

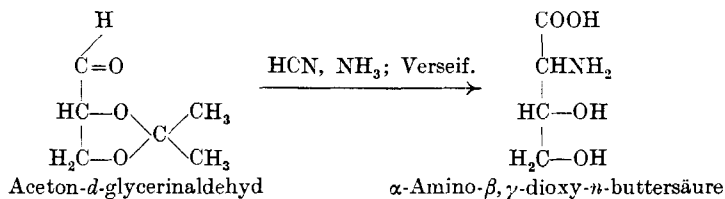
Das im Vakuum getrocknete Rohprodukt (650 mg) wurde zur Entfernung anhaftender Verunreinigungen mit einem Äther-Petroläthergemisch gewaschen. Es hinterblieben 350 mg *d*-Sorbosazon vom annähernd richtigen Schmelzpunkt, welchen 250 mg *d*-Sorbitose (ber. wie voranstehend beschrieben) entsprachen. 1 cm<sup>3</sup> der Kondensationslösung enthielt somit 16,6 mg *d*-Sorbitose = 26,4% der ursprünglich vorhandenen Triosen. Dieser Wert stellt jedoch einen Minimalwert dar, da durch das Auswaschen mit Äther-Petroläther beträchtliche Mengen Sorbosazon verloren gehen.

Basel, Anstalt für Organische Chemie  
und Pharmazeutische Anstalt.

74. Über  $\alpha$ -Amino- $\beta$ , $\gamma$ -dioxyn-buttersäure II  
von Hermann O. L. Fischer und Leonhard Feldmann.  
(28. III. 36.)

Vor einigen Jahren haben wir die Synthese der  $\alpha$ -Amino- $\beta$ , $\gamma$ -dioxyn-buttersäure aus racem. Glycerinaldehyd nach dem *Strecker*-schen Verfahren beschrieben<sup>1)</sup>.

Ein exakter Vergleich unseres synthetischen Produkts mit der optisch aktiven  $\alpha$ -Amino- $\beta$ , $\gamma$ -dioxyn-buttersäure, die *E. Klenk* und *W. Diebold*<sup>2)</sup> bei der Ozonspaltung des Triacetyl-sphingosins über den entsprechenden Oxy-amino-aldehyd gewonnen haben, konnte bisher nicht durchgeführt werden, da unsere Synthese nur ein Racemprodukt liefern konnte, dessen optische Spaltung schon deshalb schwer durchführbar ist, weil theoretisch 4 optisch aktive Isomere möglich sind. Nachdem nun durch die Beobachtungen von *H. O. L. Fischer* und *E. Baer*<sup>3)</sup> der acetonierte *d*-Glycerinaldehyd leicht zugänglich geworden war, haben wir diesen zum Ausgangsmaterial unserer Synthese gemacht:



Wir mussten dabei eine optisch aktive Aminosäure erhalten, deren Konfiguration am Kohlenstoff-Atom 2 ( $\beta$ ) festgelegt war.

<sup>1)</sup> *H. O. L. Fischer* und *L. Feldmann*, B. **65**, 1211 (1932).

<sup>2)</sup> *Z. physiol. Ch.* **198**, 29 (1931).

<sup>3)</sup> *Helv.* **17**, 622 (1934).

Ausserdem stellte sich bald heraus, dass die *Strecker'sche* Synthese sich mit einem in den Hydroxyl-Gruppen gesperrten Glycerinaldehyd viel besser durchführen liess, wie mit einem freien Oxy-aldehyd, eine Erfahrung, die schon *H. Leuchs* und *W. Geiger*<sup>1)</sup> bei der Synthese des Serins aus Äthoxy-acetaldehyd gemacht hatten, und die sich wiederum bestätigt hat bei der Durchführung unserer nachstehenden Arbeit über die Synthese einer Di-amino-dioxy-adipinsäure aus acetoniertem *l*-Weinsäure-dialdehyd.

Die  $\alpha$ -Amino- $\beta,\gamma$ -dioxy-n-buttersäure erhielten wir aus dem neuen Ausgangsmaterial in der stark verbesserten Ausbeute von 30% und mit einer Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = -13,74^\circ$ . Diese Drehung ist stark verschieden von der Drehung der von *Klenk* und *Diebold* aus dem natürlichen Sphingosin gewonnenen Säure  $[\alpha]_D^{13} = -33,45^\circ$ ; wir halten es aber für möglich, dass unser neues Präparat sich durch fraktionierte Krystallisation seiner Salze mit optisch aktiven Basen spalten lässt. Diesbezügliche Versuche sind im Gange.

