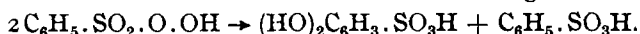


Letztere kann sich nämlich nicht etwa in Phenol und SO₃ resp. Schwefelsäure spalten, da sie sich nach Fichter und Stocker¹²⁾ zersetzt unter Bildung von Brenzcatechin-sulfonsäure im Sinne der Gleichung:



Deventer-Breda (Holland), im Mai 1925.

485. Karl Freudenberg und Alfons Noë: Die Konfiguration der Asparaginsäure. (VII. Mitteilung über sterische Reihen¹⁾.)

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

(Eingegangen am 24. Juli 1925.)

Vor einem Jahre wurde nachgewiesen, daß die Fleisch-Milchsäure und das natürliche Alanin dieselbe Konfiguration haben. Mit der Fleisch-Milchsäure stimmt die natürliche Äpfelsäure²⁾, mit dem natürlichen Alanin die natürliche Asparaginsäure in räumlicher Hinsicht überein³⁾; daraus folgt, daß auch die natürlichen Formen der Äpfelsäure und Asparaginsäure dieselbe sterische Anordnung haben müssen. In der vorliegenden Arbeit wird ein unmittelbarer Vergleich zwischen den beiden letztgenannten Säuren vorgenommen, einmal, um die frühere Schlußfolgerung zu stützen, des weiteren, um die Methodik zu entwickeln. Dies ist nötig, damit auch die α -Halogenfettsäuren in den Kreis der Untersuchung gezogen werden können. Wenn ihre Konfiguration aufgeklärt ist, können die Erscheinungen der Waldenschen Umkehrung nach ihrem sterischen Zusammenhang gesichtet werden. Aber auch biochemische Ergebnisse sind zu erwarten.

Zum Vergleich dienten analoge Derivate der Diäthylester von natürlicher Äpfelsäure und natürlicher Asparaginsäure. Die Äpfelsäure-Derivate sind bei 20° sämtlich flüssig, von den Abkömmlingen des Asparaginsäure-esters gilt dies nur für die Formylverbindung. Die übrigen wurden in überschmolzenem Zustande untersucht.

	[M] ₅₇₈ der Äthylester-Derivate von					
	<i>l</i> (-)-Äpfelsäure		<i>l</i> (+)-Asparaginsäure		<i>l</i> (+)-Milchsäure ⁴⁾	<i>l</i> (+)-Alanin ⁴⁾
<i>Temperatur</i> ...	20°	100°	20°	100°	20°	20°
Cinnamoyl- ...	+ 7	- 13	+ 25	+ 20	—	—
Benzoyl-	- 12	- 28	—	+ 12	+ 49	+ 12 ⁵⁾
Formyl-	- 56	- 58	- 0.3	- 13	—	—
Hydrocinnamoyl-	- 56	- 68	- 18	- 9	—	—
Acetyl-	- 53	- 68	- 21	- 18	- 72	- 74
<i>n</i> -Heptoyl-	- 60	- 70	- 46	- 20	—	—
Äthansulfonyl-	- 105	- 101	- 29	- 31	—	—
<i>p</i> -Toluolsulfonyl-	- 104	- 101	+ 37	- 36	- 120	- 78

¹²⁾ 1. c.

¹⁾ 1. Mittel.: B. 47, 2027 [1914]; 2.: B. 55, 1339, [1922]; 3.: B. 56, 193 [1923]; 4.: B. 57, 1547 [1924]; 5.: B. 58, 148 [1925]; 6.: B. 58, 1753 [1925].

²⁾ 1. und 2. Mittel. ³⁾ P. Karrer, Helv. 6, 957 [1923].

⁴⁾ 4. und 5. Mittel.

⁵⁾ in konz. Lösung gemessen und möglicherweise vom Lösungsmittel beeinflusst (4. Mittel.).

Es zeigt sich, daß die Derivate der Äpfelsäure und Asparaginsäure bei 20° eine geringe Übereinstimmung zeigen, und daß bei den letzten drei Gliedern sogar völlige Regellosigkeit herrscht. Dagegen stellt sich bei 100° eine ausreichende Übereinstimmung ein. Die einzige unbedeutende Unstimmigkeit findet sich bei dem Hydrocinnamoyl-asparaginsäure-diäthylester. Benzoyl- und Cinnamoylderivate bilden eine Gruppe und drehen am weitesten nach rechts (oder am schwächsten nach links); die Derivate aliphatischer Säuren nehmen eine mittlere Stellung ein und die Sulfonsäure-ester zeigen als dritte Gruppe die stärkste Linksdrehung. In den Derivaten der *l*(+)-Milchsäure und des *l*(+)-Alanins kehrt diese Reihenfolge wieder. Es scheint, daß aus der Drehung bei höherer Temperatur der Cinnamoyl- oder Benzoylverbindung eines Äthylesters einerseits und der *p*-Toluolsulfonylverbindung andererseits die Konfiguration einer α -Oxy-säure und einer α -Amino-säure unmittelbar abgelesen werden kann.

