

Nach dem Abkühlen wurde in Wasser gelöst, mit Salzsäure ausgefällt und die schwach braune Fällung unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Zur völligen Reinigung wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp._{1 mm} ca. 145°. Aus wenig Benzol wurden dann sofort farblose Krystalle erhalten. Smp. 98—99° korr.

4,219 mg Subst. gaben 10,510 mg CO₂ und 1,71 mg H₂O

C ₁₀ H ₈ O ₃ (176,07)	Ber. C 68,15	H 4,58%
	Gef. „ 67,94	„ 4,51%

Zürich-Albisrieden, Chem. Labor. Dr. Ing. *Tadeus Reichstein*.

Die Konfiguration des Nor-valins

von P. Karrer und H. Schneider.

(24. X. 30.)

Zu den wenigen konfiguratativ noch nicht abgeklärten Aminosäuren gehört das Nor-valin, dessen rechtsdrehende Form *Abderhalden*¹⁾ kürzlich aus Proteinen in reinem Zustand dargestellt hat.

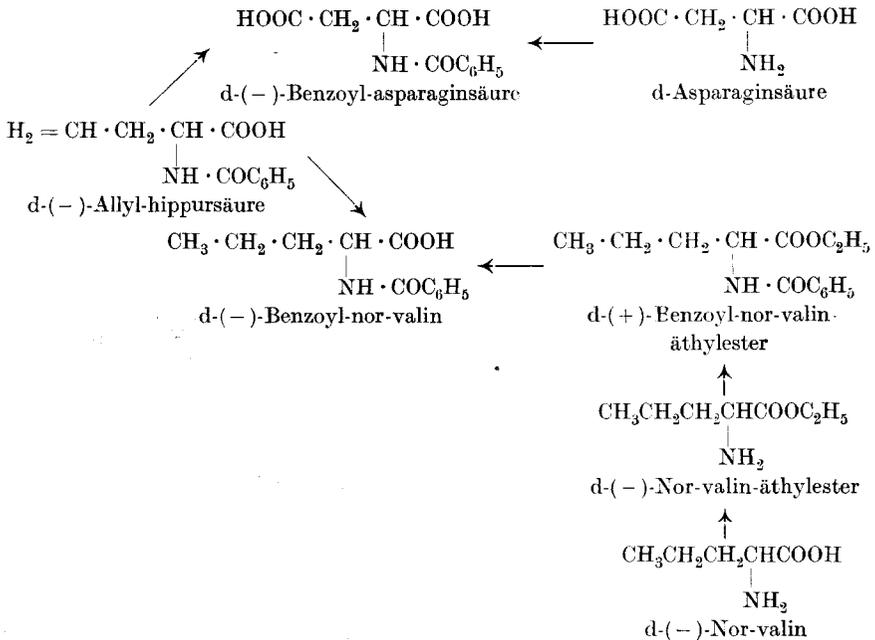
Die Konfiguration dieser Aminosäure liess sich eindeutig auf folgendem Wege bestimmen:

Wir haben die optisch aktive, linksdrehende Allyl-hippursäure einerseits durch Oxydation mit Kaliumpermanganat zur d-(—)-Benzoyl-asparaginsäure abgebaut, die auch aus der d-Asparaginsäure durch Benzoylierung erhalten wird; andererseits wurde dieselbe (—)-Allyl-hippursäure durch Reduktion in linksdrehendes Benzoyl-nor-valin übergeführt, das mit derselben optischen Aktivität auch aus dem (—)-Nor-valin dargestellt werden kann. Dadurch wird bewiesen, dass das rechtsdrehende Nor-valin des Eiweisses dieselbe Konfiguration wie die natürliche l-Asparaginsäure besitzt, d. h. es gehört ebenfalls der l-Reihe an. (Vergl. das Schema S. 1282).

Die optisch aktive Allyl-hippursäure wurde im wesentlichen nach der Vorschrift von *Soerensen*²⁾ dargestellt, wobei allerdings in Einzelheiten gewisse Modifikationen der Methode Anwendung fanden. Für die Darstellungsvorschrift sowie für die Überlassung von Impfmateriale sind wir Herrn Prof. *Soerensen* zu bestem Dank verpflichtet.

¹⁾ *Abderhalden* und *Bahn*, B. **63**, 914 (1930). Vgl. auch *Abderhalden* und *Kürtens*, *Fermentforschung* IV, 327 (1921).

