

**434. Karl Freudenberg und Laura Markert:
Die Konfiguration der α -Brom-propionsäure (8. Mitteilung über
sterische Reihen¹⁾).**

[Aus d. Chem. Instituten d. Techn. Hochschule Karlsruhe u. d. Univers. Heidelberg.]
(Eingegangen am 15. Oktober 1927.)

Über den sterischen Zusammenhang zwischen Milchsäure und Alanin herrscht Gewißheit; Fleisch-Milchsäure und natürliches Alanin entsprechen einander. Soll, über die Interessen der Biochemie hinaus, die Kenntnis der Waldenschen Umkehrung vertieft werden, so ist die Erforschung der Konfiguration der α -Halogen-propionsäuren das erste Erfordernis.

Die zahlreichen Versuche verschiedener Autoren, optisch-aktive Halogenverbindungen mit den entsprechenden Oxy- oder Amino-Verbindungen sterisch in Zusammenhang zu bringen, haben zu widersprechenden Ergebnissen geführt, und keines ist überzeugend genug, daß ihm allein die Entscheidung zuerkannt werden dürfte. Obwohl wir im Folgenden mit großer Wahrscheinlichkeit darzutun glauben, daß den oben genannten Oxy- und Amino-säuren der *l*-Reihe die linksdrehende Brom-propionsäure zugehört, wollen wir über die auf anderem Wege erzielten Ergebnisse der früheren Autoren kein abschließendes Urteil fällen, und verschieben die Diskussionen auf eine spätere Gelegenheit. Es sei nur angeführt, daß der nach unserer Ansicht wertvollste unter den früheren Versuchen das gleiche Ergebnis zeitigte. Dies ist die Feststellung von J. Kenyon, H. Phillips und G. Turley²⁾, daß Toluolsulfonyl-*l*-milchsäure-ester, sowie (–)-Brom-propionsäure-ester mit Kaliumacetat den gleichen Acetyl-milchsäure-ester liefern, nämlich den der *d*-Reihe. Auch Ammoniak bewirkt in beiden Fällen Umkehrung, indem *d*(–)-Alanin entsteht, wie gleichzeitig K. Freudenberg und O. Huber^{2a)} feststellten.

Der einzige gangbare, aber anfänglich in seinen Schwierigkeiten bedeutend unterschätzte Weg ist der des optischen Vergleichs³⁾. Die Erkenntnis der hauptsächlichsten Fehlerquellen legte uns in der Auswahl der zu vergleichenden Substanzen eine zunehmende Beschränkung auf; so mußten beispielsweise für diese Untersuchung fast ausschließlich flüssige Substanzen gewählt werden, damit der störende Einfluß der Lösungsmittel ausgeschaltet blieb.

Zum Vergleich kamen α -Brom-propionsäure und Milchsäure. Die erstere kann nur am Carboxyl abgewandelt werden, wir wählten die Ester, das Säurechlorid und substituierte Amide. Die entsprechenden Derivate der Milchsäure selbst kamen wegen des störenden freien Hydroxyls⁴⁾ nicht in Betracht. Deshalb wurden die der Methyl-, Acetyl-, Benzoyl-

¹⁾ 7. Mitt.: B. 58, 2399 [1925]. — Hr. Dr. A. Winter sind wir für seine Hilfe bei der Bearbeitung der Toluolsulfonyl-milchsäure-Derivate zu Dank verpflichtet.

²⁾ Journ. chem. Soc. London 127, 399 [1925]; dort befindet sich (S. 408) eine kurze Besprechung früherer Versuche zur Konfigurations-Bestimmung der α -Halogen-fettsäuren.

^{2a)} B. 58, 148 [1925].

³⁾ Der Gedanke, an der optischen Drehung konfigurative Zusammenhänge zu prüfen, findet sich angedeutet bereits bei L. J. Simon, Compt. rend. Acad. Sciences 132, 487 [1901], der ihn, wie später in ausführlichen Arbeiten C. S. Hudson, Journ. Amer. chem. Soc. 31, 66 [1909], im Zuckergebiete anwendet. Deutlich entwickelt ist er von P. F. Frankland, Journ. chem. Soc. London 104, 718 [1913], von dem ihn C. W. Clough, Journ. chem. Soc. London 113, 526 [1918], übernahm.

⁴⁾ B. 58, 1756 [1925].

und Toluolsulfonyl-milchsäure herangezogen. Wenn einerseits in dem optischen Verhalten dieser *d*-Milchsäure-Derivate von zum Teil extremen optischen Eigenschaften Übereinstimmungen gefunden werden, und wenn sich andererseits eine der beiden Brom-propionsäuren, die rechts- oder linksdrehende, in den Rahmen der *d*-Milchsäure-Derivate einfügt, so darf dieser Brom-propionsäure (es ist die rechts-drehende) mit einiger Wahrscheinlichkeit die *d*-Konfiguration zugesprochen werden.

In der Tabelle 1 sind die molekularen Drehungen bei gelbem Quecksilberlichte angeführt. Lösungsmittel wurden nicht verwendet.

Tabelle 1.

