

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.

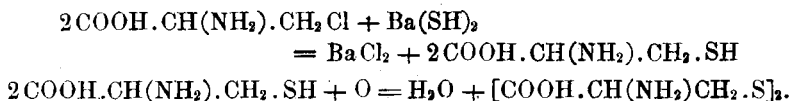
159. Emil Fischer und Karl Raske: Verwandlung des *l*-Serins in aktives natürliches Cystin.

[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 niedriger 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].

Bei Anwendung von optisch-aktivem, natürlichem Serin erhielten wir auf diesem Wege das aktive natürliche Cystin. Dieses Resultat führt zum Schluß, daß natürliches Cystin in sterischer Beziehung dem natürlichen Serin und Alanin entspricht.

Für die beiden letzten Aminosäuren sind früher auf Grund ihrer Beziehungen zur aktiven Glycerinsäure von uns Konfigurationsformeln¹⁾ entwickelt worden, aber es wurde damals schon betont, daß Voraussetzung für diese Betrachtungen die Richtigkeit der Formeln sei, welche C. Neuberg und M. Silbermann für die aktiven Glycerinsäuren abgeleitet haben.

Inzwischen hat Hr. Neuberg²⁾ selbst die Gültigkeit der letzteren in Zweifel gestellt. Damit fallen auch die von uns abgeleiteten sterischen Formeln des *l*-Serins und *d*-Alanins, und es muß eine neue Grundlage für die Ermittlung ihrer Konfiguration gesucht werden, die wir durch die Umwandlung der α -Amino- β -chlorpropionsäure in Asparaginsäure zu finden hoffen. Es ist deshalb ohne Belang, daß uns bei dem Gebrauch der Formeln für die Glycerinsäure eine Verwechslung von *d*- und *l*-Verbindung passierte.

Für die folgenden Versuche war eine größere Menge von racemischem Serin notwendig. Wir haben es nach dem Verfahren von H. Leuchs und Geiger³⁾ aus Chloracetal beziehungsweise Dichloräther dargestellt und entsprechend ihrer Angabe aus 5 Kilo Dichloräther 340 g reines Serin erhalten.

Für die Spaltung des Racemkörpers in die optischen Komponenten diente das Verfahren von E. Fischer und Jacobs⁴⁾.

dl-Cystin aus *dl*- α -Amino- β -chlor-propionsäure.

Wir haben den Versuch sowohl mit krystallisiertem Baryumhydrosulfid wie auch direkt mit der Lösung, die man durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in Barytwasser erhält, ausgeführt und im ersten Falle bessere Resultate erhalten. Zur Bereitung des festen Bariumhydrosulfids wurde in eine heiße, klare Lösung von krystallisiertem Bariumhydroxyd in der gleichen Menge Wasser unter Erwärmen auf dem Wasserbade ein kräftiger Strom von Schwefelwasserstoff drei Stunden lang eingeleitet; dann ließen wir die Lösung unter weiterem Einleiten des Gases erkalten und verdampften die wieder filtrierte Flüssigkeit bei etwa 15 mm Druck auf ungefähr ein Drittel ihres Volumens. Hierbei schied sich eine reichliche Menge von Bariumhydro-

¹⁾ Diese Berichte 40, 1057, 3717 [1907].

²⁾ Biochem. Ztschr. 5, 451.

³⁾ Diese Berichte 39, 2644 [1906]. ⁴⁾ Diese Berichte 39, 2942 [1906].

sulfid in farblosen Krystallen ab. Sie wurden nach dem Abkühlen in Eiswasser scharf abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und zwischen Fließpapier stark gepreßt. Das anfangs ganz farblose Präparat färbt sich an der Luft ziemlich rasch gelb. Es wird deshalb am besten in frisch bereitetem Zustand verwendet.