²⁾ C. r. *Carlsberg* **11**, 219 (1916), sowie private Mitteilungen.



Nachdem alle bisherigen Untersuchungen über die Konfiguration der Eiweiss-Aminosäuren ergeben haben, dass die im Eiweiss vorhandenen Formen denselben sterischen Bau besitzen, dürfte es sich empfehlen, inskünftig der Bezeichnung der optisch aktiven Isomeren die Konfiguration und nicht mehr die Drehung zugrunde zu legen, wie dies in der Zuckergruppe schon lange geschehen ist. Dadurch wird auch die Benennung der Polypeptide übersichtlicher und einfacher werden. Die natürlichen Aminosäuren wären demnach sämtlich als l-Formen zu bezeichnen, und ihre Drehungsrichtung durch (+) und (-) zu charakterisieren, wie dies die nachfolgende Zusammenstellung wiedergibt:

Bezeichnung der natürlich vorkommenden Aminosäuren und ihre spez. Drehungen in H₂O.

l(+)-Alanin	[α] _D = +	2,7 ⁰
l(-)-Serin	„ = -	6,8 ⁰
l(+)-Cystein	„ = +	9,7 ⁰
l(-)-Cystin	„ = -	223,8 ⁰ (in HCl-Lsg.)
l(+)-Valin	„ = +	6,42 ⁰
l(+)-Nor-valin	„ = +	24,2 ⁰
l(+)-Nor-leucin	„ = +	23,1 ⁰
l(-)-Leucin	„ = -	10,4 ⁰
l(+)-Isoleucin	„ = +	9,7 ⁰
l(-)-Phenyl-alanin	„ = -	35,3 ⁰
l(-)-Tyrosin	„ = -	8,6 ⁰ (in 21% HCl)
l(-)-Dioxy-phenyl-alanin	„ = -	14,28 ⁰ (in n. Salzsäure)
l(-)-Tryptophan	„ = -	30 ⁰ bis -34 ⁰

l(-)-Histidin	[α] _D = - 39,7°	
l(+)-Arginin	„ = + 26,5°	
l(+)-Ornithin	„ = + 16,8°	(als salzs. Salz)
l(+)-Lysin	„ = + 15,3°	(als salzs. Salz)
l(-)-Asparaginsäure	„ = + 6°	(21,5°, bei höherer Temp. linksdrehend)
l(+)-Glutaminsäure	„ = + 12,0°	
l(+)-Oxy-glutaminsäure		rechtsdrehend
l(-)-Prolin	[α] _D = - 81,9°	
l(-)-Oxy-prolin	„ = - 80,0°	

Experimenteller Teil.

d,l-Allyl-hippursäure.

Die Säure stellten wir durch Umsatz des Natrium-phtalimid-malonesters mit Allylbromid, nachfolgender Abspaltung der Phtalsäure und darauffolgende Benzoylierung des so entstehenden Allylglycocolls nach *Soerensen* her¹⁾.

Als besonders wichtig erwies sich, dass der zur Herstellung des Natrium-phtalimid-malonesters verwendete Alkohol absolut wasserfrei ist, da schon ein sehr geringer Wassergehalt durch das dann entstehende Natriumhydroxyd verseifend auf den Phtalimid-malonester wirkt.

Zur Verwendung gelangte deshalb nur Alkohol, der durch Zufügen von metallischem Natrium und nachfolgende Destillation absolut wasserfrei gemacht war.

Bei der Umsetzung des Phtalimid-malonesters mit dem Natriumäthylat zeigte es sich vorteilhaft, einen Überschuss von Alkohol zum Auflösen des Phtalimid-malonesters zu verwenden, und die so bereitete Lösung zur warmen Lösung des Natriumäthylates zuzufügen. Unter kurzem Aufkochen des Alkohols vollzieht sich der Umsatz quantitativ. Diese Arbeitsweise bietet der von *Soerensen* angegebenen gegenüber den Vorteil, dass die Reaktion in Lösung, und darum quantitativ verläuft, wogegen das Einführen des festen Phtalimid-malonesters in die Lösung des Natriumäthylates unvermeidlich zur Bildung von Klumpen und dadurch zu unvollständiger Reaktion führt.

