

364. Karl Freudenberg, Werner Kuhn und Ilse Bumann: Die Konfiguration der Halogen-propionsäuren und des Alanins¹⁾.

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

(Eingegangen am 4. August 1930.)

Unter sterischen Reihen verstand Emil Fischer, der diesen Begriff und die Bezeichnung geschaffen hat²⁾, analog gebaute Verbindungen mit einem Asymmetrie-Zentrum und gleicher Konfiguration, z. B. *l*(+)-Alanin, *l*-Serin, *l*-Cystein. Er hat auch, und zwar am Beispiel der Halogen-fettsäuren, zum erstenmal die Vermutung geäußert, daß Brom- und Chlor-fettsäuren, die im gleichen Sinne drehen, dieselbe Konfiguration haben³⁾. Die Begründung, die er nicht ausspricht, stützt sich gefühlsmäßig darauf, daß diese Annahme einfacher erscheint als ihr Gegenteil. Als später Reihen sterisch zusammengehörender Verbindungen, z. B. (+)-Weinsäure, (+)-Äpfelsäure, (–)-Milchsäure, (–)-Glycerinsäure bekannt wurden⁴⁾, ließen sich tatsächlich gewisse Analogien im optischen Verhalten erkennen. Alsbald setzte der Versuch ein, diese Regelmäßigkeiten zu verwenden, um von Stoffen bekannter Konfiguration auf solche mit unbekannter räumlicher Anordnung zu schließen⁵⁾. Hierbei bildeten sich verschiedene Wege aus. Die einen benutzten die Veränderungen, die das Drehungsvermögen unter der Einwirkung verschiedener Lösungsmittel, Zusätzen von Salzen oder durch Temperaturwechsel erleidet. Es zeigt sich indessen⁶⁾ und läßt sich auch theoretisch begründen⁷⁾, daß dieses Verfahren nur für streng analoge Verbindungen in sehr engen Grenzen Gültigkeit hat. Rückschlüsse auf Substanzen unbekannter Konfiguration erscheinen besonders dann bedenklich, wenn die eine der zu vergleichenden Substanzen stark absorbierende Gruppen in der Nähe des asymmetrischen Kohlenstoffs enthält⁷⁾.

Eine Verbesserung bedeutete die Untersuchung möglichst vieler verschiedenartiger Derivate ein und derselben Substanz, etwa einer Säure im freien Zustande, als Ion, Ester oder Amid. Ein weiterer Schritt führte zum Ausschluß der Lösungsmittel — die günstigsten Bedingungen, Gaszustand oder Lösung in Hexan sind aus praktischen Gründen nicht allgemein anwendbar —, sowie zur Abdeckung aller das Dipolmoment verstärkenden, zur Assoziation führenden Carboxyl-, Hydroxyl und Aminogruppen⁸⁾.

¹⁾ 11. Mitteilung über sterische Reihen: 10. Mittel. voranstehend. 9. Mittel: B. 61, 1083 [1928]. Im Titel der 9. Mittel. lies Alfred Luchs (statt Lux).

Azido-, Brom-, Jod- und Cyan-propionsäure hat I. Bumann bearbeitet. Frä. Dr. Irene Wolf danken wir für die Bearbeitung der Chlor-propionsäure, Hr. Dr. E. Knopf für seine Mitarbeit an der Überführung der Azido-propionsäure in Derivate des Alanins. Einige im Text kenntlich gemachte Versuche verdanken wir Hr. F. Sohns.

²⁾ Der Ausdruck „sterische Reihe“ scheint zwar in keiner Arbeit E. Fischers festgelegt zu sein, aber er hat ihn mündlich häufig gebraucht.

³⁾ A. 381, 124 [1911].

⁴⁾ K. Freudenberg, B. 47, 2027 [1914].

⁵⁾ Auf E. Fischer, l. c., folgten: P. F. Frankland, C. S. Hudson, G. W. Clough, P. A. Levene; frühere Ansätze auf dem besonderen Gebiet der Zucker: L. J. Simon (1907) u. C. S. Hudson (seit 1909). Zitate hierzu: B. 61, 1085 [1928], 56, 193 [1923].

⁶⁾ K. Freudenberg u. Fr. Rhino, B. 57, 1548 [1924]; K. Freudenberg u. L. Markert, B. 58, 1756 [1925].

⁷⁾ voranstehende Arbeit; W. Kuhn, Trans. Faraday Soc. 26, 307 [1930].

⁸⁾ Einzelne Zitate nebst historischen Angaben finden sich in der 9. Abhandlung.

In einer früheren Abhandlung wurde klargestellt, daß nicht die absoluten Drehwerte, sondern allein deren Verschiebungen für den optischen Vergleich maßgebend sind⁹⁾ (Umformung der Hudsonschen Amid-Regel). Nach diesen Erfahrungen kann der optische Verschiebungssatz heute etwa folgendermaßen formuliert werden: Derivate α -substituierter Fettsäuren oder andere Verbindungen mit einem Asymmetrie-Zentrum, die unter sich analog sind, keine beweglichen Wasserstoffatome besitzen und ohne Lösungsmittel beobachtet werden können, erleiden eine gleichsinnige Veränderung ihrer Drehung, wenn einander entsprechende Substituenten des asymmetrischen Atoms dergestalt im gleichen Sinne abgewandelt werden, daß eine große Drehungsänderung verursacht wird.

