

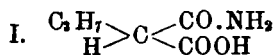
Auffallend ist die leichte Entstehung dieses Dioxyderivates in der Kalischmelze. Sie erfolgt ohne nachweisbare Nebenprodukte und in einer Menge von etwas über 50% der Theorie.

Herr Dr. Vielitz hatte die Freundlichkeit, mich bei der vorliegenden Arbeit durch seine analytische Tätigkeit zu unterstützen.

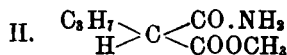
451. Emil Fischer und Fritz Brauns:
Verwandlung der *d*-Isopropyl-malonaminsäure
in den optischen Antipoden durch Vertauschung von Carboxyl-
und Säureamid-Gruppe¹⁾.

(Eingegangen am 16. November 1914.)

Bei der Vertauschung zweier Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom muß nach der Theorie eine Umkehrung des optischen Drehungsvermögens erfolgen. Wir haben früher²⁾ versucht, diese Folgerung zu prüfen bei der optisch-aktiven Äthyl-isopropyl-malonaminsäure, die in den Methylester und dann durch salpetrige Säure in den aktiven Äthyl-isopropyl-malonsäure-monomethylester verwandelt wurde. Leider mißlang die Rückverwandlung dieses Esters in die Malonaminsäure, weil Ammoniak bei gewöhnlicher Temperatur nicht amidiert und bei höherer Temperatur komplizierte Vorgänge stattfinden. Wir haben aber jetzt das Ziel auf etwas andrem Wege erreicht bei der Isopropyl-malonaminsäure (Formel I), die aus dem Isopropyl-cyan-essigester durch Verseifung mit starker Schwefelsäure gewonnen und durch das Chininsalz in die optisch-aktive Form übergeführt wurde.

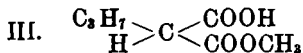


d-Isopropyl-malonaminsäure

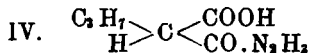


d-Isopropyl-malonaminsäure-methylester.

Die Säure läßt sich durch Diazomethan leicht in den Methylester (II.) und dieser durch salpetrige Säure in den optisch-aktiven Monomethylester der Isopropyl-malonsäure (III.) verwandeln.



l-Isopropyl-malonmethylestersäure.

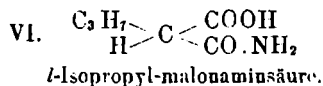
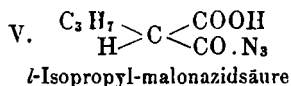


l-Isopropyl-malonhydrazidsäure.

¹⁾ Der Berliner Akademie der Wissenschaften vorgelegt am 25. Juni 1914. Siehe Sitzungsberichte 1914, 714 und C. 1914. II, 981.

²⁾ A. 402, 364 [1914].

Im Gegensatz zu Ammoniak wirkt nun Hydrazin schon bei gewöhnlicher Temperatur auf den Monomethylester ein und erzeugt das optisch-aktive Monohydrazid der Isopropyl-malonsäure (IV.). Daraus entsteht durch salpetrige Säure recht glatt die entsprechende Azidverbindung (V.), und sie reagiert mit Ammoniak außerordentlich



leicht unter Rückbildung von aktiver Isopropyl-malonaminsäure. Diese hat sich nun in der Tat als der optische Antipode der ursprünglich angewandten Säure erwiesen.

Das Resultat kann als eine neue, nicht unwichtige Bestätigung der Theorie des asymmetrischen Kohlenstoffatoms gelten. Zugleich ist damit ein prinzipiell neuer Weg gegeben, eine optisch-aktive Substanz ohne den Umweg über die Racemverbindung in den Antipoden zu verwandeln. Allerdings wird man das Verfahren wegen seiner Umständlichkeit in der Praxis wohl niemals für diesen Zweck benutzen.

Alle oben erwähnten Umwandlungen wurden zunächst in der Racemreihe studiert, um an diesem billigeren Material die experimentellen Bedingungen festzustellen. Die einzige Operation, die einige Schwierigkeiten machte, war die Verwandlung des Isopropyl-malonamin-methylesters in die Isopropyl-malon-methylestersäure. Wir haben es zweckmäßig gefunden, die Operation in ätherischer Lösung mit sog. gasförmiger salpetriger Säure bei Gegenwart von Amylnitrit auszuführen. Bei der Behandlung der aktiven Körper ist Vorsicht geboten, weil sie Neigung zur Racemisierung haben; besonders gilt das von der aktiven Isopropyl-malonaminsäure, die sowohl beim längeren Kochen mit Wasser, als auch durch überschüssiges Alkali bei gewöhnlicher Temperatur ziemlich leicht racemisiert wird. Wir haben von dieser Eigenschaft Nutzen gezogen bei der Darstellung der aktiven Säure aus dem Racemkörper und dadurch erheblich mehr als die Hälfte an *d*-Verbindung gewonnen.

d, l-Isopropyl-malonaminsäure, $\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{CH}(\text{CO.NH}_2) \cdot \text{COOH}$.

Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung der Säure dient der nach E. Fischer und E. Flatau¹⁾ hergestellte Isopropyl-cyaneessigester.