Zur Einführung des Allylrestes wurde mit gleichem Erfolg an Stelle von Allyljodid Allylbromid verwendet. Ausser der grösseren Billigkeit bringt die Verwendung des Bromides noch den Vorteil, dass der entstehende Allyl-phtalimid-malonester nicht durch Jod verunreinigt und dunkel gefärbt ist, was bei Verwendung von Allyljodid meist der Fall ist²⁾.

Die Krystallisation des gebildeten Allyl-phtalimid-malonesters geht augenblicklich und mit grosser Leichtigkeit vor sich, wenn an der Stelle des von *Soerensen* verwendeten wässrigen Alkohols, der oft

¹⁾ C. r. Carlsberg **11**, 219 (1916).

²⁾ Für die Überlassung einer grösseren Menge Allylbromid sind wir der *Gesellschaft für Chemische Industrie (Ciba)* in Basel zu Dank verpflichtet.

ölige Abscheidungen veranlasst, absoluter Alkohol zum Aufnehmen des durch Destillation mit Wasserdampf von überschüssigem Allylbromid befreiten, mit Wasser gewaschenen, ausgefrorenen Reaktionsproduktes verwendet wird.

Das nach der Benzoylierung erhaltene Gemisch von Benzoesäure und Allyl-hippursäure wird zweckmässig ohne vorhergehende Reinigung einmal aus Benzol umkrystallisiert. Denn die so krystallinisch erhaltene Masse lässt sich durch Ausziehen mit Petroläther im kontinuierlichen Heiss-Extraktionsapparat viel leichter von Benzoesäure befreien, als die vor dem Umkrystallisieren meist klebrige und kompakte Substanz.

Ausbeute und physikalische Konstanten der von uns erhaltenen Allyl-hippursäure entsprachen vollkommen den Angaben *Soeren's*¹⁾.

d(—)-Allyl-hippursäures Brucin.

75,3 g Allyl-hippursäure (Smp. 107° uncorr.) lösten wir in 75,3 cm³ 5-n. Natronlauge. Eine gleichzeitig bereitete Lösung von 160,3 g Brucin (mit 4 Mol Krystallwasser) in 75,3 cm³ 5-n. Salzsäure und 250 cm³ Wasser, die unter schwachem Erwärmen am Wasserbad hergestellt war, filtrierte an der Saugpumpe in die Lösung des Natriumsalzes der Allyl-hippursäure ein. Die viskose Flüssigkeit wurde durch Umrühren gut gemischt und durch Einstellen in Eis auf 0° abgekühlt. Sodann impften wir die stark violett fluoreszierende Lösung mit etwas d(—)-allyl-hippursäurem Brucin, kratzten an den Gefässwänden und liessen über Nacht bei 0° stehen.

Der andern Tags reichlich abgeschiedene Krystallbrei wurde abgesogen und mit 30 cm³ eiskaltem Wasser nachgewaschen.

Die Ausbeute an schneeweissen, feine Nadeln bildenden Krystallen betrug lufttrocken 103 g. Die Drehung der im Vakuum über Phosphor-pentoxyd bei 50° getrockneten Substanz war $[\alpha]_D^{20} = -27,3^\circ$.

Zur Erreichung der maximalen Drehung krystallisierten wir das Brucinsalz neunmal aus je 50 cm³ Wasser um. Dabei zeigte die spezifische Drehung von der sechsten Krystallisation ab einen zwischen $[\alpha]_D^{20} = -41,5^\circ$ und $[\alpha]_D^{20} = -40,5^\circ$ schwankenden Wert. Die Ausbeute betrug zuletzt 32 g lufttrockenes Salz.

Als definitiven Drehwert bestimmten wir:

0,0668 g Subst., Gesamtgewicht der wässrigen Lösung 10,9294 g, Rohrlänge 1 dm

$$\alpha_D = -0,25^\circ \quad [\alpha]_D^{20} = -40,9^\circ$$

Das Brucinsalz der d(—)-Allyl-hippursäure konnte auch aus einem Gemisch von gleichen Teilen Benzol und Petroläther krystallisiert erhalten werden. Jedoch wurde dieser Weg nie zur Spaltung grösserer Mengen Säure benutzt.

¹⁾ I. c. S. 212.

l(+)-Allyl-hippursaures Brucin.

Die nach Abtrennung der Hauptmenge des *d(-)*-allyl-hippursauren Brucins verbleibende Mutterlauge gab nach dem Eindampfen auf die Hälfte des Volumens noch eine kleine Menge von sehr unreinen *d(-)*-allyl-hippursaurem Salz ab.