Die hier angedeuteten, die Anwendung einschränkenden Bedingungen sind mindestens ebenso wichtig wie der optische Vergleich selbst, der ohne sie wertlos ist. Die Grenzen des Satzes und seiner Anwendbarkeit ergeben sich aus der Unschärfe des Analogie-Begriffes oder der Unmöglichkeit, die Bedingungen sämtlich zu erfüllen, sowie die Moleküle im isolierten Zustande zu beobachten. Stets ist die Substanz ihr eigenes Lösungsmittel, und die Wirkung der Assoziation auf die Drehung überlagert sich der des Moleküls. Man wird deshalb nicht allzuoft Versuchsbedingungen von solcher Zuverlässigkeit finden, daß jeder Zweifel auszuschließen ist; viel öfter kann man mit Bestimmtheit sagen, wann die Bedingungen für einen Vergleich nicht erfüllt sind. Dies dürfte, um ein Beispiel aus der neuesten Literatur zu wählen, der Fall sein bei dem von W. Leithe¹⁰⁾ versuchten Vergleich von Nicotin mit Laudanosin, Substanzen, die so verschieden gebaut sind, daß schon die Richtung, aus der die zu vergleichenden Asymmetrie-Zentren betrachtet werden sollen, nicht unmittelbar ersichtlich ist.

Daß in der Zuckergruppe mit unzweifelhaftem Erfolge auch in Lösung und mit freien Hydroxylen operiert werden kann, liegt an der besonders engen Analogie dieser Stoffe. Ähnliches gilt für die Oxy-säuren oder, innerhalb ihrer Gruppe, für die Amino-säuren beim Übergang von saurer zu alkalischer Lösung; dagegen möchten wir etwa den Versuch von O. Lutz und Br. Jirgensons¹¹⁾, welche *N*-phenylierte Amino-säuren auf dieselbe Weise den gewöhnlichen Amino-säuren zuordnen, als nicht sehr überzeugend betrachten, weil das Verhalten der Phenylgruppe einen ganz bestimmt dominierenden, aber unbekanntem Faktor im Drehungsvermögen dieser Verbindungen (im Gegensatz zu den gewöhnlichen Amino-säuren) darstellt (vergl. etwa das auf S. 2378 der voranstehenden Arbeit über den Vergleich von Mandelsäure- mit Milchsäure-Derivaten Gesagte). Ganz allgemein scheint uns für Konfigurations-Bestimmungen eine strengere Bewertung der Beweisstücke nötig zu sein, als dies oft üblich ist. Solche Bedenken betreffen auch die Überlegungen des Hrn. H. Emde¹²⁾, der seine auf andere Weise angestrebte Konfigurations-Bestimmungen der Ephedrine allerdings auch selbst zunächst als einen Versuch hinstellt.

Der optische Verschiebungssatz konnte bisher durch zwei Tatsachen gestützt werden: Zunächst an experimentell sichergestellten

⁹⁾ K. Freudenberg, Fr. Brauns u. H. Siegel, B. 56, 193 [1923].

¹⁰⁾ B. 63, 1498 [1930].

¹¹⁾ B. 63, 448 [1930].

¹²⁾ Helv. chim. Acta 12, 365 [1929]. Auf Grund des bisher vorliegenden experimentellen Materials dürfte bezüglich des Konfigurations-Bildes zunächst nur feststehen, daß sich das Carbinol, nicht die stickstoff-haltige Gruppe umlagern läßt.

sterischen Reihen entwickelt, hat er sich alsdann in der Anwendung auf unbekannt Systeme dadurch bewährt, daß er auf verschiedensten Wegen zu denselben Ergebnissen geführt hat¹³⁾. Diesen empirischen Feststellungen tritt jetzt die in der voranstehenden Arbeit, sowie den dort angeführten Abhandlungen von W. Kuhn gegebene theoretische Begründung zur Seite. Beachtung verdient, daß die oben beanstandeten Fälle den jetzt erschlossenen theoretischen Anschauungen ebensowenig standhalten wie der Erfahrung.

Die in der 9. Abhandlung eingeführte Azido-propionsäure hat sich bewährt. An ihr konnte (W. Kuhn) die Theorie der optischen Aktivität weiter entwickelt, konnte die mathematisch-physikalische Analyse der Drehungsbeiträge einzelner Banden im Ultraviolett durchgeführt und schließlich (W. Kuhn und E. Knopf¹⁴⁾) die Erzeugung optischer Aktivität durch Licht mit Erfolg bewerkstelligt werden. Für den vorliegenden Zweck der Konfigurations-Forschung ist von besonderem Wert, daß diese am besten untersuchte optisch aktive Substanz sich einerseits in die Reihe der Halogen-säuren einordnen, andererseits, wie schon M. O. Forster und H. E. Fierz¹⁵⁾ fanden, durch Reduktion ohne die Gefahr der Waldenschen Umkehrung in Alanin verwandeln läßt. Und zwar entsteht natürliches (+)-Alanin aus der (–)-Azido-propionsäure. Wir haben diesen chemischen Übergang bestätigt und danken Hrn. Dr. E. Knopf für seine Hilfe bei diesen Versuchen.

Die sterische Zusammengehörigkeit der links-drehenden Azido-, Brom- und Chlor-propionsäure ist in der voranstehenden Abhandlung ausführlich begründet worden. Auch die Chloride der 3 Säuren fügen sich dem Verschiebungssatz. Die Tabelle wird erweitert durch die Jod-propionsäure, von der bisher nicht die Rede war, weil der Versuch, charakteristische Kurven der Rotationsdispersion im Ultraviolett zu erhalten, wegen der zu großen Absorption ergebnislos blieb. Ferner sind einige Milchsäure-Derivate eingereiht¹⁶⁾.

