

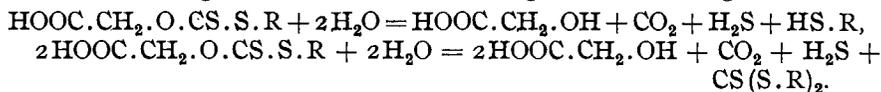
Dipeptiden (mit Ausnahme von Glycyl-glycin). Die erwähnten vergleichenden Untersuchungen werden auf breiter Basis nach verschiedenen Richtungen fortgesetzt. Der Zweck dieser Mitteilung ist, darauf hinzuweisen, daß von mir und meinen Mitarbeitern nicht nur aus Eiweiß Diketo-piperazine isoliert worden sind, vielmehr die Arbeitsrichtung, die Goldschmidt und Steigerwald eingeschlagen haben, bereits seit einiger Zeit im hiesigen Institut verfolgt wird. Selbstverständlich ist es außerordentlich wünschenswert, wenn die so wichtige Frage nach der Struktur der Proteine von möglichst vielen Seiten in Angriff genommen wird, und je mehr eindeutiges Material für die Annahme einer bestimmten Struktur zusammengetragen wird, umso wertvoller ist das, und umso fruchtbarer werden die Ergebnisse auf biologische Probleme übertragen werden können. Es geht aber nicht an, sich über zahlreiche vorhandene Forschungen, die genau in der gleichen Richtung liegen, kurzerhand hinwegzusetzen. Es handelt sich ja nicht nur um eine reine Spekulation, sondern es liegen mühevoll experimentelle Untersuchungen vor. Der einzelne Forscher kann sich mit der Deutung der erhaltenen Ergebnisse in verschiedener Weise auseinandersetzen, er darf sie aber nicht einfach übergehen.

338. Bror Holmberg:

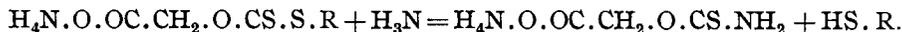
Stereochemische Studien, IX.: Über Carbothion-äpfelsäuren.

(Eingegangen am 27. Juli 1925.)

Vor längerer Zeit fand der Verfasser¹⁾, daß die Glykolsäure in alkalischer Lösung Schwefelkohlenstoff unter Xanthogenat-Bildung addiert und in ein α , Δ -dithiocarbon- oder carbothionon-glykolsaures Salz²⁾ übergeht. Beim Umsetzen dieses Salzes mit Halodestern entstehen neue Estersäuren vom Typus I, welche indessen ziemlich unbeständig sind und schon beim Erhitzen in den eigenen wäßrigen Lösungen langsam, in neutralen und noch mehr in alkalischen Lösungen schneller nach den folgenden Gleichungen zerfallen:



Dieses Zerfalls hat sich vor kurzem B. Groth bedient, um Phenacyl-mercaptan³⁾ und auch andere Keto-mercaptane darzustellen; präparativ wertvoller als der Umsatz mit Wasser oder Alkalien ist aber die Einwirkung von Ammoniak und primären oder sekundären Aminen, welche dabei oft nur Mercaptan abspalten unter Bildung einer Amidocarbothion- oder Thiocarbin-glykolsäure, z. B.:



Die Ester-carbothionon-oxysäuren dürfen demnach ein gewisses Interesse beanspruchen nicht nur als Mittel zur Charakterisierung von Oxy-säuren, sondern auch als Ausgangsmaterialien für die Darstellung anderer Verbindungen, von denen besonders die Amidocarbothion-oxysäuren ihres viel-

¹⁾ Inaugural-Dissertat., Lund 1906, S. 9 und 34—44; J. pr. [2] **71**, 291 [1905], **75**, 173 [1907], **79**, 257 [1909], **84**, 634 [1911].

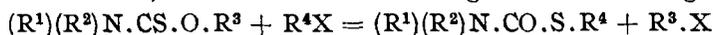
²⁾ Betreffs der hier gebrauchten Nomenklatur vergl. die in der Fußnote 6 zitierte Abhandlung oder A. Ahlquist, J. pr. [2] **99**, 45 [1919].

³⁾ Arkiv för kemi, mineralogi och geologi **9**, Nr. 1 [1924]; C. **1924**, I 1036.

seitigen Reaktionsvermögens wegen auch stereochemisch wichtig erscheinen. Im hiesigen Laboratorium haben wir daher mit der Prüfung begonnen, inwieweit verschiedene Alkoholsäuren in der angegebenen Weise der Xanthogenatbildung fähig sind, wobei bis jetzt S. Kallenberg⁴⁾ mit der Milchsäure und K. J. Lenander⁵⁾ mit der Mandelsäure gute Resultate erhalten haben, während ich selber die Äpfelsäure wenigstens einigermaßen zu der betreffenden Reaktion geneigt fand, wie ich schon vorläufig mitgeteilt habe⁶⁾.

Die Umsetzung der Äpfelsäure mit Alkali und Schwefelkohlenstoff geht verhältnismäßig langsam, so daß auch bedeutende Mengen Carbonat und Trithiocarbonat durch Reaktion dieses Stoffes mit dem Alkali allein oder möglicherweise auch infolge Einwirkung von noch nicht verbrauchtem Alkali auf das primär entstandene Carbothionat gebildet werden; durch Umsatz mit Äthylbromid gelingt es jedoch, die Äthyl-carbothionol-äpfelsäure (II) in leidlicher Ausbeute zu erhalten. Die dabei aus der gewöhnlichen oder *l*(-)-Äpfelsäure entstehende Säure ist rechtsdrehend und also als *l*(+)-Form zu bezeichnen⁷⁾; denn da sie sowohl aus der *l*(-)-Äpfelsäure gebildet als auch zu dieser Säure zersetzt wird, wobei in keinem Fall Eingriffe an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom gemacht werden, so muß sie die *l*-Konfiguration besitzen, und dasselbe gilt von den aus ihr durch Einwirkung von Aminen entstehenden Amidocarbothion-äpfelsäuren. Von solchen Säuren werden hier nur die Dimethyl- und Diäthyl-derivate (III und VI) beschrieben; denn da die entsprechenden Säuren mit wasserstoffhaltigen Stickstoffgruppen die Möglichkeit einer intramolekularen Anhydrierung und demgemäß ähnliche Racemisierungs-Erscheinungen aufweisen dürften wie die von S. Kallenberg studierten, verwandten Amidocarbothiol-⁸⁾ bzw. Amidocarbothionol-äpfelsäuren und analoge Verbindungen⁹⁾, so wurde die Untersuchung jener Säuren ihm überlassen.

