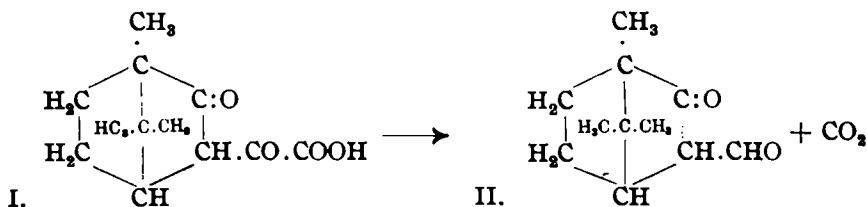


45. Wolfgang Langenbeck und Georg Triem:  
 Über organische Katalysatoren, XII. Mitteil.<sup>1)</sup>: Asymmetrische  
 Hauptvalenz-Katalysen (I.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Greifswald.]  
 (Eingegangen am 7. Dezember 1935.)

In einer Anzahl von Untersuchungen<sup>1)</sup> haben wir den Nachweis erbracht, daß die Hauptvalenz-Katalysatoren in ihrer Kinetik und Spezifität mit den metall-freien Fermenten auffallend übereinstimmen. Wir betrachten es deshalb als sehr wahrscheinlich, daß auch die Enzyme Hauptvalenz-Katalysatoren sind. Eine Lücke in der Beweisführung war es bisher, daß es noch nicht gelang, die stereochemische Spezifität der Fermente mit Hauptvalenz-Katalysatoren nachzuahmen. Aber das konnte kein grundsätzlicher Mangel unserer Theorie sein, und tatsächlich können wir in der vorliegenden Arbeit nun auch die stereochemische Spezifität von Carboxylase-Modellen beschreiben.

Wir haben zunächst darauf verzichtet, die wirksamsten Carboxylase-Modelle in optisch aktiver Form darzustellen, da von den weniger aktiven, nämlich den  $\alpha$ -Amino-säuren<sup>2)</sup>, die Stereoisomeren besonders leicht zugänglich sind. Als Substrat benutzten wir zuerst die Methyl-äthyl-brenztraubensäure, aber das Drehungsvermögen dieser Säure und des Methyl-äthyl-acetaldehyds ist offenbar zu gering, um eine wenig ausgeprägte stereochemische Spezifität noch erkennen zu lassen. Viel geeigneter ist als Substrat die Campho-glyoxylsäure („Campher-oxalsäure“<sup>3)</sup>, I). Sie besitzt selbst eine ungewöhnlich hohe spezifische Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = + 255^0$ , und auch das Reaktionsprodukt der Decarboxylierung, der Oxymethylen-



campher (II), zeigt  $[\alpha]_D^{20} = + 186^0$ . Die geringste stereochemische Spezifität mußte sich also daran nachweisen lassen. Wie erhielten aus *d,l*-Campho-glyoxylsäure mit *l*-Alanin als Katalysator einen Oxymethylen-campher, der deutlich linksdrehend war. Es entstand ein Reaktionsprodukt, das etwa 1.2% *l*-Verbindung enthielt. Dabei zeigte sich also, daß im racemischen Gemisch das Stereoisomere der Campho-glyoxylsäure, welches sich vom natürlichen Campher ableitet, durch das natürliche Alanin langsamer gespalten wird als sein Antipode.

Die Campho-glyoxylsäure besitzt als Substrat allerdings den Nachteil, daß sie von Amino-säuren erst bei  $150^0$  mit der genügenden Geschwindigkeit zersetzt wird, und daß sie dabei den Katalysator sehr rasch unwirksam macht.

<sup>1)</sup> XI. Mitteil.: W. Langenbeck u. H. C. Rhiem, B. 68, 2304 [1935].

<sup>2)</sup> vergl. W. Langenbeck, Die organischen Katalysatoren, S. 63 (Berlin 1935).

<sup>3)</sup> vergl. W. Langenbeck u. R. Hutschenreuter, Ztschr. anorgan. Chem. 188,

3 [1930].

<sup>4)</sup> J. B. Tingle, Amer. chem. Journ. 19, 408 [1897].