	[M] ₅₇₈ ²⁰	Methylester	Chlorid	Dimethylamid
(+)-Azido-propionsäure-		+ 24	–66	–259
(+)-Chlor- „		+ 34	–5	–82
(+)-Brom- „		+ 92	+ 46	–159
(+)-Jod- „		+ 208	+ 119	–14
Benzoyl- <i>d</i> -milchsäure-		–37	–127	stark negativ
Acetyl- <i>d</i> - „		+ 82	+ 54	+ 31
Toluolsulfo- <i>d</i> - „		+ 133 ¹⁷⁾	+ 152	+ 53
			(t = 35)	(t = 30)
<i>d</i> (–)-Milchsäure-		+ 9	–	–0.7 ¹⁷⁾

Über die sterische Zusammengehörigkeit dieser Säuren besteht kein Zweifel, sie gehören sämtlich der *d*-Reihe an; ihnen reiht sich das aus (+)-Azido-propionsäure gewonnene *d*(–)-Alanin an (der Antipode des natürlichen).

¹³⁾ 9. Mittel.

¹⁴⁾ Ztschr. physikal. Chem., Abt. B, 7, 292 [1930].

¹⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 93, 1862 [1908].

¹⁶⁾ der 8. Abhandlung (K. Freudenberg u. L. Markert, B. 60, 2447 [1927]) entnommen. Auf S. 2454 ist ein Druckfehler: Ziffer 32 ist Acetyl-milchsäure; Ziffer 33, 34, 35 ist Acetyl-milchsäurechlorid. Für die hier eingesetzten Werte vergl. Anm. 25, S. 2455. Der Wert für Brom-propionsäure-dimethylamid ist in der 8. Abhandlung zu klein angegeben wegen teilweiser Racemisierung.

¹⁷⁾ nach Versuchen von Hrn. F. Sohns.

Bei der Acetyl-, Benzoyl- und Toluolsulfo-Verbindung der *d*-(-)-Milchsäure ist die Linksverschiebung vom Ester zum Chlorid oder vom Ester zum Dimethylamid sehr ausgeprägt. Da sie alle Derivate derselben Milchsäure sind, liegt bestimmt die gleiche Konfiguration vor. Man erkennt deutlich, daß die Dimethylamino-Gruppe einen stärkeren Linksbeitrag liefert als die Ester-Gruppe, die wahrscheinlich positiv oder weniger negativ ist. Während alle Werte der Acetyl- und vor allem der Toluolsulfo-Verbindung stark positiv sind, drehen die Benzoyl-Derivate sehr stark nach links.

Dies ist im Sinne der Vizinalregel dadurch zu erklären, daß der Eigenbeitrag der substituierten Hydroxylgruppe im Falle der Acetyl- und Toluolsulfo-Gruppe stark positiv, im Falle der Benzoyl-Verbindung stark negativ ist, und daß dieser Teilbetrag bei einer Veränderung am Carboxyl jeweils das Vorzeichen behält und seinen Beitrag verhältnismäßig nur wenig ändert. Es liegen hier ähnliche Verhältnisse vor wie bei der (+)-Azido- und (+)-Brom-propionsäure. Die Azidogruppe gibt nach den Ausführungen der voranstehenden Arbeit einen negativen, die gleich konfigurierte Bromgruppe einen positiven Beitrag, und beide sind in der Drehrichtung unbeeinflußt durch die Abwandlungen am Carboxyl.

Die Milchsäure-, etwa die Acetyl- und Benzoyl-Derivate, zeigen somit wieder deutlich, wie durch Eingriffe, die unter Erhaltung der Konfiguration an einem Substituenten erfolgen, der Eigenbeitrag des Substituenten zur Drehung von Grund auf geändert werden kann; die Feststellung ist von derselben Art wie sie in der voranstehenden Arbeit gemacht worden war beim Übergang vom Ester zum Dimethylamid und beim Ersatz von Br durch N₃, wo ja ebenfalls das Drehungsvermögen der einander entsprechenden Substituenten trotz gleicher Stellung verschieden gefunden wurde.

In der Reihenfolge der Drehung von Toluolsulfo-milchsäure-ester und -chlorid zeigt sich eine jener Unregelmäßigkeiten, die unvermeidlich zu sein scheinen. Ester und Dimethylamid der Milchsäure selbst — also mit freiem Hydroxyl und deshalb wenig geeignet — zeigen zwar dieselbe Verschiebung, aber einen so geringen Unterschied, daß kein Schluß daraus gezogen werden kann.

Nachdem der optische Verschiebungssatz durch die Vizinalregel eine theoretische Unterlage erhalten hat, gewinnen die früheren auf ihn gestützten Ableitungen an Sicherheit. Beobachtungen an der Mandelsäure hatten zu der Forderung geführt, daß ausschließlich die Verschiebung, nicht der absolute Drehwert maßgebend ist¹⁸⁾. Heute kann die konfigurative Beziehung der (-)-Mandelsäure zur *d*(+)-Weinsäure und damit auch zur *d*(+)-Äpfelsäure und *d*(-)-Milchsäure¹⁹⁾ als erwiesen gelten. Es verdient in hohem Maße Beachtung, daß denselben Zusammenhang bereits ungefähr 30 Jahre vorher Chr. Winther²⁰⁾ aus dem Verhalten

¹⁸⁾ B. 58, 1753 [1925]; insbesondere B. 56, 193 1923 *d*-Talonsäure-phenylhydrazid, dessen Drehung damals diskutiert wurde, dreht nach neueren Angaben nach links, O. F. Hedenburg u. L. H. Cretcher, Journ. Amer. chem. Soc. 49, 478 [1927].

¹⁹⁾ K. Freudenberg B. 47, 2027 [1914].

