

307. Karl Freudenberg und Fritz Rhino: Die Konfiguration des Alanins. (4. Mitteilung über sterische Reihen¹⁾.)

[Aus dem Chem. Institut d. Techn. Hochschule Karlsruhe.]

(Eingegangen am 5. August 1924.)

Die für die Physiologie und die Theorie der Walden'schen Umkehrung gleich wichtige Frage nach der konfigurativen Beziehung der Aminosäuren zu den Oxysäuren ist noch nicht beantwortet.

E. Fischer²⁾ hat seine früheren, über diesen Zusammenhang geäußerten Vermutungen, die sich auf die Desaminierung der Aminosäuren stützten, widerrufen, nachdem erkannt war, daß bei allen Umwandlungen am asymmetrischen Kohlenstoffatom Umkehrung eintreten kann. Einen gangbaren Weg schlug später P. A. Levene³⁾ bei den 2-Aminozuckern und ihren Säuren ein. Unter der Annahme der optischen Superposition läßt sich aus der Drehung eines epimeren Paares, z. B. der Glucosäure und Mannonsäure oder Epichitosaminsäure und Chitosaminsäure, die Drehung des zweiten C-Atoms berechnen. Levene schreibt der Chitosaminsäure (Glucosaminsäure) die Konfiguration der Mannonsäure zu, da in beiden das 2. C-Atom nach links dreht. Gestützt wird dieser Schluß durch die Beobachtung, daß aus Arabinose bei der Cyanhydrin-Synthese vorwiegend Mannonsäure, aus der Ammoniakverbindung der Arabinose vorwiegend Chitosaminsäure entsteht und diese Parallele bei sämtlichen Hexonsäuren und 2-Amino-hexonsäuren auftritt. Hier liegt eine erste und, wie wir glauben, zuverlässige Konfigurationsbestimmung von Aminoderivaten vor.

Levenes Verfahren versagt leider bei den einfachen Oxy- und Aminosäuren. Eine Förderung erfuhr die Frage durch eine beachtenswerte Arbeit von C. W. Clough⁴⁾, in der nachgewiesen wurde, daß die Drehung derjenigen α -Oxysäuren, deren sterische Übereinstimmung auf chemischem Wege festgestellt ist⁵⁾, in gleicher Richtung beeinflußt wird, wenn die Säuren chemischen Veränderungen, z. B. der Veresterung, Acetylierung oder anderen äußeren Einflüssen unterworfen werden, bestehend in Änderung der Temperatur, der Konzentration, des Lösungsmittels oder in Zugabe von Neutralsalzen. Dies Verfahren führte, auf die Aminosäuren übertragen, zu dem Ergebnis, daß alle natürlichen Aminosäuren unter sich sehr wahrscheinlich die gleiche Konfiguration besitzen. Parallelversuche zwischen den beiden untersuchten Gruppen, den Oxy- und Aminosäuren, deuteten auf die Übereinstimmung der natürlichen Aminosäuren mit den *l*-Oxysäuren (z. B. Fleischmilchsäure, natürliche Äpfelsäure, Linksweinsäure). Aber Clough hält selbst seine Belege für unzureichend, was jeder bestätigen wird, der den unberechenbaren Einfluß der Lösungsmittel und der Konzentration auf die optische Drehung kennt und den verschiedenen Charakter der zu vergleichenden Stoffe bedenkt.

¹⁾ 1. Mitteilung: K. Freudenberg, B. 47, 207 [1914]; 2. Mitt.: K. Freudenberg und Fr. Brauns, B. 55, 1339 [1922]; 3. Mitt.: K. Freudenberg, Fr. Brauns und H. Siegel, B. 56, 193 [1923].

²⁾ A. 381, 123, insbesondere 125, 134, 136 [1911]; vergl. K. Hoesch, Fischer-Biographie B. 54 [Sonderheft], S. 399, 423—427 [1921]. E. Fischer hat seine geänderte Ansicht gerade im Hinblick auf die Aminosäuren im Kreise seiner Schüler wiederholt geäußert. Dies verdient hervorgehoben zu werden, weil sich einzelne Autoren noch heute auf seine einstige Ableitung stützen, was umso weniger berechtigt ist, als inzwischen Fälle beobachtet worden sind, in denen salpetrige Säure unterschiedlich — umlagernd und nicht umlagernd — wirkt.

³⁾ Bio. Z. 124, 38 [1921]; Monographs of the Rockefeller Institute Nr. 18 [1922].

⁴⁾ Soc. 118, 526 [1918].

⁵⁾ K. Freudenberg und Mitarbeiter, l. c.; A. Wohl und R. Schellenberg, B. 55, 1404 [1922].

Der Grundgedanke, von dem diese und ähnliche Versuche anderer Autoren⁶⁾ ausgehen, ist sicherlich weitgehend zutreffend, nämlich, daß analoge Verbindungen gleicher Konfiguration unter gleichen Bedingungen eine entsprechende Änderung ihrer Drehung erleiden. Wir möchten noch hinzufügen, daß bei der Feststellung der Drehungsänderung störende Einflüsse sorgfältig ausgeschaltet werden müssen, und haben uns die Aufgabe gestellt, Milchsäure und Alanin in einer Anzahl von Derivaten zu vergleichen, indem wir uns auf die für die Drehung maßgebenden, von allen äußeren Einflüssen unabhängigen Konstanten stützen.