Der Einfluß der Temperatur ist beachtenswert. Die Äpfelsäure-Derivate zeigen mit Ausnahme der beiden letzten Glieder mit steigender Temperatur Links-Verschiebung, wie das bei α -Oxy-säuren der *l*-Reihe gewöhnlich der Fall ist. Bei der Asparaginsäure ist der Einfluß der Temperatur völlig unregelt und häufig außerordentlich stark. Offenbar liegen im überschnmolzenen Zustande Assoziationen vor, die die Form des Moleküls beeinflussen oder festlegen und damit zu einer anderen Drehung führen. Die wahre Drehung des Moleküls wird bei festen Substanzen eher in einem höheren Temperaturbereich ermittelt, in dem die flüssige Phase stabil ist. Derselben Ursache ist es wohl zuzuschreiben, daß unser früheres Verfahren, aus den Drehungswerten in verschiedenen Lösungsmitteln bei steigenden Konzentrationen den Drehwert der lösungsmittel-freien Substanz zu extrapolieren, bei den Derivaten der Asparaginsäure teilweise versagte. Bereits Landolt⁶⁾ hat auf die Unsicherheit dieses Verfahrens hingewiesen und hohe Konzentrationen von mindestens 50% gefordert. Wo diese nicht zu erreichen sind, fehlt jeder Maßstab; wir glauben, noch höhere Konzentrationen fordern zu müssen. Um ein Beispiel anzuführen, verweisen wir auf unsere Angaben über den *p*-Toluolsulfonyl-asparaginsäure-diäthylester im experimentellen Teil.

Wenn die Drehung verschiedener Substanzen verglichen wird, wie dies in ungezählten Arbeiten über das optische Drehungsvermögen geschieht, sollten Lösungsmittel grundsätzlich ausgeschlossen und sogar überschnmolzene Substanzen vermieden werden. Nur bei Stoffen größter Ähnlichkeit, z. B. Zuckern und ihren Derivaten, darf eine Ausnahme gemacht werden. Die wertvollen Untersuchungen von C. S. Hudson werden deshalb von dieser Kritik nicht berührt.

Für die Ester der α -Oxy-säuren und ihre Derivate gilt die Regel⁷⁾, daß die Äthylester der *d*-Reihe weiter rechts drehen als die Methylester. Erst unlängst wurden hierfür neue Beispiele mitgeteilt⁸⁾, demnach ist bei den Äthylestern der *l*-Äpfelsäure-Derivate stärkere Linksdrehung zu erwarten als bei den zugehörigen Methylestern. Dies trifft für die Acetyl-⁹⁾ und Äthansulfonylderivate zu (Dimethylester -98° , Diäthylester -105°). Bei der Asparaginsäure haben wir eine Ausnahme beobachtet:

⁶⁾ Das optische Drehungsvermögen, 2. Aufl. [1898], S. 167.

⁷⁾ C. W. Clough, Soc. **113**, 526 [1918]. ⁸⁾ 6. Mittel.

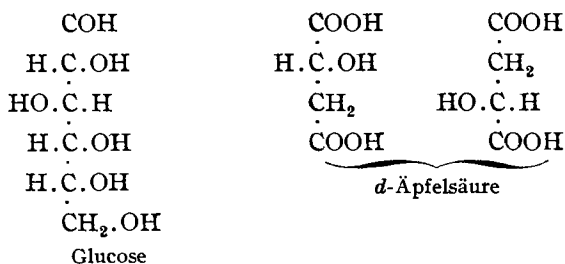
⁹⁾ Beilstein, 4. Aufl., III, 430, 431.

	20°	100°
[M] ₅₇₈ Acetyl- <i>l</i> -asparaginsäure-dimethylester	—31	—25
„ „ -diäthylester	—21	—18.

Die Regel ist also einstweilen auf die α -Oxy-säuren und ihre Derivate zu beschränken.

Für das Problem der Waldenschen Umkehrung ergeben unsere Feststellungen, daß bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf Asparagin oder Asparaginsäure Äpfelsäure gleicher Konfiguration entsteht, also keine Umkehrung eintritt. Das gleiche ist beim Alanin und Serin der Fall¹⁰⁾. Versuche, aus den Sulfonsäure-Derivaten der Äpfelsäure zur Asparaginsäure zu gelangen, schlugen fehl. Bei der Milchsäure läßt sich dagegen dieser Übergang zum Alanin leicht ausführen¹¹⁾.

Mit Hilfe der Konfigurationslehre können biochemische Zusammenhänge aufgedeckt werden. Unter den natürlichen Oxy-säuren gibt es solche, bei denen die Konfiguration des Zuckers, aus dem sie letzten Endes entstanden sind, erhalten ist. Hierzu ist die *d*-Weinsäure zu rechnen, die aus den Kohlenstoffatomen 1—4 der Glucose¹²⁾ gebildet ist und die Atome 2 und 3 noch in der ursprünglichen räumlichen Anordnung enthält. Vielleicht zählt auch die Chinasäure (Mannose-Konfiguration?) hierhin. Anders liegen die Verhältnisse bei der Milchsäure; wenn das Carbonyl der Glucose das Carboxyl des einen, das Kohlenstoffatom 4 das Carboxyl des andern Milchsäure-Moleküls lieferte, so müßte der Antipode der Fleisch-Milchsäure entstehen, falls die Konfiguration der Atome 2 und 5 der Glucose erhalten bliebe¹³⁾. Man weiß, daß der Verlauf anders ist und über eine Oxoverbindung von der Art des Methylglyoxals oder Dioxy-acetons führt, die asymmetrisch zur Fleisch-Milchsäure disproportioniert wird. Zu derselben, der *l*-Reihe angehörenden Milchsäure führt die biochemische Hydrierung der Brenztraubensäure¹⁴⁾. In jedem Falle ist die Milchsäure eine Verbindung, die ihren konfigurativen Zusammenhang mit der Glucose verloren hat. Dieselbe Betrachtung läßt sich an der Äpfelsäure anstellen. Macht man die natürliche Voraussetzung, daß eines ihrer Carboxyle dem Carbonyl der Glucose entstammt, so müßte, falls die Konfiguration erhalten bliebe, in jedem Falle der Antipode der natürlichen Äpfelsäure, die *d*-Äpfelsäure, entstehen:



