präparat diente für die Analyse.

0.1625 g Sbst.: 0.3045 g CO_2 , 0.1427 g H_2O .

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (117.09). Ber. C 51.24, H 9.47.

Gef. » 51.11, » 9.82.

Das gleiche Resultat wurde bei mehrmaliger Wiederholung des Versuches erhalten.

Schließlich haben wir die Umwandlung in die Aminosäure auch noch mit flüssigem Ammoniak bei gewöhnlicher Temperatur ausgeführt. Zu dem Zweck wurden 1.5 g der aktiven α -Bromisovaleriansäure mit ungefähr 7 ccm flüssigem Ammoniak im geschlossenen Rohr gelöst und 5 Tage bei 25° aufbewahrt. Nach dem Verdunsten des Ammoniaks wurde die Aminosäure ebenfalls vom Bromammonium durch heißen Alkohol befreit und direkt für die optische Bestimmung benutzt.

0.2056 g Substanz, gelöst in 20-prozentiger Salzsäure. Gesamtgewicht der Lösung 8.4682 g. $d^{20} = 1.0991$. Drehung im 2-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 1.31° nach links. Mithin $[\alpha]_D^{20} = -24.6^\circ (\pm 0.4^\circ)$.

Wir beabsichtigen, diese Versuche auch auf die Ester des Valins, ferner auf das ähnlich konstituierte Isoleucin auszudehnen, und werden im Zusammenhange damit die aktiven α -Oxyisovaleriansäuren, die aus der Bromverbindung durch Silberoxyd bezw. Kalilauge entstehen, genau studieren.

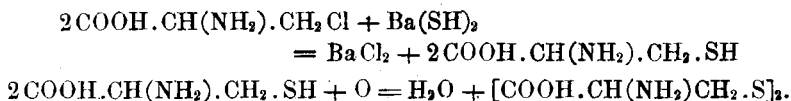
159. Emil Fischer und Karl Raske: Verwandlung des *l*-Serins in aktives natürliches Cystin.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin].

(Eingegangen am 11. März 1908).

Die beiden optisch-aktiven Serine und die daraus entstehenden aktiven α -Amino- β -chlor-propionsäuren bieten ein treffliches Mittel, die Amino-derivate der Propionsäure untereinander nach sterischen Gesichtspunkten zu verknüpfen. So sind bereits die Beziehungen zwischen Serin und Alanin festgestellt. In der letzten Mitteilung wurde auch schon die Möglichkeit angedeutet, die gleiche Methode auf das Cystin auszudehnen¹⁾.

Wir haben diesen Versuch mit dem erwarteten Erfolge durchgeführt. Wird die α -Amino- β -chlor-propionsäure, die aus dem Serinester durch Phosphorpentachlorid entsteht, mit Bariumhydro-sulfid in wäßriger Lösung 1½ Stunden auf 100° erwärmt, so findet eine vollständige Ablösung des Halogens statt, und aus der Flüssigkeit läßt sich nach Entfernung des überschüssigen Bariumhydro-sulfids und Zusatz von Ammoniak durch Oxydation mit Luft Cystin isolieren. Der Vorgang entspricht wahrscheinlich den beiden Gleichungen:



Er erinnert an die erste von E. Erlenmeyer jun. ausgeführte Synthese²⁾ des inaktiven Cystins, die auf der Umwandlung von Benzoylserin in Benzoylcystein durch Schmelzen mit Phosphorpentasulfid und nachträgliche Umwandlung der Benzoylverbindung in Cystin beruht.

Aber das neue Verfahren hat den Vorzug, daß alle Verwandlungen bei verhältnismäßig niederer Temperatur rasch verlaufen und deshalb auch mit den aktiven Substanzen ohne wesentliche Racemisierung durchgeführt werden können.

¹⁾ Diese Berichte **40**, 3717 [1907].

²⁾ Diese Berichte **36**, 2720 [1903] u. Ann. d. Chem. **337**, 241 [1904].