

dem Erkalten zersetzt man mit Ammoniumchlorid-Lösung. Der entstehende Körper wird ausgeäthert und nach dem Trocknen der Äther verdampft. Aus Alkohol umkrystallisiert, schmolz der Körper bei 128° (korr.).

3.210 mg Subst.: 8.438 mg CO_2 , 2.476 mg H_2O . — 5.183 mg Subst.: 0.439 ccm N (20° , 719 mm).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ON}$. Ber. C 71.48, H 8.67, N 9.27. Gef. C 71.69, H 8.63, N 9.33.

165. Karl Freudenberg und Alfred Lux: Die Konfiguration der monosubstituierten Propion- und Bernsteinsäuren (9. Mitteilung über sterische Reihen)¹⁾.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 2. April 1928.)

Nachdem es gelungen war, die Konfiguration der α -Brom-propionsäure durch optischen Vergleich mit der Milchsäure zu bestimmen¹⁾, lag es nahe, die Brom-bernsteinsäure auf die gleiche Weise mit der Äpfelsäure in Beziehung zu bringen, deren Zusammenhang mit der Milchsäure längst feststeht²⁾. Dabei leitete uns nicht nur die Absicht, die Konfigurationsbeziehungen der Äpfelsäure-Gruppe weiter auszubauen, sondern auch der Wunsch, durch die zu erwartenden, nahen optischen Beziehungen zwischen Brom-bernsteinsäure und Brom-propionsäure den Ring der konfigurativen Zusammenhänge zu schließen.

Die Auswahl der zu vergleichenden Säurederivate ist sehr gering wegen der später zu besprechenden Forderungen an ihre Beschaffenheit. In den Tabellen sind die molekularen Drehungen, dividiert durch 100, für Natriumlicht und Zimmer-Temperatur angegeben. Lösungsmittel sind nicht verwendet worden. Die beiden ersten Zusammenstellungen zeigen die (—)-Brom-bernsteinsäure in ihrer Beziehung zur *l*(—)-Äpfelsäure auf der einen und zur *l*(—)-Brom-propionsäure auf der anderen Seite; die dritte Tabelle bestätigt den Zusammenhang der Halogen-säuren untereinander.

Tabelle I.

	(—)-Brom-bernsteinsäure	Methyl- <i>l</i> (—)-äpfelsäure	Äthyl-	<i>l</i> (—)-Brom-propionsäure
Chlorid	—137 ⁰	—82 ⁰	—30 ⁰	—46 ⁰
Methylester	—147 ⁰	—97 ⁰	—47 ⁰	—92 ⁰

Tabelle II.

Äthylester der

Benzoyl- <i>l</i> -äpfelsäure	— 12 ⁰³⁾	Benzoyl- <i>l</i> -milchsäure	+ 49 ⁰⁴⁾
(—)-Brom-bernsteinsäure	—130 ⁰	<i>l</i> (—)-Brom-propionsäure	—73 ⁰

¹⁾ 8. Mitteilung: B. **60**, 2447 [1927].

²⁾ 1. und 2. Mitteilung: B. **47**, 2027 [1914], **55**, 1339 [1922].

³⁾ B. **58**, 2399 [1925]. ⁴⁾ B. **57**, 1547 [1924]; $\lambda = 578$.

Tabelle III.

	<i>l</i> (-)-Brompropionsäure	(-)-Brombernsteinsäure
Methylester	-92°	-147°
Äthylester	-73°	-130°
Propylester	-58°	-117°

Die linksdrehende Brom-bernsteinsäure gehört der *l*(-)-Brom-bernsteinsäure.

Von den Brom-fettsäuren darf ohne weiteres, wie es auch E. Fischer⁵⁾, G. W. Clough⁶⁾, sowie R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg⁷⁾ tun, auf die entsprechenden Chlorverbindungen geschlossen werden, die (vergl. Tabelle IV) in beiden Reihen schwächer drehen, was ohne Zweifel mit der geringeren Absorption zusammenhängt.

Tabelle IV.

<i>l</i> (-)-Halogen-	Propionsäure-		Bernsteinsäure-	
	äthyl-	methylester	äthyl-	methylester
Chlor-	-27°	-33°	-68°	-76°
Brom-	-73°	-92°	-130°	-147°

Teilt man, von hier aus weitergehend, auch den linksdrehenden α -Azidopropionsäure-äthylester der *l*-Reihe zu, so bedeutet sein von M. O. Forster und H. E. Fierz⁸⁾ bewiesener Übergang in natürliches *l*(+)-Alanin, dessen Konfiguration früher abgeleitet wurde⁹⁾, eine weitere Verstrebung des Gebäudes.