²⁰⁾ B. 28, 3013 [1895]. Winther nennt die *d*-(-)-Milchsäure: *l*-Milchsäure; die *d*(+)-Äpfelsäure, den Antipoden der natürlichen, *l*-Äpfelsäure (S. 3008, Anm. 5); die *d*-(-)-Mandelsäure: *l*-Mandelsäure.

dieser Säuren gegen Alkaloide abgeleitet hat. Die Meinung E. Fischers²¹⁾, daß Chr. Winther nur zufällig das Richtige getroffen habe, ist nicht ganz berechtigt. Chr. Winters Gedankengänge sind entsprechenden von R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg²²⁾ wesensverwandt, die, wie er, nur viel gründlicher, physikalische Eigenschaften (mit Ausschluß der optischen) von Verbindungen mit 2 Asymmetrie-Zentren zur Konfigurations-Bestimmung heranziehen.

Beschreibung der Versuche.

Zu den präparativen Angaben ist zu bemerken, daß das Dimethylamid der α -Brom-propionsäure nach einem neuen Verfahren hergestellt wurde und jetzt viel höher dreht als früher²³⁾. Acetyl-*l*-alanin methylester und -dimethylamid, sowie Benzoyl-*l*-alanin-äthylester wurden sowohl vom natürlichen Alanin²⁴⁾ wie von der linksdrehenden Azido-propionsäure aus hergestellt in Bestätigung des von M. O. Forster und H. E. Fierz²⁵⁾ angegebenen Zusammenhanges dieser Verbindungen. Versuche, die Cyan-propionsäure in den Bereich dieser Untersuchungen zu ziehen, scheiterten an der großen Neigung dieser Säure, sich zu racemisieren. Deshalb beschränken wir uns auf einige präparative Angaben. α -Cyan-*n*-buttersäure verhält sich, wie Frl. Dr. I. Wolf festgestellt hat, entsprechend.

(-)- α -Azido-propionsäure.

α -Azido-propionylchlorid: 3 g aktive linksdrehende Säure²⁵⁾ wurden mit 4.5 g Thionylchlorid versetzt, das zur Reinigung über Leinöl destilliert war. Die Reaktion beginnt schon in der Kälte und ist nach etwa 1-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad beendet. Der Überschuß an Thionylchlorid wird durch gelindes Erwärmen im Vakuum entfernt und der Rückstand destilliert. Sdp.₁₃ 46–47°. Ausbeute 72%.

$$[\alpha]_{578} = +15.45^{\circ}/1.2596 \times 0.25 = +49.9^{\circ}.$$

α -Azido-propionsäure-methylester: Eine ätherische Lösung von Diazo-methan (aus 5 ccm Nitroso-methylurethan) wird bei -15° tropfenweise zu der Lösung von 2.5 g (-)- α -Azido-propionsäure in absol. Äther zugegeben. Sobald die gelbe Farbe des Diazo-methans soeben erhalten bleibt, läßt man noch wenige Minuten stehen und dampft darauf den geringen Überschuß an Diazo-methan mit dem Äther zusammen weg. Sdp.₁₃ 53°. Ausbeute 80%.

$$[\alpha]_{578} = -9.91^{\circ}/1.09 \times 0.5 = -18.35^{\circ}.$$

Der Drehwert ändert sich bei wiederholter Destillation nicht. Derselbe Ester wurde aus dem Säure-chlorid mit Methylalkohol gewonnen.

α -Azido-propionsäure-äthylester: Der Äthylester wurde aus Säure und Diazo-äthan nach der Vorschrift für den Methylester bereitet. Sdp.₁₂ 62–63°. Ausbeute 77%.

$$[\alpha]_{578} = -9.72^{\circ}/1.05 \times 0.5 = -18.69^{\circ}.$$

²¹⁾ B. 29, 1379 [1896]. Auch ich habe mich früher E. Fischers Meinung angeschlossen: B. 47, 2027 [1914]. Freudenberg.

²²⁾ B. 61, 504 [1928].

²³⁾ B. 60, 2455 [1927].

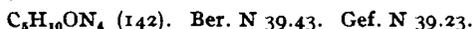
²⁴⁾ natürliches *l*-(+)-Alanin, zur Benennung vergl. B. 57, 1547 [1924].

²⁵⁾ M. O. Forster u. H. E. Fierz, Journ. chem. Soc. London 98, 1862 [1908].

α -Azido-propionsäure-propylester: 3 g Chlorid wurden bei -15° tropfenweise mit 1.3 g absol. Propylalkohol versetzt. Die Masse blieb 1 Stde. bei dieser Temperatur, dann noch 1 Stde. bei Zimmer-Temperatur stehen. Sie wurde darauf mit Äther verdünnt, bei 0° mit Wasser, verd. Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und destilliert. Sdp.₃₆ 82° . Ausbeute 68%.

$$[\alpha]_{578} = -10.65^{\circ}/1.03 \times 0.5 = -20.68^{\circ}.$$

α -Azido-propionsäure-dimethylamid: Die Lösung von 3 g Chlorid in 25 ccm trockenem Äther wird bei -15° tropfenweise mit der gekühlten Mischung von 2 g Dimethylamin und 25 ccm Äther versetzt. Nach etwa $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehen wird die Äther-Lösung abfiltriert und das Dimethylamin-Hydrochlorid 2-mal mit Äther ausgewaschen. Die vereinigten Äther-Auszüge werden im Vakuum eingengt, der Rückstand wird destilliert. Sdp.₂ 80° . Ausbeute 80%.



$$[\alpha]_{578} = +49.5^{\circ}/1.08 \times 0.25 = +182^{\circ}.$$

α -Azido-propionsäure-diäthylamid: Das Diäthylamid wurde analog dem Dimethylamid aus Chlorid und Diäthylamin bereitet. Sdp.₂ $93-94^{\circ}$. Ausbeute 78%.

$$[\alpha]_{578} = +46.98^{\circ}/1.039 \times 0.25 = +180.8^{\circ}.$$

Acetyl-alanin-methylester.

l-Alanin-methylester: In die Mischung von 12 g natürlichem *l*(+)-Alanin mit 150 ccm absol. Methylalkohol leitet man bei 0° Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Darauf wird etwa 10–15 Min. im siedenden Wasserbad gekocht und dann über Nacht bei Zimmer-Temperatur stehen gelassen. Nachdem der Alkohol mit der überschüssigen Salzsäure im Vakuum weggedampft ist, bleibt das Methylester-Hydrochlorid als dicker, gelblich gefärbter Sirup zurück. Das Salz wird wie das Hydrochlorid des Guvacin-methylesters zerlegt²⁶⁾. Sdp.₁₂ $35-36^{\circ}$. Ausbeute 70%.