Zu dem Zwecke mußten alle freien Carboxyl-, Hydroxyl- und Aminogruppen vermieden, sowie die Drehungen im flüssigen oder überschmolzenen Zustande bestimmt werden. Wo dies nicht möglich war, wurde die Drehung in verschiedenen, zuletzt möglichst hohen Konzentrationen gemessen und auf lösungsmittel-freie Substanz extrapoliert. In Zweifelsfällen wurden mehrere Lösungsmittel herangezogen, insbesondere solche, in denen die gelöste Substanz bei verschiedenen Konzentrationen möglichst geringe Drehungsunterschiede aufweist. Die Ausschaltung des Lösungsmittels erwies sich als die Kernfrage des ganzen Problems und muß in Zukunft bei solchen Untersuchungen unbedingt angestrebt werden, gegebenenfalls durch Messung bei höherer Temperatur. Die vom Lösungsmittel verursachten Störungen überwiegen die auf die Temperatur zurückzuführenden Unregelmäßigkeiten derart, daß diese vernachlässigt werden können. Es hat sich sogar gezeigt, daß die Anomalien der Rotationsdispersion dagegen zurücktreten. Um der Rotationsdispersion Rechnung zu tragen, haben wir alle Messungen bei 4 verschiedenen Wellenlängen ausgeführt und die für die Größe der Drehung maßgebende, von der Wellenlänge unabhängige Konstante in Rechnung gestellt.

Zu dem Zwecke wurde folgendermaßen verfahren: Wenn nach A. Ackermann⁷⁾ das Quadrat der Wellenlänge λ^2 als x-Koordinate aufgetragen wird, die molekulare Drehung $[M]$ als y-Koordinate, so resultiert eine gleichseitige Hyperbel, deren eine Asymptote die x-Achse ist und deren andere Asymptote die x-Achse im Punkte $x = \lambda_0^2$ trifft (Fig. 1). Bezieht man diese Hyperbel auf die Asymptoten als Koordinatenachsen, dann lautet ihre Gleichung

$$xy = \text{konst. oder } (\lambda_n^2 - \lambda_0^2) \cdot [M]_n = K_M \dots \dots \dots (1)$$

K_M ist das Quadrat der y-Koordinate des Scheitels. K_M und λ_0^2 sind die kennzeichnenden Größen für die molekulare Drehung.

Ackermann hat Verfahren zur rechnerischen und graphischen Ermittlung dieser Größen angegeben. Wir wählen indessen eine andere graphische Darstellung, die, wie wir glauben, in übersichtlicher Weise die Größe der Drehung unabhängig von der Wellenlänge zum Ausdruck bringt und auch den Umfang der Anomalien zu beurteilen erlaubt.

Aus (1) ergibt sich die Gleichung $[M]_n \cdot (\lambda_n^2 - \lambda_0^2) = [M]_m \cdot (\lambda_m^2 - \lambda_0^2)$; daraus folgt

$$\lambda_0^2 = \frac{\lambda_n^2 \cdot [M]_n - \lambda_m^2 \cdot [M]_m}{[M]_n - [M]_m} \dots \dots \dots (2)$$

Wenn in einem Koordinatensystem als Abszissen die bei verschiedenen Wellenlängen ermittelten molekularen Drehungen, als Ordinaten die Produkte aus molekularer Drehung und dem Quadrat der Wellenlänge aufgetragen werden, so resultiert bei normaler Rotationsdispersion eine Gerade AB (Fig. 2), die auf der Ordinatenachse die Strecke $AC = K_M$

⁶⁾ Vor allen auch C. S. Hudson und seine Mitarbeiter, Am. Soc. **31**, 66 [1909], **37**, 1264 [1915], **38**, 1566, 1867 [1916]; Freudenberg, Brauns und Siegel, l. c.

⁷⁾ H. Rupe u. A. Ackermann, A. **420**, 1 [1919].

abtrennt und mit der Abszisse einen Winkel ε bildet, dessen Tangente $\operatorname{tg} \varepsilon = \lambda_0^2$ ist.

Beweis: $\lambda_n^2 \cdot [M]_n - AC = [M]_0$; $\lambda_m^2 \cdot [M]_m - AC = [M]_m$; $AC = \frac{[M]_m \cdot [M]_n}{[M]_m - [M]_n} (\lambda_n^2 - \lambda_m^2)$.

Der gleiche Ausdruck wird für K_M durch Kombination der Gleichungen 1 und 2 erhalten. Aus Fig. 2 folgt des weiteren, daß

$$\operatorname{tg} \varepsilon = \frac{\lambda_n^2 \cdot [M]_n - K_M}{[M]_n}$$

ist, während sich aus der Gleichung 1 derselbe Ausdruck für λ_0^2 ergibt.

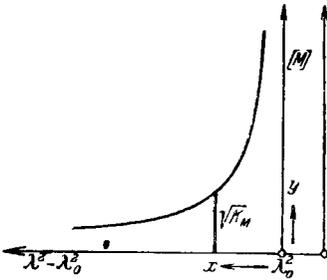


Fig. 1.

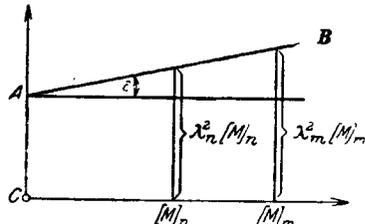


Fig. 2.

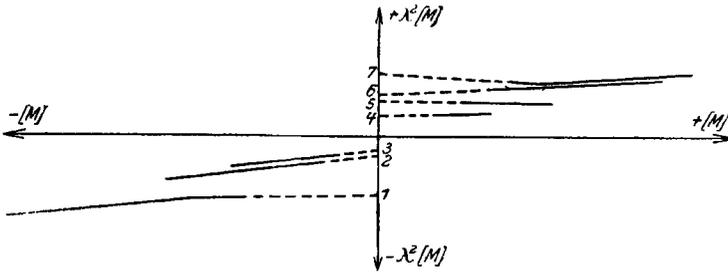


Fig. 3.