70 g werden mit 350 ccm konzentrierter Schwefelsäure 20 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man das nur schwach gelbbraun gefärbte Gemisch auf etwa 1500 g Eis, wobei klare Lösung eintritt.

¹⁾ B. 42, 2983 [1909].

Nach kurzer Zeit beginnt die Krystallisation feiner Nadeln, die durch 2-stündiges Einstellen in Eis-Kochsalz-Mischung begünstigt wird. Nach dem Absaugen und Trocknen beträgt die Ausbente an Rohprodukt etwa 70 g. Zur Reinigung wird es in Kaliumbicarbonatlösung gelöst und mit Äther ausgeschüttelt, um etwas unveränderten Ester und Amidester zu entfernen. Beim Ansäuern fällt die Säure wieder aus. Sie wird aus der 2 $\frac{1}{2}$ -fachen Menge Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert, und scheidet sich dabei in briefkuvert-ähnlichen Formen aus. Ausbente: 50 g oder 76 % der Theorie. Zur Analyse wurde nochmals aus der 5-fachen Menge heißen Wassers umkrystallisiert, und die feingepulverte Substanz im Vakuumexsiccator über Phosphorperoxyd getrocknet.

0.1232 g Sbst.: 0.2246 g CO₂, 0.0832 g H₂O. — 0.1504 g Sbst.: 12.6 ccm N (17°, 751 mm).

C₆H₁₁O₃N (145.1). Ber. C 49.62, H 7.64, N 9.66.

Gef. » 49.72, » 7.56, » 9.63.

Die Isopropyl-malonaminsäure schmilzt bei 158° (korr.) unter Zersetzung. Sie ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, leicht in heißem. In Alkohol ist sie auch in der Wärme ziemlich schwer löslich, ebenso in Äther, Aceton, Essigäther und Chloroform. In Petroläther fast unlöslich. In Alkali, Ammoniak und Alkalibicarbonat löst sie sich leicht. Die wäßrige Lösung des Ammoniumsalzes gibt mit Chlorcalcium erst nach einigem Kochen einen krystallinischen Niederschlag, ebenso wird durch Silbernitrat beim Erwärmen das Silbersalz krystallinisch gefällt. Mit Bleiacetat gibt die wäßrige Lösung der Säure eine krystallinische Fällung, die aus viel heißem Wasser in Prismen krystallisiert.

d,l-Isopropyl malonaminsäure-methylester,
C₃H₇.CH(CO.NH₂).COOCH₃.

15 g Isopropyl-malonaminsäure werden fein gepulvert, mit 50 g Methylacetat übergossen und unter Abkühlung in Eis-Kochsalz-Mischung eine ätherische Lösung von Diazomethan (aus 20 ccm Nitroso-methyl-urethan) zugegeben. Unter Stickstoffentwicklung erfolgt bald völlige Lösung. Die gelbe Flüssigkeit wird nun im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur verdampft und der weiße Rückstand aus 75 ccm Aceton umkrystallisiert. Die Lösung erstarrt beim Abkühlen in Eis-Kochsalz-Mischung zu einem dicken Brei feiner Nadeln. Ausbente: 13 g. Die eingengte Mutterlauge gab noch 1.8 g.

0.1613 g Sbst. (bei 15 mm und 56° über P₂O₅ getr.): 0.3121 g CO₂, 0.1200 g H₂O. — 0.1345 g Sbst.: 10.1 ccm N (19°, 765 mm).

C₇H₁₃O₃N (159.11) Ber. C 52.79, H 8.24, N 8.81.

Gef. » 52.77, » 8.33, » 8.72.

Der Ester sintert bei 118° und schmilzt bei 121° (korr.). Er ist in Wasser leicht löslich, ebenso in Essigsäure-methylester und war-

mem Aceton, sukzessive schwerer in Alkohol, Äther, Chloroform und Petroläther.

d, l-Isopropyl-malonmethylestersäure,
 $C_3H_7 \cdot CH(COOCH_3) \cdot COOH$.

10 g Isopropyl-malonamin-methylester werden mit 75 ccm Äther und 5 ccm Wasser übergossen und unter Kühlung mit Eiswasser gasförmige salpetrige Säure eingeleitet, bis die Flüssigkeit grünblau ist. Das Einleiten ist mehrmals zu wiederholen, bis nach etwa 5 Stunden der Ester unter langsamer Stickstoffentwicklung gelöst ist. Nach weiterem 14-stündigem Stehen wird der Äther unter vermindertem Druck verdampft, wobei ein Öl zurückbleibt. Dieses wird mit einer Lösung von Kaliumbicarbonat aufgenommen, durch Ausäthern von indifferenten Stoffen befreit, dann in verdünnte Schwefelsäure, der zur Zerstörung der noch vorhandenen salpetrigen Säure Harnstoff zugesetzt ist, eingegossen und die ausgeschiedene Estersäure ausgeäthert. Da sie noch etwas Amidester enthält, so wurde der ganze Reinigungsprozeß mit Bicarbonat usw. wiederholt. Schließlich blieb beim Verdampfen des mit Natriumsulfat getrockneten Äthers die Estersäure als farbloses Öl, das im Hochvakuum destilliert wurde. Es ging unter 0.3 mm Druck bei einer Badtemperatur von 95—100° als zähe, farblose Flüssigkeit über. Ausbeute: 6.5 g.