Acetyl-*l*-alanin-methylester: Der *l*-Alanin-methylester wird bei -15° in absol.-ätherischer Lösung sehr vorsichtig mit Essigsäureanhydrid versetzt. Die Mischung bleibt noch 1 Stde. stehen, worauf man den Äther verdampft und den Überschuß an Essigsäureanhydrid im Exsiccator über starker Kalilauge entfernt. Der Rückstand wird destilliert. Sdp.₂ $88-90^{\circ}$. Man erhält eine farblose, sirupöse Flüssigkeit, die beim Impfen rasch zu schönen, nadelförmigen Krystallen (Rosetten) erstarrt. Schmp. 45° . Die Drehung wurde im überschmolzenen Zustand gemessen.

$$[\alpha]_{578} = -27.5^{\circ}/1.01 \times 0.5 = -54.46^{\circ} \text{ (enthält möglicherweise Racemat).}$$



Acetyl-*l*-alanin-dimethylamid: Zur Gewinnung des Dimethylamids wurde der Acetylcylester mit einem starken Überschuß an wasserfreiem Dimethylamin im Einschlußrohr 10 Tage in einem Thermostaten von 60° aufbewahrt. Darauf wurde der Überschuß an Dimethylamin mit dem gebildeten Methylalkohol weggedampft und der Rückstand bei 2 mm destilliert. Bei 171° ging eine dickflüssige, farblose Substanz über, die, wie

²⁶⁾ B. 51, 980, 1675 [1918].

die Analyse ergab, aus einem Gemisch von Acetyl-alanin-dimethylamid und Acetyl-alanin bestand. Zur Entfernung des Acetyl-alanins wurde in wenig Chloroform gelöst und etwa 2 Stdn. stehen gelassen, wobei das Acetyl-alanin auskrystallisierte. Die Mutterlauge wurde durch Einengen von Chloroform befreit und der Rest nochmals im Hochvakuum destilliert. Sdp.₂ 110°. Die Substanz erstarrt zu nadeligen, wasserlöslichen Kristallen, die unscharf bei 88–92° schmelzen.

$C_7H_{14}O_2N_2$ (158). Ber. N 17.7 Gef. N 17.21.

$[\alpha]_{578}^{18}$ in Alkohol = $-1.4^{\circ} \times 1.0514 / 0.0634 \times 0.80 \times 1 = -29.0^{\circ}$.

Ein anderes, auf dem gleichen Wege dargestelltes Präparat wurde im überschmolzenen Zustande gemessen: $[\alpha]_{578}^{20} = -20.5^{\circ} / 1.03 = -19.9^{\circ}$; $[\alpha]_{578}^{41} = -25.4^{\circ} / 1.066 = -23.8^{\circ}$.

Dasselbe Produkt, aber wahrscheinlich optisch einheitlich, wird aus *l*(–)-Azido-propionsäure-dimethylamid auf folgende Weise gewonnen. Zunächst wird mit Aluminium-amalgam in Äther zum *l*(+)-Alanin-dimethylamid reduziert, so wie dies M. O. Forster und H. E. Fierz an der Azido-propionsäure ausgeführt haben.

l(+)-Alanin-dimethylamid siedet unter 0.5 mm bei 64–66°; $[\alpha]_D = +14^{\circ} / 1.00 = +14.0^{\circ}$. Wir sind nicht sicher, ob die Substanz einheitlich war, denn sie zieht leicht Wasser oder Kohlensäure an. Deshalb gab die Analyse keine ganz zutreffenden Werte.

Ber. N 24.1. Gef. N 22.2, 22.6, 24.0.

Durch Essigsäure-anhydrid und Pyridin, sowie nachfolgende Destillation geht dieses Amid in das sofort krystallisierende *l*(+)-Acetyl-alanin-dimethylamid über, das unter 0.2 mm bei 110° siedet und bei 88–90° schmilzt.

$C_7H_{14}O_2N_2$ (158). Ber. N 17.72. Gef. N 17.74, 17.64.

Es hat im übrigen dieselben Eigenschaften wie das aus natürlichem Alanin gewonnene, halb racemisierte Präparat.

$[\alpha]_D^{16}$ in Alkohol = $-3.63^{\circ} \times 5.00 / 0.309 \times 1.0 = -58.7^{\circ}$;

$[\alpha]_{578}^{180}$ überschmolzen = $-48.2^{\circ} / 1.03 = -46.8^{\circ}$;

$[\alpha]_{578}^{41}$ „ = $-60.3^{\circ} / 1.066 = -56.6^{\circ}$.

l(–)-Alanin-äthylester.

In analoger Weise wurde der *l*(–)-Azido-propionsäure-äthylester zum Alanin-ester reduziert.

$C_5H_{11}O_2N$. Ber. N 12.0. Gef. N 12.3.