Tabelle V.

	Milchsäure	Chlor-, Brompropionsäure	Alanin	Alanin-ester
	Äpfelsäure	Chlor-, Brombernsteinsäure	Asparaginsäure	Asparaginsäure-ester
Ag ₂ O	←	—		
N ₂ O ₃	←	—		
NOCl } NOBr }		←	←	—
PCl ₅ , SOCl ₂ , PBr ₅	—	—○—		
NH ₃		—○—	→	
KOH	←—○—	—		

⁵⁾ A. 381, 124 (1911).

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London 113, 543 [1918].

⁷⁾ B. 61, 505 [1928].

⁸⁾ Journ. chem. Soc. London 93, 1862 [1908].

⁹⁾ B. 57, 1547 [1924].

In der 8. Mitteilung konnten bereits die gesamten Umwandlungen der Milchsäure-Gruppe geordnet werden nach dem Gesichtspunkte, wann Umkehrung eintritt und wann die Konfiguration erhalten bleibt. Das Gleiche kann jetzt in der Reihe der Bernsteinsäure geschehen; es zeigt sich (vergl. Tabelle V), daß in beiden Gruppen die verschiedensten Reagenzien im gleichen Sinne, umlagernd oder nicht umlagernd, wirken.

Diese auffallende Tatsache wird ohne Zweifel bei der Betrachtung der Ursachen der Umlagerung eine wichtige Rolle spielen. Von besonderem Werte könnte die Auffindung von Ausnahmen werden, die durchaus im Bereiche der Möglichkeit liegen.

Wenn auf diese Reaktionen das von J. Meisenheimer¹⁰⁾ aufgestellte Schema der Substitutionsvorgänge angewendet wird, so verlangt die Tatsache, daß die Einwirkung von Nitrosylchlorid auf Alanin-ester und von Säurehaloiden auf Oxy-säuren zu den entgegengesetzten Halogen-fettsäuren führt, eine besondere Erwähnung. Als Zwischenprodukte sind Verbindungen wie $R_1R_2R_3C.N_2Br$ oder $R_1R_2R_3C.O.SO.Cl$ anzunehmen. Beim Austritt von Stickstoff und Schwefeldioxyd tritt das Halogen nicht an derselben Stelle ein. Nach J. Meisenheimer muß verlangt werden, daß dieses Atom überhaupt aus dem Molekülverbande ausscheidet und ein neues Halogen-Atom oder -Ion von der entgegengesetzten Tetraeder-Fläche her eintritt. Ein Widerspruch, wie es auf den ersten Blick erscheinen könnte, braucht daraus der Hypothese von Meisenheimer nicht zu erwachsen, auch wenn die Reindarstellung solcher Zwischenprodukte gelänge. Aber sie zwingt zu weiteren Hilshypothesen, wie Autokatalyse oder Reaktion eines Moleküls des Zwischenproduktes mit dem nächsten.

An diesem Punkte unserer Versuchsreihen angelangt, begrüßen wir die soeben erschienene wichtige Untersuchung von R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg¹¹⁾, in der die Konfiguration der Chlor-bernsteinsäure durch eine von der unsrigen völlig verschiedene Beweisführung abgeleitet wird. Ihr Ergebnis ist das gleiche. Wir halten das System:

- natürl. *l*(+)-Milchsäure (Fleisch-Milchsäure),
- „ *l*(—)-Halogen-propionsäuren,
- „ *l*(+)-Alanin,
- „ *l*(—)-Äpfelsäure,
- „ *l*(—)-Monohalogen-bernsteinsäuren,
- „ *l*(+)-Asparaginsäure

für gesichert.