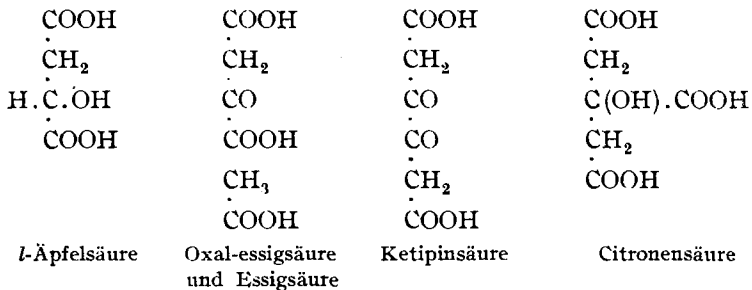
¹⁰⁾ 4. Mitteil., S. 1547 und 1557. ¹¹⁾ 5. Mitteil.

¹²⁾ Ich kann mich mit der Umbezeichnung der Glucose, die H. Pringsheim (Zuckerchemie 1925, 156) vorschlägt, nicht einverstanden erklären. Freudenberg.

¹³⁾ 5. Mitteil. Auf S. 149 jener Mitteilung, 3. Absatz, 4. Zeile, ist statt VI zu schreiben: V; zwei Zeilen weiter sollte statt V) stehen: VI.

¹⁴⁾ P. Mayer, Bio. Z. 55, 1 [1912]; G. Embden und M. Oppenheimer, Bio. Z. 55, 335 [1912].

Dieser Zusammenhang besteht also mit Bestimmtheit nicht. Es ist vielmehr für die Äpfelsäure die asymmetrische Hydrierung ihrer Oxo-Stufe, und zwar der Oxal-essigsäure, anzunehmen. Wir können für diese Annahme, der die Bildung der Äpfelsäure durch β -Oxydation der Bernsteinsäure gegenübersteht, zwei Argumente anführen. Nimmt man an, daß die Oxydation der Glucose zuerst zur Zuckersäure führt, die zur Ketipinsäure disproportioniert wird, so kann aus dieser mittels der von H. Franzen und Fr. Schmitt¹⁵⁾ ausgeführten Benzilsäure-Umlagerung die Bildung der Citronensäure erklärt werden; aus der gleichen Ketipinsäure kann durch Säure-Spaltung und anschließende Hydrierung Äpfelsäure entstehen, die fast immer in Gesellschaft von Citronensäure auftritt.



Eine solche Erklärung, die für diese beiden Säuren eine gemeinsame Herkunft aufdeckt, befriedigt mehr als die Annahme, daß Bernsteinsäure die Vorstufe der Äpfelsäure ist. Abgesehen davon, daß hier der Zusammenhang zwischen Citronen- und Äpfelsäure verloren ginge, scheint es bedenklich, für ein so verbreitetes Produkt wie die Äpfelsäure die Herkunft über die Bernsteinsäure zu suchen, die nur auf weiten Umwegen aus der Glucose entstehen kann (über Glutamin oder Essigsäure) und deren Entstehung am einfachsten gerade aus der Äpfelsäure zu erklären wäre.

Das andere Argument, das wir für die Oxal-essigsäure als Vorstufe der Äpfelsäure anführen können, stützt sich auf den räumlichen Zusammenhang zwischen Oxy- und Amino-säuren. Sowohl durch asymmetrische Disproportionierung des Methyl-glyoxals wie durch Hydrierung der Brenztraubensäure im Organismus entsteht *l*(+)-Milchsäure (Fleisch-Milchsäure); in Gegenwart von Ammoniak bildet sich bei letzterem Prozeß das natürliche *l*(+)-Alanin¹⁶⁾; demnach wirken die hydrierenden Enzyme sterisch im gleichen Sinne. Ein ebensolches Paar sind die natürlichen Formen der Äpfelsäure und Asparaginsäure, beide gleichfalls der *l*-Reihe angehörend. Die sterische Übereinstimmung der beiden Paare läßt vermuten, daß sie auf ähnliche Art entstehen, und zwar aus der Oxo-Stufe, die für das Paar Milchsäure—Alanin gut begründet ist. Voraussetzung ist, daß die Hydrierung der Oxal-essigsäure in der Pflanze rascher vorstatten geht als ihre Decarboxylierung.

Äpfelsäure und Asparaginsäure bzw. Asparagin gehören zu den am meisten verbreiteten Pflanzenstoffen; daß für die nicht minder verbreitete Citronensäure die entsprechende Amino-säure fehlt, läßt sich einfach erklären: hier ist die gemeinsame Vorstufe, die Keto-säure, unmöglich, weil das Hydroxyl ein tertiäres ist.

