

**45. Emil Fischer und Werner Lipschitz:
Optisch-aktive *N*-Monomethyl-Derivate von Alanin, Leucin,
Phenyl-alanin und Tyrosin.**

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 19. Februar 1915.)

Wie E. Fischer und M. Bergmann¹⁾ gezeigt haben, ist das von O. Hinsberg für die Benzolsulfamide empfohlene Methylierungsverfahren sehr geeignet, die Monomethylderivate der Aminosäuren darzustellen. Ihre Versuche beschränkten sich aber auf das Sarkosin und die Methylderivate der δ -Amino-valeriansäure und des racemischen Ornithins.

Monomethylderivate der anderen physiologisch wichtigen α -Aminosäuren (Alanin, Leucin, Valin, Phenyl-alanin, Tyrosin) sind bereits durch Einwirkung von Methylamin auf die entsprechenden Bromsäuren hergestellt worden, aber nur in der racemischen Form²⁾. Die entsprechenden optisch-aktiven Säuren kennt man bisher nicht, und ihre Gewinnung nach dem letzten Verfahren dürfte auf Schwierigkeiten stoßen, weil die optisch-aktiven Bromsäuren im reinen Zustande nicht leicht zu bereiten sind, und weil die Wechselwirkung mit dem Methylamin unter teilweiser Racemisation und auch mit Waldenscher Umkehrung vor sich gehen kann.

Da aber gerade diese optisch-aktiven Formen die biologisch interessantesten sind, so haben wir es für nützlich gehalten, das von Fischer und Bergmann benutzte Methylierungsverfahren auf die optisch-aktiven Aminosäuren zu übertragen. Es ist uns so ohne Schwierigkeiten gelungen, die *N*-Monomethylderivate des *d*-Alanins, *l*-Leucins und der beiden optisch-aktiven Phenyl-alanine in scheinbar ziemlich reinem optischen Zustand zu gewinnen. Statt der Benzolsulfverbindungen verwandten wir ebenso wie Fischer und Bergmann die *p*-Toluolsulfoderivate.

Etwas komplizierter war die Aufgabe beim Tyrosin, weil hier nicht nur die Aminogruppe, sondern auch die Phenolgruppe bei der Einwirkung von Toluolsulfchlorid auf die alkalische Lösung reagiert und als Endprodukt die Ditoluolsulfverbindung entsteht, wie es schon

¹⁾ A. 398, 96 [1913]. ²⁾ Lindenberg, J. pr. [2] 12, 244 [1875].

³⁾ Duvillier, A. ch. [5] 20, 188.

⁴⁾ E. Friedmann, B. Ph. P. 11, 158, 177 [1908].

⁵⁾ E. Gansser, H. 61, 16 [1909], siehe dort auch die frühere Literatur.

⁶⁾ E. Friedmann und S. Gutmann, Bio. Z. 27, 491 [1910].

⁷⁾ Johnson und Nicolet, Am. 47, 459 [1912].

vor langer Zeit von E. Fischer und Bergell für die Naphthalinsulfoverbindung beobachtet worden ist¹⁾. Dieses Di-[toluolsulfo-]-tyrosin²⁾ nimmt zwar leicht am Stickstoff ein Methyl auf, aber die nachträgliche Abspaltung der beiden Toluolsulforeste ist wegen seiner geringen Löslichkeit sehr unbequem. Wir haben deswegen folgenden kleinen Umweg eingeschlagen: Der Tyrosin-äthylester wird beim Zusammenreffen mit *p*-Toluolsulfochlorid in das Monotoluolsulfoderivat verwandelt, das die Acylgruppe am Stickstoff enthält. Wird die aus dem Ester leicht erhältliche freie Säure in alkalischer Lösung mit einem Überschuß von Jodmethyl behandelt, so werden zwei Methylgruppen fixiert, die eine am Stickstoff und die andere am Sauerstoff der Phenolgruppe. Das Produkt hat also die Struktur:



Dieser Körper läßt sich nun leicht in *N*-Methyl-tyrosin verwandeln durch Behandlung mit rauchender Jodwasserstoffsäure und Jodphosphonium. Dadurch wird die Toluolsulfogruppe reduziert, wie es allgemein für die Arylsulfamide kürzlich gezeigt wurde³⁾. Es entsteht *p*-Tolylmercaptan. Gleichzeitig wird das an den Phenolsauerstoff gebundene Methyl als Jodmethyl abgelöst, und beide Reaktionen erfolgen so leicht und rasch, daß Racemisierung der Aminosäure vermieden wird.

Ausgehend von dem natürlichen *l*-Tyrosin, dessen salzsaure Lösung linksdrehend ist, haben wir auf diese Weise ein optisch-aktives *N*-Methyl-tyrosin erhalten, das zwar in salzsaurer Lösung nach rechts dreht, aber zweifellos die gleiche Konfiguration wie das Ausgangsmaterial besitzt. Denn es ist nicht anzunehmen, daß bei der Methylierung, die ja ohne Substitution am asymmetrischen Kohlenstoffatom erfolgt, eine Umkehrung der Konfiguration eintritt.

Wir bezeichnen deshalb das künstliche Methylderivat als *l*-*N*-Methyl-tyrosin. Unser synthetisches Produkt ist nun identisch mit dem natürlichen Ratanhin (Surinamin), das schon von G. Goldschmiedt⁴⁾ als Methyl-tyrosin erkannt wurde, über dessen Beziehung zum natürlichen *l*-Tyrosin man bisher aber im ungewissen war.

Durch die neue Darstellungsweise, die zugleich eine totale Synthese bedeutet, wird das natürliche Ratanhin ein ziemlich leicht zugänglicher Stoff. Denn *l*-Tyrosin kann ohne Mühe aus Seidenabfällen bereitet werden, und die oben geschilderten Operationen, die von ihm zum Ratanhin führen, erscheinen in

¹⁾ B. 36, 2592 ff. [1903].

²⁾ B. 48, 98 [1915].

³⁾ E. Fischer, B. 48, 93 [1915].

⁴⁾ M. 33, 1379 [1912]; 34, 659 [1913].

der Beschreibung komplizierter, als sie in Wirklichkeit sind. Es ist jetzt auch kaum mehr zu bezweifeln, daß das zuerst von E. Friedmann und S. Gutmann¹⁾ synthetisch hergestellte und später von Johnson und Nicolet²⁾ nach einer anderen Methode bereitete inaktive *N*-Methyl-tyrosin die racemische Form des Ratanhins (Surinamins) ist, daß somit die zuerst von Friedmann und Gutmann ausgesprochene Vermutung dieses Zusammenhangs das Richtige getroffen hat.

p-Toluolsulfo-*d*-alanin, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_7 \cdot \text{COOH}$.

18 g *d*-Alanin wurden in 110 ccm 2*n*-Natronlauge (etwas mehr als 1 Mol.) gelöst und mit einer Lösung von 76 g Toluolsulfochlorid (2 Mol.) in 200 ccm Äther in verschlossener Flasche bei Zimmertemperatur auf der Maschine geschüttelt. In Abständen von 1 Stde. wurden dreimal je 100 ccm derselben Natronlauge zugefügt. Nach 4-stündigem Schütteln wurde die ätherische Lösung abgetrennt, die gelbe, wäßrige Lösung filtriert und mit 5*n*-Salzsäure übersättigt, wobei ein dickes Öl ausfiel. Nach Impfen trat Krystallisation ein. Um Impfkristalle zu erhalten, werden einige Tropfen der Lösung ausgeäthert, der Äther verdunstet und das zurückbleibende Öl durch längeres Reiben zum Erstarren gebracht. — Nach 15-stündigem Stehen im Eisschrank wurde der aus zarten, farblosen Nadeln bestehende Krystallbrei abgesaugt. Zur Reinigung genügte einmaliges Umkrystallisieren aus der 13-fachen Menge heißen Wassers. Beim Abkühlen fällt zuerst ein Öl, das aber beim Impfen rasch krystallisiert. Ausbeute an reiner, trockner Substanz: 33 g = 67% der Theorie.