Die Darstellung der Dialkylamido-carbothion-äpfelsäuren hatte nun einen ganz besonderen Zweck: Denn, wie schon A. Langlet¹⁰⁾ bei dem Äthyl-xanthogenamid (*O*-Äthyl-thionurethan oder Amidocarbothion-äthylester) und der β -Jod-propionsäure, und H. L. Wheeler und Mitarbeiter¹¹⁾ bei anderen, zumal vollständig am Stickstoffatom substituierten Thionurethanen¹²⁾ und Haloidestern fanden, setzen sich diese Stoffe gemäß der Bruttogleichung:



mehr oder weniger leicht um. Gleichgültig, ob man dabei die primäre Bildung eines Additionsproduktes VII oder VIII annimmt¹³⁾, so dürfte jedenfalls

4) Festschrift vid Kemisk-Mineralogiska Föreningens i Lund femtioårsjubileum, Lund 1918, S. 34.

5) Daselbst, S. 49 (und Inaugural-Dissertat., Lund 1920).

6) Daselbst, S. 22.

7) In der oben zitierten, vorläufigen Mitteilung habe ich, da ich nicht mit dem Vorschlag von E. Fischer, B. 40, 102 [1907], einverstanden war, die Säure als *l*-Form bezeichnet; ich bin aber, wie ersichtlich, jetzt zu der von A. Wohl und K. Freudenberg, B. 56, 309 [1923], eingeführten Bezeichnungweise übergegangen.

8) B. 56, 316 [1923].

9) B. 50, 90 [1917], 52, 2057 [1919]; Inaugural-Dissertat., Lund 1919.

10) B. 24, 3848 [1891]. 11) Am. 22, 141 [1899], 24, 60, 189, 424 [1900].

12) E. Biilmann, A. 364, 314 [1909], hat gezeigt, daß auch stickstoff-freie Carbothion-Verbindungen, wie die Xanthogen-essigsäure oder Äthyl-carbothionol-glykolsäure, in ähnlicher Weise mit Haloidestern reagieren können.

13) vgl. Wheeler und Biilmann, a. a. O., sowie A. Knorr, B. 50, 767 [1917].

die vorübergehende Entstehung einer solchen Verbindung sehr wahrscheinlich sein, und in beiden Fällen scheint das Halogen durch die Anheftung an das Schwefel- oder Kohlenstoffatom der Thiocarbonylgruppe derart im Verhältnis zu den an das asymmetrische Kohlenstoffatom gebundenen Radikalen orientiert zu werden, daß eine konfigurative Umstellung in der nächsten Phase der Reaktion erschwert oder unmöglich gemacht wird. Gelingt es also, eine *l*(+)-Carbothion-äpfelsäure mittels z. B. eines organischen Bromids in Brom-bernsteinsäure überzuführen, so ist zu erwarten, daß auch diese Säure die *l*-Konfiguration erhält, und dies bedeutet, falls meine früheren Schlußfolgerungen¹⁴⁾ richtig waren, daß eine rechtsdrehende Brom-bernsteinsäure entstehen muß. Eine solche Reaktion gelang es mir schließlich mit dem Äthylester der *l*(+) Dimethyl-amidocarbothion-äpfelsäure und Brom-essigsäure durchzuführen¹⁵⁾, und in der Tat entstand dabei rechtsdrehender Brom-bernsteinsäure-äthylester, welcher Ester auch direkt aus der rechtsdrehenden, freien Säure¹⁶⁾ dargestellt bzw. zu dieser hydrolysiert¹⁷⁾ werden kann. Es scheinen mir somit jetzt hinreichende chemische Gründe für die Proklamierung dieser Säure als *l*(+)-Form¹⁸⁾ vorzuliegen, und daraus folgt dann auch für die rechtsdrehenden Chlor- und Jod-bernsteinsäuren¹⁹⁾ die *l*-Konfiguration bzw. für die linksdrehenden Monohalogen-bernsteinsäuren die *d*-Konfiguration.

Die wesentlichste Berechtigung, den linksdrehenden Halogen-bernsteinsäuren dieselbe Konfiguration zuzuschreiben, sah ich seinerzeit in der Entstehung dieser Säuren bei der Addition von Haloid-Ionen an die *d*(+)-Lacton-äpfelsäure, und aus ähnlichen Gründen habe ich für die linksdrehenden Xanthogen- und Mercapto-bernsteinsäuren dieselbe Konfiguration wie für die in demselben Sinne drehenden Haloid-bernsteinsäuren (und also auch für die *d*(+)-Äpfelsäure) angenommen²⁰⁾. Aus den in dieser Abhandlung mitgeteilten Drehungsbestimmungen kann man hierfür ein neues, wenn auch schwaches Argument finden; denn da die beiden Säuren Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure (II) und Äthyl-carbothionol-äpfelsäure

¹⁴⁾ J. pr. [2] 88, 572—576 [1913].

¹⁵⁾ Es wurden auch einige Versuche mit der Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure selber angestellt; da sie aber erfolglos blieben, werden sie unten nicht näher beschrieben.

¹⁶⁾ vergl. den Versuchsteil, in welchem es sich allerdings nicht um die rechts-, sondern um die linksdrehende Säure und den zugehörigen Ester handelt.

¹⁷⁾ E. Fischer und K. Raske, B. 40, 1054 [1907].

¹⁸⁾ Zu demselben Resultat ist G. W. Clough, Soc. 113, 549 [1918], auf physikalischem Wege (Drehungsbestimmungen unter verschiedenen Umständen) gekommen.