¹⁵⁾ B. 58, 222 [1925].¹⁶⁾ G. Embden, Bio. Z. 38, 393 [1912].

Beschreibung der Versuche.

Cinnamoyl-*l*-äpfelsäure-diäthylester.

Gleiche Mengen Äpfelsäure-ester und Cinnamoylchlorid werden durch kurzes Anwärmen zur Reaktion gebracht; nach Aufhören der zunächst heftigen Salzsäure-Entwicklung wird noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf 90° erwärmt. Durch Eingießen in Wasser, Ausäthern, Waschen mit Bicarbonat-Lösung und Wasser wird ein unter 2 mm bei 195° siedendes hellgelbes Öl erhalten. Ausbeute: 4.5 g (64%). (Ber. C 63.72, H 6.30; gef. C 63.80, H 6.40.) Drehung s. Beleg 1 und 2. Bei zweimal wiederholter Destillation änderte sich die Drehung nicht.

Benzoyl-*l*-äpfelsäure-diäthylester¹⁷): Aufarbeitung wie oben. Sdp._{0.5} 152° . Beleg 3 und 4. Wir bestätigen die Werte von Frankland und Wharton. Der Ester hat eine anomale Rotationsdispersion.

Formyl-*l*-äpfelsäure-diäthylester.

Äpfelsäure-ester wurde mit 2 Thn. Ameisensäure $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht und das Gemisch im Vakuum fraktioniert. Sdp.₂ $120-121^{\circ}$. (Ber. C 49.53, H 6.47; gef. C 49.40, H 6.44.) Beleg 5 und 6.

Hydrocinnamoyl-*l*-äpfelsäure-diäthylester: Darstellung wie bei der Cinnamoylverbindung. Ausbeute 67%. Sdp.₃ $185-186^{\circ}$. (Ber. C 63.32, H 6.88; gef. C 63.33, H 7.04.) Beleg 7 und 8.

Acetyl-*l*-äpfelsäure-diäthylester¹⁸).

5 g Ester, 6 g Essigsäure-anhydrid und 8 g Pyridin werden unter Kühlung vermischt, $\frac{1}{2}$ Stde. bei 20° aufbewahrt, in viel verd. Schwefelsäure eingegossen und ausgeäthert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird destilliert. Sdp.₁₀ 139° . Ausbeute 5 g (86%). Beleg 9 und 10.

n-Heptoyl-*l*-äpfelsäure-diäthylester¹⁹).

Das gekühlte Gemisch von 5 g Ester, 5 g Pyridin und 4 g langsam zugegebenem *n*-Heptoylchlorid bleibt 1 Stde. bei 20° stehen und wird wie die Acetylverbindung aufgearbeitet. Ausbeute 7.5 g. Sdp.₂ 140° . (Ber. C 59.56, H 8.67; gef. C 59.33, H 8.81.) Belege 11 und 12.

Äthansulfonyl-*l*-äpfelsäure-diäthylester.

Die auf -10° abgekühlte Mischung von 10 g Ester und 4.2 g Pyridin wird langsam mit 7 g Äthan-sulfochlorid versetzt. Die mit Krystallen von Pyridin-Hydrochlorid durchsetzte Masse bleibt 20 Stdn. bei 20° stehen und wird wie die Acetylverbindung aufgearbeitet. Sdp._{0.5} $154-155^{\circ}$. Erneute Destillation verändert die Drehung nicht. Ausbeute nach zweimaliger Destillation 2.5 g. (Ber. C 42.52, H 6.43; gef. C 42.26, H 6.70.) Belege 13 und 14.

Äthansulfonyl-*l*-äpfelsäure-dimethylester: 10 g Äpfelsäure-dimethylester, 5 g Pyridin, 8 g Chlorid; sonst wie beim Äthylester. Sdp.₁ $167-168^{\circ}$. (Ber. C 37.79, H 5.55; gef. C 37.94, H 5.75.) Beleg 15.

Äthan-sulfochlorid²⁰): 25 g Natriumsalz werden bei 100 mm im Vakuum 5 Stdn. getrocknet, in Eis mit 37 g gepulvertem Phosphorpentachlorid versetzt und nach Beendigung der Einwirkung 1 Stde. bei 20° aufbewahrt. Das Oxychlorid wird

¹⁷) P. Frankland und F. M. Wharton, Soc. 75, 339 [1899].

¹⁸) Beilstein, 4. Aufl., III, 431. ¹⁹) Beilstein, 4. Aufl., III, 432.

²⁰) Gerhardt, Chancel, J. 1852, 434.