0.1175 g Subst. (im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet): 0.2128 g CO_2 , 0.0536 g H_2O . — 0.1974 g Subst.: 10.2 ccm N (18°, 765 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NS}$ (243.18). Ber. C 49.35, H 5.39, N 5.76.

Gef. » 49.39, » 5.10, » 6.03.

Zur optischen Bestimmung diente die Lösung in absolutem Alkohol:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = \frac{-0.34^\circ \times 5.6385}{2 \times 0.802 \times 0.1755} = -6.81^\circ.$$

Zwei andere Bestimmungen unter ganz ähnlichen Bedingungen ergaben:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.66^\circ \text{ und } [\alpha]_{\text{D}}^{18} = -6.67^\circ.$$

Die Substanz sintert gegen 130° und schmilzt bei 134–135° (korr.). Sie ist in Äthyl- und Methylalkohol, Äther und Essigester sehr leicht löslich, löst sich auch in heißem Wasser und Benzol. Sie bildet mit Chinin und Brucin hübsch krystallisierte Salze.

Um die optische Reinheit obiger Säure zu prüfen, wurde ihr Chininsalz dreimal aus Wasser umkrystallisiert und dann die Säure in der üblichen Weise regeneriert. Die spez. Drehung in alkoholischer Lösung war dann etwas gestiegen: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.26^\circ$.

¹⁾ Bio. Z. 27, 491 [1910].

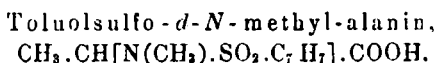
²⁾ Am. 47, 459 [1912].

Als unsere Versuche schon beendigt waren, erschien eine Notiz von Gibson¹⁾ über die Spaltung des Toluolsulfo-*d,l*-alanins durch Brucin. Das von ihm isolierte Toluolsulfo-alanin zeigte $[\alpha]_D^{25} = -7.6^\circ$, also eine nur wenig höhere Drehung als unser aus dem Chininsalz isoliertes Präparat. Wir zweifeln nicht daran, daß es sich um dieselbe Substanz handelt.

Hr. Gibson bezeichnet die Verbindung als Toluolsulfo-*l*-alanin, offenbar wegen der Linksdrehung. Diese Bezeichnung ist aber irreführend, da nach unsern Versuchen die Substanz ein Derivat des *d*-Alanins ist.

Hydrolyse. Sie erfordert längeres Erhitzen mit starker Salzsäure auf 100°. Dabei findet aber keine wesentliche Racemisierung des regenerierten *d*-Alanins statt, wie folgender Versuch zeigt:

0.5 g wurden mit 4 ccm Salzsäure (D 1.19) im geschlossenen Rohr 8 Stdn. auf 100° erhitzt. Beim Erkalten schied sich die in starker Salzsäure schwer lösliche Toluolsulfosäure in blätterigen Krystallen ab, und die filtrierte Flüssigkeit gab beim Abdampfen unter stark vermindertem Druck das krystallisierte *d*-Alanin-chlorhydrat. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol mit Äther gab es $[\alpha]_D = +9.5^\circ$. Bei einem zweiten Versuch wurde gefunden: $[\alpha]_D^{20} = +9.7^\circ$.



15 g Toluolsulfo-*d*-alanin wurden in einer Druckflasche in 125 ccm 2*n*-Natronlauge (4 Mol.) gelöst und mit 18 g Jodmethyl (über 2 Mol.) bei 65–68° bis zur völligen Lösung etwa 20 Min. stark geschüttelt. Die Flüssigkeit blieb noch 20 Min. bei gleicher Temperatur, wurde dann abgekühlt und mit 5*n*-Salzsäure übersättigt. Das ausfallende Öl erstarrte beim Reiben sehr schnell krystallinisch. Zur Reinigung wurde es mit einer Lösung von Kaliumbicarbonat aufgenommen und wieder mit Salzsäure ausgefällt. Ausbeute etwa 13 g. Schließlich wurde es zweimal aus der 70-fachen Menge siedenden Wassers umgelöst, aus dem es in Nadeln oder dicken Prismen krystallisierte. Zur Analyse wurde im Vakuum über Phosphorpentoxyd bei 56° getrocknet, wobei aber kaum Gewichtsverlust eintrat.

0.1484 g Sbst.: 0.2780 g CO₂, 0.0819 g H₂O. — 0.1620 g Sbst.: 7.4 ccm N (19°, 763 mm).

C₁₁H₁₅O₄NS (257.2). Ber. C 51.32, H 5.88, N 5.45.
 Gef. » 51.09, » 6.18, » 5.29.

Für die optische Bestimmung diente die Lösung in absolutem Alkohol.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0.53^\circ \times 2.5370}{1 \times 0.827 \times 0.2466} = -6.59^\circ$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0.58^\circ \times 1.9758}{1 \times 0.8385 \times 0.2049} = -6.67^\circ.$$

¹⁾ P. Ch. S. 30, 424, 32, Febr. 1914.

Es ist zweifelhaft, ob diese Zahlen die Höchstdrehung darstellen, da bei der Methylierung eine teilweise Racemisierung eintreten kann und wir eine Reinigung der Substanz mit optisch-aktiven Basen nicht vorgenommen haben.

Die Substanz sintert gegen 117° und schmilzt bei 121.5—122.5° (korr.) zu einer farblosen Flüssigkeit; sie ist sehr leicht löslich in Alkohol, Äther, Essigester, leicht in warmem Benzol, aus dem sie beim Abkühlen in sechseckigen Formen sich abscheidet. Sie bildet mit Chinin und Cinchonin krystallisierende Salze.

d-N-Methyl-alanin, $\text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{NH}\cdot\text{CH}_3)\cdot\text{COOH}$.

20 g Toluolsulfo-*d*-methylalanin werden mit 76 ccm Salzsäure (D 1.19) im geschlossenen Rohr 8 Stdn. auf 100° erhitzt, dann die klare, schwach gelbe Flüssigkeit auf 0° abgekühlt, die ankrystallisierte Toluolsulfosäure nach einiger Zeit durch Pulvergewebe abfiltriert und mit wenig eiskalter Salzsäure nachgewaschen. Beim Verdampfen des Filtrats unter stark vermindertem Druck bleibt das Hydrochlorid des *d*-Methyl-alanins als bräunlicher Sirup zurück, der ziemlich schwer krystallisiert. Um die ersten Krystalle zu erhalten, wurde eine Probe des Sirups erst im Vakuumexsiccator über Natronkalk getrocknet, dann mit sehr wenig konzentrierter Salzsäure und etwas Alkohol angerieben und wieder aufbewahrt, wobei nach einigen Stunden Krystallisation erfolgte. Durch Impfen ließ sich dann der gesamte Sirup leicht krystallinisch erhalten. Die langen, fächer- oder rosettenförmig angeordneten Nadeln waren zunächst noch bräunlich gefärbt; sie wurden in etwa 40 ccm Alkohol durch Schütteln gelöst und durch allmählichen Zusatz von absolutem Äther, Impfen und Reiben zur Krystallisation gebracht. Die Ausbeute ist sehr gut. Für Analyse und optische Bestimmung wurde noch zweimal in derselben Weise unter Zusatz von sehr wenig alkoholischer Salzsäure umkrystallisiert und schließlich bei 15—20 mm über Phosphorpentoxyd bei 77° getrocknet.

0.1728 g Sbst.: 0.2197 g CO_2 , 0.1106 g H_2O . — 0.1476 g Sbst.: 12.8 ccm N (21°, 757 mm). — 0.1358 g Sbst.: 0.1398 g AgCl.

$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}$ (139.55). Ber. C 34.40, H 7.22, N 10.04, Cl 25.41.