¹⁹⁾ J. pr. [2] 88, 576 [1913]. — Es wurde dort, ebenso wie später bei den schwefelsubstituierten Bernsteinsäuren, angenommen, daß Anionen im allgemeinen ähnlich wie das Hydroxyl-Ion ohne Konfigurationswechsel von der Lacton-äpfelsäure addiert werden. — Wenn nun kürzlich die HHrn. R. Kuhn und F. Ebel, B. 58, 924 [1925], behauptet haben, es liege kein Beweis für meine Annahme vor, daß die saure Hydrolyse der rechtsdrehenden Lacton-äpfelsäure zu *l*(-)-Äpfelsäure vorzugsweise mit, die alkalische Hydrolyse aber zu *d*(+)-Äpfelsäure ohne Konfigurationswechsel verläuft, so scheinen diese Verfasser die Konsequenzen der Überführung der Lacton-äpfelsäure in die *d*+ β -Malamidsäure übersehen zu haben; vergl. hierzu Svensk Kemisk Tidskrift 30, 190, 215 [1918], (C. 1919, I 233), wo unter anderem gezeigt wird, daß die alkalische Verseifung reiner *d*(+)-Lacton-äpfelsäure zu *d*(+)-Äpfelsäure sich praktisch ohne Racemisierung abspielt.

²⁰⁾ Arkiv för Kemi usw. 6, Nr. 8 [1916]; C. 1917, I 1079.

merkbar Racemisierung ein kurzdauerndes Erhitzen verträgt, wurde der Äther in gewöhnlicher Weise abdestilliert, wobei noch etwas mehr Säure gewonnen wurde, so daß die Ausbeute im allgemeinen 7–8 g oder 15–17% der theoretischen betrug. Das nach dem Turbinieren mit Äthylbromid abgeschiedene Öl erwies sich bei der Destillation als zu etwa $\frac{1}{3}$ aus nicht verbrauchtem Äthylbromid und zu mehr als der Hälfte aus Trithiokohlensäure-äthylester (vom Sdp. 243–244°) bestehend.

Die rohe l(+)-Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure wurde in etwa 5 Gew.-Tln. warmen Wassers gelöst und krystallisierte dann beim Erkalten der filtrierten Lösung in blaßgelben, wetzsteinartig zugespitzten, kurzen Prismen oder dicken, schmalen Täfelchen aus, welche bei langsamem Erhitzen bei 147–148°, bei schnellem Erhitzen bei 150–151° schmolzen.

0.1684 g Sbst.: 12.35 ccm 0.1141-n. Baryt. — 0.1896 g Sbst.: 0.2459 g CO₂, 0.0725 g H₂O. — 0.2020 g Sbst.: 0.3923 g BaSO₄.

C₇H₁₀O₆S₂ (238.2). Ber. Äquiv.-Gew. 119.1, C 35.26, H 4.23, S 26.92.

Gef. „ „ 119.5, „ 35.37, „ 4.28, „ 26.68.

Die Säure löst sich leicht in Alkohol, Äther, Essigester und Aceton, schwer in kaltem, merklich besser in warmem Chloroform oder Benzol und kaum in Tetrachlorkohlenstoff auch in der Wärme. In Wasser ist sie ziemlich schwer bei gewöhnlicher, leicht bei höherer Temperatur löslich.

Löslichkeits-Bestimmungen in Wasser von 25.0° ergaben: 10.00 ccm durch 2-stdg. Schütteln gesättigter Lösung verbrauchten 18.38 ccm 0.1141-n. Baryt, und genau dieselbe Menge der Lauge wurde nach 4-stdg. Schütteln gefunden, was einer Löslichkeit von 0.1049 Mol. oder 24.98 g im Liter entspricht.

Die einmal aus Wasser umkrystallisierte Säure änderte bei einer weiteren Krystallisation aus demselben Lösungsmittel ihr Drehungsvermögen nicht und auch nicht bei neuem Umkrystallisieren durch Fällen mit Tetrachlorkohlenstoff aus Essigester-Lösung.

Drehungs-Bestimmungen bei 17–18° ergaben:

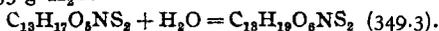
0.5407 g Sbst. in absol. Alkohol zu 10.04 ccm: α_D +1.52°, $[\alpha]_D$ = +28.2°, $[M]_D$ = +67.2°
 0.4012 g „ „ „ „ 15.00 ccm: $2\alpha_D$ +1.42°, $[\alpha]_D$ = +26.55°, $[M]_D$ = +63.2°
 0.5255 g „ „ Essigester „ 10.04 ccm: α_D +1.30°, $[\alpha]_D$ = +24.8°, $[M]_D$ = +59.2°
 0.5008 g „ „ Aceton „ 10.04 ccm: α_D +1.67°, $[\alpha]_D$ = +33.5°, $[M]_D$ = +79.7°
 0.5211 g „ „ Wasser „ 25.00 ccm: $2\alpha_D$ = +1.84°, $[\alpha]_D$ = +44.1°, $[M]_D$ = +105.1°

1.0417 g zur Hälfte mit Kali neutralisierter Säure in Wasser zu 50.2 ccm: $2\alpha_D$ = +1.20°, $[\alpha]_D$ = +28.9°, $[M]_D$ = +68.9°. — 1.0380 g vollständig mit Kali neutralisierter Säure in Wasser zu 50.2 ccm: $2\alpha_D$ +2.13°, $[\alpha]_D$ = +51.5°, $[M]_D$ = +122.7°. — 0.1725 g mit 12.65 ccm 0.1141-n. Baryt neutralisierter Säure: $2\alpha_D$ = +1.30°, $[\alpha]_D$ = +47.7°, $[M]_D$ = +113.5°.

Mit Kali ganz oder zur Hälfte neutralisierte Lösungen krystallisierten beim freiwilligen Verdunsten des Wassers erst, als sie Sirup-Konsistenz angenommen hatten; die Lösung des Bariumsalses gab ebenfalls erst nach starkem Eindunsten ein festes Salz, das als unansehnliche Efflorescenzen oder Krusten zurückblieb. Dagegen konnte ein wohldefiniertes saures Anilinsalz leicht dargestellt werden: Als 2.4 g Säure und 1.0 g Anilin zusammen in 20 ccm gelinde erwärmtem Wasser gelöst wurden, emulgierte sich die Lösung beim Erkalten und ging dann bald in einen Brei von weißen, schwach seidenglänzenden, flachen Prismen (3.1 g) vom Schmp. 89–91° über (Salz I). Bei einem Versuch, das neutrale Anilinsalz darzustellen, wurde in derselben Weise verfahren, aber nur 1.2 g Säure genommen. Die Lösung

wurde beim Erkalten nur schwach opaleszierend und schied allmählich 0.9 g Salz (Salz 2) aus, das sich mit dem vorigen identisch erwies. Die Salze wurden lufttrocken analysiert. Beim Liegen an der Luft änderten sie sich nämlich nicht merklich, während sie über Schwefelsäure allmählich um mehr, als dem Krystallwasser-Gehalt entsprach, leichter wurden, aber unter gleichzeitiger Verminderung des Stickstoff-Gehaltes, so daß augenscheinlich auch Anilin fortgegangen war.