Wir vermuten, daß die Carbonylgruppe des Campher-Restes eine noch unbekannte Nebenreaktion bedingt. Wir werden deshalb versuchen, ein günstigeres Substrat zu finden.

Immerhin ist damit die erste asymmetrische Hauptvalenz-Katalyse verwirklicht, und da bei den basischen Katalysatoren<sup>4)</sup> und den organischen Schwermetall-Katalysatoren<sup>5)</sup> stereochemische Spezifität schon bekannt war, ist nun in den drei wichtigsten Gruppen von organischen Beschleunigern eine asymmetrische Wirkung festgestellt worden.

### Beschreibung der Versuche.

#### 1) Substrate.

*d*-Campho-glyoxylsäure: Darstellung nach J. B. Tingle<sup>6)</sup>. Die spezifische Drehung war bisher noch nicht gemessen worden. Wir fanden:

$$[\alpha]_D^{\infty} = +12.57^{\circ} \times 5.440 / 0.256 \times 1.00 \times 1.047 = +255.1^{\circ} \text{ (in } n\text{-NaOH).}$$

*d, l*-Campho-glyoxylsäure: Ausgangsmaterial war künstlicher Campher, der sich bei der Prüfung als optisch völlig inaktiv erwies. 102 g *d, l*-Campher und 83 g Oxalsäure-diäthylester wurden in 2 l Ligroin gelöst und mit 13 g Natrium-Draht versetzt. Nach 22-tägigem Stehen bei 15—20° war fast alles Natrium gelöst. Die Lösung wurde noch 1 Stde. auf dem Wasserbade gekocht und nach dem Abkühlen auf Eiswasser gegossen. Nach kräftigem Durchschütteln trennte man die Ligroin-Schicht ab, säuerte die wäßrige Lösung mit verd. Schwefelsäure an und schüttelte mehrmals mit Äther aus. Die Äther- und Ligroin-Lösungen wurden abgedampft, die Rückstände vereinigt und mit 31 5-proz. Natronlauge 1 Stde. gekocht. Nach dem Abkühlen neutralisierte man die Lauge zum größten Teil und filtrierte die schwach alkalische Lösung durch ein Faltenfilter. Aus dem Filtrat schied sich beim Ansäuern nach längerem Stehen die rohe *d, l*-Campho-glyoxylsäure aus. Sie wurde abgesaugt, getrocknet und in viel heißem Petroläther gelöst. Aus der filtrierten Lösung kam nach dem Einengen die Säure fast rein heraus. Nach nochmaligem Umlösen aus Petroläther war sie rein weiß. Schmp. 84—85°. Ausbeute 35 g reine Säure.

31.9 mg Sbst.: 74.9 mg CO<sub>2</sub>, 20.0 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 64.28, H 7.14. Gef. C 64.08, H 7.01.

Das Oxim der *d, l*-Campho-glyoxylsäure (Schmp. 159°) enthielt, ebenso wie das Oxim der *d*-Säure<sup>7)</sup>, 1 Mol. Wasser.

8.18 mg Sbst.: 0.393 ccm N (20°, 745 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. N 5.45. Gef. N 5.46.

#### 2) Katalysatoren.

Die Amino-säuren waren Präparate der Firmen Schuchardt und Hoffmann-La Roche. Die natürlichen Formen bezeichnen wir nach der heute

<sup>4)</sup> G. Bredig u. K. Fajans, B. 41, 752 [1908] und spätere Arbeiten. Letzte Veröffentlichung: G. Bredig u. Mitarb., Biochem. Ztschr. 282, 83 [1935].

<sup>5)</sup> Y. Shibata u. R. Tsuchida, C. 1929 II, 2043; Y. Shibata, Y. Tanaka u. S. Gode, C. 1932 I, 532.

<sup>6)</sup> Amer. chem. Journ. 19, 398 [1897], 21, 247 [1899].

