

Eine neue Darstellung von Milchsäurealdehyd in inaktiver und optisch-aktiver Form.*

Von

R. Dworzak und H. Zellner.

(Eingelangt am 3. Nov. 1948. Vorgelegt in der Sitzung am 18. Nov. 1948.)

Die ersten Darstellungsversuche des Milchsäurealdehyds (I) gehen auf *A. Wohl*,¹ der von Dichloressigsäureäthylester, und *W. F. Goebel*,² der von Methylweinsäure ausging, zurück. Beide Methoden sind wenig geeignet zu einer präparativen Gewinnung der Verbindung in größeren Mengen. Während *Wohl* die Verseifung des α -Brompropionaldehyds mit wäßriger Lauge nicht gelang, war es dem einen von uns möglich,³ durch Verseifen des Acetals mit Wasser und nachträgliche Neutralisation den Milchsäurealdehyd darzustellen. Da es auch gelang, die präparativen Schwierigkeiten der Isolierung des in Wasser sehr leicht löslichen Stoffes zu überwinden, war damit ein brauchbarer Weg zur Darstellung gefunden. Die anschließenden Versuche⁴ zur Spaltung des auf diese Weise gewonnenen razemischen Milchsäurealdehyds in seine optischen Antipoden führten zu keinem befriedigenden Ergebnis.

Die Auswahl der zur Spaltung von Aldehyden bisher zur Verfügung stehenden Reagenzien ist schon an sich gering. Die Versuche mit der von *Betti*^{5, 6} angegebenen Base führten nach langwierigen Fraktionierungsversuchen⁷ der Kondensationsprodukte und nach Verdrängung des

* Die Arbeit wurde in den Jahren 1938 und 1939 in dem damaligen analytischen Laboratorium der Universität Wien, Prof. Dr. *A. Franke*, ausgeführt, konnte jedoch nicht früher veröffentlicht werden.

¹ Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 3599 (1908).

² J. Amer. chem. Soc. **47**, 1990 (1925); Chem. Zbl. **1925 II**, 1669.

³ *R. Dworzak* und *P. Pfifferling*, Mh. Chem. **48**, 251 (1927); **50**, 935 (1928).

⁴ Vorläufige Mitteilung Biochem. Z. **276**, 383 (1935).

⁵ Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 874 (1930).

⁶ *Betti* und *Pratesi*, Biochem. Z. **274**, 1 (1934).

⁷ Dissertation *W. L. Thüry*, Wien.

Milchsäurealdehyds aus der Verbindung durch Acetaldehyd lediglich zu kleinsten Mengen eines optisch-aktiven Produktes.

Auch Versuche, durch phytochemische Reduktion der Verbindung zu einem optisch-aktiven Produkt zu gelangen, führten zu keinem Erfolg.⁸

Es erscheint in diesem Zusammenhang erwähnenswert, daß auch die mehrfachen, zum Teil recht langwierigen Versuche zur Spaltung des *razemischen* Glycerinaldehyds in seine optischen Antipoden zu keinen befriedigenden Ergebnissen führten. Dagegen gelang es *E. Baer* und *H. O. L. Fischer*⁹ durch Sprengung des Moleküls von Diacetonmannit mit Bleitetraacetat zum *l*-Glycerinaldehyd zu gelangen.

Obwohl die erwähnten Versuche zur Spaltung des Milchsäurealdehyds mit (+)-(β -Oxynaphthyl)-benzylamin zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt hatten, wollten wir zuerst doch die Spaltung des *razem.* Aldehyds mit anderen Spaltungsmitteln nochmals versuchen. Da die Anzahl der bisher mit Erfolg durchgeführten Aldehydspaltungen nur klein ist und die demgemäß für diesen Zweck zur Auswahl stehenden Reagenzien nur wenige sind,¹⁰ außerdem aber auch die bisherigen Spaltungsmitteln nicht viel Erfolg versprochen, suchten wir zuerst nach neuen Verbindungen, die für unseren Zweck geeignet sein könnten.

Wir versuchten festzustellen, ob sich Verbindungen des Aldehyds I vom Charakter der *Schiffschen* Basen gewinnen lassen, welche die für eine erfolgreiche Spaltung durch fraktionierte Kristallisation erforderlichen physikalischen Eigenschaften aufweisen. Zwei prinzipielle Möglichkeiten zur Verwendung der *Schiffschen* Basen schienen dabei gegeben:

1. Kondensation des Aldehyds mit der Aminogruppe einer optisch-inaktiven Aminosäure, Darstellung von Salzen dieses Kondensationsproduktes mit optisch-aktiven Basen, wie Brucin oder Strychnin, und Spaltung durch Kristallisation.

2. Kondensation des Aldehyds mit einer optisch-aktiven Aminosäure und direkte Spaltung der *Schiffschen* Base durch Kristallisation.

Während über die *Schiffschen* Basen der Aminosäuren mit Formaldehyd, begründet mit dem Auftreten dieser Verbindungen bei der Formoltitration, ziemlich ausführlich gearbeitet wurde, finden sich nur spärliche Literaturangaben über derartige Verbindungen der höheren

⁸ *Eiji Ochiaki* und *Komei Migaki*, *Biochem. Z.* **282**, 293 (1935).

⁹ *Science* (New York) **88**, 108 (1933); *Chem. Zbl.* **1938 II**, 3075.