In Fig. 3 sind die Kurven der von uns gemessenen, unter 1–7 angeführten Derivate der *d*(–)-Milchsäure wiedergegeben. Die beiden äußersten Glieder (1 und 7) zeigen offensichtliche Anomalien⁸⁾; Acetyl-*d*-milchsäure-äthylester (5) hat ein negatives λ_0^2 , die Benzoylderivate des Milchsäuremethyl- und -äthylesters (3 und 2) sind normal und untereinander ähnlich; auffallend ist bei beiden das große λ_0^2 ($= 0.12 \mu$), das sich in dem Anstieg der Kurven zu erkennen gibt. Es zeigt sich, daß für den vorliegenden Zweck K_M allein in Betracht kommt, da es der Ausdruck für die Größe der Drehung ist. λ_0^2 kann nicht herangezogen werden, weil es für die beiden Antipoden dasselbe Vorzeichen hat. Die Kurven nähern sich im allgemeinen einer Geraden, die Abweichungen der Rotationsdispersion von der Hyperbel sind also in unserem Falle geringfügig (außer beim Toluolsulfo-milchsäure-äthylester (7)⁹⁾.

⁸⁾ Der Knick ist ein wenig übertrieben gezeichnet.

⁹⁾ Neuerdings hat F. Bürki, *Helv.* **7**, 163 [1924], eine neue Formel für die Rotationsdispersion entwickelt, die auf die feineren Anomalien abhebt. Für unsere Betrachtung genügt Ackermanns Hyperbelformel, da es uns allein auf die Größe der Drehung ankommt und die Fehler, die von der Extrapolation auf lösungsmittel-freie Substanz herühren, eine feinere Betrachtung ausschließen. (Forts. dieser Note s. nächste Seite.)

Zur Anwendung kamen das natürliche (+)-Alanin aus Seide sowie *d*(-)-Milchsäure¹⁰⁾, die aus *d*, *l*-Milchsäure mit Hilfe von Morphin gewonnen wurde. Ordnen wir die Alanin-Derivate nach der Größe ihres K_M , so ergibt sich eine Reihenfolge, die bei dem Antipoden der von uns verwendeten Milchsäure genau wiederkehrt. Wir stellen daher die K_M -Werte der entsprechenden Derivate der *l*(+)-Milchsäure daneben und schließen aus der vollständigen Übereinstimmung der Reihenfolge, daß die *l*(+)-Milchsäure (Fleischmilchsäure) und das natürliche rechtsdrehende Alanin in der Konfiguration übereinstimmen. Cloughs Vermutung ist also bestätigt.

	K_M nat. (+)-Alanin	K_M <i>l</i> (+)-Milchsäure
1. Amid der Benzoylverbindung	< + 29	+ 36
2. Äthylester der „	+ 3	+ 10.5
3. Methylester der „	0 (\pm 1)	+ 7.5
4. Äthylester der Hexahydrobenzoylverbindung	- 19 (\pm 4)	- 15
5. Äthylester der Acetylverbindung	- 22	- 25
6. Amid der Toluolsulfoverbindung	- 26 (\pm 8)	- 28 (\pm 3)
7. Äthylester der „	- 26	- 39

E. Fischer¹¹⁾ hat festgestellt, daß die natürlichen Formen der Aminosäuren Alanin, Serin und Cystin dieselbe Konfiguration haben. P. Karrer¹²⁾ hat neuerdings die Asparaginsäure diesem System angeschlossen. Da auch die Äpfelsäure aufgeklärt ist¹³⁾, ergibt sich, daß die folgenden natürlichen Oxy- und Aminosäuren die gleiche Konfiguration haben. Das natürliche rechtsdrehende Alanin, bisher als *d*-Alanin bezeichnet, muß künftig *l*(+)-Alanin benannt werden. Wer von der systematischen Bezeichnung absieht, kann es (+)-Alanin oder Rechts-alanin nennen, auf keinen Fall jedoch *d*-Alanin. Die übrigen angeführten Aminosäuren behalten ihre bisherigen Namen¹⁴⁾.

Einen Versuch, Dispersionskurven untereinander zwecks Feststellung der Konfiguration zu vergleichen, haben früher P. Karrer und W. Kaase, *Helv.* **2**, 436 [1919], gemacht; vergl. auch C. W. Clough, *Helv.* **3**, 233 [1920], und P. Karrer, *Helv.* **3**, 248 [1920]. Nach unserer Auffassung kämen für einen solchen Vergleich nicht die Dispersionskurven selbst, sondern allenfalls ihre Anomalien in Betracht. Hierzu fehlen aber vorerst noch die Unterlagen.

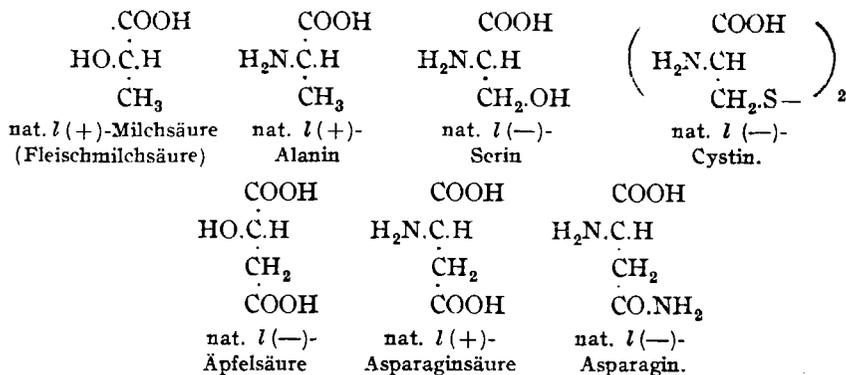
¹⁰⁾ Nomenklatur nach A. Wohl und K. Freudenberg, *B.* **56**, 308 [1923].

¹¹⁾ E. Fischer und K. Raske, *B.* **40**, 3717 [1907], **41**, 893 [1908].

¹²⁾ *Helv.* **6**, 957 [1923].

¹³⁾ K. Freudenberg u. Fr. Brauns, *B.* **55**, 1339 [1922].

