

25. Karl Freudenberg, Fritz Brauns und Heinrich Siegel: Die Konfiguration der Mandelsäure und anderer α -Oxy-säuren.

[Aus d. Chem. Instituten d. Universität Freiburg i. B.
u. d. Techn. Hochschule Karlsruhe.]

(Eingegangen am 10. November 1922.)

Das zuverlässigste Verfahren der Konfigurationsbestimmung besteht darin, daß die zu prüfende Substanz unter Schonung der asymmetrischen Gruppen in eine Verbindung bekannter Konfiguration übergeführt oder aus einer solchen bereitet wird. Auf diese Weise sind von der Glucose bis zur Milchsäure Übergänge bewerkstelligt worden, die über die Wein-, Äpfel- und Glycerinsäure führten¹⁾. Damit ist eine Grundlage geschaffen, die, wie wir im Folgenden zeigen werden, breit genug ist, um weitere α -Oxy-säuren aufzunehmen.

Zunächst ist die Konfiguration der Mandelsäure zu erörtern. Sie nach dem angegebenen Verfahren durch Umwandlung zu erschließen, dürfte kaum möglich sein. Deshalb ist zur Bestimmung ihrer Konfiguration ein anderer Weg gewählt worden.

Bekanntlich zeigen optisch-aktive Substanzen ähnlicher Struktur gewisse Regelmäßigkeiten in ihrem Drehungsvermögen. Seit Jahren machen auf dem Gebiete der Zucker und Oxy-säuren C. S. Hudson²⁾, P. A. Levene³⁾ und G. W. Clough⁴⁾ bei Konfigurations-Untersuchungen von der Tatsache Gebrauch, daß analoge Verbindungen gleicher Konfiguration bei der Einführung gleicher Substituenten in die am asymmetrischen C-Atom haftenden Gruppen ähnliche Veränderungen ihrer Drehung erleiden (Regel 1). G. W. Clough hat weiterhin hervorgehoben, daß das Drehungsvermögen ähnlich gebauter Verbindungen von gleicher Konfiguration durch

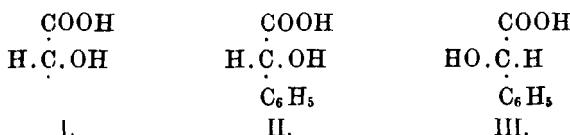
¹⁾ E. Fischer, B. 29, 1377 [1896]; K. Freudenberg, B. 47, 2027 [1914]; A. Wohl u. Fr. Momber, B. 55, 455 [1922]; K. Freudenberg u. Fr. Brauns, B. 55, 1339 [1922]; A. Wohl u. R. Schellenberg, B. 55, 1404 [1922].

²⁾ Am. Soc. 31, 66 [1909]; C. S. Hudson u. J. K. Dale, Am. Soc. 37, 1264 [1915]; C. S. Hudson, Am. Soc. 38, 1566 [1916]; C. S. Hudson u. R. Sayre, Am. Soc. 38, 1867 [1916].

³⁾ P. A. Levene, J. biol. chem. 23, 145 [1915]; 26, 367 [1916]; P. A. Levene u. G. M. Meyer, J. biol. chem. 26, 355 [1916]; 31, 623 [1917]; P. A. Levene, J. biol. chem. 48, 197 [1921]; Bio. Z. 124, 38 [1921].

⁴⁾ Soc. 113, 526 [1918].

Temperaturveränderung, Verdünnung oder Zusatz von Neutralsalzen in stets wiederkehrender Weise beeinflußt wird (Regel 2). Diesen beiden Regeln, die sich auf Messungen der Substanzen vor und nach Vollzug einer Veränderung stützen, also auf ein Zahlenmaterial relativer Art gegründet sind, hat C. S. Hudson¹⁾ eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten angeschlossen, die sich auf absolute Drehungswerte stützen. Dahin gehört u. a. die Angabe, daß alle α -Oxysäuren, deren Amide und Phenyl-hydrazide nach rechts drehen, zur *d*-Reihe rechnen und die Konfiguration I besitzen (Regel 3).



