

Empfindlichkeit, selbst gegenüber schwachen Säuren, wie Essigsäure. Bei wenigen Tropfen überschüssiger Essigsäure treten hier die Fällungen meist schon nicht mehr ein.

Dies Verhalten stimmt zu dem Hinweis Liebermanns auf die große Beständigkeit der Salze und der Färbungen der *ortho*-Dioxyfarbstoffe gegenüber anderen Hydroxylstellungen.

Berlin, Organisches Laboratorium der Technischen Hochschule.

312. Emil Fischer und Annibale Moreschi: Zur Kenntnis der Waldenschen Umkehrung. VIII. ¹⁾ Verwandlungen der *d*-Glutaminsäure.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

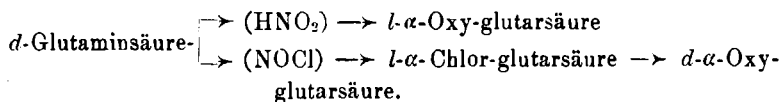
(Eingegangen am 23. Juli 1912.)

Im Gegensatz zur Asparaginsäure, welche bei den Studien über Waldensche Umkehrung eine Rolle gespielt hat, ist die Glutaminsäure für diesen Zweck bisher nicht benutzt worden. Wir glaubten, diese Lücke ausfüllen zu müssen, und haben deshalb die Verwandlung der Glutaminsäure einerseits in α -Oxy-glutarsäure und andererseits in die α -Chlor-glutarsäure von neuem untersucht.

Die erste Reaktion ist von dem Entdecker der Glutaminsäure H. Ritthausen ²⁾ studiert worden. Er bezeichnete die resultierende Oxysäure als Glutansäure und stellte fest, daß sie optisch aktiv ist.

Die Umwandlung der Glutaminsäure in α -Chlor-glutarsäure ist von E. Jochem ³⁾ ausgeführt worden. Er hat auch die Rückverwandlung in die Oxysäure durch Wirkung von warmem Wasser beobachtet, aber das optische Verhalten aller dieser Produkte nicht geprüft.

Wir haben nun gefunden, daß die natürliche *d*-Glutaminsäure einerseits durch salpetrige Säure in linksdrehende Oxy-glutarsäure und andererseits durch Nitrosylchlorid bzw. Salzsäure und salpetrige Säure in linksdrehende Chlor-glutarsäure verwandelt wird, daß letztere aber eine rechtsdrehende Oxy-glutarsäure liefert. Das entspricht folgendem Schema:



¹⁾ Vergl. frühere Mitteilungen diese B. 44, 2684 [1911].

²⁾ J. pr. [1] 103, 239 [1868] und [2] 5, 354 [1872].

³⁾ H. 31, 124 [1900].

In diesen Reaktionen ist also mindestens eine Waldensche Umkehrung anzunehmen.

Die Verwandlung der Chlor-glutarsäure haben wir durch Kochen mit Wasser oder durch kalte verdünnte Natronlauge oder durch Silberoxyd und Wasser bei gewöhnlicher Temperatur ausgeführt. In allen 3 Fällen zeigte die Oxysäure dasselbe Drehungsvermögen. Diese Beobachtung scheint uns recht beachtenswert zu sein, denn bei der optisch aktiven Chlor-bernsteinsäure wirken, wie Walden in seiner grundlegenden Arbeit gezeigt hat, einerseits die Alkalien und verwandte Basen, andererseits das Silberoxyd und viele Oxyde der Schwermetalle optisch im entgegengesetzten Sinne. Später sind gerade für diesen Fall zahlreiche Analogien gefunden worden. Allerdings gibt es auch schon eine Ausnahme, denn bei der α -Brom-isovaleriansäure wirken Silberoxyd und Alkalien optisch im gleichen Sinne. Man war nun früher geneigt, diese Ausnahme in der Reihe der einfachen Halogenfettsäuren einer spezifischen Wirkung der am asymmetrischen Kohlenstoffatom haftenden Isopropylgruppe zuzuschreiben.

Der jetzt gefundene Gegensatz von Chlor-bernsteinsäure und α -Chlor-glutarsäure, die in der Struktur so ähnlich sind, zeigt aber, daß auch ganz andere Faktoren im Molekül dieselbe Wirkung in Bezug auf Konfigurationsänderungen bei Substitutionsvorgängen haben können.