¹⁰ *Erlenmeyer jun.*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **38**, 976 (1905). — *Neuberg*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **36**, 1194 (1903); **38**, 868 (1905). — *Votocek* und *Vesely*, *Chem. Zbl.* **1926 I**, 602. — *Hopper* und *Wilson*, *J. chem. Soc. London* **1928**, 2483. — *Sabetey*, *C. R. Acad. Sci. Paris* **190**, 1016 (1930). — *Betti*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **63**, 874 (1930). — *Wohl*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **31**, 2395 (1898); **47**, 3346 (1914). — *Betti*, *Biochem. Z.* **155**, 313 (1925).

aliphatischen Aldehyde und der Oxyaldehyde.¹¹ Wir haben daher zuerst als Modelle verschiedene solcher Verbindungen des Glykokolls und seiner anorganischen Salze mit verschiedenen Aldehyden dargestellt. Diese Verbindungen erwiesen sich schon bei den Vorversuchen wegen ihres schlechten Kristallisationsvermögens als ungeeignet für unseren Zweck. Auch die Verbindungen von im allgemeinen besser kristallisierenden Aminosäuren der aromatischen Reihe — als Modelle wurden die *Schiff*-schen Basen der Aminobenzoesäuren untersucht — erwiesen sich wohl erwartungsgemäß als besser kristallisierend; doch waren auch sie für eine langwierige fraktionierte Kristallisation ungeeignet. Diese Modellversuche wurden dann auf die Verbindungen der Hydrazinobenzoesäuren ausgedehnt, welche mit verschiedenen aliphatischen Oxoverbindungen gute kristallisierende Carboxyphenylhydrazone und entsprechende Salze bilden. Leider stellte sich auch hier heraus, daß bei Darstellung der Carboxyphenylhydrazone von aliphatischen Oxyaldehyden (Glycerinaldehyd als Modell) gut kristallisierende Verbindungen nicht erhalten werden konnten.

Nach diesen Erfahrungen wurde der Gedanke, den racemischen Aldehyd in die optischen Antipoden zu spalten, fallen gelassen und der prinzipiell andere Weg der Gewinnung der optisch-aktiven Verbindung aus optisch-aktivem Ausgangsmaterial beschritten.

Angeregt durch eine Arbeit von *E. W. Cook* und *R. T. Mayor*,¹² welche die bekannte *Rosenmund*-Reduktion¹³ zur Darstellung von Aldehydglucose durch Reduktion von Pentaacetylgluconsäurechlorid mit Erfolg verwendeten, versuchten wir den Milchsäurealdehyd durch Reduktion von Acetylmilchsäurechlorid (II) darzustellen, wobei daran gedacht war, bei günstigem Gelingen mit inaktivem Ausgangsmaterial den optisch-aktiven Aldehyd analog aus optisch-aktiver Milchsäure zu gewinnen.

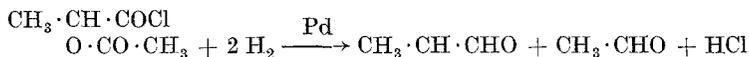
Die anfangs gehegten Bedenken wegen der verseifenden Abspaltung der Acetylgruppe aus dem zu erwartenden Acetylmilchsäurealdehyd in Anbetracht der hohen Alkaliempfindlichkeit der Verbindung I¹⁴ erwiesen sich überraschenderweise als unbegründet, da sich herausstellte, daß bei der Reduktion des Acetylmilchsäurechlorids gleichzeitig eine reduktive Abspaltung der Acetylgruppe in Form von Acetaldehyd stattfand; es wurde dadurch an Stelle des erwarteten Acetylmilchsäurealdehyds direkt der Milchsäurealdehyd erhalten, wobei die Reaktion offenbar im Sinne der folgenden Gleichungen verläuft:

¹¹ Literatur siehe experimenteller Teil.

¹² *J. Amer. chem. Soc.* **58**, 2410 (1936); vgl. *Helv. chim. Acta* **19**, 519 (1936).

¹³ *Ber. dtsch. chem. Ges.* **51**, 585 (1918).

¹⁴ Vgl. *R. Dworzak* und *W. Prodinger*, *Mh. Chem.* **50**, 946 (1928).



OH

Der gebildete Acetaldehyd ließ sich neben der entwickelten Chlorwasserstoffsäure, welche als Maß für das Fortschreiten der Reaktion verwendet wurde, nachweisen und auch quantitativ bestimmen.

Die Verbindung II konnte nach der Vorschrift von *Anschütz* und *Bertrand*¹⁵ unschwer gewonnen werden. Entgegen den Angaben von *Rosenmund*) versuchten wir zuerst zur Schonung des gebildeten Milchsäurealdehyds die Reduktion in Lösungsmitteln durchzuführen, deren Kochpunkt wesentlich unter dem des Säurechlorids II liegt (56 bis 57°_{11 mm}). Bei Verwendung des üblichen Palladium-Bariumsulfat-Trägerkatalysators konnte in thiophenfreiem Benzol keine Reaktion erzielt werden. In Toluol verlief die Reduktion langsam, in Xylol besser. Wesentlich rascher jedoch und mit besserer Ausbeute verlief die Reduktion bei Anwendung eines Palladium-Asbest-Trägerkatalysators, wobei das Xylol gar nicht bis zum Sieden erhitzt werden mußte, sondern schon die Einhaltung einer Ölbadtemperatur von 130 bis 134° zu einem raschen und ziemlich vollständigen Reaktionsverlauf genügte. Die Verwendung besonders sorgfältig getrockneten Wasserstoffes erwies sich als wesentlich.

Bei den ersten Versuchen mit kleineren Substanzmengen wurde der gebildete Aldehyd als p-Nitrophenylhydrazon¹⁶ bzw. p-Nitrophenylsazon¹⁷ nachgewiesen.

Zur Isolierung der Verbindung in Substanz wurden größere Ansätze verarbeitet; jedoch erwies sich eine Erhöhung der Reduktionsansätze über 15 bis 17 g oder die Anwendung konzentrierterer Lösungen der Verbindung als ungünstig. Dementsprechend wurden die vereinigten Xylol- (bzw. Toluol-) Lösungen von etwa 3 Reduktionsansätzen vereinigt und gemeinsam aufgearbeitet.

Da der Milchsäurealdehyd durch direktes Abdestillieren des Lösungsmittels nicht gewonnen werden konnte — der Aldehyd ist zum überwiegenden Teil mit dem Lösungsmittel flüchtig —, mußte der Umweg eingeschlagen werden, die Lösungen nach der Reduktion mit kleinen Mengen Wasser auszuschütteln und nachher die Verbindung aus der mit Natriumsulfat gesättigten wäßrigen Lösung auszuäthern.¹⁸ Der auf diese Weise gewonnene Aldehyd war bereits weitgehend frei von Verunreinigungen, was sich darin zeigte, daß er fallweise schon nach Entfernen des Äthers zu kristallisieren begann. Der Umweg über die wäßrige

¹⁵ Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3972 (1904).