Gef. » 34.68, » 7.16, » 9.89, » 25.47.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0.54^\circ \times 1.3138}{1 \times 1.0211 \times 0.1211} = +5.74^\circ \text{ (in Wasser)}$$

$$[\alpha]_D^{21} = \frac{+0.35^\circ \times 2.1395}{1 \times 1.015 \times 0.1279} = +5.77^\circ \text{ (» »)}$$

Das Salz begann bei 158° zu sintern und schmolz gegen 165.5—166° (korr.) zu einer farblosen Flüssigkeit. Es ist stark hygroskopisch und zerfließt an der Luft. Mit Wismutjodkalium gibt es auch in ziemlich konzentrierter Lösung keine Fällung.

Die Umwandlung des Hydrochlorids in die freie Aminosäure in der üblichen Weise durch Kochen der wäßrigen Lösung mit Bleioxyd

gelingt leicht. Beim Verdampfen des entbleiten Filtrats unter vermindertem Druck bleibt die Aminosäure in farblosen Nadeln zurück. Sie wird aus heißem Alkohol umkrystallisiert. Der größte Teil fällt beim Erkalten in zarten, zu Büscheln vereinigten Nadeln, den Rest gewinnt man aus dem Filtrat durch Einengen oder Fällung mit Äther. Die Ausbeute beträgt mehr als 75% der Theorie. Das Präparat enthält 1 Mol. Wasser, das bei 15 mm über Phosphorpentoxyd bei 77° schnell entweicht.

Es verdient übrigens bemerkt zu werden, daß es beim Trocknen an der Luft schwer ist, ein ganz konstantes Gewicht zu erreichen.

0.0524 g lufttr. Sbst. verloren 0.0075 g H₂O (bei 77° getr.). — 0.1730 g lufttr. Sbst. verloren 0.0252 g H₂O (8 Stdn. bei 100° getr.). — 0.1495 g Sbst.: 0.2547 g CO₂, 0.1188 g H₂O. — 0.1740 g Sbst.: 20.8 ccm N (23°, 759 mm).

C₄H₉O₂N + 1 H₂O (121.10). Ber. H₂O 14.88. Gef. H₂O 14.31, 14.57.

C₄H₉O₂N (103.08). Ber. C 46.56, H 8.80, N 13.59.

Gef. » 46.46, » 8.89, » 13.53.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0.54 \times 1.4234}{1 \times 1.020 \times 0.1400} = +5.38^\circ \text{ (in Wasser).}$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0.57 \times 1.5271}{1 \times 1.021 \times 0.1326} = +5.59^\circ \text{ (» »).}$$

Das trockne *d*-*N*-Methyl-alanin schmilzt bei raschem Erhitzen im Capillarrohr gegen 300° (korr.) unter teilweiser Zersetzung. Es sublimiert auch zum Teil. Es schmeckt noch etwas süß, aber weit schwächer als Alanin. Es löst sich sehr leicht in Wasser, auch leicht in heißem Äthyl- und Methylalkohol, dagegen schwer in Essigäther, Aceton und fast gar nicht in Äther und Benzol.

Kupfersalz. Es wurde in der üblichen Weise durch halbstündiges Kochen der wäßrigen Lösung mit überschüssigem, frisch gefälltem Kupferhydroxyd bereitet. Aus der tiefblauen Lösung schied sich das Salz beim Verdunsten im Vakuumexsiccator in schönen, blauen, rhombenähnlichen Tafeln oder flächenreicheren Formen ab. Das lufttrockne Salz enthält gerade so wie der Racemkörper¹⁾ 2 Mol. Wasser, die bei 15 mm und 100° entweichen.

0.1000 g lufttr. Sbst. verlor 0.0115 g H₂O. — 0.1389 g lufttr. Sbst. verlor 0.0165 g H₂O. — 0.0864 g wasserfreie Sbst.: 0.0254 g CuO.

C₈H₁₆O₄N₂Cu + 2H₂O (303.75). Ber. H₂O 11.86. Gef. H₂O 11.5, 11.88.

C₈H₁₆O₄N₂Cu (267.72). Ber. Cu 23.75. Gef. Cu 23.49.

p-Toluolsulfo-*l*-leucin, (CH₃)₂CH.CH₂.CH(NH.SO₂.C₇H₇).COOH.

An Stelle des reinen *l*-Leucins wird zweckmäßig seine viel leichter zugängliche Formylverbindung als Ausgangsmaterial benutzt.

¹⁾ Gansser, H. 61, 30.

30 g Formyl-*l*-leucin ($[\alpha]_D^{18} = -18.8^\circ$) wurden mit der 10-fachen Menge 10-prozentiger Salzsäure $1\frac{1}{2}$ Stdn. am Rückflußkühler gekocht, die Lösung unter 15–20 mm stark eingedampft, bis das *l*-Leucin-hydrochlorid krystallisierte. Es wurde in wenig Wasser gelöst, zur völligen Vertreibung von Salzsäure und Ameisensäure nochmals auf dem Wasserbad verdampft und wieder in 75 ccm Wasser gelöst. Beim Neutralisieren mit *n*-Natronlauge fiel das Leucin teilweise aus. Nachdem es durch weiteren Zusatz von *n*-Natronlauge, von der im ganzen etwa 450 ccm verbraucht wurden, gerade wieder gelöst war, wurden 72 g Toluolsulfochlorid (2 Mol.) in 375 ccm Äther hinzugefügt und das Gemisch in üblicher Weise unter Zusatz von dreimal je 93 ccm 2*n*-Lauge 4 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Nach Abtrennung der ätherischen Schicht wurde filtriert und mit 5*n*-Salzsäure übersättigt. Das ausfallende helle Öl krystallisierte bei längerem Stehen und Reiben. Ausbeute 50 g, die aus 1400 ccm eines heißen Gemisches von 80 Vol. Wasser und 20 Vol. Alkohol umkrystallisiert wurden.

0.1580 g Sbst. (im Vakuumexsiccator getrocknet): 0.3165 g CO₂, 0.0987 g H₂O. — 0.1754 g Sbst. (im Vakuumexsiccator getrocknet): 8.0 ccm N (19°, 747 mm).

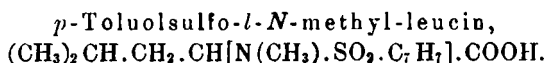
C₁₃H₁₅O₄NS (285.24). Ber. C 54.69, H 6.72, N 4.91.

Gef. » 54.63, » 6.99, » 5.17.

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{+0.32 \times 1.9502}{1 \times 0.818 \times 0.1733} = +4.40 \text{ (alkoholische Lösung).}$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0.33 \times 1.9313}{1 \times 0.8195 \times 0.1729} = +4.50 \text{ (» »).}$$

Die Substanz schmilzt nach vorherigem Sintern bei 124° (korr.). Sie ist sehr leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton, Essigester, Chloroform, leicht löslich in Benzol, ziemlich schwer löslich in heißem Wasser, unlöslich in Petroläther. Aus verdünntem Alkohol krystallisiert sie in Nadeln oder Prismen.



28.5 g Toluolsulfo-*l*-leucin wurden in 150 ccm 2*n*-Natronlauge (3 Mol.) gelöst und mit 28 g Jodmethyl (2 Mol.) 50 Minuten bei 65–68° in verschlossener Druckflasche geschüttelt. Als die gelbe, klare Lösung abgekühlt und mit Salzsäure übersättigt wurde, fiel ein zähes hellgelbes Öl, das nach Eintragen von Krystallen in einigen Stunden ganz erstarrte. Ausbeute fast 30 g.

Zur Gewinnung der Impfkristalle haben wir den Umweg über das Ammoniumsalz eingeschlagen. Dieses scheidet sich als krystallinischer Niederschlag ab, wenn die ätherische Lösung des Öls mit gasförmigem Ammoniak gesättigt wird. Durch Lösen in Alkohol, Abkühlung und Zusatz von Äther erhält man es in langen, schmalen, farblosen Nadeln von der Zusammensetzung C₁₄H₂₀O₄NS.NH₄.

0.1850 g Sbst.: 0.3594 g CO₂, 0.1281 g H₂O. — 0.1658 g Sbst.: 12.0 ccm N (15°, 764 mm).