Die nach Abtrennung dieses Restes verbleibende Mutterlauge, die auch bei stärkstem Eindampfen nicht zum Krystallisieren zu bringen war, wurde direkt zur Herstellung der (+)-Allyl-hippursäure verwendet.

d(-)-Allyl-hippursäure.

32 g (-)-allyl-hippursaures Brucin lösten wir in 50 cm³ Wasser und versetzten mit einem Überschuss konz. Salzsäure. Sodann schüttelten wir sofort dreimal mit je 50 cm³ Äther aus. Die Ätherextrakte wurden jedesmal mit je 5 cm³ Wasser gewaschen und dann zusammen über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers im Vakuum blieb ein gelbes Öl, das bald krystallinisch erstarrte. Die Masse löste sich leicht in 20 cm³ kochendem Benzol. Aus der heiss filtrierten Lösung schieden sich beim Abkühlen schneeweisse Blättchen ab. Nach dem Absaugen und Trocknen an der Luft blieben 8 g reinste *d(-)*-Allyl-hippursäure. Aus der Benzol-Mutterlauge konnten noch weitere 1,6 g reine Säure isoliert werden.

Die *d(-)*-Allyl-hippursäure schmolz bei 89° (unkorr.). Sie ist in Benzol und Wasser viel leichter löslich als die racemische Verbindung. Beim Aufnehmen des Brucinsalzes in zu viel Wasser tritt deshalb beim Ansäuern mit Salzsäure keine Trübung durch sich abscheidende Allyl-hippursäure ein. Die Säure kann in diesem Fall aus der Lösung durch Extraktion mit Äther gewonnen werden.

0,01012 g Subst. gaben 0,62 cm³ N₂ (18°, 706 mm)
 C₁₂H₁₃O₃N Ber. N 6,39 Gef. N 6,59%

Zur Bestimmung der optischen Aktivität löste man die Substanz in Wasser und fügte pro Mol Allyl-hippursäure 1 Mol Kaliumhydroxyd hinzu.

0,1152 g Subst., 2,2018 g Gesamtgewicht der Lösung, Rohrlänge 2,5 cm
 $\alpha_D = -0,42^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = -32,11^\circ$

Weitere, weniger stark drehende (-)-Allyl-hippursäurepräparate konnten aus den Mutterlauen der verschiedenen Umkrystallisationen des (-)-allyl-hippursauren Brucins gewonnen werden.

l(+)-Allyl-hippursäure.

Die nach zweimaliger Abtrennung von (-)-allyl-hippursaurem Brucin zurückbleibende, bis zur syrupösen Konsistenz eingedampfte Mutterlauge ergab nach der Aufarbeitung, die der bei der *d(-)*-Allyl-hippursäure beschriebenen entsprach, eine *l(+)*-Allyl-hippursäure vom

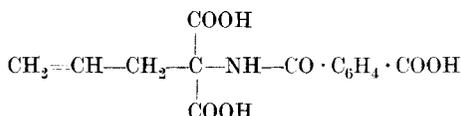
Smp. 90° (unkorr.). Die Löslichkeitsverhältnisse waren dieselben wie die der d(-)-Allyl-hippursäure.

Drehungsbestimmung:

0,0986 g Subst., 11,207 g Gesamtgewicht der Lösung (Wasser + 1 Mol KOH pro 1 Mol Säure), Rohrlänge 1 dm

$$\alpha_D = + 0,29^0 \quad [\alpha]_D^{18} = + 32,9^0$$

Allyl-phtalamid-malonsäure.



Dieser Körper, der nach *Soerensen's* Auffassung¹⁾ bei der Verseifung des Allyl-phtalimid-malonesters als Zwischenprodukt entsteht, konnte bei dieser Reaktionsstufe gefasst und durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol gereinigt werden. Smp. 156° (unkorr.) unter Zersetzung.

Titration mittels 0,1-n. Natronlauge. Indikator: Phenolphthalein.

0,0780 g in 10 cm³ Wasser mit 10 cm³ Alkohol gelöst verbrauchten 7,64 cm³

0,1-n. Natronlauge

Ber. 7,60 cm³ 0,1-n. Natronlauge für eine Tricarbonsäure obiger Zusammensetzung

0,0224 g Subst. gaben 0,88 cm³ N₂ (20°, 731 mm)

C₁₄H₁₃O₇N Ber. N 4,56 Gef. N 4,5%

l(+)-Benzoyl-asparaginsäure aus l(+)-Allyl-hippursäure.