Verwandlung der *d*-Glutaminsäure in *l*- α -Oxy-glutarsäure.

Die Reaktion ist bereits von Ritthausen (a. a. O.), Dittmar¹⁾, Markownikoff²⁾ und Wolff³⁾ untersucht worden. Ritthausen hat gezeigt, daß das Produkt schwach nach links dreht: $[\alpha] = -1.98^\circ$. Dieser Wert ist aber noch zu hoch, wie wir später zeigen werden, denn die Oxysäure geht in wäßriger Lösung leicht partiell in die Lactonsäure über. Wolff hat letztere in reinem Zustande isoliert. Allerdings scheinen seine Versuche mit inaktivem Material ausgeführt zu sein, aber für den Nachweis der Lactonbildung ist das ja gleichgültig.

Für die optischen Untersuchungen ist die partielle Lactonbildung und das geringe Drehungsvermögen sowohl der Oxy-glutarsäure als auch ihres Lactons recht unbequem. Wir haben es deshalb vorgezogen, stets das neutrale Natriumsalz zu benutzen. Es besitzt nämlich in wäßriger Lösung ein verhältnismäßig großes Drehungsvermögen: $[\alpha]_D^{20} = -8.6^\circ$, und außerdem ist diese Drehung für alle Darstellungen nahezu gleich.

¹⁾ J. pr. [2] 5, 339. ²⁾ A. 182, 347 [1876]. ³⁾ A. 260, 126 [1890].

Die Verwandlung der Glutaminsäure in Oxy-glutarsäure hat den früheren Beobachtern schlechte Ausbeuten gegeben. Wir haben diesen Übelstand durch folgende Modifikation des Verfahrens teilweise vermieden:

Zu einer Lösung von 100 g *d*-Glutaminsäure in 200 ccm Schwefelsäure von 37.5%, die in einer Kältemischung auf -7° abgekühlt ist, läßt man unter starkem Rühren oder Turbinieren eine Lösung von 150 g Kaliumnitrit in 200 ccm Wasser im Laufe einer Stunde zutropfen. Der große Überschuß von Nitrit beschleunigt die Reaktion. Zum Schluß fügt man noch ein Gemisch von 11 g konzentrierter Schwefelsäure und 40 ccm Wasser zu, um alles Nitrit zu zerstören, schüttelt kräftig um und verdampft dann die Flüssigkeit unter stark vermindertem Druck aus einem Bade, dessen Temperatur auf $30-45^{\circ}$ gehalten wird, bis die rückständige Flüssigkeit etwa 250 ccm beträgt. Sie wird vom abgeschiedenen Kaliumsulfat abfiltriert und im Extraktionsapparat 12–15 Stunden mit Äther ausgezogen. Die auf etwa 1 l verdünnte ätherische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und bei gewöhnlicher Temperatur unter geringem Druck eingedampft. Da der ölige Rückstand noch Salpetersäure enthält, so ist stärkeres Erhitzen zu vermeiden. Zur Isolierung der Oxysäure dient, wie bekannt, am besten das Zinksalz.

Für seine Bereitung werden 25 g des Rückstandes in 200 ccm Wasser gelöst und mit Zinkcarbonat gekocht, bis keine Kohlensäureentwicklung mehr stattfindet. Aus der heiß filtrierten Flüssigkeit scheidet sich beim Abkühlen auf 0° das Zinksalz der α -Oxy-glutarsäure aus und wird nach mehrstündigem Stehen abfiltriert. Wir haben es nochmals analysiert und können die bisher angenommene Formel $C_5H_6O_5Zn + 3H_2O$ bestätigen.

Die Ausbeute an reinem Salz betrug 55% vom Gewicht der angewandten Glutaminsäure oder 30% der Theorie.

Außer den schon bekannten Salzen haben wir noch die Barium- und Natriumverbindung dargestellt und zwar mittels der freien Oxy-glutarsäure, die man leicht erhält, indem man das fein zerriebene Zinksalz in warmem Wasser suspendiert und Schwefelwasserstoff einleitet.

Das Bariumsalz, durch Neutralisation der warmen wäßrigen Lösung der Säure mit Bariumcarbonat bereitet, ist in Wasser leicht löslich, läßt sich aber durch Alkohol als weißes körniges Pulver fällen. Es ist übrigens nicht charakteristisch.