Auf die Mandelsäure hat Clough seine Regel (2) angewendet und aus dem Vergleich mit den α -Oxy-säuren der *d*-Reihe gefunden, daß die linksdrehende Mandelsäure aus Amygdalin der *d*-Reihe angehört und somit die Konfiguration II besitzt. Fast gleichzeitig hat Hudson²⁾, der Regel 3 folgend, aus der Linksdrehung des *links*-Mandelsäure-amids geschlossen, daß der Säure die Konfiguration III zukommt. Welche Formel trifft zu, und vor allem: welche der beiden Regeln bleibt bestehen?

Wir haben die *links*-Mandelsäure hydriert und festgestellt, daß das Amid der hydrierten Säure stark nach rechts dreht, während, wie erwähnt, das *links*-Mandelsäure-amid Linksdrehung besitzt. Hier dreht demnach bei gleicher Konfiguration ein Amid nach links, ein anderes nach rechts; somit ist die Amid-Regel Hudsons durchbrochen³⁾. Über die wahre Konfiguration der Mandelsäure gibt Aufschluß die Betrachtung der α -Oxy-säuren und ihrer Amide nach Regel 1. In der Tabelle sind alle mit »*d*« bezeichneten Säuren auf chemischem Wege in ihrer Konfiguration sichergestellt. Die Zahlen bedeuten die spez. Drehung in Wasser⁴⁾.

¹⁾ Über Lactone: Am. Soc. **32**, 338 [1910]; **33**, 405 [1911]; über Phenylhydrazide und Benzyl-phenyl-hydrazone: Am. Soc. **39**, 462 [1917]; über Amide. Am. Soc. **40**, 813 [1918]; C. S. Hudson u. S. Komatsu, Am. Soc. **41**, 1141 [1919]; T. W. J. van Marle, Dissertat., Leyden 1919; R. **39**, 549 [1920]; W. E. van Wijk, Dissertat., Leyden 1920; R. **40**, 221 [1921].

²⁾ Am. Soc. **40**, 813 [1918].

³⁾ Die Rechtsdrehung des *d*-Talonsäure-phenylhydrazids (P. A. Levene u. G. M. Meyer, J. biol. chem. **31**, 625 [1917]) steht gleichfalls im Widerspruch mit einer Regel Hudsons (Phenyl-hydrazid-Regel).

⁴⁾ Sie sind, wenn nichts anderes vermerkt ist, aus »Beilstein«, 4. Aufl., entnommen.

| | | | |
|--|----------------------|--------------------------------|-----------------------|
| <i>d</i> -Milchsäure | -2.5 bis -4° | <i>d</i> -Lactamid | + 22° ¹⁾ |
| <i>d</i> -Glycerinsäure | -2.1° ²⁾ | <i>d</i> -Glycerinsäure-amid | + 66° ³⁾ |
| <i>d</i> -Äpfelsäure | + 3° bis -3° | <i>d</i> -Malamid | + 40° |
| <i>d</i> - β -Malamidsäure ⁴⁾ | + 9.3° | | |
| <i>d</i> -Weinsäure | + 6° bis + 14° | <i>d</i> -Tartramidsäure | + 64° ⁵⁾ |
| <i>d</i> -Tartramidsäure | + 64° | <i>d</i> -Tartramid | + 106° |
| <i>links</i> -Mandelsäure | -153° | <i>links</i> -Mandelsäure-amid | -95.5° ⁶⁾ |
| Hexahydro- <i>links</i> -mandelsäure | -26.6° ¹⁾ | Amid | + 41.7° ¹⁾ |