	Toluolsulfonyl- <i>d</i> -milchsäure	Methyl- <i>d</i> -milchsäure	Acetyl- <i>d</i> -milchsäure	Benzoyl- <i>d</i> -milchsäure	+ Brom-propionsäure
Diäthylamid	+ 15 (t = 40°)			— 94	— 12
Dimethylamid	+ 51 (t = 30°)	+ 84	+ 28	— 82 (t = 135°)	— 28
Chlorid	+ 145 (t = 35°)	+ 112	+ 49	— 121	+ 46
Methylester		+ 112	+ 74	— 35	+ 92
Äthylester	+ 129	+ 122 ⁵⁾	+ 76	— 49 ⁶⁾	+ 73
Propylester		+ 125	+ 79		+ 58

Die Ester zeigen vom Methyl- zum Propylester eine starke Rechtsverschiebung bei der Methoxy-propionsäure, eine sehr schwache bei der Acetyl-milchsäure und eine starke Linksverschiebung bei der Benzoyl-milchsäure, obwohl alle drei derselben, und zwar der *d*-Reihe angehören. Die höheren Ester von Säuren dieser Reihe sollten nach einer früheren Regel⁷⁾ weiter nach rechts drehen als die niedrigeren. Zu der bereits an der Acetyl-asparaginsäure festgestellten Ausnahme⁸⁾ tritt hier die Benzoyl-milchsäure. Die „Ester-Regel“ versagt also. Ebensovienig kann hier die Temperaturverschiebung⁹⁾ herangezogen werden. Der Zusammenstellung am Schluß der Arbeit ist zu entnehmen, daß die Äthyl- und Propylester, sowie das Dimethylamid der Acetyl-*d*-milchsäure mit steigender Temperatur einen leichten Anstieg, die entsprechenden Derivate der Methyl-*d*-milchsäure einen starken Abfall der Rechtsdrehung zeigen. Aus den übrigen Temperatur-Kurven einschließlich der Brom-propionsäure ist — mit Ausnahme der Acetyl-milchsäure — nur allgemein eine Verringerung der positiven oder negativen Drehung mit steigender Temperatur zu folgern¹⁰⁾. Daher bleibt nur der Vergleich zwischen den Drehwerten der einzelnen Verbindungsgruppen. Die Ester, die unter sich keine Regelmäßigkeiten zeigen, werden als eine Gruppe behandelt; es empfiehlt sich, die eine Mittelstellung einnehmenden Äthylester zu verwenden. Die Amide müssen auch zusammengefaßt werden. Denn der bei 135° bestimmte Drehwert des überschmolzenen Benzoyl-*d*-milch-

⁵⁾ Nach Th. Purdie und J. C. Irvine, Journ. chem. Soc. London **75**, 486 [1899] für Na-Licht: + 119°.

⁶⁾ B. **57**, 1547 [1924].

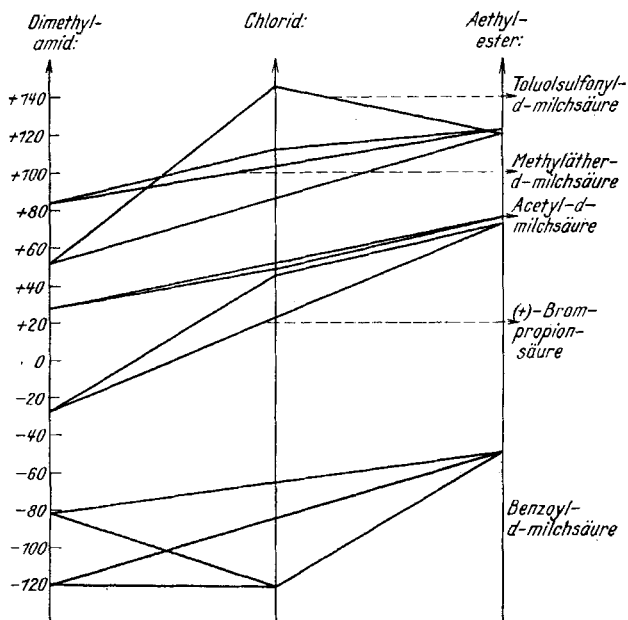
⁷⁾ C. W. Clough, Journ. chem. Soc. London **113**, 532 [1918].

⁸⁾ B. **58**, 2401 [1925].

⁹⁾ P. F. Frankland, l. c.; C. W. Clough, l. c.

¹⁰⁾ Die extreme Drehungsänderung des Toluolsulfonyl-asparaginsäure-diäthylesters bei steigender Temperatur konnten wir in dem früher (B. **58**, 2399 [1925]) angegebenen Umfange nicht wieder wahrnehmen. Der Ester dreht bei 100° schwach nach links.

säure-dimethylamids ist höchst wahrscheinlich statt -82° auf etwa -120° anzusetzen, den vermutlichen Wert bei gewöhnlicher Temperatur. Dann aber zeigt der Übergang von den Diäthyl- zu den Dimethyl-amiden bei der Toluolsulfonyl-*d*-milchsäure Rechts-, bei der Benzoyl-*d*-milchsäure Links-Verschiebung, und es tritt hier innerhalb der Amidgruppe derselbe Widerspruch auf wie bei den Estern. Nur Verbindungen, die verschiedenen Typen angehören und starke Drehungsunterschiede aufweisen, dürfen herangezogen werden (vergl. Figur!). Daher sind in der Figur nur die Werte für die Dimethylamide, Chloride und Äthylester der in Tabelle I verzeichneten Substanzen verwertet. Für das Dimethylamid der Benzoyl-milchsäure sind zwei Werte, -82° , und der wahrscheinlichere, -120° , eingesetzt. Läßt man die Brompropionsäure zunächst außer acht, so ergibt sich bei allen vier Derivaten



der *d*-Milchsäure eine starke Rechts-Verschiebung vom Dimethylamid zum Ester. Vom Dimethylamid zum Chlorid findet sich in drei Fällen gleichfalls Rechts-Verschiebung, ein Fall ist fraglich. Vom Chlorid zum Ester zeigt sich in drei Fällen Rechts-, in einem Falle Links-Verschiebung. Zwischen diese Bilder paßt nur die rechtsdrehende Brompropionsäure, die Rechtsverschiebung vom Dimethylamid zum Chlorid und Ester, sowie vom Chlorid zum Ester zeigt. Die fünf Säuren weisen je drei, also 15, Vergleichs-Elemente auf. Davon sind 13 übereinstimmend, eines ist unentschieden, eines widersprechend.