¹⁴⁾ E. Fischer schrieb 1907 (*B.* **40**, 1058, Anm.): „Die Benennung aller optisch aktiven Substanzen mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom, deren Konstitution feststeht, wird man später zweifellos einheitlich gestalten und alle Formen, die den Substituenten auf der rechten Seite der Formel führen, als *d*-Verbindungen bezeichnen. Es scheint mir aber ratsam, jede Änderung zu unterlassen, bis das sterische System genügend festgelegt ist.“ Dieser Zeitpunkt dürfte für die α -Oxysäuren und die hier angeführten Aminosäuren inzwischen gekommen sein. Über die Benennung von Verbindungen mit mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatomen s. A. Wohl und K. Freudenberg, *I. c.*, sowie K. Freudenberg und Fr. Brauns, *I. c.*



Mit Hilfe des hier beschriebenen Verfahrens werden sich auch die Halogenfettsäuren mit größerer Sicherheit als bisher in das sterische System einordnen lassen.

Für das Problem der Waldenschen Umkehrung ergibt sich, daß die Einwirkung von salpetriger Säure auf Alanin, Serin und Asparaginsäure ohne Umlagerung verläuft, denn aus diesen Aminosäuren entstehen die Oxyssäuren der *l*-Reihe. Als neuer Beitrag für dieses Forschungsgebiet sei erwähnt, daß bei der Einwirkung von Ammoniak auf Toluolsulfo-*d*-milchsäure-äthylester bei 20° außer dem Amid der Toluolsulfo-*d*-milchsäure aktives Alanin-amid entsteht. Hierüber soll später berichtet werden.

Beschreibung der Versuche.

Als Lichtquelle für die Polarisation diene eine Quecksilberdampfampe mit verschiedenen Lichtfiltern. Es gelingt bekanntlich leicht, die gelbe Doppellinie sowie die grüne Linie zu isolieren. In Rot wurde ein Streifen von etwa 700—630 $\mu\mu$ erhalten, dessen „optischer Schwerpunkt“ mit Hilfe eines Quarzplättchens bei 649 $\mu\mu$ bestimmt wurde. Auch die blaue Linie (436 $\mu\mu$) wurde nicht völlig frei von Strahlen größerer Wellenlänge erhalten, hier wurde als optischer Schwerpunkt 444 $\mu\mu$ festgestellt.

Rot 649 $\mu\mu$: Lösung von Echtröt D 1:1500 in 50 mm Schichtdicke.

Gelb 578 $\mu\mu$: 1. Lösung: 15 g Kaliumbichromat, 3,5 g wasserhaltiges Kupfersulfat, 1,0 g Schwefelsäure, 300 ccm Wasser; 50 mm Schichtdicke. 2. Lösung: 1 g Pikrinsäure, 10 g wasserhaltiges Kupfersulfat, 100 ccm Wasser; 50 mm Schichtdicke.

Grün 546 $\mu\mu$: 1. Lösung: 0,4 g Pikrinsäure, 15 g Didymnitrat, 3,5 g wasserhaltiges Kupfersulfat, 300 ccm Wasser; 50 mm Schichtdicke. 2. Lösung: wie für Gelb, 2. Lösung.

Blau 444 $\mu\mu$: Lösung von 0,1 g Methyleneblau und 0,5 g Chininsulfat in 100 ccm Wasser; 50 mm Schichtdicke.

d(-)-Milchsäure und ihre Ester.

25-proz. wäßrige Milchsäure wird zur Zerstörung der Anhydride einige Stunden gekocht und alsdann mit Morphin¹⁵⁾ nahezu neutralisiert. Nach Absonderung der Hauptmenge des Morphinsalzes wird in der Kälte noch eine zweite Krystallisation erhalten. Das Salz wird in der 3-fachen Menge warmen Wassers mit Ammoniak umgesetzt. Nach sofortiger Abkühlung wird die Lösung von *d*-milchsäurem Ammonium vom Morphin abgesaugt, bei Unterdruck stark eingeeengt und mit 20-proz. Schwefelsäure mineralsauer gemacht (Kongopapier). Das abgeschiedene und aus der Mutterlauge zurückgewonnene Morphin wird sogleich zur Gewinnung neuer Portionen der rohen *d*-Milchsäure verwendet. Die Säure wird aus der schwefelsauren Lösung

¹⁵⁾ nach J. C. Irvine, Soc. 89, 935 [1906].

während 24 Stdn. ausgeäthert. Um zu verhindern, daß sich Anhydride der Milchsäure bilden, wird der Äther im Destillationskolben mit Wasser unterschichtet. Sämtliche Endlaugen vom Morphin werden mit Ammoniak versetzt und längere Zeit verschlossen aufbewahrt, bis die Reste des Alkaloids ausgefallen sind.

Die vom Äther befreite wäßrige *d*-Milchsäure wird erneut ins Morphin-salz verwandelt und daraus regeneriert. Jetzt wird ohne Zusatz von Wasser ausgeäthert, bei weniger als 1 mm Druck destilliert (Sdp. 82–85°) und sogleich nach E. Fischer und A. Speier¹⁶⁾ verestert.

Der Methyl ester zeigte $[\alpha]_{578}^{20} = +7.1^{\circ}$ (Beleg 1). Bei einem anderen Präparat wurde $+7.3^{\circ}$ gemessen; die Drehung ist etwas niedriger, als sie in der Literatur für den Antipoden verzeichnet ist (-7.8^{17}) und -8.25^{18}). Die Unsicherheit dürfte hauptsächlich auf der Bildung von Anhydriden beruhen. Äthylester: $[\alpha]_{578}^{20} = +10.2^{\circ}$ (Beleg 2) in Übereinstimmung mit dem Antipoden, für den -10.3^{19} bis -10.5^{20} angegeben ist. Beide Ester werden mit einer Ausbeute von etwa 60% d. Th. aus der aktiven Säure erhalten.

Acetyl-*d*-milchsäure-äthylester.

Der Ester wurde nach der von J. Wislicenus²¹⁾ für die inaktive Verbindung gegebenen Vorschrift hergestellt. Ausbeute 80% d. Th.; Sdp. 170–172° bei 760 mm, $K_M = +25$ (Beleg 3).

$C_7H_{12}O_4$. Ber. C 52.50, H 7.55. Gef. C 52.29, H 7.73.