0.3454 g Sbst. (Salz 1): 17.57 ccm 0.1131-n. Baryt (Phenol-phthalein). — 0.2670 g Sbst. (Salz 2): 13.55 ccm Baryt wie vorher. — 0.2056 g Sbst. (Salz 1): 0.3350 g CO₂, 0.1055 g H₂O.



Ber. Äquiv.-Gew. 174.6, C 44.66, H 5.48.

Gef. „ „ 173.8, 174.2, „ 44.44, „ 5.74.

0.5777 g Sbst. (Salz 1) in absol. Alkohol zu 10.04 ccm: $\alpha_D = +1.15^\circ$, $[\alpha]_D = +20.0^\circ$, $[M]_D = +69.8^\circ$. — 0.6175 g Sbst. (Salz 2) wie vorher: $\alpha_D = +1.18^\circ$, $[\alpha]_D = +19.2^\circ$, $[M]_D = +67.0^\circ$.

Wegen der eigentümlichen Racemisierungs-Phänomene, die ich bei der mit ihr isomeren Xanthogen-bernsteinsäure entdeckte²³⁾, wurden auch einige Inaktivierungsversuche mit der *l*(+)-Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure als solcher, sowie in verschiedenen sauren Lösungen angestellt. Bei einem ersten Versuch wurden 0.5469 g Säure 5 Stdn. bei ca. 122° gehalten, wonach die Gewichtsabnahme 0.0290 g betrug und die Substanz etwas zusammengebacken und verfärbt erschien. Der Schmelzpunkt war unscharf, 145—150°, geworden und das Drehungsvermögen für 0.5 g in 10 ccm absol. Alkohol auf $\alpha_D = +0.05^\circ$ gesunken. Die nach Verdunsten des Alkohols zurückgewonnene Säure wurde aus Wasser umkrystallisiert, wonach sie bei 150—153° unter Aufschäumen schmolz, und als 0.2847 g mit 0.1141-n. Baryt titriert wurden, betrug der Alkaliverbrauch 20.75 ccm, ber. 20.95 ccm. Die titrierte Lösung zeigte $2\alpha_D = +0.36^\circ$, $[\alpha]_D = +13.1^\circ$, der Zusammensetzung 27.5 % *l*(+)- und 72.5 % *racem.* Säure entsprechend.

Eine Lösung von 0.4220 g Säure in 25 ccm Wasser wurde auf dem Wasserbad erhitzt und zeigte dann die folgenden Drehungen im 2-dm-Rohr:

Stunden	0	4 ¹ / ₃	14	24	34
+2 α_D	1.49°	1.26°	1.03°	0.80°	0.51°.

Die Lösung besaß dann einen üblen Geruch, und 10.00 ccm von ihr verbrauchten beim Neutralisieren 12.66 ccm, ber. 12.42 ccm, 0.1141-n. Baryt. Die oben polarisierte Lösung des sauren Kaliumsalzes mit $2\alpha_D = +1.20^\circ$ zeigte nach 24 Stdn. bei 35° $2\alpha_D = +1.18^\circ$ und nach einer Woche $2\alpha_D = +1.16^\circ$. Die entsprechende Lösung des neutralen Kaliumsalzes mit $2\alpha_D = +2.13^\circ$ ergab in derselben Weise nach 24 Stdn. $2\alpha_D = +2.13^\circ$ und nach einer Woche $2\alpha_D = +2.09^\circ$.

Beim Erhitzen der *l*(+)-Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure unter verschiedenen Bedingungen treten demnach merkliche Racemisierungen ein, die an die Verhältnisse bei der Xanthogen-bernsteinsäure erinnern, aber hier von noch erheblicheren Zersetzungen begleitet sind, so daß es nicht möglich ist, die Inaktivierung genau messend zu verfolgen.

Bei einer beabsichtigten Zersetzung der Säure wurde 1 g derselben mit 8.5 ccm 0.97-n. Kali neutralisiert und die Lösung 10 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, wobei langsame Gasentwicklung unter Verbreitung

²³⁾ B. 47, 167 [1914]. — Näher wurden die Verhältnisse bei optisch-aktiven Sulfid-säuren von P. Fitger (Inaug.-Dissertat., Lund 1924) studiert.

eines starken Mercaptan-Geruches wahrgenommen wurde. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Salzsäure versetzt und mit Äther extrahiert, wobei nur Spuren eines Extraktes erhalten wurden. Die Wasserlösung wurde dann auf dem Wasserbade eingedunstet, der Rückstand mit Aceton digeriert und die nach dem Verdunsten des Acetons zurückbleibende, sirupöse und bräunliche, rohe Äpfelsäure wieder in Wasser gelöst. Die mit Tierkohle und mit Äther geschüttelte Lösung erschien nach dem Filtrieren fast völlig farblos; 4.00 ccm davon verbrauchten dann zur Neutralisierung 9.50 ccm 0.1141-n. Baryt. 10.00 ccm der Lösung, die 0.1816 g Säure enthielten, wurden mit $\frac{1}{2}$ Mol. (4.06 ccm einer $\frac{1}{6}$ -molaren Lösung) Ammoniummolybdat pro Mol. Äpfelsäure versetzt und mit Wasser auf 15.00 ccm verdünnt, wonach diese Lösung $\alpha_D = +6.06^\circ$, $[\alpha]_D = +501^\circ$ zeigte. Unter der allerdings kaum erfüllten Voraussetzung, daß keine anderen Säuren als Äpfelsäure anwesend waren, berechnet sich²⁴⁾ hieraus die Zusammensetzung dieser Säure zu 83 % *l*(-)- und 17 % *d*(+)-Säure. Bei den verschiedenen Umsetzungen, die das Ausgangsmaterial, die *l*(-)-Äpfelsäure, durchgemacht hat, ist also nur eine verhältnismäßig unbedeutende Racemisierung eingetreten.