C₁₄H₂₄O₄N₂S (316.28). Ber. C 53.12, H 7.65, N 8.86.

Gef. » 52.98, » 7.75, » 8.53.

Das Salz schmilzt unscharf gegen 136° zu einer trüben Flüssigkeit. Es löst sich sehr leicht in Wasser und warmem Alkohol.

Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung fällt das Toluolsulfo-*l*-methyl-leucin zunächst ölig, erstarrt aber bei längerem Stehen krystallinisch. Zur Reinigung wurde es in der 9-fachen Menge warmem Schwefelkohlenstoff gelöst und unter allmählichem Zusatz von Petroläther und gleichzeitiger starker Kühlung wieder ausgeschieden, wobei es in regelmäßigen, sechseckigen, farblosen Tafeln krystallisierte.

0.1611 g Sbst. (im Vakuumexsiccator getr.): 0.3305 g CO₂, 0.1042 g H₂O.
— 0.1580 g Sbst. (im Vakuumexsiccator getr.): 6.4 ccm N (17°, 757 mm).

C₁₄H₂₁O₄NS (299.25). Ber. C 56.14, H 7.07, N 4.68.

Gef. » 55.95, » 7.24, » 4.69.

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{-1.53^\circ \times 1.8476}{1 \times 0.8148 \times 0.1645} = -21.09^\circ \text{ (alkoholische Lösung).}$$

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{-1.71^\circ \times 1.7222}{1 \times 0.8172 \times 0.1706} = -21.12^\circ \text{ (» »).}$$

Die Substanz schmilzt nach vorherigem Sintern bei 91–92°. Sie ist leicht löslich in kaltem Alkohol, Äther, Aceton, Essigester, Chloroform, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, bei Erwärmen löslich in 50 procentigem Alkohol, aus dem sie bei Erkalten ölig ausfällt und erst langsam krystallisiert; doch schmelzen die Krystalle in Berührung mit dem Lösungsmittel bereits bei Handwärme. Sie ist ziemlich schwer löslich in heißem Ligroin, aus dem sie bei Erkalten undeutlich krystallisiert.

l-N-Methyl-leucin, (CH₃)₂CH.CH₂.CH(NH.CH₃).COOH.

Die Toluolsulfoverbindung wurde mit der 10-fachen Menge Salzsäure (D 1.19) im geschlossenen Rohr auf 100° erhitzt. Zuerst war es nötig, etwa 1 Stunde zu schütteln, bis völlige Lösung eintrat. Dann wurde das Erhitzen noch 15 Stunden fortgesetzt. Nachdem die Toluolsulfosäure durch Abkühlen in Eis-Kochsalz-Mischung ausgeschieden war, wurde die filtrierte Lösung unter vermindertem Druck zum Sirup verdampft, dieser in kaltem Alkohol gelöst und vorsichtig mit einer 10-prozentigen wäßrigen Lösung von Lithiumhydroxyd neutralisiert. Dabei fiel die Aminosäure krystallinisch. Ausbeute 64 % der Theorie. Zur Reinigung wurde sie in möglichst wenig heißem Wasser gelöst und durch viel Aceton wieder gefällt.

0.1456 g lufttr. Sbst.: 0.3078 g CO₂, 0.1384 g H₂O. — 0.1638 g Sbst.: 0.3487 g CO₂, 0.1540 g H₂O. — 0.1515 g Sbst.: 12.4 ccm N (17.5°, 757 mm).

C₇H₁₃O₂N (145.13). Ber. C 57.88, H 10.42, N 9.41.

Gef. » 57.66, 58.06, » 10.64, 10.52, » 9.47.

Für die optische Bestimmung diente die wäßrige Lösung.

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+ 1.01^\circ \times 6.1956}{2 \times 1.001 \times 0.1529} = + 20.44^\circ.$$

Anderes Präparat:

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+ 0.65^\circ \times 3.1637}{1 \times 1.0024 \times 0.1003} = + 20.45^\circ.$$

Nach weiterem Umkrystallisieren war das Drehungsvermögen unverändert.

Viel rascher als durch Salzsäure läßt sich die Toluolsulfogruppe durch Jodwasserstoff abspalten. Erwärmt man das Toluolsulfo-methyl-leucin mit der gleichen Menge Jodphosphonium und etwa der 15-fachen Menge Jodwasserstoff (D 1.96) im geschlossenen Rohr auf 85—90°, so ist die Reaktion nach 10—15 Minuten beendet. Man gießt dann in Wasser, kühlt ab und verdampft die vom Tolymercaptan abfiltrierte Flüssigkeit unter vermindertem Druck zum Sirup, wiederholt das Verdampfen nach Zusatz von Wasser, löst dann wieder in Wasser, übersättigt schwach mit Ammoniak und verdampft bis zur Krystallisation. Die Aminosäure wird durch Lösen in heißem Wasser und Fällen mit Aceton gereinigt, bis sie aschefrei ist. Dieses Präparat zeigte ungefähr die gleiche Drehung, wie das zuvor beschriebene.

$$[\alpha]_D^{21} = \frac{+ 0.62^\circ \times 3.3610}{1 \times 1.004 \times 0.1000} = + 20.76^\circ.$$

Zur Bestimmung der Löslichkeit wurde die feingepulverte Substanz mit reinstem Wasser 6 Stunden im Silberrohr bei 25° geschüttelt.

6.3325 g Lösung hinterließen 0.2700 g Sbst. — 6.1377 g Lösung hinterließen 0.2622 g Sbst.

1 Tl. Sbst. löst sich also in 22.45 Tln. Wasser von 25°.

1 » » » » » » 22.41 » » » 25°.

Die Substanz sublimiert bei vorsichtigem Erhitzen in sehr leichten Nadelchen und zersetzt sich nebenher nur zum geringen Teil. Ihr Geschmack ist schwach bitter. Sie ist sehr schwer löslich in Alkohol.

Die mit Schwefelsäure angesäuerte wäßrige Lösung gibt mit Phosphorwolframsäure noch bei verhältnismäßig starker Verdünnung einen harzigen Niederschlag, der sich in der Wärme ziemlich leicht löst. Die gesättigte wäßrige Lösung wird durch gesättigte Ammoniumsulfatlösung gefällt. Mit wenig konzentrierter Salpetersäure gibt die Aminosäure ein hübsch krystallisierendes Nitrat, das aus Alkohol durch Ätherzusatz umgefällt werden kann und flache Nadeln oder Prismen bildet.

Das Hydrochlorid, $C_7H_{13}O_2N, HCl$, bleibt beim Verdampfen der salzsauren Lösung zuerst als Sirup, erstarrt aber nach einiger Zeit und bildet dann feine Nadelchen, die meist zu Drusen vereinigt sind. Zur Reinigung wurde es in kaltem Alkohol gelöst, mit wenig alkoholischer Salzsäure versetzt und durch allmählichen Zusatz von Äther wieder abgeschieden.

0.1299 g Sbst. (im Vakuumexsiccator getr.): 0.1018 g AgCl.

$C_7H_{16}O_2NCl$ (181.60). Ber. Cl 19.53. Gef. Cl 19.38.

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+ 1.98^\circ \times 1.3612}{1 \times 1.013 \times 0.1250} = + 21.29^\circ \text{ (wäßrige Lösung).}$$

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+ 1.96^\circ \times 1.3517}{1 \times 1.017 \times 0.1208} = + 21.57^\circ \text{ (" ")}.$$

Kupfersalz. In der üblichen Weise dargestellt, kristallisiert es beim Verdunsten der tiefblauen wäßrigen Lösung in dünnen, langgestreckten, vier- oder sechseckigen Platten. Im lufttrocknen Zustand enthält es 1 Mol. Wasser, das bei 100° und 15—20 mm Druck über Phosphorpentoxyd ziemlich schnell entweicht.

0.1971 g lufttr. Sbst. verloren 0.0086 g H_2O . — 0.1610 g lufttr. Sbst. verloren 0.0076 g H_2O .

$C_{14}H_{28}O_4N_2Cu + 1H_2O$ (369.83). Ber. H_2O 4.87. Gef. H_2O 4.36, 4.72.