Genau wie bei der racemischen Aminosäure haben wir bei unserem in Bezug auf das  $\beta$ -Kohlenstoffatom optisch festgelegten Produkt, das Kupfersalz, die Phenylisocyanatverbindung und das  $\beta$ -Naphtalinsulfo-derivat des Lactons dargestellt.

### Experimenteller Teil.

#### *Optisch aktive $\alpha$ -Amino- $\beta,\gamma$ -dioxy-n-buttersäure.*

Die Bereitung der optisch aktiven  $\alpha$ -Amino- $\beta,\gamma$ -dioxy-n-buttersäure erfolgt ausgehend vom 1,2-5,6-Diaceton-mannit<sup>2)</sup> in einem Arbeitsgang, ohne den Aceton-*d*-glycerinaldehyd rein zu isolieren.

25 g 1,2-5,6-Diaceton-mannit werden nach der Vorschrift von *H. O. L. Fischer* und *E. Baer* in 880 cm<sup>3</sup> trockenem thiophenfreien Benzol unter geringem Erwärmen gelöst und dazu 42,2 g Bleitetraacetat gegeben. Die Oxydation zum Aceton-*d*-glycerinaldehyd ist nach  $\frac{1}{2}$  Stunde beendet. Die Benzollösung wird von den Bleisalzen abgesaugt und das Benzol unter Benutzung eines *Vigreux*-Aufsatzes bei gewöhnlichem Druck abdestilliert. Sobald das Thermometer über 81° steigt, bricht man die Destillation zweckmässig ab; das noch vorhandene Benzol ist beim weiteren Arbeitsgang nicht hinderlich, ebenso ist es nicht erforderlich, die Essigsäure zu entfernen. Den Rückstand löst man in 250 cm<sup>3</sup> trockenem Methylalkohol und gibt unter Kühlung mit Kältemischung und Schütteln 5,2 g (1 Mol) wasserfreie Blausäure zu. Das Reaktionsgemisch bleibt in der gut verschlossenen Flasche 26 Stunden bei 37° stehen. Zur Umsetzung des in der Lösung gebildeten Oxynitrils in das Aminonitril leitet

<sup>1)</sup> B. **39**, 2644 (1906).

<sup>2)</sup> *H. O. L. Fischer* und *E. Baer*, *Helv.* **17**, 625 (1934). Neuerdings haben wir zur Darstellung von Diaceton-mannit die Vorschrift von *P. Brigl* und *H. Grüner*, B. **67**, 1971 (1934) bevorzugt.

man bei 0° trockenes Ammoniakgas bis zur Sättigung ein und hebt das Gemisch zwei Tage lang bei 37° auf. Während dieser Reaktion tritt eine mehr oder weniger starke braunrote Färbung der Lösung ein. Der grosse Überschuss an Ammoniak wird vor der Verseifung des Aminonitrils durch Einengen der Lösung unter vermindertem Druck bei 30° (Bad) entfernt und der Rückstand mit 200 cm<sup>3</sup> Methylalkohol aufgenommen. Die auf 0° abgekühlte Lösung wird in 200 cm<sup>3</sup> eiskalte konz. Salzsäure unter Schütteln gegossen und 2 Tage gut verschlossen bei 37° aufbewahrt. Dann leitet man zur Vervollständigung der Verseifung bei 0° Salzsäuregas bis zur Sättigung ein und lässt das Reaktionsgemisch einen weiteren Tag bei 37° stehen.