Rückschauend ist nunmehr ein Urteil über die von uns angewendete Methodik möglich. Wenn man von früheren Bestrebungen auf dem speziellen Gebiete der Zucker¹²⁾ absieht, so hat als erster E. Fischer optische Eigenschaften mit der Konfiguration in Zusammenhang gebracht¹³⁾. Aus (—)- α -Oxy-buttersäure-isobutylester entsteht mit Phosphorpentachlorid der linksdrehende α -Chlor-buttersäure-isobutylester, mit Pentabromid der rechtsdrehende Brom-buttersäure-ester. „Da im allgemeinen Chlor- und Bromverbindungen im gleichen Sinne drehen, so liegt die Vermutung nahe, daß die beiden Ester verschiedene Konfiguration haben.“ Danach hat in anderer Weise P. F. Frankland optische Eigenschaften zur Konfigurations-

¹⁰⁾ A. 456, 126 [1927].

¹¹⁾ B. 61, 504 [1928].

¹²⁾ C. S. Hudson, Journ. Amer. chem. Soc. 31, 66 [1909], 32, 338 [1910]. Vergl. auch L. J. Simon, Compt. rend. Acad. Sciences 132, 487 [1907].

¹³⁾ A. 381, 124 [1911].

Bestimmung herangezogen¹⁴⁾. Er nahm an, daß der rechtsdrehende Methyl-ester der Dichlor-propionsäure mit dem linksdrehenden Äthyl-, Isobutyl- und Heptylester konfiguratив übereinstimmt, weil alle diese Ester in der Wärme Rechtsverschiebung ihrer Drehung zeigen, d. h. stärker nach rechts oder schwächer nach links drehen. Ohne Zweifel ist ein solcher Schluß innerhalb einer eng umgrenzten Gruppe analoger Substanzen wie sie hier vorliegen zulässig. G. W. Clough¹⁵⁾ hat versucht, diesen Gedanken weiter zu verfolgen. Er stellte die These auf, daß analoge Verbindungen gleicher Konfiguration unter dem Einfluß gleicher äußerer Veränderungen, sowie bei entsprechender Substitution eine gleichgerichtete Veränderung ihres Drehungsvermögens zeigen. Unter „äußeren Veränderungen“ verstand und studierte er den Einfluß der Wärme, der Lösungsmittel, zugesetzter Neutralsalze usw.; Verbindungen entsprechender Substitution prüfte er fast immer in Gegenwart von Lösungsmitteln und unterwarf sie den geschilderten äußeren Veränderungen. Durch diese nicht glücklich gewählte Anwendung des an sich richtigen Gedankens hat sich G. W. Clough irreführen lassen. Innerhalb der einzelnen Gruppen — Oxy-säuren, Aminosäuren, Halogen-fettsäuren — konnte er zwar trotz der unzulänglichen Methodik, soweit sich übersehen läßt, das Richtige treffen; in den Beziehungen der drei Reihen untereinander hat er jedoch die Halogen-fettsäuren falsch eingesetzt.

In der Zwischenzeit hatte der eine von uns¹⁶⁾ durch chemische Übergänge die Konfiguration der Äpfel-, Milch- und Glycerinsäure von der Weinsäure abgeleitet und damit einen sicheren Ausgangspunkt für die nun folgenden Konfigurations-Bestimmungen durch optischen Vergleich geschaffen. Hierbei wurde anfangs soweit wie möglich, später völlig unter Ausschluß der Lösungsmittel gearbeitet und bei gleicher Temperatur gemessen; die „äußeren Veränderungen“ G. W. Cloughs wurden vermieden. Zum Vergleich kamen schließlich nur noch Substanzen in flüssigem Zustande, und zwar in Form von solchen Derivaten, in denen alle Dipole und assoziierenden Gruppen — Carboxyle, Hydroxyle und Aminogruppen — abgeschirmt waren. Unter diesen Voraussetzungen kann zur Konfigurations-Bestimmung die Tatsache verwendet werden, daß α -Oxy-, -Amino- und -Halogen-fettsäuren derselben Konfiguration unter dem Einfluß gleicher Substituenten fast ausnahmslos eine gleichsinnige Veränderung ihrer Drehung erleiden.

Die Begründung des abgeschlossenen Systems läßt sich folgendermaßen zusammenfassen: Der obige Satz ist an Säuren erprobt, deren konfigurativer Zusammenhang auf chemischem Wege ermittelt ist, z. B. Milchsäure-Äpfelsäure oder Alanin-Asparaginsäure. Schon der Umstand, daß zwischen $l(+)$ -Milchsäure und $(+)$ -Alanin oder $l(-)$ -Äpfelsäure und $l(+)$ -Asparaginsäure überhaupt eine Regelmäßigkeit im optischen Verhalten der Derivate gefunden wird, weist darauf hin, daß die ausgesprochene Regel auch die Beziehungen zwischen Oxy-säuren und Amino-säuren beherrscht. Die Richtig-

¹⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **103**, 718 [1913]; P. F. Frankland und A. Turnbull, *ibid.* **105**, 456 [1914].