¹⁶ *H. O. L. Fischer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 3611 (1908).

¹⁷ *P. A. Levene* und *A. Walti*, J. biol. Chemistry **68**, 415 (1926).

¹⁸ Vgl. *R. Dworzak* und *W. Prodinger*, Mh. Chem. **50**, 944 (1928).

Lösung konnte also nicht vermieden werden, doch sind die auf diesem Wege erhaltenen Lösungen konzentrierter an Aldehyd und daher leichter aufzuarbeiten als die bei der Verseifung des Brompropionaldehydacetals anfallenden.

Der durch *Rosenmund*-Reduktion der Verbindung II erhaltene Aldehyd erwies sich als identisch mit dem nach der Methode von *Dworzak* und *Prodinger* gewonnenen.

Nachdem die Darstellung des *razem.* Milchsäurealdehyds durch die *Rosenmund*-Reduktion erfolgreich gelungen war, wiederholten wir die Versuche mit optisch-aktivem Material. Verwendet wurde eine von der Firma *Schuchardt*, Görlitz, gelieferte Milchsäure, die in 10%iger wäßriger Lösung eine Drehung von $[\alpha]_D^{25} = 0,60^\circ$ ergab, was, verglichen mit den Angaben von *Jungfleisch* und *Godchort*,¹⁹ die für optisch reine Milchsäure in 10%iger Lösung $[\alpha]_D = +3,82^\circ$ (10,458 g Milchsäure in 100 ccm Wasser) angeben, einem Gehalt von 15,7% an aktiver Säure entspricht.

Das optisch-aktive Säurechlorid II wurde ganz analog dem inaktiven dargestellt.²⁰ Unser Produkt zeigte ohne Lösungsmittel eine Drehung von $-29,5^\circ$ bei 19°C .²⁰

Reduktion des optisch-aktiven Säurechlorids und Isolierung des optisch-aktiven Aldehyds wurden genau analog dem inaktiven Material ausgeführt. Die nach der Reduktion anfallenden Xylollösungen zeigten eine ziemlich beträchtliche, die wäßrigen Lösungen eine schwächere Linksdrehung des polarisierten Lichtes. Eine durch Einwaage von destilliertem Milchsäurealdehyd hergestellte Benzollösung ließ für unser Produkt ein $[\alpha]_D = -2,65^\circ$ errechnen. Hierzu sei zum Vergleich erwähnt, daß *L. Thüry* als Ergebnis seiner in der Einleitung zitierten Spaltungsversuche aus der besten Fraktion einen I von $[\alpha]_D = +7,74^\circ$ erhalten hatte.

Experimenteller Teil.

A. Modellversuche zur Spaltung des *razemischen* Milchsäurealdehyds in seine optisch-aktiven Komponenten.

1. *Schiffsche Basen aus Glykokoll und aliphatischen Aldehyden.*

Eine Reihe von Arbeiten beschäftigt sich mit den bei der Formoltitration entstehenden *Schiffschen Basen*²¹⁻³⁰ und *Balson* und *Lawson*³¹ kommen zu

¹⁹ C. R. Acad. Sci. Paris **140**, 720 (1905).

²⁰ *l.*(—)-Acetylmilchsäurechlorid war schon von *Bean*, *Kenyon* und *Philipps*, Chem. Zbl. **1936 II**, 611, dargestellt worden, *d.*(+)-Acetylmilchsäurechlorid von *Freudenberg* und *Markert*, Chem. Zbl. **1928 I**, 1521. Letztere fanden für ihr Produkt eine Drehung von $+49^\circ$, ohne Angaben über den Grad der optischen Reinheit zu machen.

²¹ *Franzen*, *Fellmer*, J. prakt. Chem. **95**, 310 (1917).

²² *Bergmann*, *Jakobson* und *Schotte*, Chem. Zbl. **1924 I**, 296, 669.

dem Ergebnis, daß alle primären Aminosäuren und Polypeptide mit bis zu 3, die sekundären nur mit 1 Molekül Formaldehyd reagieren. Ob dabei Zwitterionen, einfache Anionen oder beide nebeneinander entstehen, sei nicht entschieden. Es geht aus diesen Arbeiten auch hervor, daß die Zusammensetzung der isolierten Verbindungen der Aminosäuren mit Formaldehyd vom pH abhängig ist, bei dem die Verbindung gebildet wird. Es scheint hier ein Zusammenhang mit der Polymerisation des Formaldehyds zu bestehen, welcher in saurer und neutraler Lösung hauptsächlich in der polymerisierten Form vorliegt, bei Ansteigen der OH-Ionenkonzentration jedoch depolymerisiert.

Auch bei den Verbindungen von höheren Aldehyden sind solche mit 1 Mol Aldehyd auf 1 Mol Aminosäure dargestellt worden, jedoch konnten Verbindungen von mehreren Molen Aldehyd auf ein Aminosäuremolekül nicht erhalten werden. Wohl aber ließen sich Verbindungen von 1 Aldehyd mit 2 Aminosäuren isolieren:



R

Um die Verbindungen auf ihre eventuelle Eignung für unseren Zweck prüfen zu können (die Verbindungen sind verhältnismäßig wenig bearbeitet³²⁻³⁹), stellten wir einige *Schiffsche* Basen des Glykokoll und seiner Salze mit Aldehyden her.