Die Lösung wird dann durch ein Glasfilter vom abgeschiedenen Ammoniumchlorid filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck bei 30—35° eingengt. Der Rückstand wird in 400 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und nochmals unter den gleichen Bedingungen eingedampft, um so die Salzsäure nach Möglichkeit zu verjagen. Zur Entfernung des Ammoniaks aus den Salzen fügt man zu dem in 400 cm<sup>3</sup> gelösten Rückstand etwa 75 g krystallisiertes Bariumhydroxyd. Nach erfolgter Auflösung des Bariumhydroxyds tritt auch bald Ammoniakgeruch auf. Die Lösung wird unter vermindertem Druck bei einer Badtemperatur von 40° eingengt. Es ist zweckmässig, zur Beschleunigung des Eindampfens in der gut gekühlten Vorlage konz. Schwefelsäure vorzulegen. Der Rückstand wird nochmals in 400 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und eingedampft. Eine Probe des Rückstandes wird auf vorhandenen Ammoniak geprüft und nötigenfalls das Eindampfen solange wiederholt, bis der Rückstand ammoniakfrei ist. Ist das der Fall, so löst man den Rückstand in 450 cm<sup>3</sup> Wasser, filtriert vom evtl. vorhandenen Bariumcarbonat ab und fällt das Bariumion mit verdünnter Schwefelsäure quantitativ aus. Man überzeugt sich dann durch eine Probe, dass auch keine Schwefelsäure in der Lösung enthalten ist. Durch Zentrifugieren wird das Bariumsulfat von der Lösung getrennt und die Lösung mit Silbercarbonat geschüttelt. Es werden etwa 35 g Silbercarbonat solange zugegeben und geschüttelt, bis im Filtrat einer Probe Silberionen nachgewiesen werden können. Nun zentrifugiert man das Reaktionsgemisch, fällt aus der dekantierten Lösung mit n. Salzsäure die überschüssigen Silberionen quantitativ aus und zentrifugiert vom Silberchlorid ab. Die wässrige Lösung darf nunmehr weder Chlor- noch Silberionen enthalten.

Die freie, optisch aktive  $\alpha$ -Amino- $\beta,\gamma$ -dioxy-n-buttersäure lässt sich aus dieser Lösung direkt isolieren, ohne den Umweg über das Kupfersalz, wie das bei der Darstellung des inaktiven Racemkörpers erforderlich war. Zu diesem Zweck entfärbt man die Lösung durch mehrmaliges Schütteln mit Tierkohle und dampft sie bei 30—35° unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Die freie, optisch aktive Oxyaminosäure bleibt als krystallisierte Substanz zurück;

man löst sie mit etwa 50 cm<sup>3</sup> heissem Wasser heraus, spült den Kolben zweimal mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser nach und filtriert mit Tierkohle. Aus dieser wasserhellen Lösung wird die  $\alpha$ -Amino- $\beta$ , $\gamma$ -dioxy-n-buttersäure durch Zugabe von 90 cm<sup>3</sup> Methylalkohol und Aufbewahren über Nacht im Eisschrank krystallin abgeschieden. Ausbeute: 5,93 g. Zur Mutterlauge werden weitere 200 cm<sup>3</sup> Methylalkohol zugesetzt, und nach 12-tägigem Stehen im Eisschrank konnten weitere 2,25 g Substanz gewonnen werden. Gesamtausbeute 7,78 g oder 30,1% der Theorie.

Zur Analyse wurde die Aminosäure zweimal aus Wasser mit Methylalkohol umgefällt, schliesslich aus wenig heissem Wasser umkrystallisiert, wobei derbe, regelmässige und längliche, sechseckige Prismen erhalten werden, und bei 100° im Vakuum getrocknet.

5,264 mg Subst. gaben 6,865 mg CO<sub>2</sub>, 3,190 mg H<sub>2</sub>O und Spur Rst.

3,292 mg Subst. gaben 0,291 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 763 mm)

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>N (135) Ber. C 35,6 H 6,6 N 10,4%

Gef. „ 35,59 „ 6,78 „ 10,3%

Beim Erhitzen im Kapillarrohr beginnt die Substanz sich bei etwa 190° braun zu färben; bei 215° tritt Zersetzung unter Aufschäumen ein.

