

35. Max Bergmann und Michael Lissitzin: Die überzähligen Stereoisomeren der γ -Amino- β -oxy-buttersäure.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Leder-Forschung in Dresden.]

(Eingegangen am 3. Dezember 1929.)

Für die Weiterentwicklung unserer stereochemischen Anschauungen hat jeder Fall von Isomerie Wichtigkeit, der von der klassischen Theorie des asymmetrischen Kohlenstoffatoms nicht ohne weiteres erklärt werden kann. Ein solcher Fall soll nach den Angaben von M. Tomita und Y. Sendju¹⁾ bei der γ -Amino- β -oxy-buttersäure, $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \dot{\text{C}}\text{H}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, vorliegen. Die japanischen Forscher haben nämlich das *N*-Benzoyl-Derivat dieser Säure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \dot{\text{C}}\text{H}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, mit Hilfe von Brucin gespalten. Obwohl nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom ($\dot{\text{C}}$) im Molekül vorhanden ist, glaubten sie überraschenderweise je zwei rechtsdrehende und zwei linksdrehende Enantiostereomere erhalten zu haben. Die Isomerie sollte sogar die Abspaltung des Benzoyls mit starkem Bromwasserstoff überdauern; so konnten Tomita und Sendju „wie zu erwarten war“ vier aktive Formen der Amino-oxy-buttersäure, und zwar zwei Paare von Antipoden „in anscheinend ganz reinem Zustand darstellen, die an und für sich nach Schmelzpunkt, Krystallform und optischer Aktivität sich voneinander verschieden verhalten“. Die wichtigsten Eigenschaften der vier Aminosäuren und ihrer Benzoylderivate seien nach den Angaben von Tomita und Sendju zur leichteren Übersicht tabellarisch zusammengestellt:

Freie Aminosäuren		<i>N</i> -Benzoylderivate		
	$[\alpha]_D$	Krystall- wasser	Schmp. unkorr.	$[\alpha]_D$
<i>l</i> - γ -Amino- β -oxy-buttersäure I	—3.40°	—	172°	—7.59° in Natron- lauge
<i>l</i> - γ -Amino- β -oxy-buttersäure II	—21.06°	{ wasser-frei + 1 H ₂ O	114°	—11.84° in Wasser
<i>d</i> - γ -Amino- β -oxy-buttersäure I	+3.21°		80—81°	
<i>d</i> - γ -Amino- β -oxy-buttersäure I	+3.21°	—	178°	+4.08° in Natron- lauge
<i>d</i> - γ -Amino- β -oxy-buttersäure II	+18.30°	{ wasser-frei + 1 H ₂ O	116°	+10.0° in Wasser
			78—80°	

Tomita und Sendju erklären die Isomerie zwischen den Verbindungstypen I und II durch die Annahme einer verhinderten freien Drehbarkeit des γ -Kohlenstoffatoms um die Bindung zwischen dem β - und γ -Kohlenstoffatom. Diese Erklärung ist von vornherein unwahrscheinlich und auch tatsächlich unrichtig. Wir beweisen dies für die Benzoylderivate der Amino-oxy-buttersäure, die wir der Kürze wegen in dieser Abhandlung meist als „Benzoylsäuren“ bezeichnen wollen.

¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. **169**, 263 [1927].

Die inaktive γ -Benzamido- β -oxy-buttersäure²⁾, welche Tomita und Sendju für die Gewinnung ihrer vier optisch-aktiven Isomeren verwendet haben, ist zweifellos ein einheitlicher Stoff und nicht ein Gemisch von zwei inaktiven Stereomeren. Es ist nun aber theoretisch ausgeschlossen, daß ein einheitlicher inaktiver Stoff durch einfache Zerlegung zwei aktive Antipoden-Paare lieferte. Andererseits müßten die vier aktiven Säuren von Tomita und Sendju, wenn sie wirklich zwei Antipoden-Paare wären, durch Vereinigung der zueinandergehörigen Antipoden zwei stereomere inaktive Benzamido-oxy-buttersäuren geben. Diese einfache Gegenprobe für ihre weittragende Theorie haben Tomita und Sendju aber leider nicht ausgeführt, sonst hätten sie ihren Irrtum ohne weiteres erkennen müssen.