Der Betrachtung liegt die Annahme zugrunde, daß analoge Verbindungen gleicher Konfiguration, gleichen Veränderungen unterworfen, eine entsprechende Verschiebung der Drehung erleiden. Es kommt also auf die Verschiebung der Drehung an; was unter „analogen“ Verbindungen, unter „Veränderungen“ zu verstehen und als

zulässig anzusehen ist, ferner wie die Drehung bestimmt wird, haben wir unter stets zunehmender Einschränkung auf nur typische Feststellungen anhand des sich mehrenden Tatsachenmaterials festgelegt.

Die strenge Gültigkeit dieser Methodik vorausgesetzt, wäre die Frage nach der Konfiguration der Brom-propionsäure durch die vorliegende Mitteilung beantwortet. Aber es können Einwände erhoben werden. Das Brom kann, so ließe sich anführen, mit seinem Einfluß auf das asymmetrische C-Atom so sehr alle übrigen Substituenten übertreffen, daß die Brom-propionsäure mit den Milchsäure-Derivaten nicht vergleichbar wird. Der Zufall will es aber, daß die Werte der Brom-propionsäure zwischen denen der Milchsäure-Derivate liegen und mit dem Brom-Substituenten so ausgeprägter Wirkung verglichen werden können, wie die Benzoyl-oxy- und Toluolsulfonyl-oxy-Gruppe. Daß die Übereinstimmung mit letzterer nicht noch größer ist, überrascht, sagt aber für die Frage nach der Konfiguration nichts aus.

Ein anderer Einwand ist die Frage, ob unsere Drehwerte vergleichbar sind, da sie in flüssiger Phase und nicht im Dampfzustande gemessen wurden, in dem allein die intermolekularen Einflüsse ausgeschaltet sind. Lösungen in Hexan, die dieser Forderung am nächsten kommen sollten, sind nicht immer herstellbar. Sind bei der Auswertung der Zahlen nicht noch andere Faktoren außer dem Molekulargewicht und der Dichte in Rechnung zu stellen? Ist die lineare Auftragung korrekt? Um dieser letzten Frage nachzugehen, wurde für jede Substanz die von der Wellenlänge unabhängige Größe K_M bzw. ihre Wurzel¹¹⁾ ausgerechnet. Die Kurven der Figur 1 werden hierdurch etwas verändert, aber zu anderen Überschneidungen oder zu einem Unterschiede in der Reihenfolge der einzelnen Punkte führt diese Maßnahme nicht.

Nach diesen und früheren Feststellungen führen zur Umkehrung: die Einwirkung von Ammoniak auf Brom-propionsäure und ihre Ester; von Phosphor(V)-bromid auf Milchsäure und ihre Ester; von Kalilauge auf Brom-propionsäure und von Nitrosylbromid auf Alanin-ester; ohne Umkehrung verlaufen die Einwirkung der salpetrigen Säure auf Alanin und des Silberoxyds auf Brom-propionsäure, sowie des Nitrosylbromids auf das Alanin.

Beschreibung der Versuche.

(-)- α -Brom-propionsäure.

Aus 20 g l(+)-Alanin werden 23 g Säure erhalten¹²⁾. Sdp.₂ 80–81°. Wiederholte Destillation verursacht keine Racemisierung. $[\alpha]_{546}^{20} = -27.5^0$; $[\alpha]_{578}^{20} = -23.7^0$; $[\alpha]_{637}^{20} = -18.7^0$; daraus berechnet¹³⁾ sich $[\alpha]_D^{20} = -22.6^0$.

Die optisch einheitliche (-)- α -Brom-propionsäure hat für die D-Linie eine spez. Drehung von -29.0^0 ¹⁴⁾. Unsere Säure ist also in Bezug auf die Links-Komponente 78-proz. Alle Drehwerte der Säure und ihrer Derivate sind deshalb im weiteren Verlauf dieser Mitteilung mit dem Faktor 1.28 multipliziert. Dabei ist vorausgesetzt, daß beim Übergange von der Säure zum Chlorid und vom Chlorid zum Ester und Dimethylamid keine weiteren

¹¹⁾ B. 57, 1547 [1924].

¹²⁾ E. Fischer und O. Warburg, A. 340, 171 [1905]; E. Fischer und K. Raske, B. 39, 3995 [1906].

¹³⁾ Zufolge der Hyperbel-Gleichung der Rotationsdispersion; vergl. B. 57, 1547 [1924].

¹⁴⁾ L. Ramberg, A. 349, 331 [1906], 370, 234 [1909].

Racemisierungen eintreten. Dieser Schluß ist zulässig; denn die spez. Drehung des reinen Äthylesters, der durch direkte Veresterung der Säure hergestellt ist, beträgt nach Ramberg etwas mehr als -35.5° ; über das Chlorid liefert unsere Säure den Wert $-30.2 \times 1.28 = -38.7^{\circ}$ für den Äthylester. Auch der Übergang des Chlorids in das Dimethylamid verläuft eindeutig; denn wir erhalten nach 1-maliger Krystallisation aus Alkohol mit einer Ausbeute von rund 80% ein Produkt, dessen Drehwert und Schmelzpunkt sich bei weiterer Krystallisation nicht mehr ändert.

(-)- α -Brom-propionylchlorid¹⁵⁾.

Verwendet wurde gereinigtes Thionylchlorid¹⁶⁾. Ausbeute 90%. Wiederholte Destillation bei 35–37 mm ($47-49^{\circ}$) beeinträchtigt den Drehwert nicht. Die optischen Angaben sind am Schluß der Abhandlung zusammengestellt.

(-)- α -Brom-propionsäure-methylester.