Beleg-Nr.	Substanz	Lösungs- mittel	Konzen- tration	Dichte	t	Mol.- Gew.	[α] _D ^t				[M] _D ^t
							637	578	546	436	
1	Cinnamoyl- <i>l</i> -äpfelsäure-diäthylester	flüssig	100	1.145	20	320	+ 0.89	+ 2.11	+ 3.57	—	+ 6.7
2	"	"	100	1.079	100	320	— 4.29	— 4.20	— 3.85	—	— 13.4
3	Benzoyl- <i>l</i> -äpfelsäure-diäthylester	"	100	1.156	20	294	— 3.82	— 4.22	— 4.34	— 1.95	— 12.4
4	"	"	100	1.090	100	294	—	— 9.42	— 10.45	—	— 27.7
5	Formyl- <i>l</i> -äpfelsäure-diäthylester	"	100	1.146	17	218	— 20.98	— 25.68	— 28.84	— 45.91	— 56.0
6	"	"	100	1.070	100	218	—	— 26.65	— 30.10	—	— 58.1
7	Hydrocinnamoyl- <i>l</i> -äpfelsäure-diäthylester	"	100	1.125	20	322	— 14.19	— 17.33	— 19.37	— 29.28	— 55.8
8	"	"	100	1.058	100	322	— 17.27	— 21.19	— 23.89	—	— 68.3
9	Acetyl- <i>l</i> -äpfelsäure-diäthylester	"	100	1.125	20	232	— 18.57	— 22.97	— 25.71	— 42.46	— 53.3
10	"	"	100	1.039	100	232	— 23.73	— 29.09	— 32.86	— 52.27	— 67.5
11	<i>n</i> -Heptoyl- <i>l</i> -äpfelsäure-diäthylester	"	100	1.030	20	302	— 16.01	— 19.80	— 22.02	— 34.65	— 59.8
12	"	"	100	0.969	100	302	— 18.89	— 23.18	— 26.10	— 42.02	— 70.1
13	"	"	100	1.215	20	282	— 30.08	— 37.30	— 41.94	—	— 105.2
14	Äthansulfonyl- <i>l</i> -äpfelsäure-diäthylester	"	100	1.136	100	282	— 29.25	— 35.95	— 40.77	—	— 101.4
15	"	"	100	1.301	18	254	— 31.13	— 38.68	— 43.42	— 69.86	— 98.3
16	Äthansulfonyl- <i>l</i> -äpfelsäure-dimethylester	"	100	1.223	20	344	— 24.50	— 30.25	— 34.47	— 57.20	— 104.1
17	<i>p</i> -Toluolsulfonyl- <i>l</i> -äpfelsäure-diäthylester	"	100	1.142	100	344	— 23.90	— 29.42	— 33.46	— 55.20	— 101.2
18	Dimethylanilid der Acetyl- <i>l</i> -äpfelsäure	Alkohol	20.6	0.850	20	354	+ 15.2	+ 17.7	+ 20.00	—	+ 62.7
19	Dianilid der Acetyl- <i>l</i> -äpfelsäure	"	4.3	0.802	20	326	+ 40.1	+ 51.1	+ 50.5	—	+ 166.6
20	Cinnamoyl- <i>l</i> -asparaginsäure-diäthylester	überschmolz.	100	1.154	20	319	—	+ 7.97	+ 9.04	—	+ 25.4
21	"	flüssig	100	1.099	100	319	—	+ 6.16	+ 6.82	—	+ 19.7
22	"	Amciansäure	17.9	1.175	22	319	+ 16.28	+ 19.91	+ 20.15	+ 41.76	+ 63.5
23	"	"	27.3	1.172	18	319	+ 17.35	+ 24.89	+ 25.25	+ 48.88	+ 94.8
24	"	"	45.2	1.161	18	319	+ 21.76	+ 29.71	+ 31.29	—	+ 79.4
25	Benzoyl- <i>l</i> -asparaginsäure-diäthylester	flüssig	100	1.095	100	293	—	+ 4.01	+ 4.35	—	+ 11.8
26	"	Alkohol	3.9	0.810	14	293	—	— 23.06	— 26.65	—	— 67.6
27	"	Pyridin	3.0	0.989	20	293	— 20.54	— 25.34	— 28.80	—	— 74.3
28	"	"	17.2	1.007	20	293	— 19.61	— 25.01	— 27.30	— 49.00	— 73.3
29	"	"	30.3	1.031	20	293	— 18.59	— 23.77	— 27.37	— 59.73	— 69.7

