

befriedigend entsprechen. Bei Glykose und besonders Rohrzucker dürften die Abweichungen durch beginnende Zersetzung mitveranlaßt sein. Die größere Neigung des Bromalhydrats sich zu zersetzen, gestattete nicht, ebullioskopische Versuche anzustellen.

Zusammenfassung.

Für die Praxis kommen beim Chloralhydrat nur ebullioskopische, beim Bromalhydrat nur kryoskopische Bestimmungen in Betracht. Beim Chloralhydrat sind wegen der kleinen Konstanten die Temperaturdifferenzen nicht sehr groß, die Bestimmungen bieten aber keine experimentellen Schwierigkeiten. Die leichte Wasser- und Salzsäure-Abspaltung läßt es jedoch geraten erscheinen, die Resultate mit einiger Vorsicht zu betrachten.

Bromalhydrat darf nur in trockenem Zustande verwendet werden. Um sichere Werte zu erhalten, ist auf Außentemperatur, Beschleunigung der Krystallisation sowie auf gleichmäßiges Arbeiten genau zu achten. Die Neigung zur Zersetzung tritt hier noch leichter auf als beim Chloralhydrat.

Die gefundenen Konstanten bzw. latenten Wärmen sind die folgenden:

K		w	
ebullioskopisch	kryoskopisch	ebullioskopisch	kryoskopisch
Chloralhydrat 22.5	—	121.4	—
Bromalhydrat —	110.4	—	19.31

409. Emil Abderhalden und Egon Eichwald: Versuche über die Darstellung optisch-aktiver Fette. II.¹⁾: Synthese von optisch-aktivem Monobromhydrin, Epiphydrinalkohol, Aminopropandiol und Propionin.

[Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle a. S.]

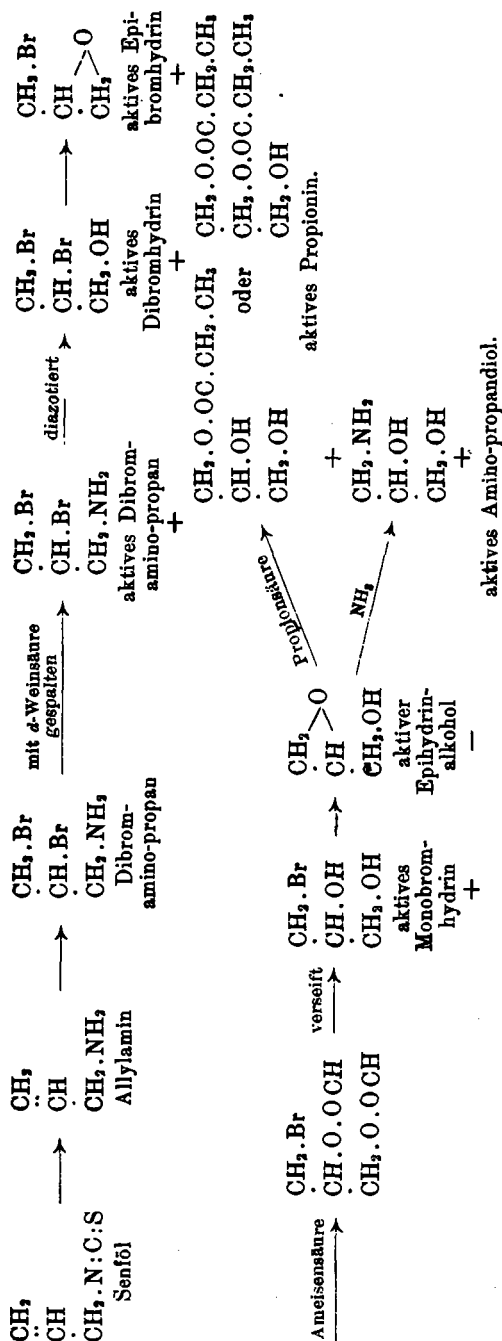
(Eingegangen am 17. Oktober 1914.)