0.1236 g Sbst.: 0.2380 g CO_2 , 0.0840 g H_2O .

$C_7H_{12}O_4$ (160.1). Ber. C 52.47, H 7.56.

Gef. » 52.52, » 7.61.

$d = 1.1055$. Die Estersäure schmeckt und reagiert sauer. Sie ist in Wasser ziemlich leicht löslich, ebenso in Alkohol, Äther und Aceton. Auch in Alkali und Bicarbonat löst sie sich leicht. Die Lösung des Ammoniumsalzes gibt weder mit Calciumchlorid noch mit Silbernitrat schwer lösliche Salze.

d, l-Isopropyl-malonhydrazidsäure,
 $C_3H_7 \cdot CH(CO \cdot NH \cdot NH_2) \cdot COOH$.

4.5 g Isopropyl-malonmethylestersäure werden unter Kühlung durch Eis-Kochsalz-Mischung mit 3 g wasserfreiem Hydrazin übergossen, dann auf etwa 2° erwärmt und durchgeschüttelt, wobei klare Lösung eintritt. Nachdem das Gemisch 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hat, wird das überschüssige Hydrazin unter vermindertem Druck bei Zimmertemperatur abdestilliert, wobei der Rückstand zu büschelförmig angeordneten Nadeln erstarrt. Dann wird mit 30 ccm Wasser verdünnt, mit Essigsäure schwach angesäuert, die Lösung auf etwa 80° erwärmt und mit Bleiacetat versetzt. Dadurch wird das Bleisalz der Hydrazidsäure in glänzenden Blättchen gefällt. Nach dem Abkühlen auf 0° wird abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Ausbeute: 7.2 g. Zur Gewinnung der freien Säure wurden 7 g des Bleisalzes fein gepulvert, in 50 ccm Wasser suspendiert, auf 80° erwärmt und Schwefelwasserstoff eingeleitet. Aus der heiß filtrierten und unter ver-

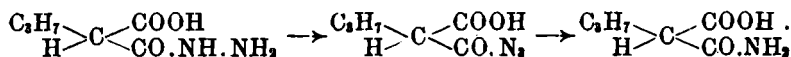
mindertem Druck eingeeengten Flüssigkeit fiel die Hydrazidsäure krystallinisch aus und wurde durch Umlösen aus etwa 25 ccm heißem Wasser in glänzenden Blättchen erhalten. Ausbeute: 4 g.

0.1370 g Sbst. ($\frac{3}{4}$ Stunden bei 15 mm und 78° über P_2O_5 getr.): 0.2250 g CO_2 , 0.0920 g H_2O . — 0.1022 g Sbst.: 15.2 ccm N (17°, 762 mm).

$C_6H_{13}O_3N_2$ (160.12) Ber. C 44.97, H 7.56, N 17.50.
Gef. » 44.79, » 7.52, » 17.34.

Die Isopropyl-malonhydrazidsäure schmilzt gegen 172° (korr.) unter Gasentwicklung. Sie ist in kaltem Wasser schwer, in heißem leicht löslich und krystallisiert daraus beim Erkalten in glänzenden Täfelchen. In Äther, Alkohol, Essigäther und Benzol löst sie sich sehr schwer, in Petroläther fast gar nicht. Die ammoniakalische Lösung gibt mit Chlorcalcium beim Kochen einen krystallinischen Niederschlag. Silbernitrat gibt keinen Niederschlag, dagegen tritt allmählich Reduktion ein, die in der Hitze sofort unter Spiegelbildung erfolgt.

Umwandlung der *d,l*-Isopropyl-malonhydrazidsäure in die Azid- und Amidsäure,



1 g Isopropyl-malonhydrazidsäure wird fein gepulvert, in einem Scheidetrichter in 15 ccm Wasser suspendiert und auf 0° abgekühlt. Hierzu gibt man 0.5 g Natriumnitrit und schüttelt etwa 10 Minuten, bis vollkommene Lösung eingetreten ist. Dann wird mit 2 ccm 5-n. Schwefelsäure angesäuert und das ausfallende Öl sofort ausgeäthert. In die ätherische Lösung leitet man unter Eiskühlung gasförmiges Ammoniak im Überschuß. Der Äther wird nun entweder von den abgeschiedenen Krystallen abgegossen oder bei gewöhnlichem Druck verdampft. Der zurückbleibende Krystallbrei wird in wenig Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert, wobei Stickstoffwasserstoffsäure entwickelt wird, und die Isopropyl-malonaminsäure sich krystallinisch abscheidet. Sie wird aus 5 ccm heißem Wasser umkrystallisiert. Ausbeute: 0.6 g oder 66% der Theorie.

0.1303 g Sbst. (über Nacht im Vacuum über P_2O_5 getr.): 0.2367 g CO_2 , 0.0884 g H_2O .

$C_6H_{11}O_3N$ (145.1). Ber. C 49.62, H 7.64.
Gef. » 49.54, » 7.59.