Zur Gewinnung des viel wichtigeren Natriumsalzes wird die wäßrige Lösung der Säure mit reiner, aus Metall hergestellter Natronlauge so lange versetzt, bis die Flüssigkeit auch beim Erwärmen auf Phenolphthalein eben alkalisch reagiert. Wird dann bis zum Sirup eingedampft und der Rückstand mit warmem Alkohol behandelt, so

scheidet sich das Natriumsalz als farbloses, körniges Pulver ohne deutliche Krystallstruktur ab. Im Exsiccator über Schwefelsäure oder Phosphorpentoxyd getrocknet, hat es die Zusammensetzung $C_5H_6O_5Na_2$.

0.1962 g Subst.: 0.2213 g CO_2 , 0.0585 g H_2O . — 0.1428 g Subst.: 0.1052 g Na_2SO_4 .

$C_5H_6O_5Na_2$ (192.05). Ber. C 31.24, H 3.15, Na 23.95.

Gef. » 30.76, » 3.34, » 23.85.

Zu den optischen Bestimmungen diente die wäßrige Lösung von zwei verschiedenen Präparaten.

I. 0.3050 g Subst. Gesamtgewicht der Lösung 2.0650 g. $d^{19} = 1.089$. Drehung bei 19° und Natriumlicht im 1-dm-Rohr 1.39° nach links ($\pm 0.02^\circ$). Mithin $[\alpha]_D^{19} = -8.65^\circ$ ($\pm 0.2^\circ$).

II. 0.1091 g Subst. Gesamtgewicht der Lösung 1.3010 g. $d^{25} = 1.049$. Drehung bei 19° und Natriumlicht im $\frac{1}{2}$ -dm-Rohr 0.36° nach links. Mithin $[\alpha]_D^{25} = -8.19^\circ$.

Drehungsvermögen der freien Oxy-glutarsäure.

Der oben erwähnte, von Ritthausen angegebene Wert ist zweifelhaft, weil die später von Wolff nachgewiesene Lactonbildung unberücksichtigt blieb. Wir haben deshalb eine Lösung der Oxy-säure aus dem Silbersalz durch Zersetzung mit kalter *n*-Salzsäure frisch bereitet und die rasch filtrierte Flüssigkeit optisch geprüft.

0.5 g Silbersalz mit 6 ccm *n*-Salzsäure geschüttelt. Gesamtgewicht 6.718 g oder nach Abzug des Chlorsilbers 6.322 g. Drehung bei 18° und Natriumlicht im 2-dm-Rohr 0.01° nach links.

Das Drehungsvermögen ist also erheblich geringer, als Ritt-hausen angab. Auch eine 10-proz. Lösung der Oxy-säure, die aus dem Zinksalz frisch und mit Vorsicht bereitet war, zeigte eine nur sehr schwache Linksdrehung. Andererseits haben wir uns überzeugt, daß das Silbersalz, in wäßriger Lösung durch Kochsalz zerlegt, eine Flüssigkeit liefert, deren Drehungsvermögen dem Gehalt an aktivem Natriumsalz recht gut entspricht.

l- α -Chlor-glutarsäure.

Die Säure wurde bereits von Jochem durch Einwirkung von Natriumnitrit auf Glutaminsäure-hydrochlorid bei Gegenwart von starker Salzsäure dargestellt. In der Hoffnung, eine bessere Ausbeute zu erhalten, haben wir die Reaktion mit Nitrosylchlorid auf folgende Art ausgeführt. 50 g zerriebene, salzsaure Glutaminsäure wurden mit 100 ccm Salzsäure vom spez. Gew. 1.19 übergossen und bei 10° unter Umschütteln ein mäßiger Strom von Nitrosylchlorid etwa $1\frac{1}{2}$ –2