Die Darstellung optisch-aktiver Fette erschien als leichte Aufgabe, nachdem es uns gelungen war, optisch-aktives Dibromhydrin

¹⁾ I. Mitteilung: B. 47, 1856 [1914].

zu gewinnen, bilden doch die Halogenhydrine ganz allgemein das Ausgangsmaterial zur Synthese von Fetten bestimmter Konstitution. Wie wir schon berichtet haben, ergaben sich jedoch beim Versuche, aus der genannten Verbindung direkt zu optisch-aktiven Fetten zu gelangen, große Schwierigkeiten. Die hohen Temperaturen, die angewendet werden müssen, und die lange Dauer der Reaktionen sind wohl die Hauptursache, weshalb man immer wieder zu inaktiven Produkten kommt. Die Nachprüfung der bereits mitgeteilten Versuche bestätigte die gemachten Erfahrungen. Wir sind nun so vorgegangen, daß wir aus den optisch-aktiven Dihalogenhydrinen ein Halogenatom durch alkoholisches Kali entfernten und dann die entstehenden äthylenoxyd-artigen Derivate bei niederer Temperatur durch Anlagern von Wasser in Derivate des um ein Halogenatom ärmeren Hydrins überführten. Diese letztere Reaktion führt unter Verwendung der bisher üblichen Methoden bei optisch-aktiven Körpern zum Verlust der optischen Aktivität. Wir mußten deshalb einen anderen Weg suchen. Wir lagerten an das optisch-aktive Epibromhydrin Ameisensäure an. Die Reaktion erfolgt schon bei Zimmertemperatur. Durch verdünnte, wäßrige Salzsäure läßt sich das gebildete Additionsprodukt leicht verseifen. Es entsteht das optisch-aktive Monobromhydrin.

In ähnlicher Weise, wenn auch vorläufig mit schlechterer Ausbeute, erhält man aus dem optisch-aktiven Monobromhydrin den aktiven Epihydrinalkohol. Die Anlagerung von Ameisensäure an diesen Alkohol und nachherige Verseifung des Formins führt in diesem Falle natürlich zur optischen Inaktivität, da bei der letzteren Reaktion Glycerin entsteht. Für die niederen Fettsäuren ist dies auch unnötig, da der Epihydrinalkohol reaktionsfähiger ist als das Epibromhydrin. Auch Essigsäure und Propionsäure werden bei Zimmertemperatur angelagert. Ein optisch-aktives Propionin haben wir so dargestellt. Ob sich auch höhere Fettsäuren auf diese Weise an Epihydrinalkohol anlagern lassen, haben wir noch nicht untersucht. Es steht jedoch für höhere Fettsäuren ein zweiter Weg zur Verfügung. Nach L. und Ed. Knorr bildet sich bei der Einwirkung von wäßrigem Ammoniak auf Epihydrinalkohol α -Amino-propandiol. Es gelang uns, dieses Amin optisch-aktiv in seinen beiden Komponenten zu erhalten. Weiter haben wir diesen Weg noch nicht verfolgt, halten es aber für wahrscheinlich, daß durch Veresterung der Hydroxylgruppen und nachherige Entfernung der NH_2 -Gruppe durch Diazotieren jedes beliebige optisch-aktive Fett darstellbar ist. Der eingeschlagene Weg ist also kurz folgender:



Es sind somit alle wichtigeren Derivate des Glycerins auf der Alkoholstufe in optisch-aktivem Zustand zugänglich. Bis zum Monobromhydrin verlaufen die Reaktionen glatt und mit guter Ausbeute. Von da ab werden sie schlecht, auch sinken die Drehungen stark. Es ist dies wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß durch die zahlreichen Operationen allmählich eine beträchtliche Racemisierung eintritt. Die mitgeteilten optischen Konstanten sind aus diesem Grunde ganz gewiß nicht die der optisch reinen Produkte. Wir werden hierüber später noch die nötigen Untersuchungen durch Übergang von der Alkoholstufe der Glycerinderivate zu Derivaten der Aldehyd- oder Säurestufe anstellen. Hierdurch wird auch zugleich die optische Zugehörigkeit der Verbindungen zu anderen sich bestimmen lassen. Vorläufig rechnen wir diese nach den Dibromhydrinen, von denen wir ausgehen, ohne hiermit jedoch endgültig die Bezeichnung festlegen zu wollen, zumal da uns

optische Umkehrungen bei den Ringbildungen oder bei der Aufspaltung der Ringe sehr wohl möglich erscheinen.

Experimenteller Teil.

Dibromhydrin.