0.1505 g trockne Sbst.: 0.0341 g CuO.

$C_{14}H_{28}O_4N_2Cu$ (351.81). Ber. Cu 18.07. Gef. Cu 18.10.

Das Salz ist selbst in heißem Wasser ziemlich schwer löslich, kristallisiert daraus aber erst beim Einengen.

Derivate des Phenyl-alanins.

Auch hier wurden an Stelle der Aminosäuren die optisch-aktiven Formylverbindungen, wie sie bei der Spaltung des Racemkörpers entstehen, als Ausgangsmaterialien benutzt.

p-Toluolsulfo-*d*-phenyl-alanin, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot (NH \cdot SO_2 \cdot C_7H_7) \cdot COOH$.

30 g Formyl-*d*-phenyl-alanin ($[\alpha]_D = -74.5^\circ$) werden mit 560 ccm *n*-Salzsäure 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht, dann die Lösung unter vermindertem Druck verdampft, der krystallinische Rückstand in 130 ccm Wasser gelöst und so lange mit *n*-Natronlauge versetzt, bis das zuerst ausfallende Phenylalanin sich eben wieder gelöst hat. Dann fügt man 60 g *p*-Toluolsulfochlorid (2 Mol.) in konzentrierter ätherischer Lösung zu, schüttelt 1 Stunde auf der Maschine, versetzt mit 78 ccm 2*n*-Natronlauge (1 Mol.), schüttelt abermals 1 Stunde und wiederholt Zusatz von Lauge und Schütteln noch zweimal, so daß die ganze Operation 4 Stunden dauert. Währenddessen scheidet sich allmählich das Natriumsalz des Toluolsulfo-*d*-phenylalanins krystallinisch ab und kann durch Umlösen aus heißem Wasser leicht gereinigt werden. Da aber ein erheblicher Teil des Salzes in den Mutterlauge bleibt, so ist es für die Gewinnung der freien Säure bequemer, auf die Isolierung des Natriumsalzes zu verzichten. Man löst also das ausgeschiedene Salz durch Zusatz von mehr Wasser und gelindes Erwärmen und übersättigt mit Salzsäure. Dabei fällt das Toluolsulfo-*d*-phenyl-alanin zunächst

als Öl, das aber schnell krystallinisch erstarrt. Ausbeute an Rohprodukt ungefähr 48 g oder fast quantitativ. Zur Reinigung wurde es aus heißem 50-prozentigem Alkohol umkrystallisiert. Die exsiccatorrockne Substanz verlor bei 100° im Vakuum kaum an Gewicht.

0.1576 g Sbst.: 0.3468 g CO₂, 0.0786 g H₂O. — 0.1751 g Sbst.: 6.4 ccm N (33 % KOH, 18°, 760 mm).

C₁₆H₁₇O₄NS (319.22). Ber. C 60.15, H 5.37, N 4.39.
Gef. • 60.01, • 5.58, • 4.23.

Die Substanz schmilzt nach vorherigem geringem Erweichen bei 164—165° (korr.). Sie löst sich sehr leicht in Äther, Aceton, Essigester, Eisessig, Acetyltetrachlorid, Chloroform, schwerer in warmem Benzol, woraus sie beim Erkalten rasch in sehr feinen, häufig gebogenen Nadeln krystallisiert. Aus heißem Alkohol krystallisiert sie in haarfeinen, biegsamen Nadeln. Sie ist sehr schwer löslich in Petroläther und fast unlöslich in kaltem Wasser. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsals sind in kaltem Wasser schwer löslich.

Für die optische Bestimmung diente die Lösung in Aceton.

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+ 0.15^\circ \times 1.4958}{1 \times 0.82 \times 0.1133} = + 2.42^\circ.$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 0.14^\circ \times 1.4983}{1 \times 0.8214 \times 0.1110} = + 2.30^\circ.$$

In Chloroformlösung dreht die Substanz nach links, aber auch ziemlich schwach.

Das oben schon erwähnte Natriumsalz krystallisiert aus heißem Wasser in farblosen, spießigen Formen. Sie enthalten Krystallwasser, das bei 100° und 15—20 mm über Phosphorpentoxyd im Laufe von 2—3 Stunden vollständig entweicht, und dessen Menge 3 1/2 Mol. zu entsprechen scheint.

0.2688 g lufttr. Sbst. verloren 0.0414 g H₂O. — 0.1456 g lufttr. Sbst. verloren 0.0221 g H₂O. — 0.1652 g lufttr. Sbst. verloren 0.0253 g H₂O.

C₁₆H₁₆O₄NSNa + 3 1/2 H₂O (404.26).

Ber. H₂O 15.60. Gef. H₂O 15.40, 15.18, 15.31.

0.1624 g wasserfreie Sbst.: 0.0333 g Na₂SO₄.

C₁₆H₁₆O₄NSNa (341.21). Ber. Na 6.74. Gef. Na 6.65.

p-Toluolsulfo-*d*-methyl-phenyl-alanin,
C₆H₅.CH₃.CH(COOH).N(CH₃).SO₂.C₇H₇.

Um eine vollständige Methylierung zu erzielen, schien es uns auch hier zweckmäßig, Jodmethyl und Alkali im Überschuß anzuwenden.

10 g Toluolsulfo-*d*-phenyl-alanin werden mit 188 ccm 1/2-Natronlauge (3 Mol.) übergossen und nach Zusatz von 9 g Jodmethyl (2 Mol.) in der

Druckflasche im Bade von 68—70° stark geschüttelt, wobei bald Lösung eintritt. Nach etwa 15 Minuten beginnt die Krystallisation des Natriumsalzes der neuen Verbindung. Nach weiteren 15 Minuten wird die Operation unterbrochen. Handelt es sich um die Gewinnung eines optisch möglichst reinen Präparates, so ist es zweckmäßig, die Abscheidung des Natriumsalzes bei 0° vorzunehmen und zu filtrieren. Aus der Mutterlauge scheidet sich beim Ansäuern das freie Toluolsulfo-*d*-methyl-phenyl-alanin als rasch krystallisierendes Öl ab. Das Natriumsalz läßt sich durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser reinigen; es bildet farblose Nadelchen, die im lufttrocknen Zustand 2 Mol. Wasser enthalten.

0.2941 g lufttr. Sbst. verloren (bei 100° und 15 mm über P₂O₅) 0.0265 g H₂O. — 0.2454 g lufttr. Sbst. verloren 0.0220 g H₂O.

C₁₇H₁₈O₄NSNa + 2H₂O (391.25). Ber. H₂O 9.21. Gef. H₂O 9.01, 8.97.

0.2145 g wasserfreie Sbst.: 0.0431 g Na₂SO₄.

C₁₇H₁₈O₄NSNa (355.22). Ber. Na 6.47. Gef. Na 6.51.

Das entwässerte Salz zieht an der Luft wieder Feuchtigkeit an.

Zersetzt man die wäßrige Lösung des gereinigten Natriumsalzes mit Salzsäure, so scheidet sich das *p*-Toluolsulfo-*d*-methyl-phenyl-alanin als bald krystallisierendes Öl ab. Die feste Masse schmilzt zunächst unscharf. Wird sie zweimal in warmem Benzol gelöst und durch Petroläther wieder abgeschieden, so erhält man makroskopisch sichtbare, farblose, rechteckige Täfelchen oder derbe flächenreiche Formen. Sie enthalten Krystallbenzol, das im Vakuumexsiccator, rascher bei 56° entweicht, die benzolfreie Substanz schmilzt bei 92—93° zu einer von Bläschen durchsetzten Flüssigkeit.

0.1428 g Sbst. (bei 15 mm und 77° getr.): 0.3207 g CO₂, 0.0745 g H₂O. — 0.1681 g Sbst.: 6.4 ccm N (33% KOH, 17.5°, 760 mm).

C₁₇H₁₉O₄NS (333.23). Ber. C 61.22, H 5.75, N 4.20.