Die Säure besitzt die gleichen Eigenschaften wie das Ausgangsmaterial; eine Mischprobe zeigte keine Depression des Schmelzpunkts (158° korr.).

Darstellung der rechtsdrehenden Isopropyl-malonaminsäure.

Für die Spaltung der Racemverbindung diente das Chininsalz. Dabei ist es zweckmäßig, sich erst im Kleinen Krystalle eines möglichst reinen Salzes der *d*-Säure zu verschaffen, indem man 2 g Racemverbindung mit 5.22 g Chinin in 40 ccm heißem Wasser löst und die in der Kälte ausgeschiedenen Krystalle 3–4-mal aus heißem Wasser umlöst. Für die große Operation werden 134 g *d,l*-Verbindung mit 350 g wasserhaltigem Chinin in 2750 ccm heißem Wasser gelöst, dann etwas abgekühlt und Impfkryrstalle eingetragen. Bald beginnt die Krystallisation, und wenn man schließlich über Nacht im Eisschrank stehen läßt, so ist die Flüssigkeit von einem dicken Brei feiner, meist kugelförmig angeordneter Nadeln erfüllt. Ausbeute: 180 g (Theorie 216.7 g). Die Mutterlauge enthält das Salz der *l*-Säure, auf deren Isolierung wir verzichten haben. Man kann sie aber zur Gewinnung von neuen Mengen der *d*-Verbindung benutzen. Schon beim wochenlangen Stehen der Mutterlauge erfolgt wieder neue Krystallisation des Chininsalzes der *d*-Säure, die offenbar allmählich unter diesen Bedingungen entsteht. Rascher geht es beim längeren Kochen der Flüssigkeit. Endlich haben wir die Umwandlung durch Alkali benutzt, um aus der Mutterlauge Racemkörper zurückzugewinnen. Zu dem Zweck wurde die Mutterlauge mit 10 n. Natronlauge versetzt, bis alles Chinin gefällt war, dann abgesaugt, nochmals die gleiche Menge Natronlauge zugefügt und 3 Tage bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt. Dann wurde die Flüssigkeit mit Salzsäure schwach angesäuert, unter vermindertem Druck stark eingeengt und ein Überschuß von Salzsäure zugefügt, worauf die racemische Isopropyl-malonaminsäure rasch krystallisierte. Abgesehen von unvermeidlichen Verlusten ist die Ausbeute an diesem regenerierten Produkt sehr befriedigend.

Um aus dem oben erwähnten krystallisierten Chininsalz die freie *d*-Isopropyl-malonaminsäure zu bereiten, ist einige Vorsicht geboten. 20 g Salz werden mit 200 ccm Chloroform und 300 ccm Wasser übergossen, das Gemisch auf 0° abgekühlt, nun mit 85 ccm $\frac{1}{2}$ -Natronlauge versetzt und kräftig durchgeschüttelt, wobei das in Freiheit gesetzte Chinin von dem Chloroform gelöst wird. Die wäßrige Schicht wird sofort von dem Chloroform getrennt, nochmals mit 50 ccm Chloroform durchgeschüttelt, wieder getrennt, das suspendierte Chloroform durch Ausschütteln mit Äther entfernt und nach Abheben des Äthers sofort mit 45 ccm n.-Salzsäure versetzt. Alle diese Operationen sollen rasch und bei niederer Temperatur von statten gehen, um möglichst Racemisierung der aktiven Säure durch das Alkali zu vermeiden. Schließlich wird die saure Flüssigkeit bei etwa 10–15 mm Druck

stark eingeengt. Dabei scheidet sich die aktive Säure in dünnen, farblosen Prismen ab. Ausbeute etwa 28% vom angewandten Chininsalz.

Zur Analyse wurden 2 g aus 15 ccm heißem Wasser rasch umkristallisiert und im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.1687 g Sbst.: 0.3062 g CO₂, 0.1161 g H₂O. — 0.1529 g Sbst.: 13.1 ccm N (22.5°, 757 mm).

C₆H₁₁O₃N (145.1). Ber. C 49.62, H 7.64, N 9.66.
Gef. » 49.50, » 7.70, » 9.69.

Die Säure schmilzt ebenso wie die Racemverbindung bei 158° (korr.) unter Zersetzung, sie ist in Wasser etwas schwerer löslich und zeigt auch andre Krystallform, d. h. Prismen; dagegen ist sie sonst dem Racemkörper sehr ähnlich. Sie dreht sowohl in Wasser als auch in Alkohol nach rechts. Genauer bestimmt wurde die Drehung in alkoholischer Lösung, wobei sich ergab, daß dieselbe von der Konzentration abhängig ist.

0.1195 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 2.7752 g. Mithin Prozentgehalt 4.31; $d_4^{18} = 0.8112$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 18° und Na-Licht 1.74° nach rechts. Mithin $[\alpha]_D^{18} = +49.81^\circ$.

0.1178 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 2.8779 g. Mithin Prozentgehalt 4.09; $d_4^{18} = 0.8111$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 18° und Na-Licht 1.64° nach rechts. Mithin $[\alpha]_D^{18} = +49.40^\circ$.