Die in der ersten Publikation mitgeteilte Darstellung des aktiven Dibromhydrins haben wir inzwischen für die bequeme und billige Gewinnung größerer Mengen dieser Substanz ausgearbeitet. Hierbei ist, wie bereits mitgeteilt, nicht nur die Isolierung des Allylamins unnötig, sondern es ist auch das Abdestillieren der Base aus dem mit Salzsäure verseiften Senföl überflüssig. Es genügt, durch eine Analyse den Allylamin-Gehalt des Reaktionsproduktes festzustellen und dann direkt mit der berechneten Menge Brom zu versetzen. Zur Überführung in das *d*-weinsaure Salz vermeidet man das immerhin kostspielige Silbernitrat, indem man die Base mit Kalilauge in Freiheit setzt und mit Äther extrahiert. Es ergibt sich also, um kurz der Bequemlichkeit wegen zu wiederholen, folgendes Verfahren für die Darstellung größerer Quantitäten von aktivem Dibromhydrin:

1 kg Senföl wird mit 1 l 20-proz. Salzsäure verseift, was nach etwa 3 Tagen der Fall ist. Dann wird die geringe Menge noch vorhandenen Öls sowie die überschüssige Salzsäure im Vakuum abgedampft und der Rückstand in viel Wasser gelöst. Man versetzt unter Kühlung mit der berechneten Menge Brom und gewinnt durch Eindampfen das salzsaure Amino-dibrompropan (ca. 1.7 kg). Das Salz gibt man in 2 Portionen, in möglichst wenig Wasser gelöst, in einen großen Scheidetrichter, überschichtet mit Äther und setzt portionenweise 33-proz. Natronlauge hinzu, bis sich in der wäßrigen Schicht keine weißliche Ausscheidung der Base mehr zeigt. Besonders ist darauf zu achten, daß die Base sich nicht als schweres Öl abscheidet, sondern sofort durch kräftiges Durchschütteln in dem Äther gelöst wird. Zum Schluß wäscht man den Äther mehrere Male mit Wasser, trocknet und verdampft den Äther im Vakuum. Wenn nahezu aller Äther abgedunstet ist, setzt man etwas Alkohol zu, verdampft den Rest des Äthers und gießt die alkoholische Lösung der Base in eine Lösung der berechneten Menge Weinsäure in viel Wasser. Dann krystallisiert man das weinsaure Salz etwa 10-mal nach einem Gegenstromprinzip um.

Das reinste so erhaltene Salz hatte eine spezifische Drehung von $+ 34.73^\circ$.

0.2430 g zu 11.7020 g H_2O . α im 1-dm-Rohr = $+ 0.72^\circ$.
 $[\alpha]_D = + 34.73^\circ$.

Das daraus gewonnene *d*-Dibromhydrin hatte in Alkohol eine spezifische Drehung von $+ 7.27^\circ$.

0.2917 g zu 3.1815. α (1-dm-Rohr) = $+ 0.56^\circ$. Spez. Gew. 0.839. $[\alpha]_D = + 7.27^\circ$.

In Substanz drehte das reinste *d*-Dibromhydrin im 1-dm-Rohr $+25.0^\circ$, woraus sich bei dem spez. Gew. 2.11 $[\alpha]_D = +11.85^\circ$ berechnet.

Das *l*-Dibromhydrin ist nicht annähernd so hochdrehend aus den Laugen erhalten worden. Selbst nach sehr häufigem Krystallisieren betrug die spezifische Drehung in Substanz nur -8.05° im 1-dm-Rohr oder $[\alpha]_D = -3.82^\circ$.

Die Ausbeute an reinem *d*-Dibromhydrin betrug etwa 150 g.

Darstellung von *d*- und *l*-Epibromhydrin.

Nach der von Nivière für inaktives Epichlorhydrin gegebenen Vorschrift¹⁾ erhält man aktives Epibromhydrin in guter Ausbeute aus Dibromhydrin, indem man die 1.5—2-fache Menge Ätzkali (10 g KOH für 20 g Dibromhydrin) in wenig Wasser löst, auf 40° bringt, evakuiert und tropfenweise das Dibromhydrin hineinfließen läßt. Sofort destilliert das aktive Epibromhydrin über. Um möglichst geringe Verluste zu haben, ist es nötig, die Vorlage sehr sorgfältig zu kühlen. Auch ist es empfehlenswert, zwischen Vorlage und Saugpumpe noch einen kleinen Stutzen zwischen zu schalten, den man in eine Kältemischung hineinstellt. Selbst bei gutem Kühlen der Vorlage sammelt sich immer noch etwas Epibromhydrin in diesem an.