Der Acetyl-*d*, *l*-milchsäure-methylester siedet bei 168–170°.

Hexahydrobenzoyl-milchsäure-äthylester.

4 g *d*, *l*-Milchsäure-äthylester werden mit 3.2 g wasserfreiem Pyridin und 6 g Hexahydro-benzoylchlorid gemischt. Wenn die Masse, die sich zunächst stark erwärmt, noch 2 Stdn. bei 20° gestanden hat, wird sie in Wasser eingetragen, ausgeäthert, mit verd. Schwefelsäure, Natriumcarbonat-lösung und Wasser gewaschen und schließlich im Äther mit Natriumsulfat getrocknet. Der Ester siedet unter 13 mm bei 132–135°. Ausbeute 5–6 g.

$C_{12}H_{20}O_4$ (228). Ber. C 63.15, H 8.83. Gef. C 63.14, H 8.71.

Der Ester der *d*-Milchsäure wurde ebenso hergestellt. $K_M = +15$ (Beleg 4).

Benzoyl-milchsäure-methylester.

5 g *d*, *l*-Milchsäure-methylester werden mit 4 g Pyridin und 7.2 g Benzoylchlorid zur Reaktion gebracht. Der Verlauf und die Aufarbeitung unterscheiden sich nicht von dem bei der Hexahydro-Verbindung Gesagten. Der Ester siedet unter 13 mm bei 144–145°, unter 760 mm bei 275–280°. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{11}H_{12}O_4$ (208). Ber. C 63.40, H 5.75. Gef. C 63.24, H 5.75.

Der Äthylester siedet unter 12 mm bei 150°, unter 760 mm bei 282°.

¹⁶⁾ B. 28, 3255 [1895]; vergl. K. Freudenberg und F. Rhino, B. 56, 199 [1923].

¹⁷⁾ Le Bel, Bl. [3] 9, 674 [1896].

¹⁸⁾ Th. Purdie und J. C. Irvine, Soc. 75, 484 [1899].

¹⁹⁾ Th. Purdie und S. Williamson, Soc. 69, 827 [1896].

²⁰⁾ Purdie u. Irvine, l. c., S. 485.

²¹⁾ A. 125, 58 [1863].

Die aktiven Formen zeigen, bei Unterdruck destilliert, dieselben Siedepunkte. Benzoyl-*d*-milchsäure-methylester: $K_M = -7.5$ (Beleg 5). Äthylester: $K_M = -10.5$ (Beleg 6).

$C_{12}H_{14}O_4$ (222). Ber. C 64.86, H 6.31. Gef. C 64.58, H 6.50.

Benzoyl-milchsäure-amid.

d, *l*-Milchsäure-amid²²⁾ wird wie die Ester mit 1.2 Tln. Pyridin und 1.6 Tln. Benzoylchlorid behandelt. Beim Eintragen in Wasser fällt ein bald erstarrendes Öl aus. Das Amid wird nach dem Trocknen aus Benzol umkrystallisiert und schmilzt alsdann bei 116–117°. J. Wislicenus²³⁾ gibt für sein auf anderem Wege dargestelltes Präparat den Schmp. 124° an.

Wir haben uns von der Reinheit unseres Amids durch die Analyse überzeugt.

0.1057 g Sbst.: 0.2405 g CO₂, 0.0550 g H₂O.

$C_{10}H_{11}O_3N$ (193.14). Ber. C 62.15, H 5.74. Gef. C 62.10, H 5.82.

Das Benzoyl-*d*-milchsäure-amid aus *d*-Lactamid²⁴⁾ bereitet, schmilzt ebenso.

Ber. N 7.25. Gef. N 7.33.

Die Drehung wurde in Ameisensäure bei verschiedenen Konzentrationen gemessen (Belege 8, 9, 10). Von 11% aufwärts ändert sie sich nicht mehr. Gemessen wurde bis 32%; eine höhere Konzentration wurde nicht erreicht. Die in 32-proz. Lösung ermittelten Werte wurden für die Berechnung von $K_M = -36$ verwendet.

p-Toluolsulfo-*d*, *l*-milchsäure-methylester.

5 g *d*, *l*-Milchsäure-methylester werden mit 11 g Toluolsulfochlorid und 4.5 g Pyridin angesetzt. Die Mischung wird wie die Hexahydrobenzoyl-Verbindung aufgearbeitet. Der Ester siedet unter 0.5 mm Druck bei 170–173°. Ausbeute 3 g.

$C_{11}H_{14}O_6S$ (258). Ber. C 51.14, H 5.46, S 12.41. Gef. C 50.90, H 5.27, S 12.56.

p-Toluolsulfo-*d*-milchsäure-äthylester.

$C_{12}H_{16}O_6S$ (272.2). Ber. C 52.90, H 5.92. Gef. C 52.65, H 6.02.

$K_M = +39$ (Beleg 11). Bei der Wiederholung der Destillation bleibt die Drehung die gleiche. Sdp._{0.5} 175–177°. Der inaktive Äthylester siedet ebenso.

p-Toluolsulfo-milchsäure-amid.

Die Lösung von 4 g Toluolsulfo-*d*, *l*-milchsäure-äthylester in 10 g absol. Alkohol wird mit trockenem Ammoniak gesättigt und 3 Tage bei Zimmertemperatur verschlossen aufbewahrt. Alsdann wird im Vakuum verdampft, mit warmem Chloroform ausgezogen und filtriert. Das Chloroform wird bei Unterdruck völlig verjagt, der Rückstand in wenig Methylalkohol gelöst, filtriert und zur Reinigung von Toluolsulfamid durch Zusatz von 1-n. Kalilauge gefällt. Die sich abscheidenden Krystalle werden aus der 30-fachen Menge Wasser umkrystallisiert. Gedrungene Prismen, Schmp. 87–88°. Ausbeute 65% d. Th.

$C_{10}H_{13}O_4NS$ (243.2). Ber. N 5.76. Gef. N 5.78.