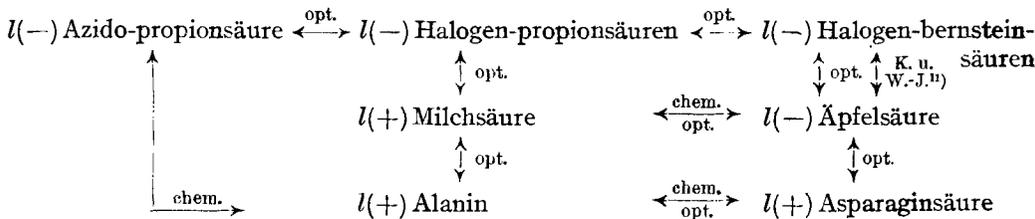
¹⁵⁾ Journ. chem. Soc. London **105**, 49 [1914], **107**, 96, 1509 [1915], **113**, 526 [1918].

¹⁶⁾ K. Freudenberg, B. **47**, 2027 [1914]; K. Freudenberg und F. Brauns, B. **55**, 1339 [1922].

keit wird bestätigt durch die Tatsache, daß die optisch von der Milch- und Äpfelsäure abgeleitete Beziehung Alanin-Asparaginsäure mit der chemisch ermittelten übereinstimmt. Der optische Vergleich der Milchsäure mit der Brom-propionsäure und der Äpfelsäure mit der Brom-bernsteinsäure führt wiederum zu Regelmäßigkeiten und zur Übereinstimmung der Halogen-säuren untereinander. Die zweifellos der *l*-Reihe der Brom-fettsäuren zugehörnde (–)-Azido-propionsäure läßt sich in Übereinstimmung mit der Erwartung in *l*-Alanin verwandeln, und vollends haben R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg durch Messung von Dissoziationskonstanten der Weinsäuren, Chlor-äpfelsäuren und Dichlor-bernsteinsäuren dieselbe Beziehung wie wir zwischen der Äpfelsäure und Chlor-bernsteinsäure abgeleitet.

Die Tabelle VI gibt diese Zusammenhänge wieder („opt.“ bedeutet Feststellung des sterischen Zusammenhangs auf optischem, „chem.“ auf chemischem Wege).

Tabelle VI.



Optische Belege.

l(–)-Brom-bernsteinsäure.

Die Säure wurde nach P. Walden¹⁷⁾ bereitet. Schmp. 179°; $[\alpha]_D^{20} = -70.2^0$ (Essigester; Walden: -72.7^0).

Dichlorid: Die Lösung von 10 g Säure in 50 ccm reinem Chloroform wird mit 10 g Phosphorpentachlorid versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird 10 Min. auf dem Wasserbade erwärmt, das Chloroform bei 50 mm abgezogen und das überschüssige Phosphorchlorid mit trockenem Schwefeldioxyd umgesetzt. Sdp.₁ 56°; Ausbeute 10 g.

0.2445 g Sbst.: 0.4925 g AgCl + AgBr. — Ber. Cl + Br 64.50. Gef. Cl + Br 64.04.
 $d^{22} = 1.796$; $\alpha_{625} = -85.3^0$; $\alpha_{689} = -104.81^0$; $\alpha_{546} = -130.5^0$; $[\alpha]_D^{22} = -58.4^0$;
 $[M]_D^{22} = -136.5^0$.

Brom-bernsteinsäure-dimethylester: Das gut gekühlte Chlorid wird tropfenweise mit überschüssigem Methylalkohol versetzt. Die Mischung bleibt 14 Stdn. stehen; zur Entfernung von Methylalkohol und Chlorwasserstoff wird unter 15 mm Druck erst 1/2 Stde. bei 20°, dann 1/4 Stde. bei 50° ein trockner Luftstrom durchgeleitet. Sdp.₁ 79°. Ausbeute 3.2°.

$d^{19} = 1.513$; $\alpha_{625} = -82.2^0$; $\alpha_{689} = -98.8^0$; $\alpha_{546} = -19.4^0$; $[\alpha]_D^{19} = -65.3^0$;
 $[M]_D^{19} = -146.9^0$.