Man bringt dann das überdestillierte Epibromhydrin und Wasser in einen Scheidetrichter, äthert aus, trocknet mit Chlorcalcium und destilliert den Äther bei gewöhnlichem Druck ab. Im Vakuum abzudestillieren, ist unvorteilhaft, weil die Differenz der Dampfdrucke von Epibromhydrin und Äther bei Atmosphärendruck weit ausgeprägter ist, als im Vakuum. Ein nochmaliges Destillieren des Epibromhydrins ist überflüssig. Die Ausbeute betrug aus 20 g Dibromhydrin 10.5 g Epibromhydrin.

Leider treten bei dieser Darstellungsmethode Racemisierungen ein, über deren absolute Größe wir vorläufig noch keine Untersuchungen angestellt haben.

Es gelang uns einmal, aus einem *l*-Dibromhydrin von der Drehung -3.00° im 1-dm-Rohr ein *l*-Epibromhydrin zu erhalten, das in Substanz im 1-dm-Rohr -4.80° drehte. Gewöhnlich erhielten wir nur in Substanz die gleiche Drehung wie die des angewendeten Dibromhydrins. Das reinste *d*-Produkt drehte im 1-dm-Rohr: $+25.00$, d. h. bei dem spez. Gew. 1.615 $[\alpha]_D = +15.48^\circ$.

Das reinste *l*-Epibromhydrin drehte im 1-dm-Rohr: -8.05° , d. h. $[\alpha]_D = -4.99^\circ$.

¹⁾ C. r. 156, 1628 (1913); C. 1913, II, 345.

Ester des aktiven Dibromhydrins.

Bevor wir weitere Versuche in der 3-Kohlenstoffreihe machten, stellten wir einige Ester des *d*-Dibromhydrins her, um unter möglichst verschiedenen Bedingungen die Br-Atome zu substituieren. In allen Fällen war nach der Substitution die Aktivität bis auf ganz geringe Reste verschwunden. Das angewendete Dibromhydrin hatte eine spezifische Drehung von $+4.15^\circ$. Mittels der Säurechloride stellten wir daraus den Propionsäure-, Capronsäure- und Stearinsäure-Ester her, und geben im Folgenden die optischen Konstanten für diese drei Ester, die aus optisch reinem Dibromhydrin hergestellt, eine nahezu 3-mal so starke Drehung hatten.

I. Dibromhydrin- α -propionin:

1.2285 g zu 12.4560 g Alkohol gelöst. α (1-dm-Rohr) = $+0.62^\circ$.
Spez. Gew. 0.8374. $[\alpha]_D = +7.51^\circ$.

II. Dibromhydrin- α -caprin.

1.2783 g zu 11.3463 g Alkohol gelöst. α (1-dm-Rohr) = $+0.68^\circ$. Spez. Gew. 0.8415. $[\alpha]_D = +7.17^\circ$.

III. Dibromhydrin- α -stearin.

Die Drehung wurde bei 30° bestimmt, der geringen Löslichkeit des Esters in Alkohol wegen.

0.7173 g zu 9.0043 g Alkohol. α (1-dm-Rohr) = $+0.30^\circ$. Spez. Gew. 0.8149. $[\alpha]_D = +4.62^\circ$.

Darstellung von *d*- und *l*-Monobromhydrin,

Um von inaktivem Epibromhydrin aus zu Monobromhydrin zu gelangen, ist der bequemste Weg die Addition von Wasser. Sie verläuft jedoch bei zu hoher Temperatur und erfordert zu lange Einwirkung, so daß das entstehende Monobromhydrin nahezu inaktiv ist. An demselben Übelstand leidet die Addition von Essigsäure. Mit verdünnter Schwefelsäure erhält man in glatter Reaktion schwefelsaure Ester des Monobromhydrins, die aktiv sind und aus denen sich durch gelindes Verseifen mit Wasser und Ausfällen der Schwefelsäure mit Baryt das aktive Monobromhydrin herstellen läßt. Das immerhin lästige Ausfällen der Schwefelsäure vermeidet man, indem man wasserfreie Ameisensäure verwendet, die sich glatt an das Epibromhydrin anlagert.

