

$C_{32}H_{14}O_9(C_7H_5O)_6$. Ber. C 75.75, H 3.8.
Gef. » 75.65, 75.4, » 3.7, 4.1.

Athyläther, $C_{32}H_{14}O_9(C_2H_5)_6$. Dargestellt mittels Äthylsulfat in alkalischer Lösung. Wurde aus Chloroformlösung auf Zusatz der 3—5-fachen Menge Äther in Nadeln erhalten. Schmp. 234—236°.

$C_{32}H_{14}O_9(C_2H_5)_6$. Ber. C 73.7, H 6.2.
Gef. » 73.1, 74.1, » 6.3, 5.9.

Bis-Benzolazo-biresorcin, $C_6H_5.N:N.C_6H_2(OH)_2.C_6H_3(OH)_2.N:N.C_6H_5$. 1.86 g Anilin (2 Mol.) wurden diazotiert und die Lösung allmählich unter Umschütteln in eine auf 0° abgekühlte, sodaalkalische Lösung von 2.18 g Biresorcin (1 Mol.) eingetropt. Es fiel ein roter Farbstoff aus, der aus Eisessig in dicken, rotbräunen, stahlblau glänzenden Nadeln krystallisierte.

$C_{19}H_8O_4(N_2C_6H_5)_2$.
Ber. C 67.6, H 4.3, N 13.2.
Gef. » 68.0, 68.0, 67.4, » 4.8, 4.5, 4.5, » 12.8, 12.8, 13.7.

Bis-*p*-toluolazo-biresorcin, $CH_3.C_6H_4.N:N.C_6H_2(OH)_2.C_6H_2(OH)_2.N:N.C_6H_4.CH_3$. Darstellung wie bei dem vorigen. Der ausfallende rote Farbstoff krystallisierte aus Eisessig in feinen Nadeln. Er gleicht dem vorigen.

$C_{12}H_8O_4(N_2C_7H_7)_2$. Ber. C 68.7, H 4.9, N 12.35.
Gef. » 68.3, 68.5, » 5.2, 5.1, » 12.7, 12.6.

Braunschweig, Chem. Laboratorium der Techn. Hochschule.

348. Helmuth Scheibler und Alvin S. Wheeler: Zur Kenntnis der Waldenschen Umkehrung. VII¹⁾: Optisch-aktive Leucinsäure (α -Oxy-isocaprönsäure) und ihre Verwandlung in α -Brom-isocaprönsäure.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

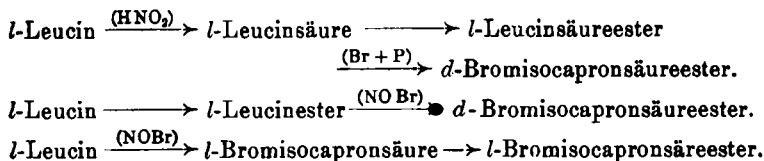
(Eingegangen am 15. August 1911.)

Die α -Oxyisocaprönsäure entsteht leicht aus dem Leucin durch die Wirkung von salpetriger Säure und ist unter dem Namen der Leucinsäure längst bekannt. Bezüglich ihrer Eigenschaften, besonders aber ihres optischen Drehungsvermögens, bestehen in der Literatur

¹⁾ Vergl. früh. Mitteilungen: E. Fischer, B. 40, 489 [1907]; E. Fischer und H. Scheibler, B. 41, 889 [1908]; 41, 2891 [1908]; 42, 1219 [1909]; E. Fischer, H. Scheibler und R. Groh, B. 43, 2020 [1910]; E. Fischer und H. Scheibler, Sitzungsberichte der Kgl. Preuß. Akad. d. Wissensch. 26, 566 (18. Mai 1911).

viele und starke Widersprüche¹⁾. Sie sind offenbar größtenteils durch die Qualität des verwandten Leucins verursacht, denn die aus den Proteinen isolierte Aminosäure ist nicht allein in der Regel teilweise racemisiert, sondern auch noch durch Isoleucin und Valin verunreinigt. Da wir für die Studien über Waldensche Umkehrung eine auch im optischen Sinne reine Leucinsäure brauchten, so haben wir auf Veranlassung von Prof. E. Fischer die synthetische α -Brom-isocapronsäure als Ausgangsmaterial gewählt. Die daraus entstehende Oxyssäure haben wir mit Chinidin gespalten und glauben, so die linksdrehende Leucinsäure in reinem Zustande erhalten zu haben. Sie entsteht auch in ziemlich glatter Reaktion aus dem *l*-Leucin.