Zu einer Lösung von 1,0228 g l(+)-Allyl-hippursäure ($[\alpha]_D^{18} = + 32,9^0$) in 9 cm³ n. Kalilauge gaben wir eine solche von 1,15 g Kaliumpermanganat in 40 cm³ Wasser, die mit 1,4 cm³ konz. Schwefelsäure angesäuert worden war. Die Mischung beider Lösungen erfolgte durch Eingiessen der Permanganatlösung in die Lösung des Kaliumsalzes in einem Zuge. Es trat augenblickliche Entfärbung des Permanganates ein. Die Lösung erwärmte sich schwach und schied nach kurzer Zeit reichlich Braunstein ab. Das Reaktionsgemisch blieb eine Stunde sich selbst überlassen und wurde dann durch Filtrieren vom Braunstein befreit. Den Filtrerrückstand wuschen wir mit 5 cm³ Wasser und dampften das schwach gelb gefärbte Filtrat bei 23 mm und 40° bis auf 10 cm³ ein. Die zurückbleibende Lösung stand über Nacht auf Eis und schied dabei reichlich Krystalle ab. Diese sogen wir ab und wuschen sie mit wenig eiskaltem Wasser nach.

Die Ausbeute betrug 0,36 g, was 78,5% der Theorie entspricht.

Das Umkrystallisieren der so erhaltenen Benzoyl-asparaginsäure bereitete insofern Schwierigkeiten, als leicht übersättigte Lösungen entstanden, die erst beim Eindunsten über Phosphorpentoxyd im Vakuum den Körper wieder auskrystallisieren liessen. Smp. 176° (unkorr.).

¹⁾ C. r. Carlsberg **11**, 219 (1916).

Drehungsbestimmung:

0,1028 g Subst., Gesamtgewicht der Lösung (Wasser + 2 Mol KOH pro Mol Säure)
10,4928 g, Rohrlänge 1 dm

$$\alpha_D = +0,22^{\circ} \quad [\alpha]_D^{19} = +22,4^{\circ}$$

0,007485 g Subst. gaben 0,01539 g CO₂ und 0,003065 g H₂O

C ₁₁ H ₁₁ O ₅ N	Ber. C 55,67	H 4,67%
	Gef. „ 56,08	„ 4,58%

Die von *E. Fischer*¹⁾ beschriebene (+)-Benzoyl-asparaginsäure zeigt einen Schmelzpunkt von 181^o (korr.) und eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +37,4^{\circ}$.

Demnach scheint bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat eine schwache Racemisierung eingetreten zu sein.

d(-)-Benzoyl-asparaginsäure aus d(-)-Allyl-hippursäure.

Die Herstellung erfolgte genau gemäss den vorstehenden Angaben für den Antipoden.

Smp. 175^o (unkorr.).

0,005295 g Subst. gaben 0,010835 g CO₂ und 0,002470 g H₂O

C ₁₁ H ₁₁ O ₅ N	Ber. C 55,67	H 4,67%
	Gef. „ 56,1	„ 5,1%

Da nur 0,44 g d(-)-Allyl-hippursäure zur Verarbeitung gelangten, war die nach Ausführung der Analysen noch zur Verfügung stehende Substanzmenge so gering, dass eine quantitative Bestimmung des Drehwertes nicht mehr möglich war. Jedoch konnte an den Mutterlaugen die negative Drehung deutlich festgestellt werden.

d,l-Benzoyl-asparaginsäure aus d,l-Allyl-hippursäure.

Die racemische Benzoyl-asparaginsäure haben wir auf dem gleichen Wege, der für die optisch aktiven Verbindungen beschrieben wurde, erhalten.

Ausserdem gelang jedoch auch die Isolierung aus den Produkten eines mit 5 g d,l-Allyl-hippursäure vorgenommenen Ozonabbaus.

Die Ozonisierung wurde in Eisessig als Lösungsmittel ausgeführt und gemäss den beim Ozonabbau des Histidins gesammelten Erfahrungen²⁾ aufgearbeitet. Jedoch betrug die Menge der auf diesem Weg erhaltenen d,l-Benzoyl-asparaginsäure im besten Falle 50 mg aus 5 g Allyl-hippursäure.