3 g Chlorid werden bei -15° tropfenweise mit 1.5 ccm absol. Methylester versetzt. Die Masse bleibt einige Stunden bei dieser Temperatur, dann bei 15° stehen. Sie wird mit kaltem Äther verdünnt, bei 0° mit Wasser, verd. Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und destilliert. Sdp.₃₂ $61-63^{\circ}$. Ausbeute 66%. Durch wiederholte Destillation wird der Drehwert nicht verändert. Das Gleiche gilt für den ebenso bereiteten Äthyl- und Propylester. Sdp.₃₈ $75-77^{\circ}$ bzw. $92-93^{\circ}$. Ausbeute 66 und 80%.

Amid der (-)- α -Brom-propionsäure.

In die Lösung von 3 g Chlorid in 15 ccm Benzol wird beim Gefrierpunkt Ammoniak eingeleitet. Das ausfallende Gemisch des Brom-propionamids mit Ammoniumchlorid wird abgesaugt, die Benzol-Lösung auf eine weitere Fraktion des Amids verarbeitet. Die vereinigte Krystallmasse wird im Soxhlet-Apparat mit Äther extrahiert und das in den Äther übergehende Amid vorsichtig aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. $125-126^{\circ}$. Ausbeute 80%. Durch wiederholte Krystallisation ändern sich weder Schmelzpunkt noch Drehwerte. Von indifferenten Lösungsmitteln sind die besten Formamid, Glykol-chlorhydrin, Glykol, Acetonitril und Äthylalkohol, die alle bei 20° etwa 15–18% lösen.

$[\alpha]_{578}^{20}$ in Alkohol 10% (15%) = -24.2° (-20.3°).

Hier ist der Faktor 1.28 nicht zur Anwendung gekommen; die wirklichen Werte sind also etwa -31° (-24°).

Dimethylamid der (-)- α -Brom-propionsäure.

Die Lösung von 2.5 g Chlorid in 25 ccm trocknem Äther wird bei -15° tropfenweise mit der gekühlten Mischung von 25 g Äther mit 2.5 g Dimethylamin versetzt. Nach einigen Stunden wird der Äther abgegossen und die Reaktionsmasse wiederholt mit warmem Äther extrahiert, der das Dimethylamin-Hydrochlorid zurückläßt. Die vereinigten Äther-Auszüge werden im Vakuum destilliert. Sdp.₂ $44-45^{\circ}$. Ausbeute 70%. Das Amid ist eine farblose, unangenehm riechende Flüssigkeit. Die Drehung ändert

¹⁵⁾ E. Fischer und O. Warburg, A. **340**, 171 [1905].

¹⁶⁾ H. Meyer und K. Schlegel, Monatsh. Chem. **34**, 569 [1913].

sich nicht nach 2-maliger Destillation. Das inaktive Dimethylamid besitzt den gleichen Siedepunkt.

Diäthylamid der (–)- α -Brom-propionsäure.

Darstellung ebenso; Sdp.₂ 86–88°.

C₇H₁₄ONBr (208.0). Ber. N 6.73. Gef. N 6.86.

Die Spaltung der Milchsäure

wurde unter Benutzung der Vorschrift von Ch. E. Wood, J. E. Such und F. Scarf¹⁷⁾ wie folgt ausgeführt:

50 ccm sirupöse Milchsäure werden mit 600 ccm Wasser 8 Stdn. gekocht. Die eine Hälfte der Lösung wird heiß mit 94 g Morphin versetzt, die andere Hälfte wird mit Soda genau neutralisiert (etwa 18 g wasser-freies Salz) und zu der ersten Hälfte gegeben. Nun wird aus einem Bade von 40° bei Unterdruck eingedampft, bis die Krystallisation beginnt. Die Masse wird in Eis gestellt und nach einigen Stunden scharf abgesaugt. Die Mutterlauge wird durch weitere Konzentrationen noch 2-mal ebenso auf Morphinlactat verarbeitet. Die letzten 80–90 ccm werden beiseite gestellt. Das fast farblose Lactat wird 2-mal aus wenig Wasser umkrystallisiert; jedesmal werden die letzten 30 bis 35 ccm nicht weiter verarbeitet. Unnötiges Erhitzen ist sorgfältig zu vermeiden. Das erhaltene Morphinlactat wird in 400 ccm Wasser von 50° gelöst, das Morphin mit konz. Ammoniak gefällt und nach raschem Abkühlen abgesaugt. Das Filtrat wird zur Entfernung des Ammoniaks im Vakuum ein wenig eingengt, hierauf mit 10 g reinem Zinkcarbonat bis nahezu zum Verschwinden des Ammoniak-Geruches 2–4 Stdn. gekocht, filtriert und in der Kälte zur Krystallisation gebracht. Das Filtrat wird im Vakuum auf 15 ccm eingengt und liefert eine zweite Krystallisation. Die vereinigten Fraktionen werden nochmals 1–2-mal umkrystallisiert. Ausbeute 21–22 g; das sind nahezu 60% in Bezug auf das angewendete Morphin und etwa 30% der Milchsäure.

Das Salz zeigt im Ammoniak die l. c. vorgeschriebene Drehung ($[\alpha]_{578}^{20} = +10.95^{\circ}$)¹⁸⁾.

Sämtliche Mutterlaugen werden vereinigt, mit konz. Ammoniak versetzt, vom Morphin abfiltriert, wieder eingengt und schließlich mit konz. Ammoniak mehrere Wochen verschlossen aufbewahrt, damit alles Morphin ausfällt. Wenn das zurückgewonnene Morphin nicht rein weiß ist, muß es über das Hydrochlorid mit Kohle gereinigt werden.

d(+)-Milchsäure-äthylester.