Wird der Ester der *l*-Leucinsäure mit Brom und Phosphor behandelt, so entsteht der rechtsdrehende α -Brom-isocapronsäureester, der schon von E. Fischer einerseits aus *l*-Leucinester mit Nitrosylbromid dargestellt wurde, während andererseits der linksdrehende α -Bromisocapronsäureester aus *l*- α -Bromisocapronsäure, dem Reaktionsprodukt von Nitrosylbromid auf *l*-Leucin, erhalten wurde²⁾. Aus der nachfolgenden Zusammenstellung dieser Reaktionen ergibt sich, daß *l*-Leucin sowohl *d*- wie auch *l*- α -Bromisocapronsäureester liefern kann.



Darstellung der *dl*-Leucinsäure.

100 g käufliches α -Bromisocapronylbromid wurden mit 1357 ccm *n*-Natronlauge (3.5 Mol.) bei Zimmertemperatur bis zur völligen Lösung geschüttelt und dann 2–3 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, bis alles Brom ionisiert war. Nun wurde mit 194 ccm *n*-Schwefelsäure neutralisiert, auf dem Wasserbade stark eingeeengt, dann mit 120 ccm 5-*n*. Schwefelsäure übersättigt und wiederholt ausgeäthert. Beim Verdunsten des Äthers blieb ein von Krystallen durchsetzter Sirup. Zur Reinigung wurde die Säure in das bekannte, gut krystallisierende Bariumsalz umgewandelt, dies durch 5-*n*. Schwefelsäure zerlegt und die Oxyssäure wieder ausgeäthert. Beim Verdunsten des Äthers blieb sie krystallisiert zurück. Die Ausbeute betrug 39.8 g oder 78% d. Th. Zur völligen Reinigung wurde in etwa der gleichen Menge wasserfreiem Äther gelöst und mit der 5-fachen Menge Petrol-

¹⁾ F. Röhmann, B. 30, 1981 [1897]; B. Gmelin, H. 18, 30 [1894].

²⁾ E. Fischer, B. 40, 502 [1907].

äther versetzt. Die Oxysäure krystallisiert dann bald in rhombischen Tafeln, die bei langsamer Krystallisation ziemlich groß werden. Der Schmelzpunkt lag bei 76–77°. Die Reinheit dieses Präparats wurde durch eine Analyse festgestellt.

Spaltung der *dl*-Leucinsäure in die optisch-aktiven Komponenten.

Die Spaltung gelang mit dem Brucin-, Chinin- und Chinidinsalz. In allen 3 Fällen krystallisiert zuerst das Salz der *l*-Leucinsäure. Am bequemsten ist die Operation bei Anwendung von Chinidin.

30 g unkrystallisierte *dl*-Leucinsäure wurden in 500 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 84 g (1 Mol.) Chinidin (krystallalkoholhaltig) in 200 ccm Alkohol versetzt. Die Mischung wurde auf etwa 500 ccm eingengt und bei Zimmertemperatur nach Zugabe einiger Impfkristalle 15 Stunden aufbewahrt. Die Ausbeute an Chinidinsalz betrug etwa 45 g, das aber noch etwa zur Hälfte racemisch war. Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus wenig Alkohol und viel Wasser wurde daraus 30 g Chinidinsalz oder etwa die Hälfte der theoretischen Menge erhalten, die einer Leucinsäure von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.9^{\circ}$ (in alkalischer Lösung) entsprachen. Dieses Präparat war annähernd rein und wurde zur Weiterverarbeitung verwandt. Durch mehrmaliges verlustreiches Umkrystallisieren kommt man aber schließlich zu einer Oxysäure von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.8^{\circ}$. Da erneute Krystallisation des Chinidinsalzes aus 1 Tl. Alkohol und 19 Tln. Wasser, wobei die Hälfte in der Mutterlauge blieb, keine höher drehende Säure lieferte, so scheint damit das Ende der Spaltung erreicht zu sein.