Über die Reaktionen der *l*(+)-Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure mit Ammoniak und einigen primären, aliphatischen Aminen wird S. Kallenberg, wie in der Einleitung schon bemerkt wurde, später berichten, während die Einwirkung von Dimethyl- und Diäthylamin unten beschrieben wird. Es wurden auch einige Versuche gemacht, die Säure durch Erhitzen mit Anilin zu spalten; dabei erwies sie sich aber als unerwartet beständig, und die erhaltenen Produkte bestanden aus übelriechenden Ölen, die nicht weiter verarbeitet wurden.

b) *d,l*-Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure.

Als die Untersuchung der Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure im Herbst 1923 wieder aufgenommen wurde, erhielt ich aus einer eben von Kahlbaum bezogenen Äpfelsäure eine Carbothiolon-säure, die etwa 10^0 höher als früher schmolz und sich bei der polarimetrischen Untersuchung als völlig inaktiv erwies. Dies war auch der Fall, als die Äpfelsäure selbst zur Drehungsbestimmung (in mit Molybdat versetzter Lösung) herangezogen wurde. Das betreffende Präparat bestand demzufolge aus der inaktiven oder *d,l*-Säure, die mithin jetzt leicht zugänglich geworden ist²⁵⁾.

Die Darstellung der *d,l*-Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure aus der *d,l*-Äpfelsäure geschah genau, wie dies bei der aktiven Säure beschrieben wurde. Aus je 27 g Äpfelsäure usw. wurden 8–9 g rohe Säure direkt mit Salz- oder Schwefelsäure ausgefällt; da die inaktive Verbindung in Wasser bedeutend schwerer als die aktive Säure löslich ist, war hier eine Äther-Extraktion kaum lohnend. Von dem Rohprodukt wurden 28.2 g in 300 ccm

²⁴⁾ mit dem Wert $[\alpha]_D = +765^\circ$ für reine *l*(-) -Äpfelsäure unter denselben Verhältnissen, B. 45, 3004 [1912].

²⁵⁾ Auf meine Anfrage teilte mir die Firma Kahlbaum mit: „Die Äpfelsäure war in der üblichen Weise aus saurem äpfelsaurem Calcium gewonnen worden. Es wird aber leider bei der Herstellung aus großen Mengen Früchten durch den Kalk das optische Drehungsvermögen vernichtet, so daß nur racemische Äpfelsäure erhalten wird. Eine andere, d. h. absolut linksdrehende *l*-Äpfelsäure führen wir nicht“. — Von Th. Schuchardt habe ich indessen immer tadellose *l*(-)-Äpfelsäure bekommen können.

heißem Wasser gelöst, wonach beim Erkalten 25.4 g schwach schwefelgelbe, flache, schräg abgeschnittene Prismen vom Schmp. 162—163° (unter Aufschäumen) ausgeschieden wurden. Nach nochmaligem Umkrystallisieren in derselben Weise schmolz die Säure je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens bei 161—162° bzw. 163—164° (unt. Zers.), und bei den Analysen gab sie:

0.2800 g Sbst.: 20.81 ccm 0.1131-n. Baryt. — 0.1836 g Sbst.: 0.3594 g BaSO₄.
 C₇H₁₀O₆S₂ (238.2). Ber. Äquiv.-Gew. 119.1, S 26.92.
 Gef. „ „ 119.0, „ 26.89.

Bei der Bestimmung der Löslichkeit der Säure in Wasser bei 25.0° verbrauchten 20.00 ccm durch 2-stdg. Schütteln gesättigter Lösung 8.91 ccm und nach 4-stdg. Schütteln 8.89 ccm 0.1131-n. Baryt, woraus sich im Mittel die Löslichkeit zu 0.0252 Mol. oder 5.99 g im Liter ergibt.

Die mit Baryt titrierten Lösungen gaben beim freiwilligen Eindunsten neben Efflorescenzen auch in Wasser mäßig lösliche, schräge Täfelchen oder dünne Prismen von neutralem, wasserfreiem Bariumsulfat.

0.3528 g Sbst.: 0.2197 g BaSO₄.
 C₇H₉O₅S₂Ba (373.6). Ber. Ba 36.77. Gef. Ba 36.65.

Wie bei der aktiven Säure, konnte auch hier nur ein Anilinsalz, und zwar das saure, mit 1 Mol. H₂O, gewonnen werden, das in Wasser sehr schwer löslich war, aus fast farblosen, seidenglänzenden, flachen Nadeln bestand und bei 85—87° schmolz. Es wurde lufttrocken analysiert:

0.2481 g Sbst.: 12.64 ccm 0.1131-n. Baryt. — 0.2553 g Sbst.: 12.96 ccm derselben Lauge. — 0.1791 g Sbst.: 6.30 ccm N (20°, 761 mm). — 0.2243 g Sbst.: 0.2963 g BaSO₄.
 C₁₃H₁₉O₄NS₂ (349.3). Ber. Äquiv.-Gew. 174.6, N 4.01, S 18.36.
 Gef. „ „ 173.6, 174.2, „ 4.01, „ 18.15.

Versuche, die inaktive Äthyl-carbothion-äpfelsäure mittels der sauren Salze mit aktiven α -Phenäthylaminen in die aktiven Komponenten zu spalten, ergaben zwar aktive Säure-Präparate, aber von so schwachen Drehungen, daß eine Darstellung der reinen *d*(—)-Form im Verhältnis zu dem ihr zukommenden Interesse zu mühsam erschien.

2. Dimethyl-amidocarbothion-äpfelsäuren.

a) *l*(+)-Dimethyl-amidocarbothion-äpfelsäure.