²²⁾ A. Brüning, A. **104**, 197 [1857]; J. Wislicenus, A. **133**, 257 [1865].

²³⁾ A. **133**, 281 [1865].

²⁴⁾ K. Freudenberg u. F. Rhino, B. **56**, 199 [1923].

Die Substanz löst sich leicht in Chloroform, Alkohol und Aceton, schwer in Wasser, sehr schwer in Äther, Ligroin, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff.

p-Toluolsulfo-*d*-milchsäure-amid schmilzt bei 105°. Die Drehung wurde in Pyridin-Lösung von 6, 20 und 49% bestimmt (Belege 13, 14, 15). Der Endwert der mit der Konzentration ansteigenden Drehung wurde dabei noch nicht erreicht. Die spez. Drehung bei diesen verschiedenen Konzentrationen wird auf lösungsmittel-freie Substanz extrapoliert und daraus als angenäherter Wert $K_M = +28 (\pm 3)$ ermittelt.

Acetyl-*d, l*-alanin-äthylester.

Der von de Jong²⁵⁾ auf anderem Wege bereitete Ester wurde durch Vereinigung einer ätherischen Lösung von Alanin-äthylester mit Essigsäureanhydrid bereitet. Nach anfangs lebhafter Reaktion bleibt die Flüssigkeit noch 1 Stde. stehen, sie wird alsdann bei Unterdruck stark konzentriert, mit wenig Wasser und Kaliumcarbonat versetzt und mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroform-Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum verdunstet. Der Rückstand krystallisiert nach 1–2 Tagen. Er wird aus Äther mit Petroläther umgelöst. Schmp. 39°. Ausbeute 80% d. Th.

Acetyl-*l*-alanin-äthylester²⁶⁾

aus natürlichem *l*(+)-Alanin ist wie die Racemverbindung hygroskopisch und schmilzt bei 34–35°.

$C_7H_{13}O_3N$ (159). Ber. N 8.80. Gef. N 8.81.

$[\alpha]_{578}^{20}$ in Alkohol (6%) = –66.4°, in Acetylen-tetrachlorid mit der Konzentration steigend (Belege 15–17). $K_M = -22$ wurde am überschmolzenen Ester bestimmt.

Hexahydrobenzoyl-*d, l*-alanin-äthylester.

Gleiche Teile Alanin-äthylester und Pyridin werden in Äther unter Kühlung mit 1.5 Tln. Hexahydrobenzoylchlorid versetzt. Die Mischung wird wie bei der entsprechenden Milchsäureverbindung aufgearbeitet. Nach Verdampfen des Äthers erstarrt der Ester alsbald; er wird aus Ligroin umkrystallisiert. Ausbeute 70%. Schmp. 77–78°. Leicht löslich in Chloroform, Alkohol und Benzol, in Wasser schwer löslich.

$C_{12}H_{21}O_3N$ (227.2). Ber. N 6.17. Gef. N 6.35.

Die entsprechende Verbindung aus *l*(+)-Alanin schmilzt bei 75°. Die Extrapolation der Drehung in Acetylen-tetrachlorid (Belege 19–21) ergibt für lösungsmittel-freie Substanz rund $[M]$ rot = –46, gelb = –62, grün = –72; $K_M = -15$; dasselbe Verfahren ergibt für die alkohol. Lösung (Belege 22–24) rot = –61, gelb = –78, grün = –82; $K_M = -23$. Der richtige Wert liegt in der Mitte. $K_M = -19 (\pm 4)$.

Benzoyl-*l*-alanin-methylester.

Die Lösung von 3 g Benzoyl-*l*-alanin in 30 ccm Methylalkohol wird mit Chlorwasserstoff gesättigt und 14 Stdn. aufbewahrt. Sie wird im Vakuum stark eingengt und in der Kälte mit der Lösung von 15 g Kaliumcarbonat

²⁵⁾ R. 19, 296 [1900].

²⁶⁾ Im Folgenden werden die Derivate des natürlichen (+)-Alanins mit dem Präfix *l* versehen.

in 20 ccm Wasser neutralisiert. Der bald krystallinisch erstarrende Ester wird aus Wasser oder Ligroin umkrystallisiert. Er läßt sich auch mit Alaninmethylester (3 g), Benzoylchlorid (4.9 g) und Pyridin (2.8 g) bereiten. Ausbeute 1.5 g. Schmp. 58°, also 22° tiefer als der inaktive Ester²⁷⁾. Die Drehung in Acetylen-tetrachlorid-Lösung verschiedener Konzentration (Belege 25–27) führt zu K_M zwischen 0 und -3 ; in Pyridin (Belege 28–29) wird $+1$ bis 0 errechnet. Als richtiger Wert hat 0 (± 1) zu gelten.

Benzoyl-*l*-alanin-äthylester

wird dargestellt wie der Methylester. Schmp. 97–98°.

$C_{12}H_{16}O_3N$ (221). Ber. N 6.33. Gef. N 6.22, 6.30.

Die Drehung in Acetylen-tetrachlorid fällt mit steigender Konzentration (Belege 30–32); in Pyridin bleibt die Drehung in 27- und 42-proz. Lösung die gleiche (Belege 33–34). Die konz. Lösungen in Pyridin ergeben daher die endgültigen Werte; die in Acetylen-tetrachlorid gemessenen konvergieren gegen die Pyridinwerte. $K_M = +3$.

Benzoyl-*l*-alanin-amid

wurde nach der für die *d, l*-Verbindung²⁸⁾ gegebenen Vorschrift hergestellt. Ausbeute 70% d. Th. Schmp. 228–229° aus Eisessig. Sehr schwer löslich in allen Lösungsmitteln außer Eisessig und Ameisensäure.

$C_{10}H_{12}O_2N_2$ (192). Ber. N 14.58. Gef. N 14.46.