Sowohl beim Permanganat- wie beim Ozonabbau erhielten wir die d,l-Benzoyl-asparaginsäure als ein Monohydrat, dessen Krystallwasser nur durch tagelang währendes Trocknen im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd abgegeben wurde.

¹⁾ B. **32**, 2459 (1899).

²⁾ W. Langenbeck, B. **58**, 227 (1925).

Das stabile Monohydrat der d,l-Benzoyl-asparaginsäure zeigte den Schmelzpunkt von 119° (unkorr.), sinterte jedoch bei längerem Erwärmen schon merklich bei 70°.

0,007230 g Subst. gaben 0,01368 g CO₂ und 0,003385 g H₂O

0,01110 g Subst. gaben 0,57 cm³ N₂ (22°, 731 mm)

C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N, H ₂ O	Ber. C	51,74	H	5,13	N	5,5%
	Gef. „	51,60	„	5,23	„	5,5%

Titration der Carboxylgruppen: Indikator Phenolphthalein

I. 0,0246 g Subst. verbrauchten 19,1 cm³ 0,01-n. Natronlauge

II. 0,0250 g Subst. verbrauchten 20,1 cm³ 0,01-n. Natronlauge

Gef. COOH-Gruppen: I. 1,98 II. 2,08

l(+)-Benzoyl-nor-valin aus l(+)-Allyl-hippursäure.

0,6932 g l(+)-Allyl-hippursäure ($[\alpha]_D^{18} = +32,9^\circ$) lösten wir in n. Kalilauge zu genau neutraler Lösung. Sodann gaben wir 20 mg aus Platinoxid frisch reduziertes Platin hinzu und reduzierten in der üblichen Weise durch Schütteln in Wasserstoffatmosphäre.

Innerhalb von zwei Stunden hatte die Lösung 73 cm³ Wasserstoff aufgenommen. Die Absorption kam sodann von selbst zum Stillstand. (Menge des theoretisch aufzunehmenden Wasserstoffs: 70 cm³.)

Nach Abfiltrieren des Platins säuerten wir die Flüssigkeit mit konz. Salzsäure an und nahmen die sich bildende Abscheidung durch mehrfaches Ausschütteln in Äther auf. Der mit Natriumsulfat getrocknete Ätherextrakt hinterliess nach dem Verjagen des Äthers im Vakuum ein gelbes Öl, das auf gewöhnlichem Weg nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte. Deshalb nahmen wir es in wenig n. Kalilauge auf und versetzten die so erhaltene Lösung tropfenweise mit konz. Salzsäure, bis eine bleibende Trübung auftrat. Beim Stehen im Eisschrank über Nacht schied sich eine Substanz in Form eines aus verfilzten Nadeln bestehenden Krystallbreis ab. Wir sogen ab und wuschen mit wenig eiskaltem Wasser.

Das erhaltene Produkt, das sich nunmehr aus einem Gemisch von 20% Äthylalkohol und 80% Wasser umkrystallisieren liess, reinigten wir auf diesem Wege durch mehrmalige Umkrystallisation.

Der ausserordentlich niedrige Schmelzpunkt von 64° (unkorr.), sowie die Analysenwerte liessen auf ein Hydrat des Benzoyl-nor-valins schliessen.

0,00898 g Subst. gaben 0,49 cm³ N₂ (19°, 722 mm)

C ₁₂ H ₁₅ O ₃ N, H ₂ O	Ber. N	5,85%
	Gef. „	6,06%

Da die Verbindung schon bei einer Temperatur von 40—50° merklich sinterte, konnte der Entzug des Krystallwassers nur bei gewöhnlicher Temperatur durchgeführt werden und nahm deshalb ziemlich lange Zeit in Anspruch.

Nach insgesamt 60-stündigem Trocknen über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum bei einem Druck von etwa 0,001 mm bei Zimmertemperatur stieg der Schmelzpunkt auf 95° (unkorr.). Die Analysenwerte ergaben, dass nunmehr wasserfreies l(+)-Benzoyl-nor-valin vorlag.