Aus Glykokoll (III) und dessen Neutralsalzen konnten unter verschiedenen Versuchsbedingungen Reaktionsprodukte mit Aldehyden nicht erhalten werden. Nur die verhältnismäßig stark alkalisch reagierenden Calcium- und Bariumsalze des III ergaben schon in der Kälte, leichter beim Erhitzen im Rohr, feste Massen als Reaktionsprodukte. Aus diesen Verbindungen konnten durch Übertreiben im Wasserdampfstrom unter Phosphorsäurezusatz erhebliche Aldehydmengen wiedergewonnen werden, die jedoch in keinen stöchiometrischen Zusammenhang mit der Verbindung gebracht werden konnten. Ebenso ergaben die Calcium- und Bariumbestimmungen der Verbindungen inkonstante Werte. Der Eintritt einer Reaktion ist sicht-

²³ Löb, *Biochem. Z.* **51**, 122 (1913).

²⁴ *H. Schiff*, *Liebigs Ann. Chem.* **319**, 63 (1901).

²⁵ *Tetuo Tomijama*, *J. biol. Chemistry* **111**, 51 (1935).

²⁶ *E. W. Balson* und *A. Lewson*, *Biochemic. J.* **30**, 1257 (1936).

²⁷ *Sörensen*, *Biochem. Z.* **7**, 45 (1882).

²⁸ *H. Schiff*, *Liebigs Ann. Chem.* **310**, 25 (1900); **319**, 287 (1901); **325**, 348 (1902).

²⁹ *Bergmann* und Mitarbeiter, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **57**, 662 (1924); **54**, 1556 (1921); **52**, 124 (1919); **51**, 136 (1918); *J. prakt. Chem.* **95**, 299 (1917).

³⁰ *Levy*, *J. biol. Chemistry* **99**, 767 (1934); **105**, 157 (1935).

³¹ *Biochemic. J.* **30**, 1257 (1936).

³² *Bergmann*, *Erusslin* und *Zervas*, *Chem. Zbl.* **1925 II**, 810; **1926 I**, 3060.

³³ *Rosenmund* und *Dornsaft*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **52**, 1748 (1919).

³⁴ *Hale* und *Hoyt*, *J. Amer. chem. Soc.* **37**, 2545 (1915).

³⁵ *E. Fischer*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **34**, 437 (1901).

³⁶ *Irvine* und *Hynd*, *J. chem. Soc. London* **99**, 166 (1911).

³⁷ *O. Gerngroß* und *E. Zühlke*, *Chem. Zbl.* **1924 II**, 2029.

³⁸ *O. Gerngroß*, *Chem. Zbl.* **1921 II**, 239.

³⁹ *H. Scheibeler* und *P. Baumgarten*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **55**, 1358 (1922).

lich an eine gewisse Alkalität des Reaktionsmilieus gebunden, bei der mit empfindlicheren Aldehyden bereits starke Verharzung eintritt. Die gewonnenen Verbindungen ließen sich nicht unzersetzt umkristallisieren und waren in keiner Weise zu weiteren Versuchen einladend.

In nachstehender Tabelle sind die Versuche mit III kurz zusammengestellt.

Tabelle 1.

| Aminosäure | Reaktionsmedium | Aldehyd | Art der Einwirkung | Ergebnis |
|------------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------|
| Freies Glykokoll | Wäßrige Lösung | Acetaldehyd | Eindunsten | Keine Verbindung |
| Freies Glykokoll | " | Isobutyraldehyd | " | " |
| Freies Glykokoll | Ohne Lösungsmittel | " | " | " |
| Freies Glykokoll | " | " | Im Rohr auf 100° erhitzt | " |
| Cu-Salz des Glykokolls | Wäßrige Lösung | Acetaldehyd | Eindunsten | " |
| Zn-Salz des Glykokolls | Ohne Lösungsmittel | Isobutyraldehyd | Im Rohr auf 100° erhitzt | " |
| Mg-Salz des Glykokolls | " | " | " | " |
| Hg-Salz des Glykokolls | " | " | " | " |
| Ca-Salz des Glykokolls | " | " | " | Hg-Abscheidung Feste Masse |
| Ba-Salz des Glykokolls | " | " | " | " |
| " | " | n-Butyraldehyd | " | " |

2. Schiffsche Basen aus Anthranilsäure (IV).

Einige Aldehydverbindungen der Anthranilsäure wurden als mehr oder weniger gut kristallisierend beschrieben.⁴⁰⁻⁴⁶

Wie unsere Versuche zeigten, gelingt es sowohl durch direkte Einwirkung von Isobutyraldehyd auf trockene IV als auch durch Reaktion beider Partner in warmer alkohol. Lösung und nachheriges Ausfällen mit wenig Wasser

⁴⁰ Chem. Zbl. 1902 II, 315.

⁴¹ Heller und Fiesselmann, Liebigs Ann. Chem. 324, 122 (1902).

⁴² Bischoff und Reinfeld, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 50 (1903).

⁴³ Niementowski, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 3898 (1902).

⁴⁴ Mehner, J. prakt. Chem. 63, 258 (1901).

⁴⁵ Niementowski und Orzechowski, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 2811 (1895).

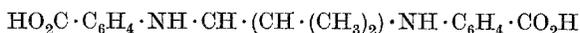
⁴⁶ Wheeler und Dickson, J. Amer. chem. Soc. 30, 140 (1908).

zur N-Isobutyliden-IV zu gelangen. Das Umkristallisieren dieser Verbindungen ist aus 80%igem Alkohol, ebenso wie auch aus anderen Lösungsmitteln wegen der geringen Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit dieser Verbindungen nur unter großen Substanzverlusten möglich. Die mikroskopisch kleinen, rein gelben Kristalle schmolzen bei 200° unter beginnender Zersetzung.

$C_{11}H_{13}O_2N$. Ber. N 7,33. Gef. N 7,36.

Äquivalentgewicht: Ber. 191,0. Gef. 192,0, 191,7.

Die alkohol. Lösung der N-Isobutylidenanthranilsäure fluoresziert blau. Die Säure ist in Alkohol, Methanol, Chloroform leicht löslich, sehr schwer löslich in Wasser. Ein Versuch, durch Anwendung eines Überschusses von IV gegenüber dem stöchiometrischen Verhältnis 1:1 zum Isobutyraldehyd zu einem Produkt der Zusammensetzung



zu gelangen, hatte kein Ergebnis. Es wurde nur die oben beschriebene Verbindung erhalten.