$[\alpha]_D = -2.1^{\circ}$; E. Fischer²⁷⁾ gibt -0.15° an. Wir wissen nicht, ob E. Fischers Präparat teilweise bei der Veresterung inaktiviert oder unseres mit ein wenig Ausgangsmaterial verunreinigt war.

l(+)-Benzoyl-alanin-äthylester wird aus dem Ester mit Pyridin und Benzoylchlorid erhalten. Schmp. 100–101°.

Ber. N 6.33. Gef. N 6.43.

$[\alpha]_D^{18}$ in Acetylen-tetrachlorid = $+1.79^{\circ} \times 5.0 / 0.2276 \times 1.0 = +39.3^{\circ} (\pm 0.3)$;

$[\alpha]_{578}^{18}$ = $+40.6^{\circ}$ (3-proz. Lösung in Acetylen-tetrachlorid);

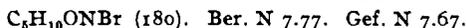
$[\alpha]_{578}^{20}$ in Pyridin = $+1.95^{\circ} \times 1.9744 / 0.638 \times 1.024 \times 1.00 = +5.89^{\circ}$.

²⁷⁾ B. 40, 500 [1907].

Früher²⁸⁾ wurde für dieselbe, aber aus Alanin hergestellte Substanz $[\alpha]_{578}^{20}$ in Acetylen-tetrachlorid = +44.7°, in Pyridin +5.2° und der Schmp. 97–98° angegeben (Mischprobe).

α -Brom-propionsäure-dimethylamid: 5 g α -Brom-propionsäure-chlorid²⁹⁾ aus (–)-Brom-propionsäure werden in absol. Äther gelöst und bei –18° langsam mit der ätherischen Lösung von 2.6 g Dimethylamin (2 Mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch muß am Schluß neutral oder noch ganz schwach sauer reagieren. Es darf auf keinen Fall alkalisch werden. Das Dimethylamin-Hydrochlorid wird sofort abgesaugt und das Filtrat rasch mit wenig Natriumbicarbonat durchgeschüttelt. Nachdem die Äther-Lösung durch etwa 1-stdg. Schütteln mit Natriumsulfat getrocknet ist, wird der Äther ohne Erwärmung im Vakuum entfernt und der Rückstand polarisiert. Destillation, wie überhaupt jede Erwärmung, wirkt racemisierend. Ausbeute 80%.

$$[\alpha]_{578} = +115^{\circ}/1.336 = +86.08^{\circ}; [M]_{578} = +159.12^{\circ}.$$



(–)-Chlor-propionsäure.

Der gut gekühlte racemische Ester wird langsam mit der berechneten Menge 5-proz. Natronlauge versetzt und über Nacht geschüttelt. Die Lösung wird ausgeäthert, angesäuert und wieder ausgeäthert. Sdp.₁₆ 89°. Aus 100 g Ester werden 70 g Säure erhalten.

50 g Säure werden in 1300 ccm Wasser von 45° gelöst und mit 68 g fein gepulvertem Cinchonin versetzt. Dann wird bei Unterdruck bis zur starken Krystallisation eingedampft. Das Salz wird 6-mal aus 50-proz. Methylalkohol umkrystallisiert, die Säure in Freiheit gesetzt und destilliert.

$$[\alpha]_{578} = -19.30^{\circ}/1.255 = -15.4^{\circ}.$$

Chlorid der (–)-Chlor-propionsäure³⁰⁾.

5 g Säure werden mit 3.5 ccm Thionylchlorid 6 Stdn. bei 80° behandelt und danach 10 Stdn. sich selbst überlassen. Unter 90 mm ging das Thionylchlorid tiefer als 40°, das Säure-chlorid bei 50–53° über.

$$[\alpha]_{578} = +5.2^{\circ}/1.26 = +4.1^{\circ}.$$

(–)-Chlor-propionsäure-methylester.

4 g Chlorid werden tropfenweise mit 8 g Methylalkohol versetzt. Nach einigen Stunden wird mit Äther verdünnt, mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Sdp.₁₁₀ 80–82°.

$[\alpha]_{589} = -31.8^{\circ}/1.143 = -27.8^{\circ}$, in guter Übereinstimmung mit J. W. Walker³¹⁾, der –26.8° angibt.

Mit Diazo-methan³²⁾ wurde in Hexan aus der Säure ein Ester von nahezu dem gleichen Drehungsvermögen gewonnen. Bei der Chlorierung und Umsetzung des Chlorids tritt also keine Racemisierung ein.

Der Propylester dreht niedriger als der Methylester³³⁾.

²⁸⁾ B. 57, 1547 [1924].

²⁹⁾ E. Fischer u. O. Warburg, A. 340, 171 [1905].

³⁰⁾ vergl. P. F. Frankland u. W. E. Garner, Journ. chem. Soc. London 105, 1110 [1914].

³¹⁾ J. W. Walker, Journ. chem. Soc. London 67, 918 [1895].

³²⁾ nach H. Meerwein, l. c.

³³⁾ J. W. Walker, l. c.

Dimethylamid der (–)-Chlor-propionsäure.

Das Chlorid wird wie die entsprechende Azidoverbindung mit Dimethylamin umgesetzt. Das Dimethylamid siedet unter 10 mm bei 89°.

$$[\alpha]_{589} = +68.20^{\circ}/1.13 = +60.4^{\circ}.$$

3.655 mg Sbst.: 0.309 ccm N (15°, 764 mm). — Ber. N 10.29. Gef. N 10.07.

 α -Jod-propionsäure.