0,00689 g Subst. gaben 0,01645 g CO₂ und 0,00417 g H₂O

0,00682 g Subst. gaben 0,40 cm³ N₂ (19°, 726 mm)

C ₁₂ H ₁₅ O ₃ N	Ber. C 65,12	H 6,83	N 6,33%
	Gef. „ 65,11	„ 6,77	„ 6,55%

Bestimmung der optischen Drehung:

0,0952 g Subst., Gesamtgewicht der Lösung (Wasser + 1 Mol KOH pro 1 Mol Säure)
10,8367 g, Rohrlänge 1 dm

$$\alpha_D = +0,123^\circ \quad [\alpha]_D^{20} = +14,0^\circ$$

d(-)-Benzoyl-nor-valin aus d(-)-Allyl-hippursäure.

Diese Verbindung wurde auf demselben Weg wie die vorstehende erhalten. Zur Verwendung kam eine (-)-Allyl-hippursäure mit $[\alpha]_D = -32,11^\circ$. Das d(-)-Benzoyl-nor-valin entstand zunächst ebenfalls als Monohydrat, das bei entsprechendem Trocknen in den wasserfreien Körper überging.

Smp. 97° (unkorr.).

0,01553 g Subst. gaben 0,95 cm³ N₂ (19°, 715 mm)

Ber. N 6,33 Gef. N 6,7%

Drehungsbestimmung:

0,0923 g Subst., Gesamtgewicht der Lösung (Wasser + 1 Mol KOH pro 1 Mol Benzoyl-nor-valin) 10,9470 g, Rohrlänge 1 dm

$$\alpha_D = -0,11^\circ \quad [\alpha]_D^{19} = -13,1^\circ$$

Die Hydrierung in Eisessig als Lösungsmittel führte zwar auch zu Benzoyl-nor-valin, jedoch trat überraschenderweise bei dieser Arbeitsmethode vollständige Racemisierung ein, so dass d,l-Benzoyl-nor-valin erhalten werden konnte, das die in der Literatur beschriebenen Eigenschaften zeigte.

d(-)-Benzoyl-nor-valin aus d(-)-Nor-valin.

1. d(-)-Nor-valin.

d(-)-Nor-valin erhielten wir in guter Ausbeute durch Spaltung der Formylverbindung des d,l-Nor-valins mittels der Brucinsalze.

Das d,l-Nor-valin stellten wir uns aus Normalvaleriansäure mit wässrigem Ammoniak bei Brutschranktemperatur nach der neuen, bequemen Methode von *Abderhalden* und *Bahn*¹⁾ her.

Die Zerlegung in die optisch aktiven Komponenten geschah über das Brucinsalz der Formylverbindung.

Für das Brucinsalz des d(-)-Formyl-nor-valins fanden wir folgenden Drehwert:

0,2364 g Subst., Gesamtgewicht der wässrigen Lösung 11,4054 g, Rohrlänge 1 dm

$$\alpha_D = -0,4^\circ \quad [\alpha]_D^{18} = -19,31^\circ$$

¹⁾ B. 63, 920 (1930).

Das nach Abspaltung des Formylrestes erhaltene d(—)-Nor-valin zeigt die in der Literatur beschriebenen Eigenschaften.

Drehwertbestimmung:

0,2398 g Subst., Gesamtgewicht der Lösung (Lösungsmittel 20%, Salzsäure) 12,0398 g, Rohrlänge 1 dm

$$\alpha_D = -0,435^\circ \quad [\alpha]_D^{19} = -21,84^\circ$$

Der in der Literatur angegebene Wert von $-24,2^\circ$ ist etwas höher. Wahrscheinlich kann man durch oftmaliges Umkrystallisieren des Brucinsalzes des d(—)-Formyl-nor-valins, das aber mit grossen Verlusten verbunden ist, diesen höheren Drehwert erhalten.

2. d(—)-Nor-valin-äthylester.

5,2 g d(—)-Nor-valin ($[\alpha]_D^{19} = -21,84^\circ$) übergossen wir mit 50 cm³ absolutem Alkohol und leiteten in die Suspension ohne Kühlung trockenes Salzsäuregas bis zur vollständigen Lösung des Nor-valins ein. Zur Vervollständigung der Reaktion erwärmten wir am Wasserbad noch zwanzig Minuten und verjagten sodann im Vakuum bei höchstens 30^o den Alkohol möglichst vollständig.