0.7961 g der vorhergehenden Lösung, enthaltend 0.0326 g Säure, wurden auf das Gesamtgewicht 1.6171 g verdünnt. Mithin Prozentgehalt 2.02; $d_4^{18} = 0.8064$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 18° und Na-Licht 0.76° nach rechts. Mithin $[\alpha]_D^{18} = +46.52^\circ$.

Obige Bestimmungen sind mit unserem reinsten Präparat ausgeführt. Ob sie wirklich das Maximum der Drehung geben, ist wegen der großen Neigung der Säure zu teilweiser Racemisierung schwer zu sagen. Wir haben auch eine Drehung bestimmt für die Lösung der Säure in der für 1 Mol. berechneten Menge Natronlauge.

0.2315 g Sbst. in 1.669 g n-Natronlauge gelöst. Gesamtgewicht 1.9007 g; $d_4^{18} = 1.04$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 18° und Na-Licht 1.60° nach rechts. Mithin $[\alpha]_D^{18} = +12.63^\circ$.

Nach 41 Stunden war die Drehung unverändert.

In neutraler Lösung findet also keine Racemisierung statt. Wie leicht die Säure aber durch heißes Wasser oder durch überschüssiges kaltes Alkali racemisiert wird, zeigen folgende Versuche:

Eine Säure von $[\alpha]_D^{18} = +45.5^\circ$ wurde mit der 50-fachen Menge Wasser im geschlossenen Gefäß 3 Stunden auf 100° erhitzt. Die durch Einengen im Vakuum wiedergewonnene Säure zeigte $[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ$, war also zu mehr als 90% racemisiert.

0.1779 g (1 Mol.) *d*-Amidsäure (+ 45.5°) wurden in 1.8961 g *n*-Natronlauge (etwa 1.5 Mol.) gelöst. 10 Minuten nach Zugabe des Alkalis war $\alpha = +1.13^\circ$, nach 5 Stunden +1.03°, nach 21 Stunden +0.72°, nach 5 Tagen nur noch +0.08°. Die nach dieser Zeit wiedergewonnene Säure zeigte in Alkohol keine merkliche Drehung mehr.

0.1982 g (1 Mol.) Säure (+ 45.5°) in 2.6096 g *n*-Natronlauge (etwa 2 Mol.) gelöst, zeigte 10 Minuten nach der Auflösung $\alpha = +0.91^\circ$, nach 6 Stunden 0.62°, nach 22 Stunden 0.28°, nach 40 Stunden 0.03°.

Verwandlung der *d*-Isopropyl-malonaminsäure in die Isopropyl-malonsäure.

0.5 g Amidsäure ($[\alpha]_D^{18} = +44^\circ$) wurden fein gepulvert, mit 8 ccm Wasser übergossen und bei 0° gasförmige salpetrige Säure eingeleitet, bis die Flüssigkeit blau gefärbt war. Das Gemisch blieb dann 2 Stunden bei 18° stehen, wobei die Amidsäure völlig in Lösung ging und schließlich die Stickstoffentwicklung zu Ende kam. Die Flüssigkeit wurde jetzt mit etwas Schwefelsäure und Harnstoff versetzt, um die noch vorhandene salpetrige Säure zu zerstören, dann ausgeäthert und der ätherische Auszug mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Verdampfen des Äthers blieb die Isopropyl-malonsäure als krystallinische Masse zurück. Ihre konzentrierte, direkt hergestellte, wäßrige Lösung zeigte im 1-dm-Rohr keine wahrnehmbare Drehung. Der Schmelzpunkt lag bei 87—88°. Auch die große Löslichkeit des Präparates in Wasser, Alkohol und Äther sowie die geringe Löslichkeit des Calciumsalzes stimmen mit der Beschreibung der Säure von Conrad und Bischoff¹⁾ überein.

d-Isopropyl-malonaminsäure-methylester.

Darstellung im wesentlichen wie beim Racemkörper. 15 g *d*-Isopropyl-malonaminsäure ($[\alpha]_D^{18} = +44^\circ$) wurden fein gepulvert, in 300 ccm Methylacetat suspendiert, auf -15° abgekühlt und mit einer Lösung von Diazomethan (aus 20 ccm Nitroso-methyl-urethan) in 100 ccm Methylacetat allmählich versetzt. Unter Stickstoffentwicklung ging die Säure in Lösung, die zum Schluß gelb blieb. Als sie unter vermindertem Druck verdampft wurde, schied sich der Ester in feinen Nadeln ab. Er wurde in 75 ccm warmem Aceton gelöst und durch starkes Abkühlen wieder ausgeschieden. Ausbeute: 14 g.

0.1202 g Sbst. (im Vakuumexsiccator über P₂O₅ getr.): 0.2320 g CO₂, 0.0885 g H₂O.

C₇H₁₃O₃N (159.11). Ber. C 52.79, H 8.24.

Gef. » 52.64, » 8.24.

¹⁾ A. 204, 144 880].

Dasselbe Präparat diene für folgende optische Bestimmung in alkoholischer Lösung.

0.1513 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 1.7109 g. Mithin Prozentgehalt 8.843; $d = 0.8142$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 18° für Na-Licht 3.99° nach rechts. Mithin $[\alpha]_D^{18} = +55.41^\circ$.