P. Walden¹⁸⁾ gibt für den reinsten, aus den Komponenten bereiteten Ester $[\alpha]_D = 63.4^0$ und 65.5^0 an. Das Chlorid ist also optisch einheitlich.

¹⁷⁾ B. 29, 134 [1896], 28, 2766 [1895]. ¹⁸⁾ B. 28, 2771 [1895], 38, 400 [1905].

Diäthylester: $[\alpha]_D^{20} = -48.2^0$, bereitet aus einer Brom-bernsteinsäure, die 94% aktive Säure enthielt¹⁹⁾; daraus berechnet sich für optisch reinen Ester $[M]_D^{20} = -130^0$.

Dipropylester: Darstellung wie beim Methylester. Sdp.₁ 108⁰.

$d^{21} = 1.279$; $\alpha_{625} = -43.8^0$; $\alpha_{589} = -53.1^0$; $\alpha_{546} = -64.0^0$; $[\alpha]_D^{21} = -41.5^0$; $[M]_D^{21} = -116.7$.

d,l-Brom-bernsteinsäure-bis-dimethylamid: Die Lösung von 2 g Chlorid in 50 ccm trockenem Äther tropft bei -15^0 in eine Lösung von 2.3 g Dimethylamin (5 Mol.) in 50 ccm Äther. Das Dimethylamin-Hydrochlorid wird abfiltriert, Äther nebst überschüssigem Dimethylamin abgedunstet und der Rückstand, der alsbald krystallisiert, aus Benzol mit Petroläther krystallinisch gefällt. Schmp. 79⁰. Aus inaktivem oder aktivem Chlorid erhält man das gleiche Dimethylamid.

8.995 mg Sbst.: 0.862 ccm N (23⁰, 771 mm). — Ber. N 11.20. Gef. N 11.21.

l(-)-Chlor-bernsteinsäure.

Dimethylester: $[\alpha]_D = -42.3^{020}$; $[M]_D = -76^0$.

Diäthylester: $[\alpha]_D^{20} = -32.7^{021}$; $[M]_D = -68^0$.

l(-)-Brom-propionsäure.

Die in den Tabellen angeführten molekularen Drehungen gelten für $\lambda = 578$ und sind der 8. Mitteilung²²⁾ entnommen. Die entsprechenden Werte für die D-Linie (589) liegen durchschnittlich um 4% tiefer.

l(-)-Chlor-propionsäure.

Methylester: $[\alpha]_D = -26.8^{023}$; $[M]_D = -33^0$.

Äthylester: $[\alpha]_D = -19.9^{023}$; $[M]_D = -27^0$.

Propylester: $[\alpha]_D = -11.0^{023}$; $[M]_D = -16.5^0$.

Die Werte können schätzungsweise um 20% zu tief sein.

l(-)-Methoxy-bernsteinsäure.

Um festzustellen, ob unser nach Th. Purdie und Ch. R. Young dargestelltes Methoxy-bernsteinsäure-dichlorid optisch rein war, wurde es mit Methylalkohol umgesetzt (wie das Brom-bernsteinsäure-dichlorid). Der entstandene Dimethylester war optisch rein²⁴⁾.

Dichlorid: $d^{22} = 1.341$; $\alpha_{625} = -51.3^0$; $\alpha_{589} = -59.8^0$; $\alpha_{546} = -69.2^0$; $[\alpha]_D^{22} = -44.6^0$; $[M]_D^{22} = -82.4^0$; $[\alpha]_D = -54.0^0$ (in Benzol, 6.4%).

l(-)-Acetyl-äpfelsäure.

Das benötigte Acetyl-äpfelsäure-anhydrid wird nach R. Anschütz²⁵⁾ oder Ph. Guye²⁶⁾ hergestellt; das Verfahren von R. Anschütz führt, im Gegensatz zur Annahme von Guye, nicht zum Racemat, sondern zu dem gleichen aktiven Anhydrid. Schmp. 54–55⁰.

¹⁹⁾ B. Holmberg, B. 59, 132 [1926].

²⁰⁾ P. Walden, C. 1898, II 917; Ph. Guye, E. Aston, Compt. rend. Acad. Sciences 124, 196 [1897].

²¹⁾ A. McKenzie und F. Barrow, Journ. chem. Soc. London 99, 1910 [1911].