Man beobachtet durchgehends eine starke Verschiebung der Drehung nach rechts, sobald die Säuren in ihre Amide verwandelt werden; die Verschiebung ist so stark, daß bei schwacher Anfangsdrehung der Säure der Drehungswert des Amids positiv wird. Da die Monocarbonsäuren der Zuckergruppe, an denen Hudson seine Amid- und Phenyl-hydrazid-Regel zunächst entwickelt hat, sämtlich schwach drehen⁷⁾, zeigen ihre Amide Rechtsdrehung; die natürliche Mandelsäure dreht jedoch unter der Wirkung des Phenyls⁸⁾ so stark nach links, daß die Verschiebung nach rechts, die auch hier bei der Amidbildung einsetzt, nicht bis auf die positive Seite hinüberreicht. Bei der Hexahydro-mandelsäure ist dies jedoch der Fall. Auch ihr Phenyl-hydrazid dreht nach rechts ($[\alpha]_D = + 54^\circ$ in Eisessig). Diese Vergleichsreihe, die mit dem gleichen Ergebnisse noch auf die Methylester⁹⁾ und Alkalosalze ausgedehnt werden kann, läßt keinen Zweifel, daß die *links*-Mandelsäure der *d*-Reihe angehört und die Konfiguration II besitzt. Die Hudsonsche Amid-Regel gewinnt durch eine leichte Umformung ihre Gültigkeit zurück: Wenn durch den Übergang in das Amid die Drehung einer α -Oxy-säure nach rechts verschoben wird, so gehört diese der *d*-Reihe an (Konfiguration I). Damit wird die Amid-Regel Hudsons zu einem Sonderfall der Regel 1; das gleiche gilt ohne Zweifel auch für die übrigen, auf absolute Drehungswerte gegründeten Gesetzmäßigkeiten, z. B. für Hudsons besonders wichtige Lacton-Regel¹⁰⁾. Die große Be-

¹⁾ Bisher unbekannt. ²⁾ Soc. 59, 97 [1891]. ³⁾ in Methylalkohol.



⁴⁾ R. A. Weermann, Dissertat., Leyden 1916, S. 109.

⁵⁾ A. McKenzie u. J. A. Smith, Soc. 121, 1348 [1922].

⁶⁾ C. S. Hudson, Am. Soc. 32, 338 [1910].

⁷⁾ das bekanntlich einen bedeutenden Einfluß auf die Drehung ausübt

⁸⁾ H. Siegel, Dissertat., Freiburg 1923. ¹⁰⁾ l. c.

deutung dieser Gesetzmäßigkeiten wird also in keiner Weise beeinträchtigt; nur müssen sie ihrer absoluten Fassung entkleidet werden.

Die rechtsdrehende α, γ -Dioxy-buttersäure liefert bei der Oxydation *rechts*-Äpfelsäure¹⁾; sie ist demnach der *d*-Reihe anzuschließen. Für gesichert halten wir auch die Konfiguration der α -Oxy-buttersäure²⁾. Die *d*-Reihe der α -Oxy-säuren mit einem asymmetrischen C-Atom lautet, wenn (+) und (–) Rechts- und Linksdrehung bedeuten:

- d* (–)-Milchsäure,
- d* (–)- β -Brom-milchsäure³⁾,
- d* (–)-Glycerinsäure,
- d* (–)-Ioserin⁴⁾,
- d* (+)- α , γ -Dioxy-buttersäure,
- d* (+)- α , γ -Dioxy-Äpfelsäure,
- d* (+)-Äpfelsäure,
- d* (+)-Weinsäure⁴⁾,
- d* (–)-Mandelsäure,
- d* (–)-Hexahydro-mandelsäure.

Die Antwort auf die eingangs gestellte Frage fällt demnach zugunsten Cloughs aus. Damit gewinnen auch die Folgerungen, die Clough auf Grund seiner Regel (2) für die konfigurativen Beziehungen der α -Amino-säuren⁵⁾ untereinander gezogen hat, an Bedeutung. Für die α -Halogenfettsäuren gilt das gleiche.

Sehr beachtenswert sind auch die Versuche Cloughs, die Konfigurationssysteme der α -Oxy-säuren, der α -Amino- und α -Halogen-säuren untereinander in Beziehung zu bringen. Bekanntlich sind alle Bemühungen, die sterische Anordnung der Amino-säuren auf chemischem Wege durch Überführung in Oxy-säuren zu bestimmen, an den durch die Waldensche Umkehrung verursachten Unsicherheiten gescheitert. Emil Fischer⁶⁾ mußte seine früheren, über diese Zusammenhänge ausgesprochenen Vermutungen widerrufen, nachdem er die allgemeine Bedeutung der Umkehrungerscheinungen erkannt hatte. Maßgebende Konfi-

1) J. U. Nef, A. 376, 1 [1910]; J. W. E. Glatfeld u. F. V. Sander. Am. Soc. 43, 2675 [1921].