Nach dem Umkrystallisieren aus der 7-fachen Menge Essigäther war das Drehungsvermögen unverändert.

0.1290 g Sbst. Gesamtgewicht der alkoholischen Lösung 1.3408 g. Mithin Prozentgehalt 9.26; $d_4^{18} = 0.8177$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 18° für Na.-Licht 4.35° nach rechts. Mithin $[\alpha]_D^{18} = +55.29^\circ$.

Wir müssen es aber auch hier unentschieden lassen, ob diese Zahlen den Höchstwert geben, da in vielen Fällen, wo Mischkrystalle vorliegen, die völlige Reinigung solcher Körper schwierig oder unmöglich ist. Der Schmelzpunkt des Präparates lag bei 141° (korr.), also 20° höher als der der Racemverbindung, der es im übrigen sehr gleicht.

l-Isopropyl-malonmethylestersäure.

5 g aktiver Amidester ($[\alpha]_D^{18} = +55.3^\circ$) wurden in 50 ccm Äther suspendiert, mit 6 ccm Amylnitrit und einigen Tropfen Wasser versetzt und in die durch Eis gekühlte Flüssigkeit gasförmige salpetrige Säure bis zur schwachen Blaufärbung eingeleitet. Im Verlauf von 4—5 Stunden ging der Amidester unter langsamer Stickstoffentwicklung in Lösung; es war aber nötig, während dieser Zeit noch zweimal, wenn die Stickstoffentwicklung zu schwach wurde, kurze Zeit salpetrige Säure einzuleiten. Schließlich blieb die klare Lösung noch 14 Stunden bei 18° stehen. Das ist nötig, um die Reaktion größtenteils zu Ende zu führen. Jetzt werden der Äther und der größere Teil des Amylnitrits unter geringem Druck bei gewöhnlicher Temperatur abdestilliert und der Rückstand mit einer kalten Lösung von Kaliumbicarbonat aufgenommen. Der Vorsicht halber kann man diese Lösung mit Methylacetat ausschütteln, um etwa unveränderten Amidester zu entfernen. Die schwach gelbe wäßrige Lösung wird dann sofort in überschüssige, kalte Schwefelsäure, die etwas Harnstoff enthält, eingegossen, das abgeschiedene Öl ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdampfen des Äthers bleibt die aktive Estersäure als schwach gelbes Öl. Ausbeute: 4 g. Will man die Säure analysenrein haben, so muß sie, wie beim Racemkörper beschrieben, im Hochvakuum aus einem Bade von 95 — 105° destilliert werden. Das einmal destillierte Präparat drehte im $\frac{1}{2}$ -dm-Rohr bei 18° für Natriumlicht 0.48° nach links. $d_D^{18} = 1.105$. Mithin $[\alpha]_D^{18} = -0.87^\circ$.

Viel stärker, aber umgekehrt ist das Drehungsvermögen der alkalischen Lösung.

0.1711 g Sbst. gelöst in 1.1155 g *n*.-Natronlauge (1 Mol.). Gesamtgewicht 1.7774 g. Mithin Prozentgehalt 9.62: $d_4^{18} = 1.044$: Drehung im 1-dm-Rohr bei 18° für Na-Licht 3.86° nach rechts. Mithin $[\alpha]_D^{18} = +38.4^\circ$.

Wir legen aber auf diese Zahlen keinen besonderen Wert, denn bei nochmaliger Destillation obigen Präparates war das Drehungsvermögen auf $[\alpha]_D^{18} = -0.44^\circ$ gesunken.

Es scheint also bei der Destillation doch eine teilweise Verwandlung vor sich zu gehen. Die Analyse des zweimal destillierten Öles gab die richtigen Werte.

0.1402 g Sbst.: 0.2688 g CO₂, 0.0957 g H₂O.

C₇H₁₂O₄ (160.1). Ber. C 52.47, H 7.56.

Gef. » 52.29, » 7.64.

Für die weitere Verarbeitung der aktiven Estersäure haben wir sie nicht destilliert, sondern das beim Verdampfen des Äthers zurückbleibende Öl direkt benutzt.

l-Isopropyl-malonhydrazidsäure.

4 g nicht destillierte aktive Estersäure werden sorgfältig durch Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und allmählich mit 2-3 ccm wasserfreiem Hydrazin versetzt. Dabei entsteht eine gelbbraune Lösung, deren Färbung von Verunreinigungen, wahrscheinlich Nitro- oder Nitrosoverbindungen, herrührt. Diese Mischung wird 15 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt, wobei sie meistens gelatiniert; einmal war sie auch partiell krystallisiert. Man löst dann in 40 ccm Wasser, übersättigt schwach mit Essigsäure und fällt mit 20 ccm 2-*n*. Bleiacetatlösung. Der farblose, krystallisierte Niederschlag wird nach dem Abkühlen auf 0° abgesaugt. Ausbeute: 5 g. Um daraus die Hydrazidsäure zu isolieren, haben wir das feingepulverte Salz nicht wie beim Racemkörper mit Schwefelwasserstoff in der Wärme zersetzt, sondern mit 35 ccm *n*.-Schwefelsäure 1 Stunde bei gewöhnlicher Temperatur geschüttelt und vom Bleisulfat abgesaugt. Im Filtrat befindet sich die Hydrazidsäure als Sulfat. Fügt man zur Bindung der Schwefelsäure 15.6 ccm *n*.-Natronlauge, so fällt die Hydrazidsäure sofort krystallinisch aus und wird nach dem Abkühlen auf 0° abgesaugt. Ausbeute: 2.5 g. Zur Reinigung wird rasch aus der 10-fachen Menge heißen Wassers umkrystallisiert.