²²⁾ B. 60, 2447 [1927].

²³⁾ J. W. Walker, Journ. chem. Soc. London 67, 919 [1895].

²⁴⁾ Th. Purdie und G. B. Neave, Journ. chem. Soc. London 97, 1517 [1910].

²⁵⁾ B. 14, 2791 [1881]. ²⁶⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 116, 1135 [1893].

Dichlorid²⁷⁾: 3 g Acetyl-äpfelsäure²⁸⁾ wurden in 20 ccm Chloroform suspendiert und in der Kälte mit 9 g Phosphorpentachlorid umgesetzt. Sobald die Gasentwicklung nachläßt, wird die Flüssigkeit 10 Min. in ein Bad von 30–40° getaucht. Nun wird wie beim Brom-bernsteinsäurechlorid aufgearbeitet. Sdp.₁₄ 118°. Ausbeute 3 g.

$d^{22} = 1.377$; $\alpha_{625} = -15.5^{\circ}$; $\alpha_{589} = -18.0^{\circ}$; $\alpha_{546} = -20.1^{\circ}$; $[\alpha]_D^{22} = -13.1^{\circ}$; $[M]_D^{22} = -27.8^{\circ}$.

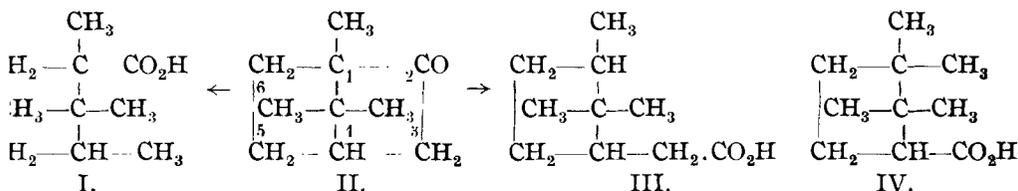
Um festzustellen, ob das Chlorid nennenswert racemisiert ist, wurde es in Äther in Gegenwart von Pyridin (4 g Chlorid, 1.5 g Pyridin, 30 ccm Äther) mit der Lösung von 2 g Methylalkohol in 30 ccm Äther bei -15° umgesetzt, dann wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumcarbonat getrocknet und destilliert. Sdp.₁₄ 133°. $\alpha_D = -25.4^{\circ}$; das aus Äpfelsäure-dimethylester durch Acetylieren gewonnene Präparat zeigt $\alpha_D = -27.4^{0.29)}$. Das Chlorid ist also nahezu optisch rein.

166. Julius v. Braun und Albrecht Heymons: Konstitution der Isocampholsäure.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 5. April 1928.)

Die Isocampholsäure, die bekanntlich die Campholsäure (I) bei der Kalischmelze des Camphers (II) als Nebenprodukt begleitet, ist in ihrer Konstitution noch umstritten.



Die nächstliegende, von Mahla und Tiemann ausgesprochene Vermutung, sie käme durch Sprengung des Campher-Ringes zwischen C-Atom 1 und 2 zustande, sei also mit der Dihydro- α -campholensäure (α -Campholansäure) (III) struktur-identisch, glaubte Lipp²⁾ durch den Nachweis widerlegt zu haben, daß zwischen den Amid- und Anilinder beiden Säuren (in ihren inaktiven Formen) deutliche, wenn auch nicht übermäßig große Schmelzpunkts-Unterschiede zutage treten. Er kam infolgedessen zu dem Schluß, die Isocampholsäure sei entweder mit der Campholsäure raumisomer, oder sie entstände aus ihr, wie dies schon Blanc³⁾ angenommen hatte, durch eine intramolekulare, mit einer Methyl-Verschiebung verbundene Umlagerung (IV). Um dieselbe Zeit machten Rupe und Briellmann⁴⁾ die theoretisch und präparativ wichtige Beobachtung, daß

²⁷⁾ vergl. B. 58, 2406 [1925].

²⁸⁾ R. Anschütz und C. Bennert, A. 254, 165 [1889].

²⁹⁾ R. Anschütz, B. 18, 1952 [1885].

¹⁾ B. 33, 1932 [1900]. ²⁾ B. 55, 1885 [1922].

³⁾ Bull. Soc. chim. Paris [3] 19, 352 [1898].

⁴⁾ Helv. chim. Acta 5, 767 [1922].