30	Benzoyl- <i>L</i> -asparaginsäure-diäthylester	Acetylen- tetrachlorid	4.8	1.587	20	293	—	+ 48.77	+ 54.51	—	+ 142.9
31	Formyl- <i>L</i> -asparaginsäure-diäthylester	flüssig	100	1.163	20	217	—	0.14	0.39	— 2.71	0.3
32	"	"	100	1.090	100	217	— 1.64	5.95	6.99	— 14.00	12.9
33	Hydrocinnamoyl- <i>L</i> -asparaginsäure-diäthylester	überschmolz.	100	1.132	20	321	— 4.31	5.54	6.54	— 12.38	17.8
34	"	flüssig	100	1.069	100	321	—	2.82	3.30	—	9.1
35	Acetyl- <i>L</i> -asparaginsäure-diäthylester	überschmolz.	100	1.141	19	231	— 7.06	9.08	10.56	— 19.32	21.0
36	"	flüssig	100	1.058	100	231	— 5.97	7.77	9.08	—	18.0
37	Acetyl- <i>L</i> -asparaginsäure-dimethylester	überschmolz.	100	1.221	20	203	—	15.13	—	—	30.7
38	"	flüssig	100	1.135	100	203	—	12.33	—	—	25.0
39	<i>n</i> -Heptoyl- <i>L</i> -asparaginsäure-diäthylester	überschmolz.	100	1.041	20	301	— 12.25	15.27	17.64	— 30.23	46.0
40	"	flüssig	100	0.981	100	301	— 5.14	6.47	7.54	—	19.9
41	Äthansulfonyl- <i>L</i> -asparaginsäure-diäthylester . .	überschmolz.	100	1.229	20	281	—	10.23	11.63	—	28.7
42	"	flüssig	100	1.149	100	281	—	11.09	12.64	—	31.2
43	"	Pyridin	8.12	0.986	17	281	— 18.70	21.00	25.13	— 38.47	59.1
44	"	"	44.0	1.076	17	281	— 18.21	22.35	25.52	— 43.34	62.9
45	"	"	74.4	1.156	17	281	— 16.87	20.36	22.65	—	57.3
46	"	"	27.7	1.213	18	281	— 13.96	17.44	20.55	—	49.1
47	"	"	47.9	1.214	18	281	—	17.19	19.16	—	48.3
48	"	"	76.5	1.214	18	281	—	14.12	15.57	—	39.7
49	<i>p</i> -Toluolsulfonyl- <i>L</i> -asparaginsäure-diäthylester	überschmolz.	100	1.230	20	343	—	10.93	13.65	—	37.5
50	"	flüssig	100	1.152	100	343	—	10.50	9.45	—	36.0
51	"	Pyridin	10.9	1.000	22	343	— 13.41	17.28	20.38	— 29.22	59.3
52	"	"	25.6	1.034	22	343	— 13.59	17.67	19.37	— 33.68	60.7
53	"	"	36.3	1.062	18	343	— 14.68	17.99	20.75	— 33.90	61.7
54	"	"	46.8	1.082	22	343	— 12.80	16.27	18.31	— 29.20	58.5
55	"	Ameisensäure	25.9	1.206	18	343	—	2.81	3.62	—	9.6
56	"	"	50.6	1.206	18	343	—	4.23	5.20	—	14.5
57	"	"	57.9	1.216	18	343	—	5.18	6.21	—	17.8
58	"	"	65.8	1.217	18	343	—	5.62	—	—	19.3
59	"	Acetylen- tetrachlorid	9.8	1.551	18	343	— 26.90	31.82	37.24	— 73.11	109.2
60	"	"	24.2	1.475	18	343	— 22.41	28.14	32.40	— 62.30	96.6
61	"	"	44.4	1.413	18	343	—	21.05	24.79	—	85.1

bei 13 mm aus einem Bad von 40° abgedampft; das Chlorid siedet unter 13 mm Druck bei 60—64°. Ausbeute nach erneuter Destillation 21.5 g.

p-Toluolsulfonyl-*l*-äpfelsäure-diäthylester.

8.5 g Ester, 10 g Pyridin und 9 g Chlorid werden vermischt und nach 3 Stdn. wie die Acetylverbindung aufgearbeitet. Sdp.₁ 197—198°. Ausbeute 9 g. (Ber. C 52.34, H 5.86; gef. C 52.13, H 5.89.) Der Ester verändert die Drehung bei rascher Destillation nicht; auf die Dauer ist er nicht haltbar. Belege 16 und 17. Aus diesem Ester oder dem analog bereiteten Dimethylester entstand bei der Einwirkung von alkoholischem Ammoniak selbst bei -50° nur Fumarsäure-diamid und *p*-toluol-sulfonsaures Ammonium. Von Asparaginsäure-Derivaten war keine Spur zu entdecken.

Benzoyl-*l*-äpfelsäure²¹⁾.

8 g trockene Äpfelsäure werden mit 20 g Benzoylchlorid 6 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Erkalten bilden sich 2 feste Schichten, deren untere zerkleinert und mit Ligroin ausgekocht wird. Die Säure wird aus Wasser umkrystallisiert. Schmp. 162°. Ausbeute 4.5 g. (Ber. C 55.44, H 4.32; gef. C 55.57, H 4.41.)

$$[\alpha]_{D}^{14} \text{ in Aceton} = -(0.04 \times 3.645) : (0.1473 \times 0.824 \times 1.00) = -1.2^{\circ} (\pm 0.5).$$

Acetyl-*l*-äpfelsäure-dichlorid: 7 g Acetyl-äpfelsäure²²⁾ und 30 ccm Acetylchlorid wurden unter Kühlung mit 18 g gepulvertem Phosphorpentachlorid versetzt und langsam auf 20° erwärmt. Nach 2 Stdn. wurde der Rest des Pentachlorids mit einigen Tropfen Eisessig versetzt und die Flüssigkeit im Vakuum fraktioniert. Ausbeute 7 g. Sdp.₁₄ 118°.

Di-methylanilid der Acetyl-*l*-äpfelsäure: Zu 3 g des Chlorids werden 8 g *N*-Methyl-anilin zugetropft. Nach Zusatz von verd. Salzsäure schied sich ein bald erstarrendes Öl ab. Schmp. 116° aus wäßrigem Methylalkohol. Ausbeute 3.0 g. (Ber. C 67.79, H 6.26; gef. C 67.93, H 6.49.) Beleg 18.

Di-anilid der Acetyl-*l*-äpfelsäure. Auf gleiche Weise hergestellt oder durch Acetylieren von Äpfelsäure-dianilid²³⁾ (Anilin + Äpfelsäure, 120°). 1 g Anilid wurde in 10 ccm Pyridin gelöst und mit 1 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt. Nach einigen Stunden wurde mit Salzsäure gefällt und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Schmp. 177°. (Ber. C 66.25, H 5.56; gef. C 65.92, H 5.85.) Beleg 19.