Die Drehung in Ameisensäure steigt mit der Konzentration (Belege 35–37); wegen der geringen Löslichkeit kann keine stärkere Lösung als eine 10-prozentige hergestellt werden. Bei dieser Konzentration ist $K_M = +29$; der wirkliche Wert liegt bedeutend höher. Mithin $K_M = < +29$.

p-Toluolsulfo-*l*-alanin-amid.

Die Lösung von 4 g Toluolsulfo-*l*-alanin-äthylester in 10 ccm Alkohol wird mit Ammoniak gesättigt und nach 2 Tagen im Vakuum eingedampft. Das Reaktionsprodukt wird zweimal aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose Nadeln. Schmp. 212–213°. In fast allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich.

$C_{10}H_{14}O_3N_2S$ (242). Ber. N 11.56. Gef. N 11.50.

Die Extrapolation der Drehung auf lösungsmittel-freie Substanz ist hier nahezu unmöglich. Die molekulare Drehung (Belege 38–40) kann für gelbes Licht zwischen -70 und -120° geschätzt werden, also -95° (± 25). Werden die übrigen Messungen entsprechend extrapoliert bzw. umgerechnet, so wird $K_M = -26$ (± 8) erhalten.

p-Toluolsulfo-*l*-alanin-äthylester²⁹⁾.

Die positive Drehung der verd. Lösung in Acetylen-tetrachlorid geht mit steigender Konzentration in eine negative über (Belege 41–43). In Alkohol ist die Drehung stark negativ und sinkt mit steigender Konzentration (Belege 44–47); bei 43% ist die endgültige Drehung erreicht, die sich bei 62% nicht mehr ändert. Aus der Drehung bei dieser Konzentration, zu der die in Acetylen-tetrachlorid bestimmte konvergiert, wird $K_M = -26$ berechnet.

²⁷⁾ J. Max, A. **360**, 277.

²⁸⁾ E. Baumann und K. Brenzinger, H. **16**, 580 [1892].

²⁹⁾ E. Fischer und L. v. Mechel, B. **49**, 1363 [1916] (von E. Fischer als *d*-Verbindung bezeichnet).

Beleg-Nr.	Substanz	Lösungs- mittel	Konz.	Dichte	t	Rohrlänge cm	Mol.- Gew.	α
								rot 649
1	<i>d</i> -Milchsäure-methylester . . .	—	—	1.090	20	10	—	
2	<i>d</i> -Milchsäure-äthylester . . .	—	—	1.030	20	5	—	
3	Acetyl- <i>d</i> -milchsäure-äthylester .	—	—	1.050	18	5	160	+ 19.14
4	Hexahydrobenzoyl- <i>d</i> -milchsäure- äthyl-ester	—	—	1.025	19	5	228	+ 7.85
5	Benzoyl- <i>d</i> -milchsäure-methyl- ester	—	—	1.10	19	5	208	— 6.66
6	Benzoyl- <i>d</i> -milchsäure-äthylester	—	—	1.12	19	5	222	— 8.81
7	„	Acetylen- tetrachlorid	4.50	1.57	18	10	222	
8	Benzoyl- <i>d</i> -milchsäure-amid . .	Ameisensäure	4.73	1.195	19	10	193	
9	„	„	11.47	1.191	19	5	193	— 3.26
10	„	„	32.1	1.186	19	5	193	— 9.20
11	Toluolsulfo- <i>d</i> -milchsäure-äthyl- ester	—	—	1.207	19	5	272	+ 19.5
12	Toluolsulfo- <i>d</i> -milchsäure-amid .	Pyridin	6.07	0.988	20	5	243	
13	„	„	20.1	1.025	20	5	243	+ 2.62
14	„	„	48.7	1.108	20	5	243	+ 7.55
15	Acetyl- <i>l</i> -alanin-äthylester . . .	Acetylen- tetrachlorid	5.01	1.572	20	10	159	
16	„	„	20.7	1.489	20	5	159	— 3.99
17	„	„	35.1	1.360	20	5	159	— 8.66
18	„	überschmolz.	—	1.055	20	5	159	— 18.99
19	Hexahydrobenzoyl- <i>l</i> -alanin- äthylester	Acetylen- tetrachlorid	4.86	1.571	19	10	227	
20	„	„	20.67	1.498	19	5	227	— 1.39
21	„	„	37.43	1.413	19	5	227	— 3.96
22	„	Alkohol	6.55	0.803	21	5	227	— 0.92
23	„	„	24.19	0.839	21	5	227	— 3.43
24	„	„	54.40	0.914	21	5	227	— 7.41
25	Benzoyl- <i>l</i> -alanin-methylester . .	Acetylen- tetrachlorid	5.40	1.571	19	5	207	+ 0.21
26	„	„	15.7	1.510	19	5	207	+ 0.29
27	„	„	34.1	1.398	19	5	207	
28	„	Pyridin	19.6	1.008	20	5	207	— 0.40
29	„	„	48.5	1.060	20	5	207	— 0.23
30	Benzoyl- <i>l</i> -alanin-äthylester . .	Acetylen- tetrachlorid	4.40	1.570	20	5	221	
31	„	„	17.30	1.490	20	5	221	+ 2.63
32	„	„	32.60	1.400	20	5	221	+ 3.07
33	„	Pyridin	27.20	1.011	20	10	221	+ 1.02
34	„	„	41.90	1.036	20	5	221	+ 0.78
35	Benzoyl- <i>l</i> -alanin-amid	Ameisensäure	1.46	1.188	20	10	192	+ 0.56
36	„	„	4.92	1.189	21	10	192	+ 1.98
37	„	„	9.26	1.192	21	10	192	+ 3.94
38	Toluolsulfo- <i>l</i> -alanin-amid . . .	Pyridin	1.73	0.980	21	10	242	
39	„	„	5.66	0.990	21	10	242	
40	„	„	10.93	1.004	21	5	242	— 0.75
41	Toluolsulfo- <i>l</i> -alanin-äthylester .	Acetylen- tetrachlorid	4.96	1.572	19	10	271	+ 0.27
42	„	„	19.62	1.488	19	5	271	— 0.33
43	„	„	37.04	1.421	19	5	271	— 2.09
44	„	Alkohol	3.94	0.770	20	10	271	— 0.82
45	„	„	22.93	0.857	20	5	271	— 2.44
46	„	„	43.25	0.921	20	5	271	— 4.56
47	„	„	62.20	1.012	20	5	271	— 7.16