Die verbleibende Krystallmasse nahmen wir in 3 cm³ Wasser auf, in dem sie sich nach einigem Umschwenken glatt löste. Bei Verwendung von mehr Wasser wird infolge der ausserordentlichen Löslichkeit des Esters in Wasser die Extraktion mit Äther bei der nachfolgenden Zersetzung des Esterchlorhydrates schwierig.

Die Zersetzung des Esterchlorhydrates geschah nach dem Übersichten mit Äther durch Einrühren von fester Soda bis zur stark alkalischen Reaktion. Während der Zersetzung wurde die Temperatur auf 0^o gehalten. Den am Boden des Gefässes sich bildenden Brei von Natriumchlorid und überschüssiger Soda schüttelten wir noch dreimal mit je 30 cm³ Äther aus. Die vereinigten Ätherextrakte trockneten wir mittels Natriumsulfat, verjagten den Äther im Vakuum und destillierten den gelb gefärbten Rückstand unter vermindertem Druck.

Bei 77,5^o (unkorr.) und 10 mm Druck ging der d(—)-Nor-valin-äthylester als eine farblose Flüssigkeit von unangenehmem Geruch über. Die Ausbeute betrug 3,8 g, was 59% der Theorie entspricht.

Die Substanz ist linksdrehend.

3. d(+)-Benzoyl-nor-valin-äthylester.

Die Benzoylierung wurde in Pyridin analog der Benzoylierung des Leucin-methylesters¹⁾ ausgeführt.

3 g d(—)-Nor-valin-äthylester mischten wir mit 7 g Pyridin und gaben dazu tropfenweise 5 g Benzoylchlorid.

Die Aufarbeitung geschah ebenfalls genau gemäss der loc. cit. angegebenen Vorschrift für den Benzoyl-leucin-methylester.

¹⁾ P. Karrer und W. Kehl, *Helv.* **13**, 50 (1930).

Das nach dem Verjagen des mit Natriumsulfat getrockneten Ätherextraktes verbleibende gelbe Öl nahmen wir in der 10-fachen Menge kochenden Ligroins auf. Beim Erkalten krystallisierte der Ester in feinen, weissen Nadeln aus. Smp. 59° (unkorr.).

0,00813 g Subst. gaben 0,425 cm³ N₂ (19°, 724 mm)

Ber. N 5,62 Gef. N 5,82%

Drehungsbestimmung:

0,1554 g Subst. Gesamtgewicht der alkoholischen Lösung 9,0204 g, d = 0,8, Rohrlänge 1 dm

$$\alpha_D = + 0,11^\circ \quad [\alpha]_D^{19} = + 7,98^\circ$$

4. d(—)-Benzoyl-nor-valin.

1 g d(+)-Benzoyl-nor-valin-äthylester lösten wir in 2 cm³ Alkohol und gaben dazu 8 cm³ n. Natronlauge. Die schwach trübe Lösung stand bei Zimmertemperatur drei Stunden. Durch Zugabe eines kleinen Überschusses an konz. Salzsäure setzten wir die benzoyleerte Aminosäure in Freiheit und nahmen sie hierauf durch mehrfaches Ausschütteln in Äther auf. Dem Ätherextrakt entzogen wir die Säure durch Natriumbicarbonatlösung, und aus letzterer wurde sie durch Ansäuern und Ausschütteln in Äther gezogen. Nach dem Verjagen des Äthers blieb die Substanz in Form eines fast farblosen Öles zurück.

Das d(—)-Benzoyl-nor-valin konnte aus einem Gemisch von 20% Alkohol und 80% Wasser, das sich zum Umkrystallisieren als geeignet erwies, in Form feiner weisser Nadeln erhalten werden, die lufttrocken den Schmelzpunkt von 64° zeigten.

Durch 60 Stunden dauerndes Trocknen über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum stieg der Schmelzpunkt auf 93° (unkorr.). Das d(—)-Benzoyl-nor-valin entstand also auch hier, wie das aus Allyl-hippursäure synthetisierte, primär als Monohydrat.

0,0924 g Subst., Gesamtgewicht der Lösung (Wasser + 1 Mol KOH für 1 Mol Benzoylverbindung) 10,706 g, Rohrlänge 1 dm.

$$\alpha_D = - 0,13^\circ \quad [\alpha]_D^{19} = - 15,0^\circ$$

Der Drehwert stimmt ebenfalls mit demjenigen recht gut überein, der an dem aus Allyl-hippursäure dargestellten Benzoyl-nor-valin gemessen worden war.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.