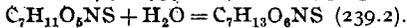
Von der *l*(+)-Äthyl-carbothion-äpfelsäure wurden 12 g mit 25 ccm einer 33-proz., wäßrigen Lösung von Dimethylamin versetzt, wobei unter beträchtlicher Wärme-Entwicklung und Entweichen von Mercaptan eine klare, farblose Lösung entstand. Nach 1-tägigem Stehen im offenen Gefäß wurde die Lösung im Vakuum über Schwefelsäure eingedunstet, bis ein sirupöser Rückstand und einige Krystall-Efflorescenzen zurückgeblieben waren. Die ganze Masse wurde in 50 ccm Wasser gelöst, mit 10 g Schwefelsäure in etwas Wasser versetzt und 3-mal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Beim freiwilligen Verdunsten des Äthers blieben 8.1 + 1.9 + 0.5 g, also zusammen 10.5 g Säure zurück in Form einer weißen, krystallinischen Masse, von welcher eine Probe lufttrocken über Schwefelsäure 7.35%, ber. für 1 Mol. H₂O 7.53%, an Gewicht verlor, wonach die Substanz bei 110—111° unter Aufschäumen schmolz, das Äquiv.-Gew. 111.2 (ber. 110.6) besaß und für 0.5 g in 10 ccm absol. Alkohol das $[\alpha]_D = +48.8^\circ$ zeigte.

Zum Umkrystallisieren wurden 9.6 g des Rohproduktes in 20 ccm gelinde erwärmten Wassers gelöst, wobei nach Erkalten und Impfen der Lösung mit einer Spur des Rohproduktes allmählich 5.3 g farblose, glasklare, kurze,

dicke Prismen oder flächenreiche Tafeln ausgeschieden wurden. Lufttrocken schmolz die Säure bei 75—78° zu einer halbfesten Masse, welche bald wieder erstarrte und dann von neuem bei ca. 110° unter Aufschäumen schmolz, während im voraus entwässerte Säure den Schmp. 117—118—118.5° (unt. Zers.) zeigte.

Analysen der an der Luft getrockneten Säure ergaben:

0.2619 g Sbst.: 19.45 ccm 0.1131-n. Baryt. — 0.3053 g Sbst. über Schwefelsäure: 0.0225 g H₂O. — 0.2478 g Sbst.: 0.3186 g CO₂, 0.1216 g H₂O. — 0.2336 g Sbst.: 12.20 ccm N (19°, 757 mm). — 0.1958 g Sbst.: 0.1908 g BaSO₄.



Ber. Äquiv.-Gew. 119.6, H₂O 7.53, C 35.12, H 5.48, N 5.87, S 13.40.

Gef. „ „ 119.1, „ 7.37, „ 35.07, „ 5.47, „ 5.95, „ 13.39.

0.2752 g der über Schwefelsäure getrockneten Säure verbrauchten zur Neutralisation 22.08 ccm 0.1131-n. Baryt: Äquiv.-Gew. ber, 110.6, gef. 110.2. — 0.5263 g wasserfreie Säure in absol. Alkohol zu 10.04 ccm: $\alpha_D = +2.67^\circ$, $[\alpha]_D = +50.9^\circ$, $[M]_D = +112.7^\circ$. — 0.5514 g wasserhaltige = 0.5099 g wasserfreie Säure in Wasser zu 10.04 ccm: $\alpha_D = +1.45^\circ$, $[\alpha]_D = +28.55^\circ$, $[M]_D = +63.2^\circ$. — 0.5502 g wasserhaltige = 0.5088 g wasserfreie, zur Hälfte mit Natron neutralisierte Säure in Wasser zu 10.04 ccm: $\alpha_D = +0.40^\circ$, $[\alpha]_D = +7.9^\circ$, $[M]_D = +17.5^\circ$. — 0.5433 g wasserhaltige = 0.5024 g wasserfreie, mit Natron vollständig neutralisierte Säure in Wasser zu 10.04 ccm: $\alpha_D = +0.35^\circ$, $[\alpha]_D = +7.0^\circ$, $[M]_D = +15.5^\circ$.

Behufs Darstellung des Äthylesters wurden 31 g rohe Säure im Vakuum über Phosphorsäure-anhydrid getrocknet und dann in 100 ccm absol. Alkohol gelöst. Die Lösung wurde unter Kühlung mit Eis mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und dann nach 3-tägigem Stehen im Eisschrank mit Wasser gefällt. Dabei wurde ein ziemlich dickflüssiges, fast farbloses Öl als untere Schicht abgeschieden, welches nach dem Waschen mit Sodalösung und Wasser und dem Trocknen mit geschmolzenem Chlorcalcium bei der Analyse ergab:

0.1567 g Sbst.: 0.2714 g CO₂, 0.0974 g H₂O.

C₁₁H₁₉O₅NS (277.2). Ber. C 47.62, H 6.91. Gef. C 47.24, H 6.96.

1.0487 g Ester in absol. Alkohol zu 10.04 ccm: $\alpha_D = +3.75^\circ$, $[\alpha]_D = +35.9^\circ$, $[M]_D = +99.5^\circ$.

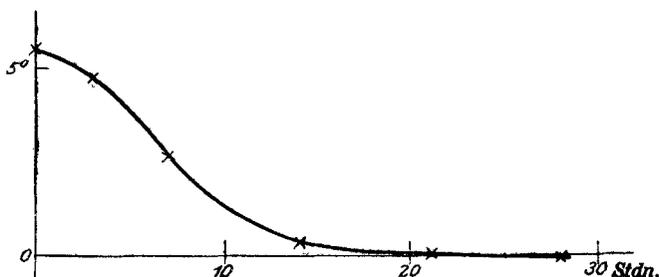
Von diesem Ester wurden 19 g zusammen mit 20 g Brom-essigsäure (2 Mol.) in 100 ccm Benzol gelöst, wonach die klare, nur schwach gelbliche Lösung 0.5 $\alpha_D = +5.42^\circ$ zeigte. Da die Drehung sich nach 1 Stde. bei gewöhnlicher Temperatur nicht geändert hatte, wurde die Lösung unter Rückfluß auf dem siedenden Wasserbade erwärmt, wobei sie nach verschiedenen Zeiten auf Zimmertemperatur abgekühlt und polarisiert wurde. Die dabei im 0.5-dm-Rohr abgelesenen Drehungen waren:

Stunden	0	3	7	14 ²⁶⁾	21	28
+0.5 α_D	5.42°	4.71°	2.62°	0.30°	0.00°	—0.12°.