Gef. » 61.25, » 5.84, » 4.42.

Für die optische Bestimmung diente die Lösung in Aceton.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+1.97^\circ \times 1.3874}{1 \times 0.8165 \times 0.1026} = +32.63^\circ.$$

Das aus der Mutterlauge des Natriumsalzes erhaltene Toluolsulfo-methyl-phenyl-alanin hat im wesentlichen dieselben Eigenschaften und gab bei der Analyse auch ähnliche Zahlen, aber es krystallisiert meist in Nadeln, zeigt einen weniger scharfen Schmelzpunkt und eine geringere Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +26.9^\circ$.

Wir sind der Ansicht, daß dieses Präparat teilweise racemisiert ist. Durch Rückverwandlung in das Natriumsalz und dessen Krystallisation aus Wasser läßt es sich in die reinere Form überführen, und die Gesamtausbeute an letzterer ist bei systematischer Arbeit recht gut, während sie an Rohprodukt etwa 90% beträgt.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton, Essigester, Eisessig, Chloroform und heißem Benzol, sehr schwer in Petroläther, fast unlöslich in Wasser.

d-N-Methyl-phenyl-alanin, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NH \cdot CH_3) \cdot COOH$.

12 g Toluolsulfo-Verbindung wurden in 35 ccm Eisessig gelöst, mit 25 ccm Salzsäure (D 1.19) versetzt und im geschlossenen Rohr 16 Stunden auf 100° erhitzt. Dann wurde die gelbe Lösung unter stark vermindertem Druck zum Sirup verdampft, dieser in kaltem absoluten Alkohol gelöst, einige Kubikzentimeter alkoholischer Salzsäure zugefügt und mit viel absolutem Äther versetzt. Kühlt man noch in der Eis-Kochsalz-Mischung, so scheidet sich das Hydrochlorid des Methyl-phenyl-alanins fast vollständig in Nadelchen ab, während die Toluolsulfosäure in Lösung bleibt. Ausbeute: 7.1 g oder 91% der Theorie.

Die Reinheit des Präparates hängt natürlich ab von der Qualität der angewandten Toluolsulfoverbindung. Das optisch unreine Hydrochlorid krystallisiert in Nadelchen. Wird es mehrmals in Alkohol gelöst, mit wenig alkoholischer Salzsäure versetzt und dann mit Äther gefällt, so krystallisiert es in farblosen, kurzen, rechteckigen Tafelchen.

0.1185 g Sbst. (lufttr.): 0.0790 g AgCl.

$C_{10}H_{13}O_2N, HCl$ (215.57). Ber. Cl 16.45. Gef. Cl 16.49.

Das Salz verliert leicht Salzsäure. Es dreht in wäßriger Lösung nach links. Das Drehungsvermögen wächst durch Zusatz von Salzsäure.

Zur Umwandlung in die freie Aminosäure haben wir 6 g des Hydrochlorids in 60 ccm Alkohol gelöst und vorsichtig mit einer 10-prozentigen wäßrigen Lösung von Lithiumhydroxyd versetzt, bis die Flüssigkeit gegen Lackmus neutral war. Dabei fällt die Aminosäure in farblosen, feinen Nadelchen. Die Abscheidung wird durch Zusatz von mehr Alkohol und Abkühlung auf 0° vervollständigt. Die Ausbeute an Rohprodukt ist fast quantitativ. Zur Reinigung wurde ungefähr in der 40-fachen Menge kochenden Wassers gelöst; beim Abkühlen fielen farblose, verfilzte Nadelchen. Da aber ein erheblicher Teil in der Mutterlauge bleibt, so ist es nötig, diese einzuengen, wobei eine neue starke Krystallisation erfolgt.

0.1222 g Sbst. (i. Vakuumexsiccator getrocknet): 0.3001 g CO_2 , 0.0806 g H_2O .

$C_{10}H_{13}O_2N$ (179.11). Ber. C 67.00, H 7.31.
Gef. » 66.98, » 7.37.

Das *d*-N-Methyl-phenyl-alanin wird beim Reiben stark elektrisch und sublimiert bei vorsichtigem Erhitzen im Glühröhrchen teilweise unzersetzt. Der Geschmack ist süßlich-bitter. Ähnlich dem Phenylalanin ist es in indifferenten organischen Solvenzien durchgängig sehr schwer löslich oder fast unlöslich; nur heißer Methyl- oder Äthyl-

alkohol und heißes Wasser lösen erhebliche Mengen. Dagegen wird es von verdünnten Säuren und Alkalien leicht aufgenommen. Die schwach ammoniakalische Lösung gibt mit Silbernitrat beim Kochen einen farblosen krystallinischen Niederschlag, der in Salpetersäure löslich ist. Die saure Lösung wird von Phosphorwolframsäure harzig gefällt; noch eine 1-prozentige Lösung des salzsauren Salzes gibt bei mäßigem Zusatz von Phosphorwolframsäure bei gewöhnlicher Temperatur eine starke ölige Trübung; beim Erhitzen der Flüssigkeit löst sich das Phosphorwolframat in erheblicher Menge und kommt beim Abkühlen besonders auf 0° wieder rasch heraus; ferner ist es in überschüssiger Phosphorwolframsäure verhältnismäßig leicht löslich.

Auffallend ist das starke Drehungsvermögen der Aminosäure in alkalischer Lösung. Für die nachfolgende Bestimmung diente die Lösung in $n/_{10}$ -Natronlauge.

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{-0.77^\circ \times 7.2969}{1 \times 1.007 \times 0.1157} = -48.22^\circ.$$

In n -Natronlauge bei 4-facher Konzentration war die Drehung ebenso groß. Gef. -48.40° .

Trotz der Übereinstimmung sind diese Werte wohl doch noch zu niedrig, da bei den optischen Antipoden eine etwas höhere Zahl gefunden wurde ($[\alpha]_D = +49^\circ$). Schwächer ist die Drehung in salzsaurer Lösung und schwankt mit dem Gehalt an Salzsäure. Wir wollen nur einen Versuch anführen, der mit n -Salzsäure angestellt ist.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1.07 \times 1.8941}{1 \times 1.032 \times 0.111} = -17.7^\circ \text{ (in } n\text{-Salzsäure).}$$

Auch hier läßt sich die Toluolsulfo-Verbindung leichter durch Jodwasserstoffsäure spalten. Die Ausführung der Reaktion geschah in derselben Weise wie beim Toluolsulfo-methyl-leucin. Die Aminosäure wurde zum Schluß aus heißem Wasser umkrystallisiert und zeigte dann dasselbe Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{19} = -48.04^\circ$ (in n -Natronlauge), wie das mit Salzsäure gewonnene Präparat.

Derivate des *l*-Phenyl-alanins.

Bezüglich der Darstellung gilt dasselbe, was zuvor für die *d*-Verbindungen gesagt ist. Wir begnügen uns deshalb damit, die analytischen Daten und andere Zahlenwerte anzuführen.

p-Toluolsulfo-*l*-phenyl-alanin.

Natriumsalz: 0.1874 g lufttrocknes Salz verloren bei dreistündigem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 bei 100° 0.0286 g H_2O .

$C_{16}H_{16}O_4NSNa + 3\frac{1}{2}H_2O$ (404.26). Ber. H_2O 15.60. Gef. H_2O 15.26.

Die freie Toluolsulfoverbindung schmolz nach mehrfachem Umkrystallisieren bei 164—165° (korr.):

$$[\alpha]_D^{21} = \frac{-0.13^\circ \times 1.5722}{1 \times 0.8169 \times 0.1183} = -2.11^\circ \text{ (Acetonlösung),}$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0.13^\circ \times 1.5679}{1 \times 0.8187 \times 0.1177} = -2.12^\circ \quad \text{»}$$

p-Toluolsulfo-*l*-methyl-phenyl-alanin.

Natriumsalz: 0.2300 g lufttrockenes Salz verloren bei dreistündigem Trocknen im Vakuum über P₂O₅ bei 100°: 0.0219 g H₂O.*

C₁₇H₁₈O₄NSNa + 2H₂O (391.25). Ber. H₂O 9.21. Gef. H₂O 9.52.