Andererseits konnten wir die „*l*-Benzoyl-säure I“ von Tomita und Sendju, die wir nach ihrer Vorschrift unschwer mit $[\alpha]_D = -7.2^\circ$ erhielten, durch einfache Krystallisation aus Alkohol in mehrere Fraktionen von ganz verschiedenem Drehungsvermögen zerlegen.

Aus 3.5 g erhielten wir: 2 g 1. Fraktion mit $[\alpha]_D = -2.7^\circ$ (in $n/2$ -Natronlauge), 0.8 g 2. Fraktion mit $[\alpha]_D = -10.3^\circ$ (in $n/2$ -Natronlauge), 0.1 g 3. Fraktion mit $[\alpha]_D = -18.6^\circ$ (in $n/2$ -Natronlauge), 0.4 g 4. Fraktion mit $[\alpha]_D = -20.9^\circ$ (in $n/2$ -Natronlauge).

Die *l*-Benzoyl-säure I von Tomita und Sendju ist also kein selbstständiges monomolekulares Stereoisomeres. Das gleiche gilt naturgemäß für die *d*-Benzoyl-säure I. Als optisch-aktive monomolekulare Isomere der γ -Benzamido- β -oxy-buttersäure bleiben nur die beiden krystallwasserhaltigen Säuren von $[\alpha]_D = -11.84^\circ$ und $+10.0^\circ$ (in Wasser). Die Verhältnisse stehen also ganz in Übereinstimmung mit der Theorie und allen experimentellen Erfahrungen an anderen optisch-aktiven Körperklassen.

Beachtenswert schien uns trotzdem die Tatsache, daß man aus wäßrigen Lösungen, welche ungleiche Mengen der *d*- und *l*-Benzoyl-säuren enthalten, recht häufig Krystallisationen vom annähernden Drehungsvermögen der *l*-Benzoyl-säure I oder der *d*-Benzoyl-säure I erhält. Die nähere Untersuchung führte uns zu der Auffassung, daß es sich bei den Benzoyl-säuren I nicht um bloße Gemenge aus inaktiver Benzoyl-säure mit einer der hochaktiven Benzoyl-säuren handelt, sondern um Molekülverbindungen; z. B. halten wir die *l*-Benzoyl-säure I für eine Molekülverbindung aus 1 Äquivalent *l*-Säure mit 1 Äquivalent *d,l*-Säure oder, was auf dasselbe hinauskommt, von 2 Äquivalenten *l*-Säure mit 1 Äquivalent *d*-Säure. Für die *d*-Benzoyl-säure I gilt dasselbe mutatis mutandis.

Wir stützen diese Auffassung für die *l*-Benzoyl-säure I durch folgende Beobachtungen: 1. Wenn man die *l*-Benzoyl-säure II von Tomita und Sendju nicht in Wasser, sondern in $n/2$ -Natronlauge polarimetriert, so zeigt sie krystallwasser-frei $[\alpha]_D = -21.5^\circ$ bis -22.5° , also eine fast genau 3-mal so hohe spezif. Drehung wie die *l*-Benzoyl-säure I unter denselben Umständen. Dies entspricht der Auffassung der letzteren Säure als Molekülverbindung der oben angegebenen Zusammensetzung.

2. Die *d,l*-Benzoyl-säure enthält in luft-trocknem Zustand kein Krystallwasser, die *l*-Benzoyl-säure II dagegen 1 Mol. Krystallwasser (= 7.5%). Wäre die *l*-Benzoyl-säure I von $[\alpha]_D = -7.2^\circ$ keine Molekülverbindung, sondern ein Gemenge aus äquivalenten Teilen der eben genannten

²⁾ M. Bergmann, E. Brand und F. Weinmann, Ztschr. physiol. Chem. **131**, 1 [1923;] vergl. auch M. Bergmann, Ztschr. physiol. Chem. **127**, 260 [1923].