An Stelle der freien Aminochlorpropionsäure haben wir aus Gründen der Bequemlichkeit das Hydrochlorid benutzt. 2 g des Salzes wurden mit 10 g frischem Bariumhydrosulfid in ein Einschmelzrohr gebracht, dieses ausgezogen und in einer Kältemischung gekühlt, dann 20 ccm kaltes Wasser eingefüllt und nun das Rohr an der verengten Stelle abgeschmolzen. Man vermeidet so die frühzeitige Entwicklung von Schwefelwasserstoff, der sich beim Abschmelzen des Rohres teilweise zersetzen würde. Nachdem die Salze durch Umschütteln in Lösung gebracht waren, wurde das Rohr 1½ Stunden auf 100° erhitzt, dann die schwach getrübe und sehr wenig gefärbte Lösung aus dem Rohr herausgespült, der Baryt mit einem mäßigen Überschuß von verdünnter Schwefelsäure gefällt (ca. 20 ccm) und der Schwefelwasserstoff durch Kochen unter stark vermindertem Druck völlig verjagt. Nachdem nun die überschüssige Schwefelsäure durch Barytwasser genau ausgefällt war, hinterließ das Filtrat beim Verdampfen unter geringem Druck einen schwach gelb gefärbten Sirup. Er wurde in 6 ccm Wasser gelöst und die Flüssigkeit mit einem geringen Überschuß von Ammoniak versetzt, wobei sie sich gelinde erwärmt, rotbraun färbt und einen geringen Niederschlag ausscheidet. Ohne zu filtrieren, leiteten wir in Anlehnung an die Vorschrift von E. Erlensmeyer¹⁾ eine Stunde lang einen Luftstrom durch die Lösung, wobei der Niederschlag zum größeren Teil wieder verschwand. Die nunmehr filtrierte Flüssigkeit wurde im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure völlig verdunstet. Der schwach braun gefärbte Rückstand enthielt neben Ammoniumsalzen das Cystin. Um dieses zu isolieren, wurde er mit einigen Kubikzentimetern Wasser sorgfältig verrieben, abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser und schließlich mit Alkohol und Äther gewaschen. Das Filtrat gab beim abermaligen Verdunsten und Auslaugen des Rückstandes mit Wasser noch eine kleine Menge desselben Produkts. Zur völligen Reinigung lösten wir das Rohcystin in der gerade ausreichenden Menge kaltem, 10-prozentigem, wäßrigem Ammoniak und versetzten die filtrierte Flüssigkeit mit einem geringen Überschuß von Essigsäure. Nach einiger Zeit schied sich das Cystin als farblose Masse von sehr kleinen Kryställchen aus, die unter dem Mikroskop zuerst wie Kugeln und später wie Nadeln oder dünne Prismen aussahen. Die Ausbeute an diesem reinen Präparat betrug

¹⁾ Ann. d. Chem. **337**, 262 [1904].

bei verschiedenen Versuchen 20—25 % der Theorie. Nach dem Waschen mit kaltem Wasser, Alkohol und Äther wurde das Präparat für die Analyse bei 100° getrocknet.

0.1555 g Sbst.: 0.1721 g CO₂, 0.0733 g H₂O. — 0.1118 g Sbst.: 10.9 ccm N über 33-prozentiger Kalilauge (18°, 755 mm). — 0.1191 g Sbst.: 0.2332 g BaSO₄.

(C₃H₆O₂NS)₂ (Mol.-Gew. 240.23). Ber. C 29.97, H 5.03, N 11.66, S 26.69.
Gef. » 30.18, » 5.27, » 11.23, » 26.88.

Das racemische Cystin ist von Erlenmeyer jun. synthetisch erhalten, aber nur ganz kurz beschrieben worden. Ausführlichere Angaben besitzen wir dagegen von K. A. H. Mörner¹⁾ über ein optisch nur ganz schwach wirksames Cystin aus Horn, von dem man also annehmen kann, daß es zum größeren Teil Racemkörper war.

Unsere Beobachtungen stimmen mit den Angaben Mörners überein. Das bezieht sich einerseits auf die Art der Krystallisation und andererseits auf die Löslichkeit, die beim Racemkörper merklich größer ist. So genügt von 10-prozentigem wäßrigem Ammoniak zur Lösung des letzteren ungefähr ein Drittel der Menge, die für reines aktives Cystin nötig ist.

l-Cystin aus *l*-α-Amino-β-chlor-propionsäure.