α -Jod-propionylchlorid: 2 g aktive rechtsdrehende Säure³⁴⁾ werden mit 4 g Thionylchlorid, das über Leinöl destilliert war, 2 Stdn. im Wasserbad erwärmt, dessen Temperatur man langsam von 45 auf 100° ansteigen läßt. Der Überschuß an Thionylchlorid wird durch gelindes Erwärmen im Vakuum entfernt, zur Vervollständigung der Destillation gibt man am Schluß etwas trockenes Chloroform zu. Der Rückstand wird destilliert. Sdp.₁₂ 44–45°. Ausbeute 52%.

$$[\alpha]_{578} = +25.68^{\circ}/1.89 \times 0.25 = +54.34^{\circ}; [M]_{578} = +118.7^{\circ}.$$

α -Jod-propionsäure-methylester: Der Methylester konnte nicht nach der üblichen Methode mit Diazo-methan in absol.-ätherischer Lösung bereitet werden, da sich hierbei stark schwankende Werte in der optischen Aktivität ergaben. Die Drehwerte der erhaltenen Produkte gingen durchschnittlich im Laufe eines Tages auf die Hälfte des Anfangswertes zurück.

Diese Racemisierung konnte durch Verwendung von Hexan als Lösungsmittel umgangen werden: Das Diazo-methan³⁵⁾, aus Nitroso-methylurethan und einer 6-proz. Lösung von Natrium in Glykol, wurde in eine gut gekühlte Vorlage geleitet, die die Säure, in Hexan gelöst, enthielt. Man setzte das Einleiten so lange fort, bis die gelbe Farbe des Diazo-methans soeben erhalten blieb. Der geringe Überschuß wurde mit dem Hexan zusammen verdampft und der Rückstand sofort polarisiert. Eine Destillation des Esters war wegen zu leichter Racemisierbarkeit selbst unter Vorlage flüssiger Luft unmöglich. Ausbeute 90%.

In Substanz: $[\alpha]_{578} = +34.28^{\circ}/1.409 \times 0.25 = +97.31^{\circ}; [M]_{578} = +208.24^{\circ}.$

In Hexan gelöst: $[\alpha]_{578} = +4.2^{\circ} \times 5.0/0.48 \times 0.5 = +87.50^{\circ}.$

α -Jod-propionsäure-dimethylamid: Aus 5 g (+)-Säure wird, wie oben beschrieben, das Chlorid bereitet, dieses aber nicht isoliert. Nachdem der Überschuß an Thionylchlorid nach Zugabe von trockenem Chloroform durch Vakuum-Destillation entfernt ist, wird der Rückstand in Chloroform gelöst und bei –15° mit 1.5 g Dimethylamin, das ebenfalls in Chloroform gelöst ist, tropfenweise versetzt. Darauf wird das Chloroform sofort weggedampft, durch Zusatz von Petroläther das Dimethylamin-Hydrochlorid ausgefällt, von diesem abgesaugt, wiederum eingengt und der Rückstand destilliert. Sdp.₂ 67°. Ausbeute 40%.

$$\begin{aligned} \text{In Substanz: } [\alpha]_{578} &= -1.63^{\circ}/1.15 \times 0.25 = -5.66^{\circ}; \\ &= -1.75^{\circ}/1.15 \times 0.25 = -6.08^{\circ}. \end{aligned}$$

In Hexan gelöst: $[\alpha]_{578} = -0.25^{\circ} \times 5/0.23 \times 0.5 = -10.8^{\circ}.$

C₅H₁₀ONJ (227). Ber. N 6.16. Gef. N 6.4.

Um das Präparat farblos zu erhalten, setzt man etwas Silberwolle zu.

³⁴⁾ Erik Hannerz, B. 59, 1367 [1926].

³⁵⁾ Hans Meerwein, B. 61, 1845 [1928].

α -Cyan-propionsäure: Das Verfahren von Hessler³⁶⁾, das dem von Perkin³⁷⁾ überlegen ist, wurde folgendermaßen abgeändert: 50 g Cyanessigester werden in 250 ccm absol. Alkohol mit der alkohol. Lösung von 10.15 g Natrium versetzt. Das gelblichweiße Natriumsalz fällt aus. Beim Zusatz von 65 g Dimethylsulfat in kleinen Portionen findet eine heftige Reaktion unter starker Wärme-Entwicklung statt (Rückflußkühler aufsetzen!). Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht stehen, dampft darauf den überschüssigen Alkohol weg, versetzt den Rückstand mit Wasser und äthert aus. Nachdem die Äther-Lösung getrocknet ist, wird der Äther entfernt und der α -Cyan-propionester im Hochvakuum destilliert. Sdp.₂ 58–60°. Ausbeute 45 g.

Verseifung der Säure: Der Ester wird in ätherischer Lösung mit wäßriger Natronlauge über Nacht geschüttelt; darauf trennt man die wäßrige Schicht ab, säuert mit verd. Schwefelsäure an und äthert aus. Die getrocknete Äther-Lösung wird eingeeengt und der Rückstand destilliert. Sdp.₂ 115°. Ausbeute 25 g Säure. Die Cyan-propionsäure ist eine farblose Flüssigkeit von stark saurer Natur.

$C_4H_5O_2N$ (99). Ber. N 14.1. Gef. N 13.98.

Die Versuche zur Spaltung der α -Cyan-propionsäure führten im günstigsten Falle mit Brucin zu einer Säure von spez. Drehungsvermögen $+1.9^\circ$ (5780 Å). Nach 10 Stdn. war sie völlig racemisiert.

α -Cyan-propionsäure-chlorid: 5 g Säure werden mit der $1\frac{1}{2}$ -fachen Menge gereinigtem Thionylchlorid einige Stunden im Wasserbad erwärmt, bis keine sichtbare Reaktion mehr stattfindet. Es bildet sich eine dickliche, rotbraune Flüssigkeit, aus der der Überschuß an Thionylchlorid durch schwaches Erwärmen im Vakuum entfernt wird. Das Säure-chlorid geht bei 68° unter 25 mm über. Ausbeute 40%.