Durch Kochen von IV mit Glycerinaldehyd in 80%igem Alkohol und vorsichtiges Verdünnen mit Wasser wurde eine Fällung erhalten; nach dem Trocknen resultierte ein dunkelrotes, mikrokristallines Pulver, welches keine brauchbaren Analysenwerte lieferte. Es zeigte sich also, daß selbst in diesem Falle, in welchem mit Isobutyraldehyd ein gut kristallisiertes Produkt erhalten wird — das allerdings wesentlich beständiger zu sein scheint als die bekannten Produkte mit Form-, Acet- und Propionaldehyd —, mit Oxyaldehyden keine brauchbaren Verbindungen erhalten werden konnten.

3. Schiff'sche Basen aus 3-Aminobenzoesäure und 4-Aminobenzoesäure.

Einige Verbindungen der 3- und 4-Aminobenzoesäuren mit aliphatischen Aldehyden sind bekannt.⁴⁷⁻⁵¹ Schiff erhielt die Verbindungen durch Zufügen zu einer 5- bis 8%igen 60°-warmen Lösung von 3-Aminobenzoesäure. Die von uns analog dargestellte N-Isobutyliden-3-aminobenzoesäure erwies sich als identisch mit der von Schiff dargestellten Verbindung. Äquivalentgewichtbestimmung in alkohol. Lösung gegen Phenolphthalein:

$C_{11}H_{13}O_2N$. Ber. 191,0. Gef. 194,0.

Beim Versetzen einer warmen wäßrigen Lösung von 4-Aminobenzoesäure mit Isobutyraldehyd tritt eine milchige Trübung auf; beim Abkühlen scheidet sich ein öliges Kuchen ab, der nach längerem Stehen völlig erstarrt. Durch Lösen in Alkohol, Verdünnen mit Wasser bis zur Trübung und Abkühlen konnte die Isobutyliden-4-aminobenzoesäure gereinigt werden.

Äquivalentgewicht: $C_{11}H_{13}O_2N$. Ber. 191,0. Gef. 195,0.

4. Verdrängungsversuche.

Neben dem Kristallisationsvermögen der zur Spaltung des razem. Aldehyds dargestellten Verbindung ist auch die Möglichkeit, den Aldehyd nach der

⁴⁷ Schiff, Liebigs Ann. Chem. **210**, 114 (1881).

⁴⁸ Houben und Arnold, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 1573 (1908).

⁴⁹ Wheeler und Jordan, J. Amer. chem. Soc. **31**, 939 (1909).

⁵⁰ Bischoff und Reinfeld, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 52 (1903).

⁵¹ Houben, Arnold und Euler, Chem. Zbl. **1905 I**, 941.

Spaltung glatt aus der Verbindung wiederzugewinnen, von ausschlaggebender Bedeutung. Mit Formaldehyd, der schon mehrfach zur Wiedergewinnung von Aldehyden aus deren Phenylhydrazonen bzw. Osazonen verwendet worden war,⁵² konnten bei Anwendung für N-Isobutyliden-anthranilsäure durchsichtige Ergebnisse nicht erzielt werden; weder konnte Isobutyraldehyd wiedergewonnen werden — der sich wahrscheinlich mit dem Formaldehyd-überschuß weiter umsetzte —, noch war die Isolierung einer reinen N-Methylen-anthranilsäure möglich — wohl infolge der Polymerisation des Formaldehyds.

Dagegen gelang die Verdrängung mit Benzaldehyd, welche ebenfalls bereits analoge Anwendung gefunden hat,⁵³ sehr glatt:

20,5 g feingepulverte N-Isobutyliden-anthranilsäure wurden am Rückflußkühler unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes mit 25 g frisch destilliertem Benzaldehyd $\frac{1}{2}$ Stunde gekocht. Dann wurde am absteigenden Kühler — unter Beibehaltung des Schutzgasstromes — bis 95° abdestilliert, worauf die Temp. rasch bis zum Sdp. des Benzaldehyds anstieg.

Nach nochmaliger Destillation wurde die nunmehr von 59 bis 62° destillierende Substanz mit einem Tropfen Schwefelsäure versetzt. Es kristallisierte Para-isobutyraldehyd in langen Nadeln.

Der Hauptdestillationsrückstand wurde mit 107 ccm 1 n NaOH und 200 ccm Wasser versetzt, überschüssiger Benzaldehyd ausgeäthert, der Äther verjagt und mit 107 ccm 1 n HCl angesäuert. Die ausgefällte 2-Benzalaminobenzoessäure erwies sich nach dem Umkristallisieren identisch mit dem bekannten Produkt.⁵⁴ Schmp. 128°.

Äquivalentgewicht: $C_{14}H_{11}O_2N$. Ber. 225,0. Gef. 228,0.

5. 2-Carboxyphenylhydrazone.

Mit 2-Hydrazinobenzoessäure wurden mit verschiedenen Oxoverbindungen als Modellsbstanzten gut kristallisierende 2-Carboxyphenylhydrazone erhalten, über die an anderer Stelle berichtet wird. Auch die Versuche zur Wiedergewinnung der Aldehyde aus den Hydrazonen verliefen günstig. Es erwies sich jedoch auch hier, daß die entsprechende Verbindung von Oxyaldehyden — Glycerinaldehyd-2-carboxyphenylhydrazon als Modell — für den beabsichtigten Zweck zu schlecht kristallisiert.

B. Versuche zur Rosenmund-Reduktion von Acetylmilchsäurechlorid (Razemat).

6. Vorversuche zur Reduktion in Benzol.

5,5 g razem. Acetylmilchsäurechlorid (V), nach der Vorschrift von *Anschütz* und *Bertram* hergestellt,⁵⁵ wurden in 30 ccm über Natrium getrocknetem thiophenfreiem Benzol gelöst, 1 g 25%iger Palladium-Bariumsulfat-träger-Katalysator zugegeben und 6 Stunden durch die siedende Lösung Wasserstoff geleitet. Der Trägerkatalysator war nach der in „*Gattermann-*

⁵² *Ruff* und *Ollendorff*, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 3234 (1899).