l-Leucinsäure. Das zweimal umkrystallisierte, fein gepulverte Chinidinsalz wurde mit einem Überschuß von *n*-Natronlauge 15 Minuten geschüttelt, die Flüssigkeit vom abgeschiedenen Chinidin abfiltriert, mit Schwefelsäure übersättigt und mehrmals mit Äther extrahiert. Die durch Verdampfen des Äthers gewonnene Säure läßt sich ebenso wie der Racemkörper aus Äther + Petroläther umkrystallisieren. Sie scheidet sich hieraus in dünnen Prismen ab, die bei langsamer Krystallisation bedeutende Länge erreichen. Zur Analyse und optischen Bestimmung wurde im Vakuumexsiccator über Phosphor-pentoxyd getrocknet.

0.1609 g Sbst.: 0.3214 g CO₂, 0.1310 g H₂O.

C₆H₁₂O₂ (132.10). Ber. C 54.50, H 9.16.

Gef. » 54.48, » 9.11.

Die *l*-Leucinsäure sintert etwa von 78° an und schmilzt bei 81–82°. Die Löslichkeitsverhältnisse sind ähnlich wie beim Racemkörper.

In wäßriger Lösung zeigt die Oxysäure eine nicht besonders starke Linksdrehung. Stärker ist das Drehungsvermögen des Na-

triumsalzes; daher eignet sich für die optische Bestimmung am besten die Lösung in überschüssiger *n*-Natronlauge.

0.1732 g Sbst., gelöst in *n*-Natronlauge. Gesamtgewicht der Lösung 1.7622 g. $d^{20} = 1.044$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 2.85° ($\pm 0.02^\circ$) nach links.

Mithin

$$[\alpha]_D^{20} = -27.8^\circ (\pm 0.2^\circ).$$

Nochmaliges Umkrystallisieren des entsprechenden Chinidinsalzes lieferte eine Oxysäure von gleichem Drehungsvermögen:

0.1321 g Sbst., gelöst in *n*-Natronlauge. Gesamtgewicht der Lösung 1.3307 g. $d^{20} = 1.044$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 2.88° ($\pm 0.02^\circ$) nach links.

Mithin

$$[\alpha]_D^{20} = -27.8^\circ (\pm 0.2^\circ).$$

Von demselben Präparat wurde eine optische Bestimmung in wäßriger Lösung ausgeführt.

0.1219 g Sbst., gelöst in Wasser. Gesamtgewicht der Lösung 1.2366 g. $d^{20} = 1.010$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 1.04° ($\pm 0.02^\circ$) nach links.

Mithin

$$[\alpha]_D^{20} = -10.4^\circ (\pm 0.2^\circ).$$

d-Leucinsäure. Sie wurde aus den Mutterlaugen vor der Bereitung des *l*-leucinsäuren Chinidins gewonnen, aber nur mit einem Drehungsvermögen von $[\alpha]_D = +11.9^\circ$ (in alkalischer Lösung). Die Säure bildet zwar mit Cinchonidin und anderen Alkaloiden krystallisierende Salze, durch welche sich aber das Drehungsvermögen nicht wesentlich steigern ließ. Wir haben deshalb auf die Reindarstellung verzichten müssen.

Bildung von *l*-Leucinsäure aus *l*-Leucin.

5 g *l*-Leucin von $[\alpha]_D^{20} = +15.8^\circ$ (in 5-proz. Lösung in 20-proz. Salzsäure) wurden in 57 ccm *n*-Schwefelsäure (1.5 Mol.) gelöst und bei 0° mit einer konzentrierten Lösung von 4 g Natriumnitrit (1.5 Mol.) allmählich im Laufe von einer Stunde versetzt. Nachdem die Flüssigkeit noch 2 Stunden bei 0° und dann noch 3 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde im Extraktionsapparat ausgeäthert und die in den Äther übergehende Oxysäure in das leicht krystallisierende Bariumsalz verwandelt. Die ursprüngliche wäßrige Lösung haben wir nochmals bei 0° mit 5.7 ccm 5-*n*. Schwefelsäure und 2 g Natriumnitrit behandelt, von neuem ausgeäthert und die Oxysäure