Das Zink-ammonium-lactat wird nach C. E. Wood, J. E. Such und F. Scarf (l. c.) mit Alkohol und Schwefelsäure verestert. Wenn bei der Abdestillation des Alkohols (Bad 50°, 30 mm) ein kleiner Siedeaufsatz verwendet wird, der eine Innenkühlung mit Leitungswasser (13°) besitzt, so gelingt die nahezu verlustlose Trennung von Alkohol und Ester.

d(+)- α -Methoxy-propionsäure.

20 g Zink-ammonium-lactat werden mit 200 ccm reiner 45-proz. Kalilauge versetzt und durch einen Luftstrom vom Ammoniak befreit. Jetzt werden unter starkem Turbinieren und energischer Wasser-Kühlung innerhalb 10 Stdn. 200 ccm Dimethylsulfat zugetropft. Dann wird mit Salzsäure kräftig kongo-sauer gemacht, verdünnt, damit die Salze bei 15° gelöst bleiben, und im Apparat erst 12 Stdn., dann nach Erneuerung des Äthers nochmals 6 Stdn. extrahiert. Die Auszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und

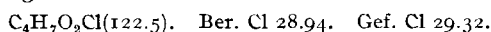
¹⁷⁾ Journ. chem. Soc. London **123**, 600 [1923].

¹⁸⁾ C. E. Wood, J. E. Such und F. Scarf, Journ. chem. Soc. London **123**, 606 [1923], geben für Natriumlicht $[\alpha]_{D}^{18} + 10.09^{\circ}$ an.

destilliert. Sdp.₃₀₋₃₂ 113—115°. Ausbeute 7.2 g = 45%. Wiederholte Destillation ändert nichts an der Drehung, die mit der Angabe von Th. Purdie und G. D. Lander¹⁹⁾ ($[\alpha]_D^{20} = -75.5^\circ$) ausreichend übereinstimmt. Wir finden +72°.

Chlorid der *d*(+)- α -Methoxy-propionsäure.

Zu 15.4 g Säure werden bei -15° langsam 24 g farbloses Thionylchlorid gegeben. Die Mischung bleibt 4—5 Stdn. bei 0° stehen, bis die Gasentwicklung aufhört, und wird dann auf 60° erwärmt. Das Chlorid siedet unter 41 mm bei 38—39°. Die Ausbeute beträgt 70%. Erneute Destillation ändert die Drehung nicht.



d(+)- α -Methoxy-propionsäure-methylester.

5 g Chlorid werden bei -15° tropfenweise mit 5.2 ccm Methylalkohol versetzt. Die Mischung bleibt 12 Stdn. bei 15° stehen; dann wird sie unter Kühlung mit 2.6 g reinstem Chinolin versetzt und unter 23 mm Druck destilliert. Sdp.₂₃ 36—40°. Erneute Destillation ändert die Drehung nicht. Ausbeute 65%. Die spez. Drehung bei D-Licht ist -92.5°. Th. St. Patterson und W. C. Forsyth²⁰⁾ geben 97.6°, Th. Purdie und J. C. Irvine²¹⁾ 95.5° an. Demnach ist unser Präparat bezüglich der *l*-Komponente 96-proz. In der Tabelle sind bei allen Derivaten der Methoxy-propionsäure die gefundenen, um etwa 4% zu niedrigeren Werte angeführt.

d(+)- α -Methoxy-propionsäure-äthylester.

Es wurden verwendet 5 g Chlorid, 6.3 ccm absol. Äthylalkohol, 5.4 g Chinolin. Sdp.₂₈₋₃₀ 57—59°. Ausbeute 77%.

d(+)- α -Methoxy-propionsäure-propylester.

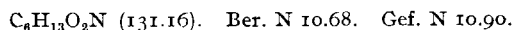
Sdp.₂₅ 70—71°. Ausbeute 72%.

d(+)- α -Methoxy-propionsäure-amid.

Dargestellt wie das Brom-propionylamid. Ausbeute 80%. Das aktive wie das inaktive²²⁾ Amid schmilzt bei 81°.

d(+)- α -Methoxy-propionsäure-dimethylamid.

1.8 g Chlorid in 20 ccm Äther, 2.5 g Dimethylamin in 20 ccm Äther. Im übrigen erfolgte die Darstellung wie bei der Bromverbindung. Sdp.₁₈₋₁₉ 90° bis 91°. Ausbeute 90%. Die Drehung wird durch erneute Destillation nicht geändert. Die inaktive Verbindung siedet bei der gleichen Temperatur.



d(+)-Acetyl-milchsäure.

Aktives Zink-ammonium-lactat wird mit der 4-fachen Menge Wasser angerührt und mit starker Salzsäure angesäuert (Kongo). Die Lösung wird 48 Stdn. ausgeäthert, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Sdp.₂ 103°. Ausbeute an *d*(-)-Milchsäure 70—90%. Die Acetylierung

¹⁹⁾ Journ. chem. Soc. London **73**, 870 [1898].

²⁰⁾ Journ. chem. Soc. London **103**, 2263 [1913].

²¹⁾ Journ. chem. Soc. London **75**, 485 [1899].

²²⁾ A. Würtz, Ann. Chim. Phys. [3] **59**, 174 [1860].