Die spezifische Drehung wurde in Wasser bestimmt.

$$[\alpha]_D^{20} = (-0,52^\circ \times 2) : (1 \times 0,0757) = -13,74^\circ$$

Zwei weitere Präparate gaben:

$$[\alpha]_D^{20} = (-0,53^\circ \times 2) : (1 \times 0,0770) = -13,73^\circ$$

$$[\alpha]_D^{21} = (-0,50^\circ \times 2) : (1 \times 0,0748) = -13,37^\circ$$

Bei unserem ersten Versuch zur Isolierung der optisch aktiven  $\alpha$ -Amino- $\beta$ , $\gamma$ -dioxy-n-buttersäure haben wir zunächst das Kupfersalz bereitet, indem wir den Rückstand der vom Bariumion und Chlorion befreiten Lösung in wenig Wasser lösten und zu der mit Tierkohle filtrierten, wasserhellen Lösung unter Erwärmen schwefelsäurefreies Kupferhydroxyd zugeben. Es bildet sich eine tiefblaue Lösung des Komplexsalzes der Aminosäure, die vom überschüssigen Kupferhydroxyd abfiltriert und mit wenig Methylalkohol versetzt wurde. Die ersten Niederschläge wurden durch Filtrieren entfernt, und nach weiterer Zugabe von Methylalkohol und Reiben der Glaswände erhält man das Kupfersalz der  $\alpha$ -Amino- $\beta$ , $\gamma$ -dioxy-n-buttersäure in feinen, lavendelblauen Krystallen. Zur Analyse wurde das Kupfersalz zweimal aus Wasser mit Methylalkohol umgefällt und bei 56° im Hochvakuum getrocknet.

3,249 mg Subst. gaben 0,241 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 750 mm)

0,0842 g Subst. gaben 0,0206 g CuO

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>Cu (331,5) Ber. N 8,45 Cu 19,2%

Gef. „ 8,42 „ 19,57%

Aus der wässrigen Lösung des Kupfersalzes lässt sich nach Ausfällen des Kupferions mit Schwefelwasserstoff und Einengen des Filtrats unter vermindertem Druck bei 30° Badtemperatur die freie,

in bezug auf das  $\beta$ -Kohlenstoffatom optisch aktive  $\alpha$ -Amino- $\beta$ , $\gamma$ -dioxy-n-buttersäure in sechseckigen Prismen isolieren.

*Phenylisocyanat-Verbindung der  $\alpha$ -Amino- $\beta$ , $\gamma$ -dioxy-n-buttersäure.*



6,5 g  $\alpha$ -Amino- $\beta$ , $\gamma$ -dioxy-n-buttersäure ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13,71^\circ$ ) wurden in 53 cm<sup>3</sup> (ber. 48,1 cm<sup>3</sup>) n. Natronlauge gelöst und unter Eiskühlung und kräftigem Schütteln im Laufe von 2 Stunden tropfenweise mit 5,73 g (1 Mol) Phenylisocyanat versetzt. Nach Verschwinden des Cyanatgeruchs wurde die Lösung vom Diphenylharnstoff abgesaugt und in die eiskalte Lösung die berechnete Menge konz. Salzsäure zugegeben. Nach 2-stündigem Stehen bei 0° wurde das Präparat abgesaugt und im Vakuum-Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet. Ausbeute: 11,05 g oder 90% der Theorie. Zur Reinigung wird die Substanz aus 200 cm<sup>3</sup> siedendem Wasser umkrystallisiert und nach 20-stündigem Stehen im Eisschrank abgesaugt und über konz. Schwefelsäure getrocknet. Ausbeute 6,4 g oder 52,3% der Theorie. Die Verbindung krystallisiert in feinen Nadelchen, die verfilzt sind.

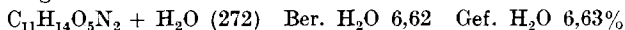
0,0631 g Subst. wurden in 0,248 cm<sup>3</sup> n. Natronlauge gelöst und mit Wasser auf 2 cm<sup>3</sup> aufgefüllt. Die Lösung reagiert alkalisch.

$$\alpha_{\text{D}}^{17} = +0,94^\circ$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{17} = (+0,94 \times 2):(1 \times 0,0631) = +29,8^\circ$$

Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus heissem Wasser umgelöst und im Vakuum-Exsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Beim Trocknen bei 100° bis zur Gewichtskonstanz verliert die Substanz an Gewicht, indem eine Molekel Krystallwasser entweicht. Sie schmilzt bei 165° unter Zersetzung.

0,2245 g Subst. verloren bei 100° im Wasserstrahlvakuum 0,0149 g



Analyse der bei 100° im Vakuum getrockneten Substanz.