0.1465 g Sbst.: 0.2409 g CO₂, 0.1000 g H₂O. — 0.1462 g Sbst.: 22.2 ccm N (22°, 757 mm).

C₆H₁₂O₃N₂ (160.12). Ber. C 44.97, H 7.56, N 17.50.

Gef. » 44.85, » 7.64, » 17.22.

Das Präparat schmilzt wie die Racemverbindung bei 172° (korr.) unter Zersetzung. Es dreht in wäßriger Lösung nach links. Da es aber sowohl in Wasser, wie in Alkohol recht schwer löslich ist, so wurde für die genauere Bestimmung die Lösung in Salzsäure benutzt. Die Beobachtungen zeigen, daß das Präparat keineswegs optisch rein war, denn nach dem Umkrystallisieren der freien Säure aus Wasser stieg die Drehung der Lösung in *n*-Salzsäure.

0.1485 g nicht umkrystallisierte Säure. Gesamtgewicht 1.6029. Mithin Prozentgehalt 9.26; $d_4^{22} = 1.0395$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 22° für Na-Licht 2.06° nach links. Mithin $[\alpha]_D^{22} = -21.39^{\circ}$ (in *n*-Salzsäure).

Nach einmaligem Umkrystallisieren war $[\alpha]_D^{20} = -22.3^{\circ}$. Nach nochmaligem Umkrystallisieren der Hydrazidsäure aus 20 ccm heißem Wasser war die Drehung auf -28.7° gestiegen.

Obige Zahlen können also nur zur vorläufigen Orientierung dienen. Für die Gewinnung einer optisch-reinen Hydrazidsäure wird man wohl Salze mit Alkaloiden herstellen müssen, wozu uns bisher das Material gefehlt hat.

Die weitere Verwandlung der aktiven Hydrazidsäure in die *l*-Azidsäure und die *l*-Isopropyl-malonaminsäure ist in dem folgenden summarischen Versuch beschrieben.

Direkte Umwandlung des *d*-Isopropyl-malonaminsäure-methylesters in die *l*-Isopropyl-malonaminsäure.

Die Verwandlung der *d*-Isopropyl-malonaminsäure in den Amidester geht quantitativ und wahrscheinlich ohne Racemisation vorstatten. Um nun feststellen zu können, mit welchem Erfolg von hier an die Verwandlungen bis zur *l*-Isopropyl-malonaminsäure stattfinden, haben wir folgenden Versuch ausgeführt, bei dem einerseits Racemisation möglichst vermieden und andererseits die Reinigung der Zwischenprodukte auf die notwendigsten Maßregeln beschränkt wurde, um die Ausbeute nicht zu sehr herabzudrücken. 4 g *d*-Isopropyl-malonaminmethylester ($[\alpha]_D^{18} = +55.3$) wurden mit 40 ccm Äther, 5 g Amylnitrit und einigen Tropfen Wasser versetzt, dann bei 0° zwei Minuten ein mäßiger Strom von gasförmiger, salpetriger Säure eingeleitet. Die Mischung blieb bei Zimmertemperatur stehen. Als nach zwei Stunden die Stickstoffentwicklung fast aufhörte, wurde nochmals einige Minuten salpetrige Säure eingeleitet. Nach weiterem dreistündigen Stehen bei Zimmertemperatur war der Ester bis auf einen ganz geringen Rest gelöst. Der Äther wurde nun abfiltriert, stark abgekühlt, dann mit einer Mischung von 20 ccm kaltgesättigter Kaliumbicarbonatlösung und 10 ccm Wasser kräftig durchgeschüttelt, die abgehobene wäßrige Lösung nochmals rasch ausgeäthert, abermals abgehoben und nun