Das aus dem mehrfach umkrystallisierten Salz dargestellte *p*-Toluolsulfo-*l*-methyl-phenyl-alanin schmolz bei 92.5—94° und gab folgende Drehungszahlen:

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{-1.85^\circ \times 1.5351}{1 \times 0.8165 \times 0.1085} = -32.06^\circ \text{ (in Aceton).}$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1.95^\circ \times 1.3893}{1 \times 0.8167 \times 0.1023} = -32.43^\circ.$$

l-*N*-Methyl-phenyl-alanin.

Die Reinheit der freien Aminosäure wurde durch die Analyse kontrolliert:

0.1207 g Sbst. (bei 100° im Vakuum getr.): 0.2959 g CO₂, 0.0787 g H₂O.
— 0.1217 g Sbst.: 8.4 ccm N (33% KOH, 19°, 766 mm).

C₁₀H₁₃O₂N (179.11). Ber. C 67.00, H 7.31, N 7.82.

Gef. » 66.86, » 7.30, » 8.03.

In ⁿ/₁₀-Natronlauge gelöst zeigte sie noch etwas höhere Drehung als der Antipode:

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+1.59^\circ \times 7.6052}{2 \times 1.006 \times 0.1225} = +49.06^\circ.$$

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{+1.63^\circ \times 7.5936}{2 \times 1.005 \times 0.1238} = +49.74^\circ.$$

Derivate des *l*-Tyrosins.

Als Ausgangsmaterial diente Tyrosin, das aus Seidenabfällen durch 6-stündige Hydrolyse mit starker Salzsäure gewonnen war und in 21-prozentiger Salzsäure gelöst, $[\alpha]_D^{19} = -8.0^\circ$ zeigte.

N-p-Toluolsulfo-*l*-tyrosin-äthylester,
HO.C₆H₄.CH₂.CH(NH.SO₂.C₇H₇).COO C₂H₅.

60 g *l*-Tyrosin-äthylester-hydrochlorid werden mit einer Lösung von 12 g Natriumcarbonat in 60 ccm Wasser übergossen, 360 ccm Chloroform zugefügt und kräftig durchgeschüttelt, bis der in Freiheit gesetzte Ester von dem Chloroform ganz aufgenommen ist. Man fügt dann 47 g Toluolsulfochlorid (1 Mol.), gelöst in 150 ccm Chloroform, hinzu, mischt durch kräftiges Schütteln

und läßt einige Stunden stehen, wobei manchmal wieder das durch die Reaktion gebildete Hydrochlorid des *l*-Tyrosinesters ankrystallisiert. Um dieses auch in Reaktion überzuführen, fügt man wieder 12 g Natriumcarbonat, gelöst in 60 ccm Wasser, zu und schüttelt 2 Stunden auf der Maschine. Dabei ist nötig, die in Freiheit gesetzte Kohlensäure von Zeit zu Zeit entweichen zu lassen. Das gelb gefärbte Chloroform enthält die Toluolsulfoverbindung; es wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bis zur beginnenden Trübung eingedunstet. Um Krystalle zu erhalten, wird eine kleine Probe völlig verdunstet, der ölige Rückstand auf -20° abgekühlt und mit Petroläther verrieben. Trägt man die Krystalle in die obige Lösung ein, so scheidet sich die Hauptmenge der Substanz bei Zusatz von Petroläther krystallinisch ab, besonders wenn gleichzeitig durch Kältemischung gekühlt wird. Ausbeute an fast farblosem Rohprodukte 65 g = 73% der Theorie. Größere Mengen werden am bequemsten gereinigt durch Lösen in eiskalter *n*-Natronlauge und sofortige Ausfällung mit Essigsäure; das zuerst ausgeschiedene Öl krystallisiert bald. Zur Analyse wurde in warmem Chloroform gelöst und durch Zusatz von Petroläther unter gleichzeitiger Abkühlung wieder gefällt.

0.1583 g Sbst. (im Vakuumexsiccator über Paraffin und P_2O_5 getr.):
0.1018 g $BaSO_4$.

$C_{18}H_{21}O_5NS$ (363.25). Ber. S 8.83. Gef. S 8.83.

$$[\alpha]_D^{17} = \frac{+0.40^{\circ} \times 1.3893}{1 \times 0.8153 \times 0.1008} = +6.76^{\circ} \text{ (in Alkohol).}$$

Die Substanz schmilzt bei 114° . Sie ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton, Essigester, Chloroform und heißem Benzol, aus dem sie beim Abkühlen in schönen Nadelchen krystallisiert. Aus heißem Wasser, in dem sie etwas löslich ist, krystallisiert sie auch in Nadelchen. Sie gibt die Millonsche Reaktion.

N-p-Toluolsulfo-*l*-tyrosin.

45 g Ester werden in 100 ccm 5*n*-Natronlauge gelöst, 20 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt, die Lösung noch mit 150 ccm Wasser verdünnt und mit etwa 110 ccm 5*n*-Salzsäure übersättigt. Das zuerst ausfallende Öl verwandelt sich bei Erhitzen auf dem Wasserbad bald in eine krystallinische Masse, die nach dem Abkühlen auf 0° abgesaugt wird. Sie muß sich in verdünnter Kaliumbicarbonatlösung bei gelindem Erwärmen völlig lösen; sonst ist die Verseifung unvollständig. Ausbeute fast 40 g. Zur Analyse wurde aus 30-prozentigem Alkohol umgelöst, wobei vielfach rosettenförmig gruppierte Nadeln oder Prismen entstehen.

0.1281 g Sbst. (bei 100° und 15 mm über P_2O_5 getr.): 0.2682 g CO_2 ,
0.0588 g H_2O . — 0.1933 g Sbst.: 6.6 ccm N (33% KOH, 23.5° , 758 mm).

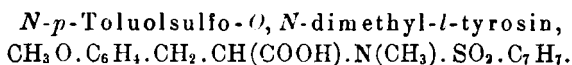
$C_{16}H_{17}O_5NS$ (335.22). Ber. C 57.28, H 5.11, N 4.18.

Gef. » 57.10, » 5.14, » 3.85.

Drehung in alkoholischer Lösung. 0.1004 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung 1.3853 g. $d_4^{21} = 0.8145$. Drehung im 1-dm-Rohr 0.05° nach links. Also $[\alpha]_D^{21} = -0.85^\circ$.

Drehung in alkalischer Lösung. 0.1339 g Sbst. Gesamtgewicht der Lösung in $\frac{1}{2}$ -Natronlauge 2.0943 g. $d_4^{20} = 1.039$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° für Natriumlicht 0.57° nach links. Mithin $[\alpha]_D^{20} = -8.58^\circ$.

Die Substanz, welche mit dem kürzlich beschriebenen *O*-(*p*-Toluolsulfo)-*l*-tyrosin¹⁾ isomer ist, schmilzt nach vorherigem geringem Sintern bei $187\text{--}188^\circ$ (korr.). Sie löst sich leicht in Alkohol, Äther, Aceton und Eisessig, schwerer in Chloroform und Benzol und sehr schwer in kaltem Wasser. Sie löst sich leicht in überschüssigem Alkali, dagegen sind die Monoalkalisalze in kaltem Wasser verhältnismäßig schwer löslich; dasselbe gilt von dem Ammoniumsalz, das aus warmem Wasser in Blättchen krystallisiert.