⁵³ *Herzfeld*, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 442 (1895); *Liebigs Ann. Chem.* **288**, 144 (1895).

⁵⁴ *Ekley*, J. Amer. chem. Soc. **34**, 162 (1912). — *Wolf*, Chem. Zbl. **1905 I**, 316.

⁵⁵ Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3972 (1904). — Vgl. *Anger*, C. R. Acad. Sci. Paris **140**, 938 (1905).

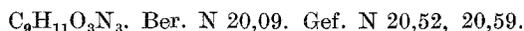
Wieland, Die Praxis des organischen Chemikers“ angegebenen Vorschrift hergestellt worden.

Es wurden nur ganz geringe Mengen Chlorwasserstoff entwickelt.

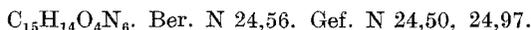
7. Versuche in Toluol.

a) 7 g V wurden in 40 ccm reinstem, über Natrium getrocknetem Toluol gelöst und in die Lösung 1 g feingepulverter Palladium-Bariumsulfatträger-Katalysator eingetragen. Durch die am Rückflußkühler siedende Lösung wurde Wasserstoff bis nahezu zum Aufhören der HCl-Entwicklung geleitet (20 Stunden).

Der Katalysator wurde abfiltriert, ein Teil der Lösung mit 50%igem Alkohol ausgeschüttelt, der alkohol. Extrakt mit etwas p-Nitrophenylhydrazin in Eisessig und Natriumacetat versetzt und im Eisschrank stehen gelassen. Nach 2 Tagen wurden die ausgeschiedenen, orange gefärbten Kristalle abgesaugt und aus verd. Alkohol umkristallisiert, wobei sie merklich heller wurden. Schmp. nach 2maligem Umkristallisieren 125°.⁵⁶



Der zweite Teil der Toluollösung wurde bei 9 mm fraktioniert. Nach dem Abdestillieren des Toluols gingen bei 124,5 bis 125° einige Tropfen einer öligen Substanz über, welche *Fehlingsche* Lösung schon in der Kälte stark reduzierte. Ein Teil des Destillats wurde in Eisessig mit p-Nitrophenylhydrazin versetzt, mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und längere Zeit am siedenden Wasserbad erwärmt. Rote Krist. nach dem Umkristallisieren aus Essigester. Schmp. 290° (Zers.). (p-Nitrophenylosazon des Milchsäurealdehyds bzw. Acetols⁵⁷.)



b) 24 g V in 75 ccm Toluol reduziert wie oben mit 1 g Katalysator (40 Stunden). Die vom Katalysator abfiltrierte Toluollösung bei 9 mm destilliert. Vorlauf bis 110°. Fraktion I (110 bis 121°) und II (121 bis 150°) reduzierten *Fehlingsche* Lösung schon in der Kälte, enthielten jedoch Milchsäure (57 bzw. 39%). Die beiden Fraktionen wurden vereinigt, neutralisiert und mit Natriumsulfat bis zur Bildung eines festen Kuchens versetzt. Der gepulverte Kristallkuchen wurde im *Soxhlet*-Extraktor 10 Stunden mit Äther extrahiert, Äther abgedampft, Rückstand bei 9 mm destilliert. Im öligen Destillat wurde nach der Reduktionsmethode⁵⁸ ein Milchsäurealdehydgehalt von 58% festgestellt. Rest Wasser. p-Nitrophenylosazon Schmp. 290° (Zers.).

Zu Vergleichszwecken wurde eine kleine Menge Milchsäurealdehyd durch Verseifung von Brompropionaldehyd-diäthylacetal⁵⁹ dargestellt. Das daraus hergestellte p-Nitrophenylosazon, Schmp. 290° (Zers.), ergab bei Mischschmelzpunktsbestimmung mit den beiden erhaltenen Osazonen keine Depression.

⁵⁶ H. O. L. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 484 (1927). — Vgl. R. Dworzak und W. Prodinger, Mh. Chem. **50**, 946 (1928).

⁵⁷ Levene und Walti, J. biol. Chemistry **68**, 415 (1926); Chem. Zbl. **1926 II**, 1126.

⁵⁸ R. Dworzak und W. Prodinger, Mh. Chem. **50**, 944 (1928).

⁵⁹ Vgl. Fußnote 3.

c) 12 g V in siedendem Toluol reduziert wie oben (35 Stunden). Die filtrierte Lösung wurde im Vak. destilliert. Mit der bis 50° überdestillierenden Hauptmenge des Toluols gingen wesentliche Teile des gebildeten Aldehyds mit über, wie man aus dem starken Reduktionsvermögen des Destillats ersehen konnte. Daher wurde das Destillat mehrmals mit kleinen Portionen Wasser ausgeschüttelt, die wäßrige Schicht mit wasserfreiem Natriumsulfat bis zur Bildung eines festen Kuchens versetzt; Kristallkuchen gepulvert und mit Äther extrahiert. Bei Vakuumdestillation (9 mm) wurde zwischen 80 bis 110° ein wasserhelles, dickes Öl erhalten, welches nach längerem Stehen kristallisierte. Gehaltsbestimmung mit *Fehlingscher* Lösung (1 g CuO entspricht 0,488 g Milchsäurealdehyd⁶⁰):

0,0826 g Substanz ergaben 0,1687 g CuO, entsprechend 0,0823 g Milchsäurealdehyd.

0,0547 g Substanz ergaben 0,1098 g CuO, entsprechend 0,0536 g Milchsäurealdehyd.

Aus den Ergebnissen der Reduktionsbestimmungen ist ersichtlich, daß der gewonnene Milchsäurealdehyd weitgehend rein war.