α				[M]				K_M
gelb 578	grün 546	blau 444	$[\alpha]_{578}^c$	649	578	546	444	
+ 7.73			+ 7.1					
+ 5.30			+ 10.3					
+ 23.56	+ 26.57	+ 40.45	+ 44.8	+ 58.3	+ 71.8	+ 80.9	+ 123.3	+ 25
+ 9.72	+ 10.79	+ 16.98	+ 19.0	+ 34.9	+ 43.3	+ 48.0	+ 75.6	+ 15
- 9.40	- 11.47	- 25.28	- 17.1	- 25.2	- 35.6	- 43.5	- 95.8	- 7.5
- 12.31	- 15.00	- 34.18	- 22.0	- 35.1	- 48.9	- 59.5	- 135.5	- 10.5
- 0.51	- 0.85		- 7.1		- 15.8	- 26.8		
- 3.40	- 3.95		- 60.1		- 116.0	- 135.0		
- 4.25	- 4.86	- 9.19	- 62.2	- 92.0	- 120.0	- 137.3	- 259.0	- 36
- 11.83	- 13.65	- 25.44	- 62.2	- 93.3	- 120.0	- 138.3	- 259.0	
+ 24.2	+ 27.3	+ 47.5	+ 40.1	+ 88.0	+ 109.0	+ 123.3	+ 214.3	+ 39
+ 0.93			+ 31.1		+ 75.5			
+ 3.36	+ 3.79	+ 7.04	+ 32.3	+ 61.7	+ 78.4	+ 89.4	+ 149.7	+ 28 (± 3)
+ 9.66	+ 11.13	+ 20.05	+ 35.9	+ 68.0	+ 87.2	+ 100.6	+ 165.2	
- 0.73	- 0.86		- 9.3					
- 5.03	- 5.78	- 10.01	- 32.5	- 41.2	- 52.0	- 59.8	- 103.5	
- 11.16	- 12.34	- 22.01	- 46.8	- 57.8	- 74.5	- 82.4	- 146.7	- 22
- 24.46	- 27.92	- 48.05	- 46.4	- 57.3	- 73.8	- 84.0	- 145.0	
- 0.21			- 2.8		- 6.3			
- 1.72	- 1.99	- 3.25	- 11.1	- 20.4	- 25.3	- 29.2	- 47.7	
- 5.04	- 5.77	- 9.87	- 19.0	- 33.9	- 43.1	- 49.4	- 84.5	
- 1.16	- 1.28	- 2.26	- 44.1	- 79.5	- 100.2	- 110.5	- 195.0	- 19 (± 4)
- 4.20	- 4.86	- 8.39	- 41.5	- 76.7	- 94.0	- 108.8	- 188.0	
- 9.40	- 10.77		- 37.9	- 67.8	- 86.1	- 98.7		
+ 0.28	+ 0.31	+ 0.40	+ 6.6	+ 10.3	+ 13.7	+ 15.2	+ 19.6	
+ 0.40	+ 0.53	+ 0.85	+ 3.4	+ 5.1	+ 7.0	+ 9.3	+ 14.8	
+ 0.40	+ 0.49		+ 1.7		+ 3.5	+ 4.3		0 (± 1)
- 0.46	- 0.54	- 0.74	- 4.6	- 8.4	- 9.6	- 11.3	- 15.5	
- 0.33	- 0.30		- 1.3	- 1.9	- 2.7	- 2.5		
+ 1.54	+ 1.68		+ 44.7		+ 98.6	+ 107.4		
+ 3.29	+ 3.84	+ 7.62	+ 25.7	+ 45.1	+ 56.4	+ 65.8	+ 125.5	
+ 4.01	+ 4.70	+ 9.58	+ 17.6	+ 29.6	+ 38.8	+ 45.4	+ 92.7	+ 3
+ 1.43	+ 1.67		+ 5.2	+ 8.2	+ 11.5	+ 13.4		
+ 1.12	+ 1.35	+ 3.39	● 5.2	+ 7.9	+ 11.4	+ 13.7	+ 34.5	
+ 0.66	+ 0.84		+ 38.0	+ 62.0	+ 73.0	+ 93.0		
+ 2.46	+ 2.84	+ 6.10	+ 42.2	+ 65.1	+ 81.0	+ 93.4	+ 201	< + 29
+ 4.91	+ 5.44		+ 44.4	+ 67.5	+ 85.4	+ 94.6		
- 0.22			- 13.0		- 31.4			
- 0.86	- 1.00	- 1.48	- 15.4		- 37.2	- 43.3	- 64.2	- 26 (± 8)
- 0.99	- 1.16	- 1.71	- 18.3	- 33.0	- 43.6	- 51.2	- 75.3	
+ 0.56	+ 0.73	+ 1.52	+ 7.2	+ 9.40	+ 19.5	+ 25.4	+ 52.8	
- 0.27	- 0.17	+ 0.29	- 1.9	- 6.14	- 5.02	+ 3.16	+ 5.38	
- 2.54	- 2.79	- 3.26	- 9.6	- 21.55	- 26.2	- 28.7	- 33.6	
- 1.02	- 1.17	- 1.80	- 33.6	- 73.0	- 91.0	- 104.0	- 161.0	- 26
- 3.08	- 3.43	- 5.70	- 31.5	- 67.4	- 85.2	- 94.6	- 157.5	
- 5.72	- 6.49	- 10.55	- 28.7	- 62.0	- 77.6	- 87.2	- 143.0	
- 9.00	- 10.08	- 16.57	- 28.7	- 61.7	- 77.6	- 87.3	- 142.0	