Die aktive Aminochlorpropionsäure, welche dem natürlichen *l*-Serin entspricht, war in der früher beschriebenen Weise²⁾ dargestellt. Für den Versuch wurde das Hydrochlorid direkt verwendet: Seine Verarbeitung und die Isolierung des Cystins geschah genau in der zuvor für die Racemverbindung geschilderten Art. Wegen der geringeren Löslichkeit des aktiven Cystins ist seine Isolierung und Reinigung etwas leichter. Die Ausbeute ist aber ungefähr dieselbe, wie beim Racemkörper. Wodurch der Verlust bedingt ist, haben wir nicht ermittelt.

Für Analyse und optische Bestimmung war das Präparat auch bei 100° getrocknet, obschon es nach 12-stündigem Stehen im Exsiccator bei höherer Temperatur kaum noch an Gewicht verliert.

0.1500 g Sbst.: 0.1650 g CO₂, 0.0695 g H₂O.

(C₃H₆O₂NS)₂. (Mol.-Gew. 240.23.) Ber. C 29.97, H 5.03.
Gef. » 30.00, » 5.18.

Für die optische Bestimmung diente eine Lösung in Normal-salzsäure.

¹⁾ Ztschr. für physiol. Chem. 28, 605 [1899].

²⁾ Diese Berichte 40, 3717 [1907].

0.0739 g Subst. Gesamtgewicht der Lösung 3.8970 g. Spezifisches Gewicht 1.024. Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 4.07° nach links Mithin: $[\alpha]_D^{20} = -209.6^\circ (\pm 1^\circ)$.

Bei einem Präparat, das von einer anderen Operation herstammte, war das Drehungsvermögen zwar etwas geringer, aber im gleichen Sinne.

Vergleicht man die obige Zahl mit dem Drehungsvermögen, welches für die reinsten Proben von Cystin aus Proteinen von Mörner¹⁾ gefunden wurde (−223 bis −224.3°), so ist zwar ein kleiner Unterschied vorhanden, der auf eine geringe Racemisation hindeutet, aber für das Endresultat hat das ebenso wenig Bedeutung, wie die ziemlich schlechte Ausbeute an Cystin, die für das reine Präparat nicht über 25 % der Theorie hinausgeht.

Auch in anderen Eigenschaften haben wir zwischen unserem synthetischen Produkt und dem natürlichen Cystin aus Roßhaar gute Übereinstimmung gefunden. Über die Krystallform des natürlichen Cystins differieren die Angaben. Von den meisten Beobachtern werden zwar kleine, aber hübsch ausgebildete, sechsseitige Täfelchen als charakteristisch angeführt. Wir haben sie auch mit unserem Produkt leicht erhalten, als wir auf Grund einer Beobachtung, die Hr. Dr. Gerngroß im hiesigen Institut machte, das salzsaure Salz in wenig kaltem Wasser lösten. Nach einiger Zeit scheidet sich dann freies Cystin in sechsseitigen Tafeln ab.

Wir haben aber auch mit unserem synthetischen Produkt ganz andere Formen erhalten z. B. aus der mit Essigsäure versetzten ammoniakalischen Lösung mikroskopische, kurze, scheinbar rechteckige Prismen oder auch flächenreichere Krystalle.

160. Th. Zincke und Fr. Schwabe: Über 1,4-Dimethyl-1-trichlormethyl-4-oxy-dihydrobenzol.

[Aus dem Chemischen Institut zu Marburg.]

(Eingeg. am 26. Februar 1908; mitget. in der Sitzung von Hrn. F. Sachs.)

Durch Einwirkung von Aluminiumchlorid auf ein Gemisch von *p*-Kresol und Tetrachlorkohlenstoff haben Zincke und Suhl in guter Ausbeute eine Verbindung $C_8H_7Cl_3O$ erhalten²⁾, welche sie als ein Ketoderivat des Dihydrobenzols auffassen und

¹⁾ Ztschr. für physiol. Chem. **28**, 604 [1899] und **34**, 207 [1901].

²⁾ Diese Berichte **39**, 4148 [1906].