<sup>7)</sup> J. B. Tingle, Amer. chem. Journ. 19, 408 [1897].

geltenden Nomenklatur als *l*-Verbindungen. Vor den Versuchen wurde die Drehung nachgeprüft.

$$l\text{-Alanin: } [\alpha]_D^{20} = +0.97^\circ \times 3.739 / 0.299 \times 1.00 \times 1.034 = +11.7^\circ \text{ (in } n\text{-HCl);}$$

$$l\text{-Leucin: } [\alpha]_D^{20} = +0.59^\circ \times 6.333 / 0.248 \times 1.00 \times 1.112 = +13.5^\circ \text{ (in 20-proz. HCl).}$$

### 3) Katalytische Versuche.

Spaltung der *d*-Campho-glyoxylsäure mit *d*, *l*-Alanin: 2.3 g der Säure wurden mit 0.1 g *d*, *l*-Alanin 20 Min. im Ölbad auf 150° erhitzt. Der Kolben-Inhalt wurde mit Wasserdampf destilliert und das übergehende Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Abdampfen hinterblieben 0.295 g eines zähflüssigen Öles. Es ergab in Alkohol:

$$[\alpha]_D^{20} = +12.5^\circ \times 3.573 / 0.295 \times 1.00 \times 0.829 = +183^\circ.$$

Reiner *d*-Oxymethylen-campher hat in Alkohol  $[\alpha]_D^{20} = +186^\circ$ .

Die alkohol. Lösung gab mit Eisen (III)-chlorid eine dunkelrote Färbung.

In einem zweiten Versuch erhitzten wir 3 g *d*-Campho-glyoxylsäure mit 0.1 g *d*, *l*-Alanin 40 Min. auf 150°. Das übergehende Öl versetzten wir in wäßriger Suspension mit Semicarbazid-Chlorhydrat und Natriumacetat und erhielten nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad 0.3 g *d*-Oxymethylen-campher-Semicarbazone von dem in der Literatur<sup>8)</sup> angegebenen Schmp. 217—218°.

Spaltung der *d*, *l*-Campho-glyoxylsäure mit *d*, *l*-Alanin: 3 g *d*, *l*-Campho-glyoxylsäure mit 0.2 g *d*, *l*-Alanin 15 Min. auf 150° erhitzt. Ausbeute 0.324 g *d*, *l*-Oxymethylen-campher. Wie zu erwarten, besaß das Reaktionsprodukt kein Drehungsvermögen.

Spaltung der *d*, *l*-Campho-glyoxylsäure mit *l*-Alanin: 3 g *d*, *l*-Säure mit 0.2 g *l*-Alanin 15 Min. auf 150° erhitzt. 0.351 g Oxymethylen-campher wurden erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = -0.18^\circ \times 3.728 / 0.351 \times 1.00 \times 0.826 = -2.31^\circ \text{ (in Alkohol).}$$

Das Reaktionsprodukt enthielt also 1.24 % *l*-Oxymethylen-campher.

Ein zweiter Versuch ergab unter den gleichen Bedingungen 0.445 g Oxymethylen-campher.

$$[\alpha]_D^{20} = -0.25^\circ \times 2.693 / 0.445 \times 1.00 \times 0.829 = -1.82^\circ.$$

Die alkohol. Lösung erstarnte beim Eindunsten zum größten Teil kry stallin. Bei Verwendung von *l*-Leucin als Katalysator entstand ein Reaktionsprodukt, das kein deutliches Drehungsvermögen besaß.

## 46. Ernst Späth, Cedric Stanton Hicks und Emil Zajic: Über das *d*-Nor-nicotin.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien u. d. Pharmakol. u. Physiol. Institut d. Universität Adelaide.]

(Eingegangen am 13. Dezember 1935.)

Bei der Untersuchung des in *Duboisia Hopwoodii* F. v. Muell. ent haltenen Nor-nicotins konnten wir<sup>1)</sup> die optische Drehung seinerzeit nur bis  $[\alpha]_D^{24} = +38.3^\circ$  steigern, zeigten aber zugleich, daß das so erhaltene

<sup>1)</sup> W. J. Pope u. J. Read, Journ. chem. Soc. London **95**, 176 [1909].

<sup>2)</sup> O. Wallach u. A. Steindorff, A. **329**, 129 [1903].

<sup>3)</sup> E. Späth, C. S. Hicks u. E. Zajic, B. **68**, 1388 [1935].