Nr.	Substanz	Dichte	t	cm
1	Brom-propionsäure ²³⁾	1.706	20	10
2	Brom-propionylchlorid	1.756	0	10
3	„	1.696	15	10
4	„	1.633	47	10
5	Brom-propionsäure-methylester	1.522	5	10
6	„	1.484	20	10
7	„	1.442	54	10
8	Brom-propionsäure-äthylester	1.370	24	10
9	Brom-propionsäure-propylester	1.321	0	10
10	„	1.309	15	10
11	„	1.265	46	10
12	„	1.227	80	10
13	Brom-propionsäure-dimethylamid	1.336	0	10
14	„	1.324	15	10
15	„	1.299	55	10
16	„	1.291	80	10
17	Brom-propionsäure-diäthylamid	1.298	20	10
18	<i>d</i> -(+)-Methoxy-propionsäure ²⁴⁾	1.095	20	10
19	<i>d</i> -(+)-Methoxy-propionsäure-chlorid	1.118	20	10
20	<i>d</i> -(+)-Methoxy-propionsäure-methylester	1.030	0	10
21	„	1.005	15	10
22	„	0.959	50	10
23	„	0.928	80	10
24	<i>d</i> -(+)-Methoxy-propionsäure-propylester	0.964	0	10
25	„	0.945	15	10
26	„	0.915	50	10
27	„	0.886	80	10
28	<i>d</i> -(+)-Methoxy-propionsäure-amid (geschmolzen)	1.027	90	10
29	<i>d</i> -(+)-Methoxy-propionsäure-dimethylamid	1.015	0	10
30	„	0.992	15	10
31	„	0.970	50	10
32	<i>d</i> -(+)-Acetyl-milchsäure-chlorid ²⁵⁾	1.177	20	10
33	„	1.213	0	10
34	„	1.19	18	10
35	„	1.154	50	10
36	<i>d</i> -(+)-Acetyl-milchsäure-methylester	1.112	0	10
37	„	1.094	15	10
38	„	1.056	50	10
39	„	1.019	80	10
40	<i>d</i> -(+)-Acetyl-milchsäure-äthylester	1.076	2	10
41	„	1.053	15	10
42	„	1.012	50	10
43	„	0.982	80	10
44	<i>d</i> -(+)-Acetyl-milchsäure-propylester	1.044	0	10
45	„	1.025	17	10
46	„	0.990	50	10
47	„	0.959	80	10
48	<i>d</i> -(+)-Acetyl-milchsäure-amid (geschmolzen)	1.117	77	10
49	<i>d</i> -(+)-Acetyl-milchsäure-dimethylamid	1.083	16	10
50	„	1.064	35	10
51	„	1.042	60	10
52	„	1.020	80	10

²³⁾ Alle optischen Angaben 1—17 sind aus den gefundenen Werten durch Multiplikation mit dem Faktor 1.28 gewonnen (s. Text, S. 2450). ²⁴⁾ u. ²⁵⁾ s. S. 2455.

Mol.-Gew.	rot 637	α gelb 578	grün 546	$[\alpha]_{578}$	$[M]_{578}$
153	-40.8	-51.7	- 60.0	-30.4	- 46.4
171.4	-38.5	-50.3	- 61.5	-28.7	- 49.2
171.4	-34.9	-46.0	- 56.0	-27.1	- 46.5
171.4	-30.2	-39.6	- 48.2	-24.1	- 41.6
167.0	-69.4	-90.3	-104.1	-59.3	- 99.0
167.0	-64.3	-82.3	- 96.0	-55.5	- 92.6
167.0	-54.0	-69.5	- 81.7	-48.2	- 80.6
181.0	-43.6	-55.5	- 66.2	-40.5	- 73.3
195.0	-33.6	-42.4	- 50.1	-32.1	- 62.6
195.0	-31.0	-38.6	- 46.1	-29.5	- 57.6
195.0	-26.8	-33.8	- 40.0	-26.7	- 52.3
195.0	-22.7	-28.7	- 33.8	-23.4	- 45.7
180.0	+17.4	+20.8	+ 23.5	+15.6	+ 28.0
180.0	+17.1	+20.4	+ 23.1	+15.4	+ 27.7
180.0	+16.1	+19.4	+ 22.0	+14.9	+ 26.8
180.0	+15.3	+18.2	+ 20.8	+14.1	+ 25.4
208.1	+ 5.6	+ 7.2	+ 8.1	+ 5.6	+ 11.6
104.0	+66.9	+81.2	+ 93.0	+74.2	+ 77.2
122.5	+84.6	+101	+117	+91.8	+112.4
118.1	+81.9	+99.4	+113.6	+96.5	+114.0
118.1	+78.6	+95.5	+109	+95.0	+112.1
118.1	+71.6	+86.9	+ 99.4	+90.6	+107.0
118.1	+66.3	+80.6	+ 92.0	+86.9	+102.6
146.1	+69.1	+84.0	+ 96.0	+87.1	+127
146.1	+66.4	+80.7	+ 92.3	+85.4	+125
146.1	+60.5	+73.7	+ 84.5	+80.6	+118
146.1	+55.9	+68.0	+ 77.8	+76.8	+112
103.1	—	+39.2	+ 44.3	+38.2	+ 39.3
131.1	+56.5	+68.9	+ 79.0	+67.9	+ 89.1
131.1	+52.3	+63.8	+ 73.2	+63.9	+ 83.7
131.1	+44.0	+54.0	+ 61.7	+55.7	+ 73.0
132.0	+50.0	+60.7	+ 69.1	+51.6	+ 68.1
150.5	+31.5	+37.1	+ 42.2	+30.6	+ 46.1
150.5	+32.5	+38.5	+ 43.0	+32.4	+ 48.7
150.5	+33.8	+40.2	+ 45.1	+34.9	+ 52.5
146.1	+46.3	+56.2	+ 63.9	+50.5	+ 73.8
146.1	+46.0	+55.8	+ 63.4	+51.0	+ 74.4
146.1	+44.0	+53.4	+ 60.8	+50.5	+ 74.0
146.1	+42.5	+51.6	+ 58.8	+50.6	+ 73.8
160.1	+41.3	+50.2	+ 57.1	+46.7	+ 74.7
160.1	+41.0	+49.7	+ 56.6	+47.2	+ 75.6
160.1	+40.2	+48.6	+ 55.4	+48.1	+ 77.0
160.1	+39.3	+47.6	+ 54.3	+48.4	+ 77.6
174.2	+38.5	+46.6	+ 53.1	+50.9	+ 77.7
174.2	+38.2	+46.3	+ 52.7	+45.1	+ 78.6
174.2	+37.4	+45.3	+ 51.8	+45.8	+ 79.7
174.2	+36.7	+44.5	+ 50.8	+46.4	+ 80.7
131.1	—	+17.0	+ 19.1	+15.2	+ 20.6
159.1	+16.2	+19.2	+ 21.5	+17.7	+ 28.2
159.1	+16.3	+19.4	+ 21.7	+18.2	+ 29.0
159.1	+16.4	+19.5	+ 22.0	+18.7	+ 29.8
159.1	+16.4	+19.6	+ 22.2	+19.2	+ 30.6

²⁴⁾ Die optischen Werte 18—31 sind um etwa 4% zu niedrig.