Zu aktivem Epibromhydrin setzt man einen beträchtlichen Überschuß von wasserfreier Ameisensäure. Allmählich erwärmt sich das Gemisch. Bei größeren Mengen ist es nötig, gelinde zu kühlen, um zu starkes Ansteigen der Temperatur zu vermeiden. Man läßt über Nacht stehen und destilliert die überschüssige Ameisensäure im Vakuum

ab. Dann setzt man konzentrierte Salzsäure hinzu und läßt die Mischung ca. $\frac{1}{2}$ Stunde bei 50° . Das Formyl-monobromhydrin ist dann verseift. Man destilliert im Vakuum ab, wobei geringe Mengen unveränderten Epibromhydrins übergehen. Eventuell verseift man nochmals mit etwas Salzsäure, setzt nach dem Eindampfen etwas Wasser hinzu und verdampft wieder. Nachdem man dies nochmals wiederholt hat, gießt man wiederum das etwa 3-fache Volumen Wasser hinzu, bringt die Lösung in einen Scheidetrichter und schüttelt mit etwas Äther zur Entfernung nicht zersetzten Öles. Den Äther wäscht man mehrere Male mit Wasser und verdampft die wäßrigen Auszüge. Es hinterbleibt reines aktives Monobromhydrin.

0.3855 g Sbst. zugesetzt nach Verseifen 40 ccm Silbernitrat. Zurücktitriert 15.15 ccm Rhodan.

Ber. Br 51.61. Gef. Br 51.57.

Aus *d*-Epibromhydrin entsteht ein Formyl-bromhydrin, das nach links dreht, im 1-dm-Rohr -8.25° . Die Analysen stimmen auf wechselnde Gemische von Mono- und Diformyl-bromhydrin. Es wurde so z. B. 41.62 % Brom gefunden, während das Monoformin 43.72 % Brom und das Diformin 37.91 % enthält.

Das aus *l*-Epibromhydrin erhaltene *l*-Formyl- α -monobromhydrin hatte im 1-dm-Rohr eine Drehung von $+1.55^\circ$.

Für *d*- und *l*-Monobromhydrin wurden folgende optische Konstanten gefunden:

d- α -Monobromhydrin:

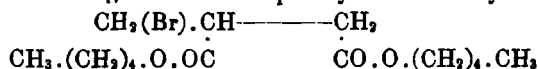
In Alkohol: 0.9910 g zu 10.4444 g Alkohol gelöst. α (1-dm-Rohr) = $+0.25^\circ$. Spez. Gew. 0.8318. $[\alpha]_D = +3.24^\circ$.

In Wasser: 1.3979 g zu 13.0950 g Wasser. α (1-dm-Rohr) = $+0.49^\circ$. Spez. Gew. 1.048. $[\alpha]_D = +4.38^\circ$.

l- α -Monobromhydrin:

In Alkohol: 5.9805 g zu 15.0192 g Alkohol. α (1 dm-Rohr) = -0.20° . Spez. Gew. 1.0214, $[\alpha]_D = -0.49^\circ$.

Darstellung des *d*-Dicapronyl- α -bromhydrins,



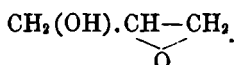
Der Ester wurde aus *d*-Monobromhydrin mittels Capronylchlorids nach den gebräuchlichen Methoden dargestellt:

0.6086 g Sbst. angewendet und verseift. Zugesetzt 20 ccm AgNO_3 $\frac{1}{10}$ -normal. Zurücktitriert 2.20 ccm $\frac{1}{10}$ -Rhodan.

$\text{C}_{15}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Br}$. Ber. Br 22.79. Gef. Br 23.40.

Optische Konstante in Alkohol:

0.7486 g zu 10.0830 g Alkohol gelöst. α (1-dm-Rohr) = -0.11° . Spez. Gew. 0.8014. $[\alpha]_D = -1.85^\circ$.

Darstellung von *d*- und *l*-Epihydrinalkohol,

Bis zur Darstellung des aktiven Monobromhydrins sind die geschilderten Methoden auch für die Gewinnung größerer Mengen gut geeignet. Leider ist es uns bisher nicht in gleicher Weise gelungen, aus aktivem Monobromhydrin eine gute Ausbeute von aktivem Epihydrinalkohol zu erhalten. Wir spalteten nach dem von Nef¹⁾ angegebenen Verfahren mit alkoholischem Kali aus Monobromhydrin Bromwasserstoff ab. Dabei ändert sich die Drehung. Die des *d*-Produktes schlägt nach links um. Bei dem Versuch, den Epihydrinalkohol zu isolieren, entstehen jedoch große Verluste, so daß die Ausbeuten gering sind und nicht annähernd die von Nef angegebenen erreichen. Der unten beschriebene *d*-Epihydrinalkohol ist aus *d*-Monobromhydrin von der spez. Drehung $[\alpha]_{\text{D}} = +2.70^\circ$ in Wasser hergestellt.