2) G. W. Clough, l. c., S. 533. Die an gleicher Stelle gegebene Ableitung der *rechts*- β -Phenyl-milchsäure als *d*-Säure scheint uns nicht einwandfrei, da durch Veresterung die Drehung nach links verschoben wird. Hier widersprechen sich Regel 1 und 2.

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

4) Weinsäure kann wegen ihrer strukturellen Symmetrie diesen einfachen Säuren zugerechnet werden; vergl. B. 55, 1342 Ann., 1345 [1922].

5) Das System Alanin-Serin-Cystein ist bereits von E. Fischer auf chemischem Wege (durch Umwandlung) erschlossen worden.

6) A. 381, 123, insbesondere 125, 134, 136 [1911]; vergl. K. Hoesch's ausgezeichnete Darlegung in der Fischer-Biographie, S. 399, 423—427 [1921].

gurations-Bestimmungen haben P. A. Levene¹⁾ und seine Mitarbeiter an Hand der Regel (1) bei den Amino-zuckern ausgeführt; bei der Desaminiierung solcher Verbindungen tritt, durchaus unberechenbar, Umkehrung ein, oder sie bleibt aus²⁾. Wir pflichten deshalb Clough bei, wenn er die von ihm aufgestellte konfigurative Beziehung zwischen Amino-säuren und Oxy-säuren als der Bestätigung bedürftig erklärt.

Beschreibung der Versuche.

d,l-Hexahydro-mandelsäure.

Die Hydrierung wurde nach A. Skita³⁾ in wässriger Lösung mit Gummi arabicum oder Gelatine⁴⁾ als Schutzkolloid ausgeführt. Zur Anwendung kamen 25 g *d,l*-Mandelsäure und 2.25 g Platin in 300 ccm 3-proz. Salzsäure. Bei 4 Atm. und 50—55° war der Wasserstoff in 6 Stdn. aufgenommen. Die hydrierte Säure wurde mit Äther im Apparat extrahiert. Sie ließ sich durch 2-malige Krystallisation aus Wasser mit Tierkohle reinigen und schmolz bei 134—135°. Godchot⁵⁾, der sie bereits früher aus Cyclohexylchlorid bereitet hat, gibt 130—131° an. Sie löst sich leicht in Eisessig und Alkohol, schwer in kaltem Wasser, Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform.

0.1364 g Sbst.: 0.3051 g CO₂, 0.1048 g H₂O.

C₈H₁₄O₃ (158.11). Ber. C 60.72, H 8.92.

Gef. » 61.00, » 8.60.

Als Titrationsäquivalent wurde 153.3 gefunden; ber. 158.

d,l-Hexahydro-mandelsäure-methylester.

Die Säure wurde mit der 20-fachen Menge 1% Chlorwasserstoff enthaltenden Methylalkohols 5 Stdn. gekocht. Nachdem bei Unterdruck eingedampft war, wurde mit verd. Sodalösung neutralisiert, mit Äther aufgenommen, getrocknet (Na₂SO₄), eingedampft und destilliert. Der Ester geht unter 18 mm Druck bei 122—123° über. Die Ausbeute ist sehr gut.

0.1480 g Sbst.: 0.3407 g CO₂, 0.1250 g H₂O.

C₉H₁₆O₃ (172.13). Ber. C 62.74, H 9.37.

Gef. » 62.78, » 9.45.

¹⁾ Bio. Z. 124, 38 [1921]; Monographs of the Rockefeller Institute Nr. 18 [1922].

²⁾ J. C. Irvine und A. Hynd, Soc. 105, 698 [1914].

³⁾ A. Skita u. W. A. Meyer, B. 45, 3394 [1912]; A. Skita u. A. Schneck, B. 55, 144 [1922].

⁴⁾ Geeignete, sehr reine Präparate verdanken wir der Heidelberger Gelatine-Fabrik Stoeß & Co.

⁵⁾ C. r. 150, 1, 1250 [1910].

d, l - Hexahydro-mandelsäure-phenylhydrazid.