²⁵⁾ Die optischen Werte 32—62 sind um etwa 10% zu niedrig.

Nr.	Substanz	Dichte	t	cm
53	<i>d</i> (-)-Benzoyl-milchsäure-chlorid	1.213	20	10
54	„	1.199	40	10
55	„	1.179	65	10
56	<i>d</i> (-)-Benzoyl-milchsäure-methylester	1.143	20	10
57	„	1.116	60	10
58	„	1.094	80	10
59	<i>d</i> (-)-Benzoyl-milchsäure-dimethylamid	1.078	135	10
60	<i>d</i> (-)-Benzoyl-milchsäure-diäthylamid	1.087	20	10
61	„	1.067	40	10
62	„	1.050	60	10
63	<i>d</i> (+)-Toluolsulfonyl-milchsäure-chlorid ²⁶⁾	1.298	35	10
64	„	1.288	50	10
65	„	1.201	60	10
66	<i>d</i> (+)-Toluolsulfonyl-milchsäure-amid (geschmolzen)	1.201	118	10
67	<i>d</i> (+)-Toluolsulfonyl-milchsäure-dimethylamid	1.222	30	10
68	„	1.195	60	10
69	„	1.164	90	10
70	<i>d</i> (+)-Toluolsulfonyl-milchsäure-diäthylamid	1.148	40	10
71	„	1.136	60	10
72	„	1.126	75	10

erfolgt nach R. Anschütz²⁷⁾. Sdp.₁₀ 125–127°, Ausbeute 84%. Durch erneute Destillation wird die Drehung nicht geändert.

d(+)-Acetyl-milchsäure-chlorid.

Dargestellt wie das inaktive Präparat²⁸⁾. Sdp.₁₁ 51–53°. Ausbeute 80%. Erneute Destillation ist ohne Einfluß.

d(+)-Acetyl-milchsäure-methylester.

Zu der in Eis bereiteten dunklen Mischung von 3,5 g Chlorid und 2,2 g trockenem Pyridin werden langsam 2,5 ccm Methylalkohol gegeben. Die Mischung bleibt 5 Stdn. bei 15° stehen und wird mit wasser-freiem Äther versetzt, der die Hauptmenge des Pyridin-Hydrochlorids ausfällt. Sdp.₁₀ 63° bis 65°. Ausbeute 2,5 g. Durch eine zweite und dritte Destillation werden Spuren von Pyridin entfernt und konstant drehende Präparate erhalten.

Der Äthylester (Sdp._{11–12} 73–74°) wird mit 3 ccm Äthylalkohol, der Propylester (Sdp.₁₃ 85–86°) mit 4 ccm Propylalkohol bereitet. Th. S. Patterson und W. C. Forsyth²⁹⁾ geben für den Äthylester bei Natriumlicht $[\alpha]_D^{20} = +51.5^0$ bzw. -47.6^0 an. Unser Präparat dreht $+46^0$, enthält also rund 10% Racemat. Bei der Chlorierung und Umsetzung des Chlorides treten demnach keine maßgebenden Racemisierungen ein.

d(+)-Acetyl-milchsäure-amid.

Zur Lösung von 3 g Chlorid in 100 ccm trockenem Äther wird unter Kühlung ein langsamer Strom von trockenem Ammoniak so lange eingeleitet,

²⁶⁾ Die optischen Werte 63–72 sind um etwa 5% zu niedrig.

²⁷⁾ B. 37, 3972 [1904].

²⁸⁾ B. 37, 3971 [1904]; ferner B. 36, 466 [1903].

²⁹⁾ Journ. chem. Soc. London 103, 2263 [1913].

Mol.-Gew.	rot 637	α gelb 578	grün 546	$[\alpha]_{578}$	$[M]_{578}$
212.6	—54.0	—69.1	— 82.5	—62.7	—121
212.6	—50.4	—64.7	— 76.7	—57.0	—115
212.6	—46.6	—59.2	— 70.5	—54.0	—107
208.2	—14.6	—19.4	— 23.9	—17.0	— 35.4
208.2	—12.1	—15.9	— 19.8	—14.3	— 29.7
208.2	—10.7	—14.2	— 17.2	—13.0	— 27.0
221.2	—	—40.2	—	—37.3	— 82
249.6	—	—40.9	—	—37.6	— 94
249.6	—	—39.6	—	—37.0	— 92.5
249.6	—	—38.4	—	—36.5	— 91
262.6	+60.8	+71.7	—	+55.2	+145
262.6	+55.8	+65.5	+ 78.6	+50.9	+135
262.6	+46.7	+61.2	+ 71.5	+47.8	+125
243.2	—	+40.2	+ 45.7	+33.4	+ 81.3
243.2	+19.6	+22.5	+ 27.6	+18.9	+ 51
243.2	+14.8	+17.8	+ 21.3	+14.9	+ 40.3
243.2	+12.2	+14.0	+ 16.7	+12.0	+ 32.5
299.2	—	+ 5.8	+ 6.6	+ 5.1	+ 15.2
299.2	—	+ 4.8	+ 5.5	+ 4.3	+ 12.8
299.2	—	+ 4.2	+ 4.6	+ 3.7	+ 11.1

bis die Lösung beim Umschütteln neutral bleibt. Die Reaktionsmasse wird rasch im Vakuum eingengt und das Amid durch Ausäthern im Soxhlet-Apparat vom Ammoniumchlorid getrennt. Ausbeute 90%. Schmp. 67°.