d-Monobromhydrin wird in Alkohol gelöst, die berechnete Menge Ätzkali, in wenig Alkohol gelöst, hinzugefügt und bis zur neutralen Reaktion stehen gelassen. Dann wird kurze Zeit mit frisch geblühtem Kaliumcarbonat versetzt, um das gebildete Wasser aus der Lösung zu entziehen, da dieses sich beim Verdampfen des Alkohols scheinbar mit dem Epihydrinalkohol zu Glycerin verbindet und dadurch Verluste verursacht. Nach etwa 5 Minuten wird filtriert, der Alkohol verdampft und im Vakuum der *d*-Epihydrinalkohol bei ca. 70° abdestilliert. Man verfährt am besten so, daß man erst die Hauptmenge des Alkohols abdestilliert, dann schnell den Rest des Alkohols und den Epihydrinalkohol destilliert, gesondert auffängt und nachträglich bei 30° im Vakuum vom Alkohol befreit.

0.1243 g Sbst.: 0.2192 g CO_2 , 0.0909 g H_2O .

$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$. Ber. C 48.65, H 8.11.

Gef. \rightarrow 48.10, \rightarrow 8.18.

Optische Konstanten:

d-Epihydrinalkohol in Alkohol (aus *d*-Monobromhydrin): $[\alpha]_{\text{D}} = +2.70^\circ$. 0.7044 g zu 10.2040 g Alkohol gelöst. α (1-dm) = -0.10° . Spez. Gew. 0.801. $[\alpha]_{\text{D}} = -1.81^\circ$.

l-Epihydrinalkohol (aus *l*-Monobromhydrin $[\alpha]_{\text{D}} = -0.49^\circ$). Bei dieser Darstellung trat eine geringere Racemisierung ein, als bei dem *d*-Epihydrinalkohol. Es wird also wohl gelingen, bedeutend höher drehenden Epihydrinalkohol zu erhalten.

¹⁾ A. 335, 191–245.

0.8975 g zu 2.8750 g Alkohol gelöst. $\alpha(1\text{-dm}) = +0.32^\circ$. Spez. Gew. 0.8562. $[\alpha]_D = +1.20^\circ$.

Darstellung von *d*- und *l*-Amino-propandiol,
 $\text{CH}_2(\text{NH}_2).\text{CH}(\text{OH}).\text{CH}_2.\text{OH}$.

Das aktive Amin läßt sich aus aktivem Epihydrinalkohol nach dem von L. und Ed. Knorr¹⁾ für die inaktiven Verbindungen beschriebenen Verfahren gewinnen.

Man versetzt den Epihydrinalkohol mit dem 100-fachen Volumen an 25 % wäßrigem Ammoniak, läßt über Nacht stehen und verdampft im Vakuum, bis ein dickes Öl zurückbleibt. Infolge der geringen, uns zur Verfügung stehenden Mengen desamins haben wir es nicht destillieren können, glauben auch, daß dies bei dem hohen Siedepunkt nicht ohne weitgehende Racemisierung möglich ist.

Auch die optischen Konstanten des *d*-Amino-propandiols haben wir noch nicht aus Mangel an Material bestimmt. Die erhaltene Substanz drehte im 1-dm-Rohr $+0.15^\circ$.

Nach dem Diazotieren mit Natriumnitrit ist die Drehung 0.

Die Konstanten des *l*-Amino-propandiols sind folgende:

0.2320 g zu 3.9675 g Wasser gelöst. $\alpha(1\text{-dm}) = -0.08^\circ$. Spez. Gew. 1.0231. $[\alpha]_D = -1.34^\circ$.

Aktives Propionin.

Wenn man *d*-Epihydrinalkohol längere Zeit mit einem Überschuß von Propionsäure stehen läßt, so findet Anlagerung statt. Beim Abdampfen der unveränderten Propionsäure hinterbleibt Mono- oder Dipropionin, dessen nähere Eigenschaften wir noch nicht studiert haben, das aber in Alkohol nach rechts dreht, im 1-dm-Rohr $+0.10^\circ$ und so das erste optisch-aktive Fett darstellt.

Unser nächstes Ziel ist, die Methoden vom aktiven Monobromhydrin ab so auszubauen, daß die Ausbeuten sich steigern, und dann eine Reihe von verschiedenen optisch-aktiven Fetten darzustellen.

Versuche, von den Glycerinderivaten der Alkoholstufe zu solchen der Aldehyd- und Säurestufe in optisch-aktivem Zustand zu gelangen, haben wir ebenfalls begonnen.

¹⁾ B. 32, 752 [1899].