sofort mit verdünnter Schwefelsäure unter Zusatz von etwas Harnstoff angesäuert. Die ausgeschiedene Estersäure wurde ausgeäthert, der Äther unter vermindertem Druck verjagt und das Öl im Hochvakuum drei Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausbeute: 2.1 g, also erheblich weniger als bei dem früheren Versuch, wo die Behandlung mit salpetriger Säure viel länger dauerte. Aber die frühzeitige Unterbrechung der Operation hatte hier den Zweck, nachträgliche Racemisation zu vermeiden. Die 2.1 g Estersäure wurden nach starkem Abkühlen mit 1.1 g wasserfreiem Hydrazin vermischt, dann 14 Stunden bei 18° aufbewahrt und aus der gelatinösen Masse, wie zuvor beschrieben, das Bleisalz der Hydrazidsäure dargestellt. Ausbeute: 2.6 g. Das gepulverte Bleisalz wurde mit 21 ccm *n.*-Schwefelsäure eine Stunde geschüttelt, das Bleisulfat abfiltriert und die Mutterlange mit 11 ccm *n.*-Natronlauge neutralisiert, wobei die Hydrazidsäure zum größten Teil krystallinisch ausfiel. Ohne diese zu filtrieren, wurde die Flüssigkeit nach dem Abkühlen auf 0° mit 0.75 g Natriumnitrit versetzt, bis zur Lösung der Hydrazidsäure geschüttelt und die klare Flüssigkeit mit 10 ccm *n.*-Schwefelsäure versetzt. Dabei fiel die aktive Azidsäure ölig aus. Sie wurde ausgeäthert und in diese ätherische Lösung unter Eiskühlung gasförmiges Ammoniak im Überschuß eingeleitet. Als dann der Äther unter vermindertem Druck verdampft wurde, blieb ein farbloser krystallinischer Rückstand. Er wurde in 5 ccm Wasser gelöst und die Flüssigkeit bei 0° mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei sofort die *l*-Isopropyl-malonaminsäure krystallinisch ausfiel. Sie wurde nach halbstündigem Stehen bei 0° abgesaugt und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Ausbeute: 0.5 g. Dieses Präparat diente direkt für die Analyse und optische Bestimmung.

0.1124 g Subst. (bei 56° und 15 mm über P₂O₅ getr.): 0.2036 g CO₂, 0.0781 g H₂O. — 0.1163 g Subst.: 10.0 ccm N (18°, 751 mm).

C₆H₁₁O₃N (145.1). Ber. C 49.62, H 7.64, N 9.66.
Gef. » 49.40, » 7.78, » 9.83.

0.1105 g Subst. Gesamtgewicht der alkoholischen Lösung 2.4409. Mithin Prozentgehalt 4.52; $d_4^{18} = 0.811$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 18° für Na-Licht 1.63° nach links. Mithin $[\alpha]_D^{18} = -44.40^\circ$.

Eine zweite Bestimmung gab $[\alpha]_D^{24} = -44.55^\circ$.

Das Präparat war also optisch nahezu rein. Die Ausbeute betrug allerdings nur 13.7 % der Theorie. Der Hauptverlust hat wohl stattgefunden bei der Behandlung des Amidesters mit salpetriger Säure, wo der Versuch absichtlich vor Beendigung der Reaktion unterbrochen wurde. Weitere Verluste sind sicherlich entstanden bei der Fällung der Hydrazidsäure als Bleisalz und bei der schließlichen Krystalli-

sation der *l*-Isopropyl-malonaminsäure; aber wahrscheinlich hat bei diesen verschiedenen Krystallisationen auch eine Entfernung von Racemkörpern stattgefunden.

Jedenfalls beweist der Versuch, daß man auch bei ziemlich empfindlichen optisch-aktiven Substanzen eine ganze Reihe von Verwandlungen vornehmen und mit leidlicher Ausbeute ein optisch fast reines Endprodukt gewinnen kann.

452. Emil Fischer: Über Phosphorsäureester des Methylglucosids und Theophyllin-glucosids¹⁾.

(Eingegangen am 16. November 1914.)

Die einfachsten Nucleinsäuren, welche meist Nucleotide genannt werden, sind bekanntlich aus Purinen oder Uracilen, Zuckern und Phosphorsäure zusammengesetzt und von einigen derselben, z. B. der Inosinsäure und Guanylsäure, weiß man sicher, daß die Phosphorsäure mit dem Zuckerrest verbunden ist. Nachdem die Synthese von Glucosiden der Purine gelungen war, lag es nahe, sie noch mit Phosphorsäure zu kuppeln, um künstliche Nucleotide zu gewinnen. Ein solcher Versuch ist schon von Helferich und mir²⁾ angestellt; aber nur flüchtig beschrieben worden, weil das Produkt amorph war und die Analyse kein eindeutiges Resultat gegeben hatte. Inzwischen habe ich den Vorgang genauer studiert und eine Theophyllin-glucosid-phosphorsäure gefunden, die hübsch krystallisiert und allem Anschein nach ein einheitliches chemisches Individuum ist. Um diesen Erfolg zu erzielen, war es aber nötig, ein abgeändertes Verfahren für die Einführung der Phosphorsäure auszuarbeiten.

Die ältesten Angaben über die Bildung einer Verbindung von Glucose mit Phosphorsäure gehen wohl auf M. Berthelot³⁾ zurück, der ein solches Präparat durch Erhitzen von Glucose mit sirupförmiger Phosphorsäure auf 140° in kleiner Menge erhalten haben will. Ausführlichere Beobachtungen verdankt man D. Amato⁴⁾, der aus einem schon von seinem Lehrer H. Schiff durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Helicin erhaltenen Rohprodukt eine Glucose-phosphorsäure isolierte, von der er ein Natrium- und zwei Bleisalze analysierte.

¹⁾ Der Preuß. Akademie der Wissenschaften vorgetragen am 25. Juni und zum Druck vorgelegt am 30. Juli 1914. Vergl. Sitzungsber. S. 905 und C. 1914, II, 1050.

²⁾ B. 47, 210 [1914]. ³⁾ A. ch. [3] 54, 81 [1858]. ⁴⁾ G. 1, 56 [1871].