Stunden eingeleitet. Dabei ging der größte Teil der Glutaminsäure in Lösung. Der Rest wurde abfiltriert, die Flüssigkeit ins Vakuum gebracht, um das überschüssige Nitrosylchlorid nach Möglichkeit zu entfernen, dann mit Wasser auf 150 ccm verdünnt und wiederholt ausgeäthert. Das Verjagen des Äthers muß, wie schon Jochem betonte, unter vermindertem Druck, d. h. bei niedriger Temperatur geschehen. Da die Krystallisation der freien Säure aus dem rohen Sirup manchmal Schwierigkeiten macht, so haben wir noch folgende Reinigungsmethode öfters angewandt. Die ätherische Lösung der Chlorsäure wird vor dem Eindampfen abgekühlt und mit einer eiskalten Lösung von Natriumbicarbonat durchgeschüttelt. Die abgehobene wäßrige Lösung wird wieder mit Schwefelsäure angesäuert, ausgeäthert, der Äther nach dem Trocknen verdampft und der Rückstand in warmem Benzol gelöst. Beim Erkalten findet dann in der Regel Krystallisation statt. Zur völligen Reinigung eignet sich am besten Umkrystallisieren aus heißem Chloroform.

Die Ausbeute betrug auch bei unseren Versuchen nur 18—20 % vom Gewicht der angewandten salzsauren Glutaminsäure. Unsere Analyse bestätigt die von Jochem aufgestellte Formel.

0.2000 g Sbst.: 0.2658 g CO₂, 0.0744 g H₂O. — 0.1000 g Sbst.: 0.0853 g AgCl.

C₅H₇O₄Cl (166.52). Ber. C 36.03, H 4.24, Cl 21.29.
Gef. » 36.24, » 4.16, » 21.10.

Zu den optischen Bestimmungen diente die wäßrige Lösung:

I. 0.1678 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 0.4636 g. $d^{18} = 1.15$. Drehung im $\frac{1}{2}$ -dm-Rohr bei 18° und Natriumlicht 2.62° nach links. Mithin $[\alpha]_D^{18} = -12.59^\circ$.

II. 0.1330 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 1.5518 g. $d^{25} = 1.030$. Drehung im $\frac{1}{2}$ -dm-Rohr bei 25° und Natriumlicht 0.55° nach links. Mithin $[\alpha]_D^{25} = -12.46^\circ$.

Ein weiteres Präparat gab den Wert 12.15°. Wir halten die beiden ersten Werte für zuverlässiger.

Der Schmelzpunkt unseres reinsten Präparates lag bei 99° (korr.), was mit der Angabe von Jochem (97° sintern, bis 100° ganz geschmolzen) übereinstimmt.

Verwandlung der *l*- α -Chlor-glutarsäure in *d*- α -Oxy-glutarsäure.

a) Durch Wasser. Eine Lösung der Chlorverbindung in der 10-fachen Menge Wasser wurde 2 Stunden auf 100° erhitzt, dann unter geringem Druck stark eingeengt und die Oxysäure mehrmals mit viel Äther ausgeschüttelt. Die beim Verdampfen des Äthers ölig

zurückbleibende Oxysäure wurde auf die oben beschriebene Weise in das Natriumsalz verwandelt. Die Ausbeute war sehr gut, und das Drehungsvermögen war fast so stark, wie bei dem reinsten, aus der Zinkverbindung hergestellten Präparat.

0.1004 g Sbst.: 0.0735 g Na_2SO_4 .

$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_5\text{Na}_2$ (192.05). Ber. Na 23.95. Gef. Na 23.71.

0.1135 g Sbst. in Wasser gelöst. Gesamtgewicht 1.3477 g. $d^{25} = 1.048$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 25° und Natriumlicht 0.72° nach rechts. Mithin $[\alpha]_D^{25} = +8.16^\circ$.

Die Bildung der Oxysäure aus der Chlorglutarsäure geht also auch in optischer Beziehung recht einfach, d. h. ohne wesentliche Racemisierung, vonstatten.

Dasselbe günstige Resultat bezüglich der optischen Qualität ergab sich, als die Oxysäure zuerst in das Silbersalz und dieses in das Natriumsalz übergeführt wurde.

b) Durch Alkalien. Die Reaktion verläuft in der Kälte und läßt sich polarimetrisch verfolgen, weil das Drehungsvermögen des oxy-glutarsauren Natriums ganz anders ist, als dasjenige des chlor-glutarsauren Salzes.

0.4044 g Sbst. reine Chlorsäure wurden in 5.3447 g 2-n. Natronlauge gelöst. Gesamtgewicht 5.7491 g. $d^{25} = 1.094$.