$C_8H_9O_3N$ (131.07). Ber. N 10.68. Gef. N 10.75.

Das inaktive Amid (Schmp. 57°) wurde außerdem destilliert. Sdp.₂ 104° bis 105°.

Ber. C 45.78, H 6.92. Gef. C 45.84, H 7.02.

d, l-Acetyl-milchsäure-dimethylamid.

3 g inaktives Chlorid werden in 25 ccm absol. Äther umgesetzt. Sdp.₃ 105°. Ausbeute 70%. Das Destillat erstarrt krystallin, Schmp. 48°.

$C_7H_{13}O_3N$ (159.14). Ber. C 52.80, H 8.23, N 8.80. Gef. C 53.05, H 8.34, N 8.78.

d(+)-Acetyl-milchsäure-dimethylamid.

Sdp._{0.5} 76—78°. Krystalle aus Äther, Schmp. 57—58°.

Ber. N 8.80. Gef. N 9.02.

d(—)-Benzoyl-milchsäure-chlorid.

Die von B. Helferich und L. Keiner³⁰⁾ für das inaktive Chlorid ausgearbeitete Vorschrift wurde auf aktive Milchsäure übertragen. 60 g Zinkammonium-lactat lieferten 20 g Säurechlorid (Sdp.₁₂ 135—137°; Schmp. der farblosen, nadelförmigen Krystalle: 24°).

Der daraus hergestellte

³⁰⁾ B. 57, 1618 [1924].

d(-)-Benzoyl-milchsäure-methylester

(3.5 g Chlorid, 16 g Pyridin, tropfenweise 2 ccm Methanol, alles in Kältemischung, Aufarbeitung wie üblich), enthielt nicht mehr als 10% Racemat, denn seine Drehung stimmte mit einem ebenso zu bewertenden, früheren Präparate anderer Darstellung³¹⁾ überein. Demnach verläuft die Chlorierung und Umsetzung zum Ester ohne nennenswerte Racemisierung. Die wirkliche Drehung sämtlicher, in der Tabelle angegebener Derivate der Benzoyl-milchsäure dürfte etwa 10% höher liegen.

d(-)-Benzoyl-milchsäure-propylester.

Bereitung entsprechend, mit 3 ccm Propylalkohol. Sdp.₁₁₋₁₂ 157—159°. Ausbeute 72%.

d(-)-Benzoyl-milchsäure-dimethylamid.

Aus 3.5 g Chlorid und 3 g Dimethylamin, jeweils in 30 ccm Äther gelöst, wie die übrigen Dimethylamide gewonnen. Krystalle aus Äther. Ausbeute 3.5 g, Schmp. 128°. Vakuum-Destillation ändert die Drehung nicht.

$C_{12}H_{15}O_3N$ (221.2). Ber. N 6.33. Gef. N 6.22.

Das inaktive Produkt schmilzt bei 106°. Gef. N 6.34.

d(-)-Benzoyl-milchsäure-diäthylamid.

3 g Chlorid, 5 g Diäthylamin, je in 30 ccm Äther. Ölige Flüssigkeit, Sdp.₂ 157° bis 160°. Weitere Destillation ändert nichts.

$C_{14}H_{19}O_3N$ (249.22). Ber. C 67.44, H 7.68. Gef. C 66.81, H 7.82.

Das inaktive Präparat hat denselben Siedepunkt.

Ber. N 5.62. Gef. N 5.92.

d(+)-Toluolsulfonyl-milchsäure-chlorid (Winter).

10 g Toluolsulfonyl-milchsäure³²⁾ werden bei 60—70° mit 30 g farblosem Thionylchlorid zur Reaktion gebracht und danach 1½ Stdn. gekocht. Nach Entfernung des Thionylchlorids krystallisiert das Chlorid in Kältemischung. Es wird aus Petroläther umkrystallisiert und schmilzt bei 42—43°. Ausbeute 7 g.

Ber. Cl 13.50. Gef. Cl 13.42.

Das entsprechende inaktive Präparat schmilzt bei 59°.

d(+)-Toluolsulfonyl-milchsäure-dimethylamid (Winter).

Das Chlorid und Dimethylamin werden bei -15° in Äther zusammengegeben. Man läßt 1 Stde. bei gewöhnlicher Temperatur stehen, zieht den Äther im Vakuum ab und krystallisiert erst aus wäßrigem Methylalkohol, dann aus Tetrachlorkohlenstoff um. Aktives und inaktives Produkt schmelzen bei 80°.

$C_{12}H_{17}O_4NS$ (271.2). Ber. N 5.16. Gef. N 5.04.

d(+)-Toluolsulfonyl-milchsäure-diäthylamid.

Aus der Reaktionsmasse wird der Äther abgedampft, der Rückstand mit Wasser gewaschen, in Alkohol gelöst, mit Wasser gefällt und aus Äther umkrystallisiert. Ausbeute 90%. Schmp. 62—63°. Das inaktive Material schmilzt ebenso.

$C_{14}H_{21}O_4NS$ (299.24). Ber. N 4.68. Gef. N 4.92.

³¹⁾ K. Freudenberg und F. Rhino, B. 57, 1547 [1924].

³²⁾ J. Kenyon, H. Phillips u. H. G. Turley, l. c.