Der nach dem Abdestillieren des Toluols verbliebene Rückstand ergab zwischen 100 bis 125° noch weitere Milchsäurealdehyd enthaltende Fraktionen, die jedoch wieder Milchsäure enthielten und wie sub b geschildert aufgearbeitet wurden.

Aus diesen Vorversuchen konnten folgende Schlüsse gezogen werden:

Die Milchsäurebildung ist auf mangelhafte Trocknung des (aus einer Stahlflasche entnommenen Elektrolyt-) Wasserstoffs zurückzuführen. Der Milchsäurealdehyd kann nicht durch Destillation vom Lösungsmittel abgetrennt werden, da er mit ihm (Toluol) flüchtig ist. Die lange Reaktionsdauer läßt einen wirksameren Katalysator (und eine höhere Reaktionstemp.) wünschenswert erscheinen.

d) *Endgültige Versuchsanordnung*. Bei allen nunmehr folgenden Reduktionsversuchen wurde der Wasserstoff in 2 Waschflaschen mit Kaliumpermanganatlösung gereinigt, in 2 Intensivwaschflaschen (*Schott*) mit konz. Schwefelsäure vorgetrocknet und dann über je 40 cm langen Schichten von gekörntem Magnesiumperchlorat und Phosphorperoxyd scharf getrocknet. Als Reaktionsgefäß wurde ein Schliffrundkolben mit aufgesetztem Zwischenstück mit weitem Einleiterrohr und Rückflußkühler verwendet. An den Kühler schlossen sich als Feuchtigkeitsabschluß Rohre mit Chlorcalcium, Phosphorperoxyd und nochmals Chlorcalcium und ein Auffanggefäß für den entwickelten Chlorwasserstoff.

Nach verschiedenen weiteren Versuchen mit Pd-Trägerkatalysatoren erwies sich ein nach den Angaben von *Zelinsky-Borisoff*⁶¹ hergestellter Pd-Katalysator auf Asbest („Mikroasbest“) als besonders wirksam.

Bei Anwendung dieses Katalysators konnten mit Xylol als Lösungsmittel die Temp. auf 130 bis 134° (im Heizbad gemessen) gehalten werden und dabei eine befriedigende Reaktionsgeschwindigkeit erzielt werden.

⁶⁰ Vgl. Fußnote 58.

⁶¹ Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 150 (1902).

Das Fortschreiten der Reduktion wurde durch Titration des gebildeten Chlorwasserstoffes beobachtet.

Nachstehend sei ein Versuch beschrieben, der in drei Teilansätzen ausgeführt wurde, die nach der Reduktion gemeinsam aufgearbeitet wurden:

Tabelle 2.

| Versuch | Menge des V g | Xylol ccm | Katalysator g | Zeit und Temp. | HCl entspr. ccm n/1 NaOH | Berechnete Menge ccm HCl |
|---------|---------------|-----------|---------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| A | 29,5 | 60 | 4 × 0,25 | 8 ^h , 50° | 32,5 | |
| | | | | 8 ^h , 130—135° | 79,9 | |
| | | | | 8 ^h , 130—135° | 43,0 | |
| | | | | 8 ^h , 130—135° | 39,5 | |
| | | | | Zusammen | 194,9 | 196,5 |
| B | 25,0 | 60 | 4 × 0,25 | 24 ^h , 130—135° | 160,35 | 166 |
| C | 13,0 | 60 | 4 × 0,20 | | | |

Nach Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung wurde jeweils vom Katalysator abfiltriert und mit je 40 ccm Xylol nachgewaschen. Die leicht gelblichen Xylollösungen wurden je viermal mit je 25 ccm Wasser ausgeschüttelt, aus der wäßrigen Lösung Xylolreste durch einmaliges Ausschütteln mit wenig Äther entfernt. Die wäßrigen Extrakte wurden auf je 100 ccm aufgefüllt. Reduktionsbestimmung mit je 5 ccm Lösung:

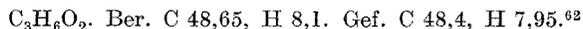
A ergab 0,3488 g CuO, entsprechend 3,4040 g Milchsäurealdehyd,

B ergab 0,3162 g CuO, entsprechend 3,086 g Milchsäurealdehyd.

C ergab 0,4299 g CuO, entsprechend 4,196 g Milchsäurealdehyd.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, daß in der verdünnten Lösung C die Ausbeute am besten war (66,6% d. Th.); diese Feststellung konnte durch wiederholte Beobachtungen erhärtet werden.

Die wäßrige Lösung der drei Teilversuche (zusammen 10,15 g Milchsäurealdehyd in 285 ccm) wurde mit NaHCO₃ neutralisiert, mit entwässertem Natriumsulfat zu einem Kuchen verarbeitet, gepulvert und extrahiert. Nach Verjagen des Äthers und 2maliger Destillation im Vak. bei 70 bis 105° wurden 6,2 g Milchsäurealdehyd erhalten (60,7% des in der wäßrigen Lösung enthaltenen Aldehyds), welcher nach kurzem Stehen kristallisierte.



Der bei der Reduktion des V gebildete Acetaldehyd wurde mit fuchsin-schwefeliger Säure und durch Reduktion von ammoniakal. Silbernitrat-lösung qualitativ nachgewiesen, durch Titration quantitativ bestimmt.

⁶² Durchgeführt von Herrn *Blümel*.

C. Rosenmund-Reduktion von optisch-aktivem Acetylmilchsäurechlorid (VI).

Zur Darstellung des VI wurde eine Milchsäure der Firma *Schuchardt* verwendet, die zur völligen Entwässerung im Hochvak. destilliert wurde und anschließend vollständig kristallisierte.

Gefunden $[\alpha]_D^{25} = -0,60^\circ$ (in 10%iger Lösung). Das entspricht 15,7% des in wäßriger Lösung bekannten Höchstwertes von $[\alpha]_D^{15} = -3,82^\circ$ (10,458 g in 100 Wasser).⁶³

Eine weitere Anreicherung des Ausgangsmateriales an optisch-aktiver Säure war nicht möglich, da die dazu notwendigen großen Brucinmengen nicht zur Verfügung standen.