Stoffe, so müßte sie in luft-trocknem Zustand noch etwa 2.5 % Krystallwasser enthalten. In Wirklichkeit ist sie vollkommen frei von Krystallwasser.

3. Die *l*-Benzoyl-säure II von $[\alpha]_D = -22^\circ$ löst sich bei 20° so leicht in Wasser, daß 0.025 g von 1 ccm Wasser in wenigen Minuten aufgelöst werden. Gibt man aber zu dieser Lösung 0.050 g *d,l*-Benzoyl-säure, erwärmt bis zur Auflösung und kühlt wieder auf 20° , so scheiden sich jetzt 0.06 g einer Benzoyl-säure ab, die $[\alpha]_D = -6.6^\circ$ (in $n/2$ -Natronlauge) zeigt. Die *l*-Benzoyl-säure ist also trotz ihrer großen Wasser-Löslichkeit in die Krystallisation hineingegangen. Dies kann nur in Form einer Molekülverbindung erfolgt sein. In einem zweiten Versuch lösten wir gleiche Mengen, nämlich je 0.05 g, *l*-Benzoyl-säure II und *d,l*-Benzoyl-säure in 1 ccm warmem Wasser und erhielten beim Erkalten 0.073 g von $[\alpha]_D = -7.2^\circ$ (in $n/2$ -Natronlauge). Obwohl in diesem Versuch die doppelte Menge *l*-Benzoyl-säure II vorhanden war, wie im vorhergehenden Versuche, ist die Zusammensetzung der Krystallisation doch wieder die gleiche, was wiederum für eine Molekülverbindung spricht.

Die gleichen Verhältnisse wie bei der *l*-Benzoyl-säure I liegen bei der *d*-Benzoyl-säure I vor. Wir haben also bei der γ -Benzamido- β -oxy-buttersäure den eigenartigen Fall, daß eine Substanz mit nur einem asymmetrischen Kohlenstoffatom in festem Zustand in vier optisch-aktiven Formen von verschiedenem Drehungsvermögen auftritt; von diesen aktiven Formen sind zwei Formen die normalen Antipoden, die beiden überzähligen Isomeren sind dagegen Molekülverbindungen der beiden Antipoden, von denen die eine den einen Antipoden, die andere den anderen im Überschuß enthält, so daß sie beide noch optisch-aktiv sind. Während bei den normalen Racematen durch die Bildung von Molekülverbindungen völlige Inaktivierung erfolgt, wird bei unserer anomalen Racemie das Drehungsvermögen nur auf einen Teilbetrag vermindert.

Nach Klarstellung dieser Verhältnisse sind folgende Umbenennungen der verschiedenen optisch-aktiven Benzamido-oxy-buttersäuren notwendig:

Säure von $[\alpha]_D = -22^\circ$ ist zu benennen	<i>l</i> -Benzamido-oxy-buttersäure,
„ „ $[\alpha]_D = +22^\circ$ „ „ „	<i>d</i> -Benzamido-oxy-buttersäure,
„ „ $[\alpha]_D = -7^\circ$ „ „ „	<i>l,l,d</i> -Benzamido-oxy-buttersäure,
„ „ $[\alpha]_D = +7^\circ$ „ „ „	<i>d,d,l</i> -Benzamido-oxy-buttersäure.

Bei den freien Amino-oxy-buttersäuren von -21° und $+18.3^\circ$, die Tomita und Sendju beschrieben haben, handelt es sich wohl um die mehr oder minder reinen Antipoden. Ob die niedriger drehenden Säuren von -3.4° und $+3.2^\circ$ Gemenge der hochdrehenden Formen mit *d,l*-Form sind oder kompliziertere Molekülverbindungen enthalten, haben wir nicht untersucht. Dagegen möchten wir noch auf den Umstand hinweisen, daß man bei der Spaltung der *d,l*-Benzoyl-säure mittels Brucins (wenn man das Brucin-Salz aus einem Gemisch von wenig Methanol mit viel Essigester krystallisiert) nicht über eine Zusammensetzung des Brucin-Salzes hinauskommt, welche etwa 3 Tln. *l*-Benzoyl-säure auf 1 Tl. *d*-Benzoyl-säure entspricht. Bei diesem Brucin-Salz dürfte eine Molekülverbindung von noch höherer Ordnung vorliegen als bei den freien *l,l,d*- und *d,d,l*-Benzoyl-säuren. Wenn bei Spaltungsversuchen an inaktiven Verbindungen mit asymmetrischem Bau der Erfolg nur teilweise erreicht werden kann, wird daran häufig das Vorliegen von anomaler partieller Racemie schuld sein. Alle diese Verhältnisse