Cinnamoyl-*l*-asparaginsäure-diäthylester.

3 g Asparaginsäure-diäthylester und 10 g Pyridin werden bei 0° mit der Lösung von 3 g Cinnamoylchlorid in absol. Äther tropfenweise versetzt. Nach 4 Stdn. (20°) wird mit Äther vermischt, mit Säure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird zweimal aus Benzol mit Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 72°. Ausbeute 3.5 g. (Ber. C 63.94, H 6.63; gef. C 63.67, H 6.83.) Belege 20--24; in Pyridin ist bei Konzentrationen bis zu 54% keine Drehung wahrzunehmen.

Benzoyl-*l*-asparaginsäure-diäthylester²⁴⁾. Die Substanz konnte nicht überschmelzen polarisiert werden. Belege 25—30. Extrapolation auf lösungsmittelfreie Substanz ist unmöglich.

²¹⁾ Duparc, Pearce, Bl. Soc. franç. de min. **18**, 31 [1895].

²²⁾ R. Anschütz, C. Bennert, A. **254**, 165 [1889].

²³⁾ C. A. Bischoff und O. Nastvogel, B. **23**, 2040 [1890].

²⁴⁾ J. Max, A. **369**, 284 [1904].

Formyl-*l*-asparaginsäure-diäthylester.

Die Mischung von 7 g Asparaginsäure-ester und 10 g Ameisensäure wurde $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht und fraktioniert. Sdp.₁ 145–146°. Flüssig. Ausbeute 6 g. Erneute Destillation ändert die Drehung nicht. (Ber. C 49.75, H 6.96; gef. C 49.49, H 7.15.) Belege 31 und 32.

Hydrocinnamoyl-*l*-asparaginsäure-diäthylester.

10 g Asparaginsäure-ester und 30 g Pyridin werden in Eis-Kochsalz tropfenweise mit 10 g Hydrocinnamoylchlorid versetzt. Der zunächst entstehende harzige Niederschlag geht beim Schütteln in Lösung. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde ein dickes Öl erhalten, das bei 203° siedete (2 mm) und krystallinisch erstarrte. Die Masse wurde bei 300 Atm. ausgepreßt, geschmolzen und nach dem Erstarren erneut gepreßt. Dies wurde mehrmals wiederholt. Ausbeute 8.5 g. Schmp. 34°. (Ber. C 63.51, H 7.22; gef. C 63.29, H 7.40.) Belege 33 und 34.

Acetyl-*l*-asparaginsäure-diäthylester.

Die unter Kühlung bereitete Mischung gleicher Teile Asparaginsäure-ester, Acetanhydrid und Pyridin wird nach 4 Stdn. (20°) destilliert. Sdp.₂₀ 183°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol: Schmp. 31°. Ausbeute gut. Löslich in Wasser. (Ber. C 51.95, H 7.36, N 6.06; gef. C 51.77, H 7.45, N 6.25.) Belege 35 und 36.

Acetyl-*l*-asparaginsäure-dimethylester: Sdp.₁₅ 154–155°. Schmp. (aus Essigester) 63°. Ausbeute gut. (Ber. N 6.90; gef. N 6.95.) Beleg 37 und 38.

n-Heptoyl-*l*-asparaginsäure-diäthylester.

Gleiche Mengen Ester, Pyridin, Chlorid werden wie üblich verarbeitet. Das beim Verdunsten des Äthers zurückbleibende Öl erstarrt. Die Substanz wird zweimal aus wäßrigem Methylalkohol umkrystallisiert. Schmp. 29°. Ausbeute gut. (Ber. N 4.65; gef. N 4.70.) Belege 39 und 40.

Äthansulfonyl-*l*-asparaginsäure-diäthylester.

10 g Ester, 4.2 g Pyridin und 7 g Äthan-sulfochlorid wurden wie die entsprechende Äpfelsäure-Verbindung angesetzt. Aus der ätherischen Lösung resultierte ein allmählich krystallisierendes Öl. Es wurde mit siedendem Ligroin extrahiert, die Lösung wurde von bei 20° ausfallendem Öl abgegossen und bei –15° zur Krystallisation gebracht. Die ausfallenden Krystalle wurden bei 300 Atm. gepreßt und waren rein. Schmp. 50°. Das Öl wurde so lange weiter extrahiert, als noch Krystalle zu gewinnen waren; Ausbeute 7 g. (Ber. C 42.69, H 6.81; gef. C 42.41, H 6.91.) Belege 41–48.

p-Toluolsulfonyl-*l*-asparaginsäure-diäthylester.

Die Mischung von 5 g Asparaginsäure-ester, 10 g Pyridin und 7.5 g *p*-Toluol-sulfochlorid blieb 24 Stdn. stehen und wurde alsdann mit verd. Schwefelsäure versetzt. Die mit Säure gut durchgearbeiteten Krystalle wurden aus wäßrigem Methylalkohol, dann aus Ligroin umgelöst. Schmp. 79°. Ausbeute 7.0 g. (Ber. N 4.08; gef. N 4.04.) Belege 49–61.

p-Toluolsulfonyl-*l*-asparaginsäure.