α -Cyan-propionsäure-methylester: Der Ester wurde nach der Vorschrift, die für den Methylester der α -Azido-propionsäure gegeben wurde, bereitet. Sdp.₁₂ 80°.

Ber. N 12.38, OCH₃ 27.3. Gef. N 12.42, OCH₃ 28.1.

α -Cyan-propionsäure-dimethylamid: 2 g Chlorid, in absol. Äther gelöst, werden bei 15° tropfenweise mit der ätherischen Lösung von 2 g Dimethylamin versetzt. Wenn die Reaktion beendet ist, läßt man noch $\frac{1}{2}$ Stde. in der Kältemischung stehen, saugt darauf das Dimethylamin-Hydrochlorid ab, verdampft den Äther und destilliert den Rückstand. Sdp.₂ 84°.

Ber. N 22.2. Gef. N 21.08.

Toluolsulfonyl-*d*(-)-milchsäure-methylester (F. Sohns) wird aus *d*-Milchsäure-methylester ($[\alpha] = +8.7^\circ$) mit Toluol-sulfochlorid und Pyridin wie früher der Äthylester hergestellt.

$[\alpha]_{578}^{20} = +63.08^\circ/1.22 = +51.64^\circ$.

Ber. OCH₃ 12.01. Gef. OCH₃ 12.54.

Milchsäure-dimethylamid (F. Sohns): Methylactat und Dimethylamin werden 6 Stdn. im Rohr bei 70° aufbewahrt. Das Amid siedet bei 1 mm bei 78°. Ausbeute 60% eines Öles.

Ber. N 10.7. Gef. N 11.1.

³⁶⁾ Amer. chem. Journ. 22, 170 [1899].

³⁷⁾ Journ. chem. Soc. London 67, 421 [1895].

Aus rechtsdrehendem Methyllactat gewonnenes Dimethylamid hat eine spezif. Drehung von -0.6° . Das Benzoat des Racemats schmilzt bei 106° , der aktiven Form bei 130° , wie die früher³⁸⁾ auf anderem Wege hergestellten Präparate.

Bei den optischen Versuchen, die in den letzten Jahren in diesem Institut ausgeführt wurden, hat uns der technische Assistent Hr. S. Lohr in erfindungsreicher und stets bereitwilliger Weise unterstützt. Wir sagen ihm für seine ausdauernde und wertvolle Hilfe unseren herzlichen Dank.

365. F. Arndt und Nadji Bekir: Eine Darstellungsweise für Thio-säuren, insbesondere Chlor-thioessigsäure.

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

(Eingegangen am 14. August 1930.)

Die übliche Darstellungs-Methode für Thio-säuren — Destillation der Carbonsäure mit Phosphorpentasulfid — führte bei Chlor-essigsäure nicht zu befriedigenden Ergebnissen. Behandlung des Säurechlorids mit Kaliumhydrosulfid ist zur Gewinnung von Chlor-thioessigsäure nicht anwendbar, weil beide Chloratome reagieren würden, siehe unten. Dagegen erhält man Chlor-thioessigsäure recht glatt aus Chlor-acetylchlorid, wenn man es bei tiefer Temperatur und in Gegenwart einer ganz kleinen Menge von Aluminiumchlorid mit Schwefelwasserstoff behandelt. Diese Methode scheint allgemeiner anwendbar zu sein, z. B., wenn auch in schlechterer Ausbeute, zur Gewinnung von Thio-essigsäure aus Acetylchlorid. In beiden Fällen, namentlich beim Acetylchlorid, ist für tiefe Temperatur zu sorgen, da andernfalls die gebildete Thiosäure mit einer zweiten Molekel Säurechlorid reagiert unter Bildung von Diacetylsulfiden. Letztere werden besser durch nachträgliche Wechselwirkung von Thio-säure und Säurechlorid ohne Katalysator dargestellt. Das so erhaltene Dichlor-diacetylsulfid zeigt keine Spur der Giftwirkung des ähnlich gebauten β, β' -Dichlor-diäthylsulfids.

Die Konstitution $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{COSH}$ war nach dem ganzen Verhalten des Stoffes sehr wahrscheinlich. Es mußte aber grundsätzlich festgestellt werden, welches der beiden Chloratome von Chlor-acetylchlorid mit freiem Sulfhydril reagiert, weil nach einer bisher unwidersprochenen Angabe des Schrifttums es bei der Reaktion mit Mercaptanen das Chlor der Gruppe $\text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$ sein soll; in Anbetracht der großen Neigung des Sulfhydrils zur Alkylierung war dies nicht ganz von der Hand zu weisen. v. Auwers und Arndt¹⁾ erhielten durch direktes Erhitzen von Chlor-acetylchlorid mit *p*-Thio-kresol einen Stoff vom Schmp. 38° , den sie als Thiokresol-chloracetyl-ester, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$ ²⁾, beschrieben. Fünf Jahre später erklärte Stollé³⁾ den Stoff für das isomere Toly-thioglykolsäure-chlorid, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$. Die ursprüngliche Formel ist aber die richtige; denn aus fertiger *p*-Toly-thioglykolsäure wird mit Phosphorpentachlorid das wirkliche Toly-thioglykolsäure-chlorid erhalten, welches flüssig ist, den

³⁸⁾ B. 60, 2447 [1927].

¹⁾ K. Auwers u. F. Arndt, B. 42, 544 [1909].

²⁾ also = Chlor-thioessigsäure-*p*-tolylester.

³⁾ R. Stollé, B. 47, 2122 [1914].