10 g *N*-Toluolsulfo-*l*-tyrosin werden in 180 ccm $\frac{1}{2}$ -Natronlauge (3 Mol.) gelöst und mit 13 g Jodmethyl (ca. 3 Mol.) $1\frac{1}{4}$ Stunden in der Druckflasche unter Schütteln in einem Bade von 70° erwärmt. Beim Abkühlen krystallisiert das Natriumsalz in glänzenden Blättchen. Zur Gewinnung der freien Säure übersättigt man vor der Krystallisation des Salzes die Lösung mit 5 *n*-Salzsäure. Das anfallende Öl erstarrt beim Abkühlen und Reiben rasch. Ausbeute fast quantitativ (10.5 g). Zur Reinigung wird es in verdünntem heißem Alkohol gelöst, mit Tierkohle aufgeköcht und durch Abkühlung und weiteren Zusatz von Wasser wieder abgeschieden. Die reine Substanz bildet farblose, glänzende, viereckige Platten. Zur Analyse war sie nochmals aus Essigester unter Zusatz von Petroläther ausgeschieden und im Hochvakuum bei 78° getrocknet.

0.1498 g Sbst.: 0.3254 g CO_2 , 0.0761 g H_2O . — 0.1404 g Sbst.: 4.85 ccm N (17° , 759 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{NS}$ (363.25). Ber. C 59.46, H 5.83, N 3.86.

Gef. » 59.24, » 5.68, » 4.01.

Zur optischen Bestimmung diente die alkoholische Lösung; das optisch reinste Präparat konnte nur durch mehrmaliges Umkrystallisieren des Natriumsalzes aus heißem Wasser, Rückverwandlung in die freie Säure und deren mehrmaliges Umkrystallisieren erhalten werden:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-1.49^\circ \times 1.5930}{1 \times 0.8147 \times 0.1089} = -26.75^\circ \text{ (in Alkohol).}$$

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton, Essigester, Chloroform, Eisessig, schwer löslich in Petroläther. Sie schmilzt

¹⁾ B. 48, 99 [1915].

nach vorherigem geringem Sintern bei 141—142° (korr.). Gegen Millons Reagens verhält sie sich ähnlich wie das *O,N*-Dimethyl-tyrosin¹⁾. Versetzt man nämlich die alkoholische Lösung mit einem Überschuß des Reagens, so tritt meistens eine Fällung ein, und die anfangs farblose Flüssigkeit färbt sich im Laufe von 10—15 Minuten gelbrot. Gelindes Erwärmen beschleunigt die Erscheinung.

Identität von *l-N*-Methyl-tyrosin und Ratanhin,
 $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{COOH}$.

Wie oben erwähnt, gelingt die Verwandlung des Toluolsulfo-dimethyl-*l*-tyrosins in das *N*-Methyl-tyrosin am leichtesten ohne Schädigung der optischen Aktivität durch mäßiges Erhitzen mit rauchender Jodwasserstoffsäure und Jodphosphonium. Die Toluolsulfo-Gruppe wird dabei in Tolymercaptan verwandelt und gleichzeitig das an Sauerstoff gebundene Methyl als Jodmethyl abgelöst. Die Reaktion beginnt schon zwischen 60° und 70°; es ist aber zweckmäßig, die Temperatur etwas höher zu halten.

5 g Toluolsulfo-dimethyl-*l*-tyrosin werden mit 25 ccm Jodwasserstoff (D 1.96) und 3.5 g Jodphosphonium im geschlossenen Rohr unter häufigem Schütteln im Wasserbade erhitzt. Die Reaktion ist in etwa 15 Minuten beendet. Man erkennt das Ende daran, daß die heiße Flüssigkeit bei ruhigem Stehen nicht mehr braun wird. Das gebildete Tolymercaptan schwimmt zum größten Teil als Öl auf der wäßrigen Schicht. Nach dem Abkühlen gießt man in 150 ccm kaltes Wasser, wartet, bis das Mercaptan ganz erstarrt ist, und filtriert.

Es wurde nach dem Umkrystallisieren durch Schmelzpunkt, Analyse, Geruch usw. mit *p*-Thiokresol identifiziert. Die in Blättchen krystallisierende Substanz sintert bei 43° und schmilzt bei 44—44.5°.

0.1104 g Sbst. (im Vakuumexsiccator getr.): 0.2731 g CO₂, 0.0621 g H₂O.
 $\text{C}_7\text{H}_9\text{S}$ (124.13). Ber. C 67.67, H 6.50.
 Gef. » 67.47, » 6.29.

Die wäßrige Lösung wird unter stark vermindertem Druck verdampft, wobei das Hydrojodid des *l*-Methyl-tyrosins krystallinisch zurückbleibt. Löst man es in wenig Wasser und versetzt mit wäßrigem Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion, so fällt das *l*-Methyl-tyrosin sofort als farblose krystallinische Masse.

Zur Vertreibung des überschüssigen Ammoniaks erwärmt man kurze Zeit auf dem Wasserbad, kühlt wieder auf 0° und saugt den Niederschlag ab. Ausbeute 2.4 g oder 89% der Theorie. Zur Reinigung wurde in der 5-fachen Menge Wasser unter Zusatz von wenig Salzsäure kalt gelöst und wieder mit Ammoniak abgeschieden. Dieses Präparat (2 g) war rein.

¹⁾ Friedmann und Gutmann, Bio. Z. 27, 495 [1910].

0.0963 g Sbst. (im Vakuumexsiccator getr.): 0.2163 g CO₂, 0.0578 g H₂O.
0.1203 g Sbst. 7.55 ccm N (18°, 762 mm).

C₁₀H₁₃O₃N (195.11). Ber. C 61.50, H 6.71, N 7.18.

Gef. » 61.26, » 6.72, » 7.29.

Zur optischen Bestimmung diente die Lösung in 11-prozentiger Salzsäure:

$$[\alpha]_D^{21} = \frac{+ 1.53^\circ \times 2.9909}{2 \times 1.059 \times 0.1094} = + 19.75^\circ.$$

Nach dem Umkrystallisieren aus der 225-fachen Menge siedenden Wassers war das Drehungsvermögen unverändert.

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+ 0.77^\circ \times 3.2327}{1 \times 1.057 \times 0.1190} = + 19.79^\circ \text{ (in 10-proz. Salzsäure).}$$

Der Wert 18.6°, den G. Goldschmiedt¹⁾ unter denselben Bedingungen für das natürliche Ratanhin gefunden hat, ist etwas kleiner, aber ähnlichen Unterschieden begegnet man auch in den Angaben über das Drehungsvermögen des Tyrosins, und sie erklären sich hauptsächlich durch die Neigung dieser Aminosäuren zur Racemisierung, die natürlich je nach der Behandlung bei der Gewinnung und Isolierung verschieden sein kann. Aus demselben Grunde können wir keine Gewähr dafür leisten, daß die von uns gefundene spezifische Drehung nicht auch noch zu niedrig ist.

Zum weiteren Vergleich von natürlichem und künstlichem Produkt haben wir noch aus letzterem das Kupfersalz und den Methylester in der üblichen Weise hergestellt: Das Salz schied sich aus der blauen wäßrigen Lösung in violetten Prismen ab, und auch der Ester zeigte die größte Ähnlichkeit mit dem von Goldschmiedt beschriebenen Präparat. Den Schmelzpunkt fanden wir allerdings bei 111—112° (korr.), also etwas niedriger als Goldschmiedt ihn (116—117°) angegeben hat.

Zur Analyse wurde der aus Wasser umkrystallisierte Methylester im Hochvakuum bei 78° getrocknet, wobei nur geringer Gewichtsverlust eintrat.

0.0939 g Sbst.: 0.2170 g CO₂, 0.0613 g H₂O.

C₁₁H₁₅O₃N (209.13). Ber. C 63.12, H 7.23.

Gef. » 63.03, » 7.31.

Schließlich sagen wir Hrn. Dr. M. Bergmann, der bei obigen Versuchen mancherlei Hilfe leistete, besten Dank.

¹⁾ a. a. O. Die Angabe lautet $[\alpha]_D^{19} = - 18.6^\circ$. Aber Hr. Goldschmiedt hatte die Güte, uns privatim mitzuteilen, daß hier ein Versehen vorliege, daß in Wirklichkeit die Lösung nach rechts drehe, und wir konnten uns davon auch selbst mikropolarimetrisch überzeugen, da Hr. Goldschmiedt uns eine kleine Probe des von ihm studierten Ratanhins zur Verfügung stellte.