7 g Ester wurden in 100 ccm 2-*n*. Natronlauge gelöst. Nach 3 Stdn. (20°) wurde angesäuert, ausgeäthert und aus Wasser umkrystallisiert. Die Säure enthält 1 Mol. Krystallwasser (ber. 5.9, gef. 5.9), das bei 60° im Vakuum entweicht. Schmp. (trocken) 139–140°. Ausbeute 6.2 g. (Ber. C 45.97, H 4.56; gef. C 46.04, H 4.80.) Die Säure dreht in Wasser schwach nach rechts.

p-Toluolsulfonyl-*l*-asparaginsäure-dichlorid: 3 g Säure wurden mit 6 g gepulvertem Phosphorpentachlorid erst bei 0°, dann 1/2 Stde. bei 40° behandelt. Nach Entfernung des Oxychlorids bei Unterdruck hinterblieben Krystalle, die aus Äther mit Petroläther umgefällt wurden. Schmp. 96—97°. Ausbeute 2.5 g. (Ber. Cl 21.87; gef. Cl 21.94.) Mit Alkohol und Pyridin entsteht der Ester.

Nachschrift vom 23. 10. 1925: Die Konfiguration der Äpfelsäure ist von K. Freudenberg und Fr. Brauns²⁵⁾ durch folgende Übergänge abgeleitet worden: Monoacetyl-*d*-weinsäure-ester → Acetylchlor-äpfelsäure-ester → Chlor-äpfelsäure → *d*-Äpfelsäure. Durch Kombination einer Arbeit von A. Wohl und R. Schellenberg²⁶⁾ mit einer früheren von K. Freudenberg²⁷⁾ wird folgende Reihe erhalten: *d*-Glycerinaldehyd → *d*-Glycerinsäure ← *d*-Äpfelsäure. Neuestens haben A. Sonn und W. Rosinsky²⁸⁾ (+)-Chlor-äpfelsäure einerseits in *d*-Weinsäure, andererseits in *d*-Äpfelsäure übergeführt durch Übergänge in saurer Lösung, in der keine Gefahr besteht, daß sich zwischendurch Äthylenoxyd-dicarbon-säure bildet, deren Entstehen die Beweiskraft der Ableitung herabsetzen würde. Schließlich sei erwähnt, daß G. Bremer²⁹⁾ die *d*-Weinsäure unmittelbar zu *d*-Äpfelsäure reduziert hat, wenn auch mit sehr schlechter Ausbeute. Auch das optische Verhalten der Äpfelsäure (z. B. Vergleich mit der Milchsäure³⁰⁾, Ester-Regel³¹⁾, Amid-Regel³²⁾) paßt eindeutig zu diesen übereinstimmenden chemischen Ableitungen.

Dadurch wird die Zulässigkeit des von K. Freudenberg und Fr. Brauns angewendeten Verfahrens bestätigt. R. Kuhn und Fr. Ebel³³⁾ haben es beanstandet, weil bei der Abspaltung des Acetyls Waldensche Umkehrung an dem Hydroxyl der Chlor-äpfelsäure eintreten könnte. Wir möchten diesen Einwand nur gelten lassen, wenn zwischendurch ein Äthylenoxyd entstände, was hier bestimmt nicht der Fall ist. Bei der Verseifung der Essigsäure-ester optisch aktiver Alkohole ist noch nie eine Umkehrung beobachtet worden. R. Kuhn und Fr. Ebel stützen ihren Einwand auf das Verhalten der Sulfonsäure-ester³⁴⁾, bei denen bekanntlich häufig der ganze Rest R.SO₂.O— wie ein Halogen reagiert³⁵⁾ und somit bei einer Verseifung das Sauerstoffatom des aktiven Alkohols mit herausgelöst wird, wodurch die Gelegenheit zur Waldenschen Umkehrung gegeben ist. Trotz der Arbeiten von A. Skrabal³⁶⁾ und Br. Holmberg³⁷⁾ scheint uns heute noch kein zwingender Grund zu der Annahme vorzuliegen, daß die bei den Mineralsäure-estern beobachtete Umkehrung auch bei den Essigsäure-estern zu erwarten ist.

²⁵⁾ B. 55, 1339 [1922]. ²⁶⁾ B. 55, 1404 [1922]. ²⁷⁾ B. 47, 2027 [1914].

²⁸⁾ B. 58, 1688 [1925]. ²⁹⁾ Dissertat., Utrecht 1875; vergl. B. 47, 2037 [1914].

³⁰⁾ vergl. die Tabelle in dieser Arbeit, in der ein unmittelbarer Vergleich der Milchsäure mit der Äpfelsäure, wie auch der Vergleich dieser beiden Säuren über Alanin und Asparaginsäure gegeben ist. ³¹⁾ vergl. z. B. diese Arbeit.

³²⁾ nach C. S. Hudson, vergl. die Zusammenstellung B. 56, 195 [1923].

³³⁾ B. 58, 2090 [1925].

³⁴⁾ H. Phillips, Soc. 123, 44 [1923]; vergl. J. Kenyon, H. Phillips und H. G. Turley, Soc. 127, 399 [1925].

³⁵⁾ J. Ferns und A. Lapworth, Soc. 101, 273 [1912].

³⁶⁾ A. Skrabal, E. Brunner, H. Airoidi, Ph. Ch. 111, 127 [1924].

³⁷⁾ J. pr. [2] 88, 576 [1913]; C. 1919 I, 224.