Die Lösung drehte im 1-dm-Rohr bei 25° und Natriumlicht

15 Minuten nach der Auflösung	0.02 $^\circ$	nach rechts		
2 Stunden	»	»	0.46 $^\circ$	»
3 »	»	»	0.52 $^\circ$	»
4 »	»	»	0.58 $^\circ$	»
5 »	»	»	0.65 $^\circ$	»
18 u. 24 »	»	»	0.66 $^\circ$	»

Für das entstandene oxyglutarsaure Natrium würde sich aus der letzten Zahl die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{25} = +8.58^\circ$ ergeben.

Man sieht, daß auch hier der Prozeß sehr glatt und ohne wesentliche Racemisierung vonstatten geht. Zur Kontrolle haben wir übrigens auch noch die Oxysäure durch Ätherextraktion in der zuvor beschriebenen Weise isoliert und in das Natriumsalz verwandelt. Für dieses Präparat wurde $[\alpha]_D^{25} = +8.36^\circ$ gefunden.

c) Durch Silberoxyd. 0.5 g Chlor-glutarsäure wurden in 50 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz von 1.5 g frisch gefälltem Silberoxyd 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur geschüttelt. Hierbei entsteht vorübergehend das Silbersalz der Chlor-glutarsäure, und zum Schluß ist auch die entstandene Oxy-glutarsäure an Silber gebunden. Um sie in Freiheit zu setzen, haben wir schließlich Salzsäure

in geringem Überschuß zugegeben, einige Zeit geschüttelt, um alles Silbersalz zu zerlegen, dann die filtrierte Flüssigkeit unter geringem Druck stark eingengt und die durch Ausäthern isolierte Oxyglutarsäure in das Natriumsalz verwandelt.

0.0476 g Sbst.: 0.0349 g Na_2SO_4 .

$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_5\text{Na}_2$ (192.05). Ber. Na 23.95. Gef. Na 23.74.

0.0678 g Sbst. in Wasser gelöst. Gesamtgewicht 0.8025 g. $d^{22} = 1.049$.
Drehung im $\frac{1}{2}$ -dm-Rohr bei 22° und Natriumlicht 0.38° nach rechts. Mithin $[\alpha]_D^{22} = + 8.58^\circ$.

313. Emil Fischer und Ferdinand Gerlach: Über Pyrrolin- α -carbonsäure.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 26. Juli 1912.)

Die früheren Versuche, Pyrrol- α -carbonsäure durch Anlagerung von vier Wasserstoffatomen in Prolin zu verwandeln, blieben erfolglos¹⁾. Da aber diese Reaktion als Schlußstein zu einer Brücke von den Kohlehydraten zum Prolin ein erhöhtes Interesse hat, so haben wir ihr Studium wieder aufgenommen. Das Ziel wurde zwar nicht ganz erreicht, aber es ist uns wenigstens durch Reduktion mit Jodphosphonium und starkem Jodwasserstoff gelungen, zwei Wasserstoffatome an die Pyrrol- α -carbonsäure anzulagern. Bei der freien Säure findet die Reaktion allerdings in nur untergeordnetem Maße statt, weil ein großer Teil der Säure auffallenderweise schon bei Zimmertemperatur in Kohlensäure und nicht näher untersuchte Produkte gespalten wird. Dagegen liefert das Amid (Carbopyrrolamid) unter denselben Bedingungen die hydrierte Säure in etwa 25 % der Theorie.

Die Struktur der so gewonnenen Pyrrolin- α -carbonsäure ist bezüglich der Lage der Doppelbindung noch nicht festgestellt. Nach Analogie mit anderen Additionsprodukten der Furanreihe kann man aber mit einiger Wahrscheinlichkeit den Schluß ziehen, daß die Doppelbindung sich an den beiden nicht mit dem Stickstoff verbundenen Kohlenstoffatomen befindet. Dafür spricht auch bis zu einem gewissen Grade die große Ähnlichkeit, welche die Säure mit dem Prolin zeigt. So liefert sie ein tiefblau gefärbtes, in kaltem Wasser schwer lösliches Kupfersalz, welches sogar denselben Gehalt an Krystallwasser (2 Mol.) wie das Prolinkupfer hat. Ferner läßt sich die Pyrrolin-

¹⁾ E. Fischer und D. van Slyke, B. 44, 3166 [1911].