ebenfalls in das Bariumsalz übergeführt. Seine Menge betrug bei der Hauptreaktion 4.9 g und bei der zweiten Reaktion 0.6 g, die Gesamtausbeute also 5.5 g oder 72% der Theorie. Verschiedene Krystallisationen des Bariumsalzes gaben Oxysäure von fast gleichem Drehungsvermögen. Die ersten Krystallisationen (4.1 g) hatten $[\alpha]_D^{20} = -27.7^\circ$, die zweite Krystallisation (0.8 g) -25.9° . Daraus folgt, daß die Wirkung der salpetrigen Säure ziemlich glatt und ohne wesentliche Racemisation vonstatten geht.

Das aus Wasser umkrystallisierte Bariumsalz wurde analysiert. Nach 24-stündigem Trocknen an der Luft ist es krystallwasserfrei.

0.1513 g Sbst.: 0.0754 g BaCO₃.

(C₆H₁₁O₃)₂Ba (399.55). Ber. Ba 34.38. Gef. Ba 34.68.

Die aus den ersten Krystallisationen des Bariumsalzes gewonnene *l*-Leucinsäure hatte nach dem Umkrystallisieren aus Äther + Petroläther den Schmp. 81–82°. Die optische Untersuchung hatte folgendes Resultat:

0.1265 g Sbst., gelöst in *n*-Natronlauge. Gesamtgewicht der Lösung 1.2825 g. $d^{20} = 1.044$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 2.85° ($\pm 0.02^\circ$) nach links.

Mithin

$$[\alpha]_D^{20} = -27.7^\circ (\pm 0.2^\circ).$$

In entsprechender Weise liefert *d*-Leucin bei der Einwirkung von salpetriger Säure die rechtsdrehende Oxysäure. Da optisch-reine *d*-Leucinsäure durch Spaltung des Racemkörpers nicht zu erhalten war, so ist diese Methode zu ihrer Darstellung am besten geeignet. Die aus *d*-Leucin von $[\alpha]_D^{20} = -13.5^\circ$ (in 5-prozentiger Lösung in 20-prozentiger Salzsäure) erhaltene Oxysäure schmolz bei 80° und hatte folgendes Drehungsvermögen:

0.1368 g Sbst., gelöst in *n*-Natronlauge. Gesamtgewicht der Lösung 1.5040 g. $d^{20} = 1.044$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 2.50° ($\pm 0.02^\circ$) nach rechts.

Mithin

$$[\alpha]_D^{20} = +26.3^\circ (\pm 0.2^\circ).$$

dl-Leucinsäure-äthylester.

Seine Darstellung gelang leicht nach dem Verfahren von E. Fischer und Speier¹⁾ durch 4-stündiges Kochen am Rückflußkühler von 5 g *dl*-Leucinsäure mit 15 g alkoholischer Salzsäure von 1.5%. Dann wurde in etwa die 5-fache Menge Wasser eingegossen, der ab-

¹⁾ B. 28, 3252 [1893].

geschiedene Ester mit Äther extrahiert und die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach einmaliger Destillation betrug die Menge 4.85 g oder 80 % der Theorie. Zur Analyse wurde nochmals nach vorherigem Trocknen mit Natriumsulfat destilliert, Sdp. 80—81° unter 16 mm Druck.

0.1801 g Sbst.: 0.3956 g CO₂, 0.1630 g H₂O.

C₈H₁₆O₃ (160.13). Ber. C 59.95, H 10.07.

Gef. » 59.91, » 10.13.

Der Ester hat einen schwachen, angenehmen Geruch, ist in Wasser schwer löslich, aber in Alkohol und Äther leicht löslich.

l-Leucinsäure-äthylester.

In Bezug auf Darstellung und Eigenschaften ist er dem inaktiven Produkt äußerst ähnlich. Die verwandte *l*-Leucinsäure hatte $[\alpha]_D^{20} = -26.9^\circ$. Unter 12 mm Druck war der Siedepunkt bei 79—80°.

0.1606 g Sbst.: 0.3532 g CO₂, 0.1459 g H₂O.