4,779 mg Subst. gaben 9,080 mg CO<sub>2</sub> und 2,390 mg H<sub>2</sub>O

2,565 mg Subst. gaben 0,250 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23,5°, 761 mm)



Gef. „ 51,84 „ 5,6 „ 11,23%

Zur Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens der getrockneten Substanz wurden 0,1267 g Subst. mit 0,49 cm<sup>3</sup> n. Natronlauge versetzt und auf 2 cm<sup>3</sup> aufgefüllt. Die Lösung reagiert sauer.  $\alpha_{\text{D}}^{20} = +1,95^\circ$ .

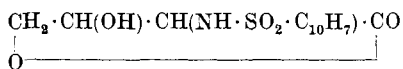
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = (+1,95 \times 2):(1 \times 0,1267) = +30,4^\circ$$

Ein anderes Präparat ergab:

0,0389 g Subst. mit 0,155 cm<sup>3</sup> n. Natronlauge versetzt und auf 2 cm<sup>3</sup> aufgefüllt. Die Lösung reagiert sauer.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = (+0,57 \times 2):(1 \times 0,0389) = +29,31^\circ$$

*β-Naphthalinsulfo-Verbindung des Lactons der α-Amino-β,γ-dioxy-n-buttersäure.*



Die Bereitung des Lactons der *β*-Naphthalinsulfo-*α*-amino-*β,γ*-dioxy-*n*-buttersäure erfolgte entsprechend der Vorschrift von *E. Fischer* und *P. Bergell*<sup>1)</sup>: 0,6 g Aminosäure wurden durch 4,5 cm<sup>3</sup> n. Natronlauge in Lösung gebracht und mit einer Lösung von 2 g *β*-Naphthalinsulfochlorid in 25 cm<sup>3</sup> Äther auf der Maschine geschüttelt. Nach jeweils 1½ Stunden wurden dreimal je 4,5 cm<sup>3</sup> n. Natronlauge zugegeben. Dann wurde die wässrige alkalische Lösung von der ätherischen getrennt, filtriert, mit 4 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure angesäuert und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Die abgetrennten Krystalle wurden abgesaugt, und aus der Mutterlauge konnte nach Einengung unter vermindertem Druck weitere Substanz gewonnen werden. Zur Reinigung wurde die Substanz zweimal aus heissem 40-proz. Methylalkohol umgelöst, aus dem sie in haardünnen Nadelchen auskrystallisiert. Ausbeute fast quantitativ. Die Nadelchen sind in absolutem Alkohol, Aceton, Methylalkohol, Butylalkohol leicht löslich, in Wasser schwer löslich. Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° im Hochvakuum getrocknet; das Analysenergebnis zeigt, dass die Verbindung als Lacton vorliegt, sie ist dementsprechend in Bikarbonat unlöslich.

Im Kapillarrohr erhitzt tritt bei 178—179° Zersetzung unter Aufschäumen ein, bei 180—181° fließt die Substanz zu einer braunen Flüssigkeit zusammen.

5,532 mg Subst. gaben 11,080 mg CO<sub>2</sub> und 2,090 mg H<sub>2</sub>O

2,628 mg Subst. gaben 0,104 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 747 mm)

7,090 mg Subst. gaben 5,280 mg BaSO<sub>4</sub>

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>NS (307) Ber. C 54,7 H 4,3 N 4,6 S 10,4%

Gef. „ 54,63 „ 4,23 „ 4,53 „ 10,23%

Die spezifische Drehung wurde in alkalischer Lösung bestimmt:

0,0400 g Subst. wurden mit 0,15 cm<sup>3</sup> n. Natronlauge in Lösung gebracht und mit Wasser auf 2 cm<sup>3</sup> aufgefüllt. Im 1 dm-Rohr

$$\alpha_D^{25} = + 0,25^{\circ}; [\alpha]_D^{25} = (+ 0,25^{\circ} \times 2) / (1 \times 0,0400) = + 12,5^{\circ}$$

0,0238 g Subst. mit 0,08 cm<sup>3</sup> n. Natronlauge gelöst und mit Wasser auf 2 cm<sup>3</sup> aufgefüllt. Im 1 dm-Rohr

$$\alpha_D^{27} = + 0,16^{\circ}; [\alpha]_D^{27} = (+ 0,16^{\circ} \times 2) / (1 \times 0,0238) = + 13,45^{\circ}$$

Basel, Anstalt für organische Chemie  
und Pharmazeutische Anstalt.

Berlin, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> B. 35, 3779 (1902).