Acetylmilchsäurechlorid (VI) nach 2maliger Destillation Sdp. 56 bis 57° (11 mm). Drehung im 1-dm-Rohr ohne Lösungsmittel: $\alpha_D = -29,5^\circ$.

Freudenberg und *Markert*⁶⁴ hatten ein VI von $\alpha_D = +49,0^\circ$ dargestellt. *C. N. Bean*, *Kenyon* und *Philipps*⁶⁵ stellten VI her, ohne einen Drehwert anzugeben.

Eine in 22,7%iger Xylollösung durchgeführte Drehungsbestimmung ergab im 1-dm-Rohr eine Drehung von $\alpha_D = -2,36^\circ$, dem entspricht $[\alpha]_D = -10,4^\circ$.

Tabelle 3.

| Versuch | Menge VI g | ccm Xylol | Menge Kataly- sator g | HCl entspricht ccm n/1 NaOH | Zeit | Theor. Menge ccm n/1 NaOH |
|---------|---------------|-----------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| D | 17,7 | 60 | 3 × 0,25 | 117,75 | 24 ^h | 117,88 |
| E | 15,5 | 60 | 3 × 0,25 | 99,25 | 24 ^h | 103,23 |
| F | 23,2 | 60 | 3 × 0,25 | 154,4 | 28 ^h | 155,17 |

Drehung der Xylollösungen nach Reduktion:

E: $\alpha_D = -1,76^\circ$ (19° C),

F: $\alpha_D = -4,41^\circ$ (20° C).

Die Weiterverarbeitung der Xylollösungen erfolgte wie oben beim inaktiven Material beschrieben.

5 ccm der wäßrigen Lösung (100 ccm) ergaben:

D: 0,3644 g CuO, entsprechend 3,556 g Milchsäurealdehyd/100 ccm,

E: 0,2932 g CuO, entsprechend 2,862 g Milchsäurealdehyd/100 ccm,

F: 0,5426 g CuO, entsprechend 5,298 g Milchsäurealdehyd/100 ccm.

Drehvermögen der wäßrigen Lösungen im 1-dm-Rohr:

D: $\alpha_D = -0,176^\circ$; $[\alpha]_D = -4,93^\circ$,

B: $\alpha_D = -0,445^\circ$; $[\alpha]_D = -7,7^\circ$.

Die wäßrigen Lösungen wurden vereinigt und wie üblich aufgearbeitet. Der zwischen 82 bis 110° destillierende optisch-aktive Milchsäurealdehyd kristallisierte nach kurzem Stehen. 1,316 g wurden in 25 ccm Benzol gelöst.

⁶³ *Jungfleisch* und *Godchort*, C. R. Acad. Sci. Paris **140**, 720 (1905).

⁶⁴ Chem. Zbl. **1928 I**, 1521.

⁶⁵ Chem. Zbl. **1936 II**, 611.

Drehung im 2-dm-Rohr bei 26° $\alpha_D = -0,28^\circ$. Daraus errechnet sich ein $[\alpha]_D^{26} = -2,65^\circ$ für den von uns erhaltenen optisch-aktiven Milchsäurealdehyd.

Zusammenfassung.

Im ersten Teil der Arbeit wurden verschiedene Modellversuche für eine Spaltung des *razem.* Milchsäurealdehyds in seine optischen Antipoden unternommen. Die zu diesem Zweck dargestellten *Schiffschen* Basen verschiedener Aldehyde mit Glykokoll und den Aminobenzoesäuren erwiesen sich wegen ihres schlechten Kristallisationsvermögens als ungeeignet. Auch die mit Hydrazinobenzoesäure erhaltenen Carboxyphenylhydrazone, obwohl als Verbindungen verschiedener aliphatischer Oxoverbindungen gut kristallisiert, erwiesen sich bei Anwendung auf Oxyaldehyde als nicht brauchbar.

Die Wiedergewinnung der Aldehyde aus den *Schiffschen* Basen durch Verdrängung gelang glatt.

Für die Spaltung war beabsichtigt, Salze der *Schiffschen* Verbindungen des Milchsäurealdehyds mit Aminosäuren, mit optisch-aktiven Basen durch Kristallisation zu spalten. Diese Absicht mußte nach Feststellung des schlechten Kristallisationsvermögens der Verbindungen fallen gelassen werden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Versuch unternommen, Milchsäurealdehyd durch *Rosenmund*-Reduktion von Acetylmilchsäurechlorid zu erhalten. Die Reduktion gelang in Xylollösung bei Anwendung eines Palladium-Asbestträger-Katalysators bei Einhaltung einer Badtemperatur von 130 bis 135° mit befriedigender Ausbeute. Die Acetylgruppe wird bei der Reduktion in Form von Acetaldehyd abgespalten. Zur Isolierung des Milchsäurealdehyds aus der Reduktionslösung mußte der verlustreiche Umweg über die wäßrige Lösung beibehalten werden, da eine direkte Abtrennung durch Destillation infolge der hohen Flüchtigkeit des Aldehyds mit dem Lösungsmittel nicht möglich war. Jedoch war der gewonnene Aldehyd so rein, daß er sehr rasch vollständig kristallisierte.

Bei Anwendung einer optisch-aktiven Milchsäure mit einem $[\alpha]_D^{25} = 0,60^\circ$ (in 10%iger Lösung) als Ausgangsmaterial wurde ein Acetylmilchsäurechlorid mit einem $\alpha_D = -29,5^\circ$ (ohne Lösungsmittel) erhalten, welches nach *Rosenmund*-Reduktion einen kristallisierten Milchsäurealdehyd von $[\alpha]_D^{26} = -2,65^\circ$ ergab. Die Darstellung einer optisch reinen Milchsäure als Ausgangsmaterial und damit die Darstellung eines optisch reinen Milchsäurealdehyds war mangels Chemikalien zur Spaltung der Milchsäure nicht möglich.