verdienen vom Standpunkt der Pfeifferschen Theorie der Racemate und vom Standpunkt der Theorie der partiellen Racemie noch eingehendere Untersuchung.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danken wir ehrerbietigst für die Gewährung von Mitteln.

36. F. Arndt und Ella Schauder: Konfigurations-Bestimmung der 2.6-Diphenyl-penthianone.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 9. Dezember 1929.)

In einer kürzlich erschienenen Abhandlung von G. Vavon und J. Flurer¹⁾ wird das den Autoren vorliegende α, α' -Dipropyl-cyclopentanon (I) dadurch als *cis*-Form erwiesen, daß bei Reduktion zu Dipropyl-cyclopentanol zwei Isomere des letzteren auftreten. Diese Abhandlung, die uns erst jetzt bekannt wird, veranlaßt uns, eine kleine Untersuchung mitzuteilen, die, vor einigen Jahren ausgeführt, in der Dissertation der einen von uns²⁾ ausführlicher beschrieben ist und auf einem ganz ähnlichen Gedankengange beruht.

Es handelt sich um das 2.6-Diphenyl-penthianon (II). Im Unterschied zu der Untersuchung der französischen Autoren lag uns bereits dieses cyclische Keton selber in zwei isomeren Formen vom Schmp. 113–114° bzw. 87–88° vor, deren Darstellung durch Einlagerung von Schwefelwasserstoff in Dibenzal-aceton seinerzeit³⁾ beschrieben wurde. Damals wurde auch bewiesen, daß die Isomeren sich durch *cis*- bzw. *trans*-Stellung der Phenyle zur Ringebene unterscheiden. Diese Beweisführung gab aber keinen Aufschluß darüber, welche der beiden Formen die *cis*- und welche die *trans*-Form ist. Zur Entscheidung dieser Frage, an der uns aus hier nicht zu erörternden Gründen gelegen war, wurde folgender Weg eingeschlagen:

Das cyclische Keton II wurde mittels Methyl-magnesiumbromids in das cyclische Carbinol III überführt. Dabei konnten aus der *cis*-Form von II zwei verschiedene Carbinole III entstehen, je nachdem Hydroxyl oder Methyl mit den Phenylen an derselben Seite der Ringebene steht; die *trans*-Form von II konnte dagegen nur ein Carbinol III liefern⁴⁾, das von den beiden anderen verschieden sein mußte. Wird aus III mittels Phosphorpentoxyds Wasser abgespalten, so kann entweder IV oder V entstehen. In beiden Fällen muß der durch die Umwandlung von II in III neu aufgetretene Stereoisomerie-Faktor verschwinden, denn das Methyl in

¹⁾ G. Vavon und J. Flurer, Bull. Soc. chim. France [4] 45, 763 [August 1929].

²⁾ Ella Schauder, Über Halochromie und Stereoisomerie des Diphenyl-penthianons, Dissertat., Breslau 1929. — Dort nähere Angaben über Analysen-Daten usw.

³⁾ Arndt, Nachtwey, Pusch, B. 58, 1633 [1925]. Das Tetrahydro-thiopyron wurde dort „Thiopyranon“ genannt. Inzwischen ist von Bennet, Journ. chem. Soc. London 1927, 195, der Name „Penthianon“ vorgeschlagen worden, den wir wegen seiner größeren Kürze übernehmen.

⁴⁾ Zwar sind auch hier verschiedene Konfigurationen möglich; aber diese bedeuten optische Isomere, die bei den synthetischen Darstellungen nicht auftreten. Man beachte, daß die *cis*-Form von II die *meso*-Form, die *trans*-Form die *racem.* Form bedeutet.