Zur Isolierung eines eventuell gebildeten Brom-bernsteinsäureesters wurde das Reaktionsgemisch zuerst mit Wasser, dann mit Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit geschmolzenem Chlorcalcium getrocknet und zum Schluß im Vakuum destilliert, wobei unter 7—8 mm Druck bei 116—122° 10 g eines farblosen Öls von 0.5 $\alpha_D = -0.18^\circ$ erhalten wurden.

²⁶⁾ Beim Erkalten krystallisierte eine kleine Quantität Dimethylammoniumbromid in Gestalt farbloser, nadelförmiger Prismen aus, die sich bei erneutem Erwärmen wieder lösten, und deren Menge sich bei fortgesetztem Erhitzen noch vermehrte.

Werden die Messungen graphisch dargestellt:



so sieht man, daß man es mit mindestens zwei gekuppelten Vorgängen zu tun hat, und die wahrscheinlichste Deutung der Kurve dürfte sein, daß sich ein rechtsdrehender Brom-bernsteinsäure-ester bildet, der dann allmählich racemisiert wird²⁷⁾, während eine zuerst entstandene Additionsverbindung nicht lange genug existenzfähig ist, um auf das Drehungsvermögen merkbar einwirken zu können. Daß sich zum Schluß eine schwache Linksdrehung bemerkbar macht, dürfte auf irgendwelchen anderen Reaktionen, z. B. der Einwirkung von gebildetem Brom-bernsteinsäure-ester auf noch vorhandenen Carbothionsäure-ester, beruhen.

Bei einem neuen Versuch mit etwas weniger Carbothionsäure-ester wurde wie vorher verfahren, das Erhitzen aber nach 3 Stdn. abgebrochen, wonach beim Verarbeiten des Gemisches wie oben bei 125–130° und 13 mm 6 g und bei 130–145° 3 g Destillat als farblose Öle gewonnen wurden, während 4 g eines braungelben, ziemlich dickflüssigen Öls als Rückstand zurückblieben. Die Fraktion vom Sdp.₁₃ 125–130° zeigte $d_4^{20} = 1.351$ und $0.5 \alpha_D + 19.71^\circ$, $[\alpha]_D = +29.2^\circ$, während ich für die letzte Fraktion nur $0.5 \alpha_D = +9.85^\circ$ fand.

Die Analyse der niedrigst siedenden Fraktion ergab:

0.2396 g Subst.: 0.1712 g AgBr. — $C_8H_{13}O_4Br$ (253.0). Ber. Br 31.59. Gef. Br 30.41.

Es wurde also ein nicht ganz reiner Brom-bernsteinsäure-äthylester erhalten; da aber sein Drehungsvermögen sehr beträchtlich war und außerdem die höhere Fraktion jedenfalls keine stärkere Rechtsdrehung zeigte, so kann in bezug auf den optischen Charakter des entstandenen Brom-bernsteinsäure-esters kein Zweifel herrschen, und es wurde daher von einer weiteren Reinigung abgesehen.

Für aus dem Äthylester der *l*(-)-Äpfelsäure und Phosphorpentabromid bereiteten Brom-bernsteinsäure-ester fand P. Walden²⁸⁾: Sdp._{28–30} 143°, $d^{20} = 1.3550$ und $[\alpha]_D = +40.96^\circ$, während E. Fischer und K. Raske²⁹⁾ aus dem bromwasserstoffsäuren Salz des *l*-Asparaginsäure-äthylesters mit Brom und Stickstoffoxyd einen Brom-bernsteinsäure-äthylester vom Sdp._{2.0–0.5} 105–106°, $d = 1.349$ und $[\alpha]_D = +17.3^\circ$ gewannen. Bei der

²⁷⁾ Gemäß P. Walden, Optische Umkehr-Erscheinungen, Braunschweig 1919, S. 172, racemisiert sich aktiver Brom-bernsteinsäure-methylester in Benzol bei 78° nicht. Daß jedoch hier eine Racemisierung des gebildeten Äthylesters eingetreten ist, dürfte daher der Anwesenheit des durch eine Neben- oder Folgereaktion entstandenen Dimethylammoniumbromids zuzuschreiben sein.

²⁸⁾ Ph. Ch. 17, 257 [1895]; B. 28, 1291 [1895]. ²⁹⁾ B. 40, 1054 [1907].

Hydrolyse dieses Esters mit Wasser und Bromwasserstoffsäure erhielten Fischer und Raske eine rechtsdrehende Brom-bernsteinsäure, die indessen nur $[\alpha]_D = +6.8^0$ zeigte. Um die Zusammengehörigkeit von Säure und Äthylester derselben Drehungsrichtung zu bestätigen, habe ich daher jetzt aus gewöhnlicher Asparaginsäure, Natriumnitrit und Bromwasserstoffsäure dargestellte *d*(-)-Brom-bernsteinsäure³⁰⁾ durch 2-stdg. Erhitzen mit absol. Alkohol und etwas Schwefelsäure esterifiziert und dabei einen Ester vom Sdp. 12-14 125 126⁰, $d_4^{20} = 1.350$ und $0.5 \alpha_D = -20.9^0$, $[\alpha]_D = -31.0^0$ erhalten.

b) *d,l*-Dimethyl-amidocarbothion-äpfelsäure.

Aus 4.8 g *d,l*-Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure und 10 ccm Dimethylamin-Lösung wurden in derselben Weise wie bei der aktiven Säure 3.4 g rohe *d,l*-Dimethyl-amidocarbothion-äpfelsäure als weiße, krystallinische Masse gewonnen, die im Vakuum über Phosphorsäure-anhydrid 6.20 % (ber. für 1 H₂O 7.53 %) an Gewicht verlor, wonach sie unter Aufschäumen bei ca. 117⁰ schmolz und das Äquiv.-Gew. 110.5, ber. 110.6, ergab. Von diesem Rohprodukt wurden 3 g in 10 ccm gelinde erwärmtem Wasser gelöst, worauf nach dem Erkalten und Impfen mit einer Spur des Rohproduktes 1.9 g farblose, glasklare, flächenreiche Tafeln oder flache Prismen auskrystallisierten. Die an der Luft getrocknete Säure schmolz beim schnellen Erhitzen bei 76-78⁰, während im Vakuum über Phosphorsäure-anhydrid entwässerte Säure (vergl. unten) den Schmp. 116-117⁰ unter Gasentwicklung zeigte.