C₈H₁₆O₃ (160.13). Ber. C 59.95, H 10.07.

Gef. » 59.98, » 10.17.

Der Ester drehte im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 10.68° (± 0.02°) nach links. $d^{20} = 0.965$.

Mithin

$$[\alpha]_D^{20} = -11.07^\circ (\pm 0.02^\circ).$$

Dieses Präparat wurde durch 12-stündiges Schütteln mit 2 Mol. *n*-Natronlauge verseift, dann angesäuert und die Oxysäure mit Äther extrahiert. Sie hatte $[\alpha]_D^{20} = -26.9^\circ$. Unter der Annahme, daß die spez. Drehung der reinen *l*-Leucinsäure — 27.8° beträgt, berechnet sich für den Äthylester $[\alpha]_D^{20} = -11.44^\circ$.

Verwandlung von Leucinsäureester in α -Brom-isocaproensäureester.

Bei dem Versuch, das Hydroxyl des Esters mit Hilfe von Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid durch Chlor zu ersetzen, sind wir auf Schwierigkeiten gestoßen, ohne den Grund dafür auffinden zu können; dagegen gelang der Ersatz durch Brom auf folgende Art:

2.5 g *dl*-Leucinsäureäthylester wurden mit 0.5 g rotem Phosphor (1 Atom) innig gemengt und unter Kühlung mit einer Kältemischung und Schütteln 3.7 g Brom (3 Atome) langsam zugetropft. Bald begann eine lebhafte Bromwasserstoff-Entwicklung. Nach 3-stündigem Stehen bei 0° wurde zur Vervollständigung der Reaktion noch 15

Stunden bei Zimmertemperatur (15–20°) aufbewahrt, dann das Produkt mit Wasser und Natriumbicarbonat unter Kühlung mit Eis behandelt, ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde durch zweimaliges Fraktionieren reiner *dl*- α -Bromisocaprönsäureäthylester gewonnen. Der Siedepunkt lag bei 86–87° unter 11 mm Druck. Die Ausbeute betrug nur 1.25 g oder 36 % der Theorie.

0.1537 g Sbst.: 0.2436 g CO₂, 0.0964 g H₂O. — 0.2036 g Sbst.: 0.1703 g AgBr.

C₈H₁₅O₂Br (223.04). Ber. C 43.04, H 6.78, Br 35.83.

Gef. » 43.23, » 7.02, » 35.60.

Derselbe Versuch, mit *l*-Leucinsäureester ausgeführt, gab den rechtsdrehenden α -Brom-isocaprönsäureester. Der Siedepunkt lag bei 91–92° unter 18 mm Druck. Aus 2 g *l*-Leucinsäureester von $[\alpha]_D^{20} = -11.07^\circ$ wurden 1.0 g oder 36 % der Theorie *d*-Bromisocaprönsäureäthylester erhalten. Nach zweimaligem Fraktionieren wurde analysiert.

0.1916 g Sbst.: 0.1598 g AgBr.

C₈H₁₅O₂Br (223.04). Ber. Br 35.83. Gef. Br 35.49.

Der Ester drehte im 1/2-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 24.37° ($\pm 0.02^\circ$) nach rechts. $d^{20} = 1.22$. Mithin

$$[\alpha]_D^{20} = +40.0^\circ.$$

Für den *l*- α -Bromisocaprönsäureäthylester wurde $[\alpha]_D^{20} = -43.1^\circ$ angegeben. Doch ist der Wert zu gering, da schon die angewandte *l*- α -Bromisocaprönsäure zu 16 % racemisch war¹⁾. — Es findet also bei dem Ersatz der Hydroxylgruppe des aktiven α -Oxyisocaprönsäureesters durch Brom teilweise Racemisation statt. Bei der Wiederholung des Versuches, der zunächst in der Kälte, dann aber bei einer Zimmertemperatur von 25–28° ausgeführt wurde, war der Betrag der Racemisation noch bedeutender. Der Ester drehte im 1/2-dm-Rohr 13.23° nach rechts; mithin $[\alpha]_D = -21.7^\circ$.

¹⁾ E. Fischer, B. 40, 502 [1907].