Die Säure wurde in lufttrockner Form analysiert:

0.2088 g Sbst.: 15.49 ccm 0.1131-n. Baryt. — 0.2608 g Sbst.: 0.3350 g CO₂, 0.1285 g H₂O.

C₇H₁₁O₅NS + H₂O C₇H₁₃O₆NS (239.2). Ber. Äquiv.-Gew. 119.6, C 35.12, H 5.48.
Gef. „ „ 119.2, „ 35.03, „ 5.51.

0.4505 g Säure verloren in 2 Tagen über Schwefelsäure nur 0.0027 g und dann in 10 weiteren Tagen im Vakuum über Phosphorsäure-anhydrid noch 0.0275 g an Gewicht, wonach Gewichtskonstanz erreicht zu sein schien. Zusammen waren aber nur 6.70 % gegen ber. 7.53 % Wasser fortgegangen.

3. Diäthyl-amidocarbothion-äpfelsäuren.

a) *l*(+)-Diäthyl-amidocarbothion-äpfelsäure.

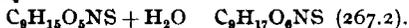
Zu 12 g *l*(+)-Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure wurde eine Lösung von 16.5 g Diäthylammoniumchlorid und 10 g Natron in 75 ccm Wasser zugesetzt, wobei unter schwacher Wärme-Entwicklung eine klare Lösung entstand, die sich jedoch bald emulgierte und Mercaptan abzuscheiden begann. Am folgenden Tage wurde das Gemisch mit Äther extrahiert, dann im Vakuum über Schwefelsäure bis zum nächsten Tag stehen gelassen und schließlich mit 20 g Schwefelsäure in etwas Wasser sauer gemacht. Dabei schied sich ein farbloses Öl ab, welches allmählich zu einer krystallinischen Masse, 11.4 g, erstarrte, während aus der Mutterlauge mit Äther noch 1.3 g ausgezogen werden konnten. Von dem Rohprodukt verlor eine lufttrockne Probe über Schwefelsäure 6.66 %, ber. für 1 H₂O 6.74 %, an Gewicht; sie

³⁰⁾ Zur Verwendung kam eine aus den Mutterlauge nach der Darstellung reiner *d*(-)-Säure regenerierte Säure.

ergab dann das Äquiv.-Gew. 124.0, ber. 124.6, schmolz bei 70–71° und zeigte $[\alpha]_D = +56.5^0$ für 0.5 g in 10 ccm absol. Alkohol.

Von dem Rohprodukt wurden 12 g in der Wärme in 20 ccm Wasser gelöst, worauf nach dem Erkalten und Impfen mit einer Spur des Rohprodukts 9.0 g quadratförmige, dicke, farblose Tafeln ausgeschieden wurden. Schmp. 52.5–53.5°.

0.2238 g Sbst.: 14.84 ccm 0.1131-n. Baryt. 0.6196 g Sbst. über Schwefelsäure: 0.0410 g H₂O. — 0.2173 g Sbst.: 0.3210 g CO₂, 0.1275 g H₂O. — 0.2216 g Sbst.: 0.1924 g BaSO₄.



Ber. Äquiv.-Gew. 133.6, H₂O 6.74, C 40.42, H 6.41, S 12.00.

Gef. „ „ 133.3, „ 6.62, „ 40.29, „ 6.57, „ 11.93.

Über Schwefelsäure entwässerte Säure schmolz bei 70–72° und zeigte: 0.5171 g Sbst. in absol. Alkohol zu 10.04 ccm: $\alpha_D = +3.01^0$, $[\alpha]_D = +58.4^0$, $[M]_D = +145.6^0$. — 0.5559 g wasserhaltige = 0.5185 g wasserfreie Säure in absol. Alkohol zu 10.04 ccm: $\alpha_D = +3.07^0$, $[\alpha]_D = +59.4^0$, $[M]_D = +148.1^0$. — 0.5679 g wasserhaltige 0.5296 g wasserfreie Säure in Wasser zu 10.04 ccm: $\alpha_D = +2.34^0$, $[\alpha]_D = +44.4^0$, $[M]_D = +110.5^0$. — 0.5519 g wasserhaltige = 0.5147 g wasserfreie, zur Hälfte mit Natron neutralisierte Säure in Wasser zu 10.04 ccm: $\alpha_D = +1.33^0$, $[\alpha]_D = +25.9^0$, $[M]_D = +64.6^0$. — 0.5508 g wasserhaltige = 0.5137 g wasserfreie, vollständig mit Natron neutralisierte Säure in Wasser zu 10.04 ccm: $\alpha_D = +1.74^0$, $[\alpha]_D = +34.0^0$, $[M]_D = +84.7^0$.

Nach freiwilligem Eindunsten der Mutterlauge des oben untersuchten Säure-Präparats weiter auskristallisierte Säure zeigte für 0.5 g in 10 ccm absol. Alkohol $[M]_D = +144.3^0$.

b) *d,l*-Diäthyl-amidocarbothion-äpfelsäure.

Aus 4.8 g inaktiver Äthyl-carbothiolon-äpfelsäure wurden wie bei der aktiven Säure 4.5 g rohe Diäthyl-amidocarbothion-äpfelsäure gewonnen, die bei 109–113° unter Gasentwicklung schmolz und das Äquiv.-Gew. 123.7, ber. 124.6, zeigte. Von diesem Rohprodukt wurden 4.1 g in der Wärme in 12 g Wasser gelöst; nach dem Erkalten und Impfen krystallisierte nur eine unbedeutende Menge flacher Prismen aus, beim nachfolgenden Eindunsten wurden aber Rosetten von farblosen, tafelförmigen Prismen abgeschieden, welche bei 122–124° unter Gasentwicklung schmolzen und bei den Analysen in lufttrockner Form ergaben:

0.2031 g Sbst.: 14.47 ccm 0.1131-n. Baryt. — 0.3064 g Sbst.: 15.50 ccm N (20°, 757 mm).

C₉H₁₅O₅NS (249.2). Ber. Äquiv.-Gew. 124.6, N 5.62. Gef. Äquiv.-Gew. 124.1, N 5.73.

Stockholm, Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule, Juli 1925.