2 g Säure werden mit 20 ccm Wasser, 1.7 g Phenyl-hydrazin und 2 ccm 50-proz. Essigsäure 10 Stdn. auf dem Wasserbade am Luftkühler erhitzt. Dann bleibt die Masse 12 Stdn. bei Zimmer-temperatur stehen; die Krystalle werden abgesaugt und zur Entfernung von viel unangegriffener Säure mit verd. Sodalösung gewaschen. Das getrocknete Phenyl-hydrazid wird mit sehr wenig Äther gewaschen und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Es schmilzt bei 213° und löst sich in den meisten Lösungsmitteln in der Kälte sehr schwer; die Ausbeute beträgt nur 0.2 g.

0.1088 g Sbst.: 11.23 ccm N (23°, 738 mm, 40-proz. KOH).

$C_{14}H_{20}O_2N_2$ (248.18). Ber. N 11.29. Gef. N 11.56.

d, l - Hexahydro-mandelsäure-amid.

3 g Methylester werden bei 0° mit trocknem Ammoniak gesättigt. Die Lösung bleibt 24 Stdn. bei 20° stehen, wird abermals gesättigt, aufbewahrt und noch 2—3-mal in gleicher Weise behandelt, bis sie zum Krystallbrei erstarrt ist. Nach dem Absaugen wird mit Äther gewaschen und aus Wasser umkrystallisiert. Schmp. 156°¹⁾.

0.1356 g Sbst.: 10.70 ccm N (23°, 744 mm, 40-proz. KOH).

$C_8H_{15}O_2N$ (157.13). Ber. N 8.92. Gef. N 8.91.

d (—) - Hexahydro-mandelsäure.

Die *links*-Mandelsäure wurde nach J. Lewkowitsch²⁾ bereitet. Sie läßt sich aus der Reaktionsmasse im Extraktionsapparat in Äther überführen und wird 2-mal aus Benzol mit Tierkohle umkrystallisiert. Ausbeute 17 g aus 100 g Amygdalin; Schmp. 132°; $[\alpha]_{Hg}^{23}$ gelb in Wasser — 155°.

Zur Krystallisation der hydrierten Säure diente Tetrachlor-kohlenstoff mit Tierkohle. Ausbeute an reinem Produkt 70% der Theorie; Schmp. 128—129°.

$$[\alpha]_{Hg}^{23} \text{ gelb in Eisessig} = \frac{-2.79^\circ \times 1.5423}{0.1535 \times 1.054 \times 1} = -26.6^\circ.$$

$$[\alpha]_{Hg}^{27} \text{ gelb in Eisessig} = \frac{-1.18^\circ \times 0.9274}{0.0809 \times 1.05 \times 0.5} = -25.8^\circ.$$

0.1222 g Sbst.: 0.2719 g CO_2 , 0.0948 g H_2O .

$C_8H_{14}O_3$ (158.11). Ber. C 60.72, H 8.92.

Gef. » 60.68, » 8.68.

¹⁾ Godchot gibr 155° an.

²⁾ B. 16, 1565 [1883].

Der Methylester siedet unter 19 mm Druck bei 123°.

$$[\alpha]_{\text{Hg}}^{25} \text{ gelb} = \frac{-2.504^{\circ}}{1.066 \times 0.5} = -4.7^{\circ}.$$

Das Phenyl-hydrazid schmilzt gegen 215° unter Zersetzung.

$$[\alpha]_{\text{Hg}}^{30} \text{ gelb in Eisessig} = \frac{+0.29^{\circ} \times 2.0804}{0.0104 \times 1.05 \times 1} = +55.25^{\circ}.$$

4.214 mg Sbst.: 0.442 ccm N (24.5°, 743 mm, 40-proz. KOH).
 $C_{14}H_{20}O_2N_2$ (248.18). Ber. N 11.29. Gef. N 11.79.

Amid: Schmp. 158°.

$$[\alpha]_{\text{Hg}}^{25} \text{ gelb in Alkohol} = \frac{+1.8750 \times 0.200}{0.0194 \times 0.816 \times 0.5} = +47.4^{\circ}.$$

$$[\alpha]_{\text{Hg}}^{25} \text{ gelb in 20-proz. wäsr. Alkohol} = \frac{+0.5050 \times 1.4798}{0.0187 \times 0.0971 \times 1} = +41.16^{\circ}.$$

0.1127 g Sbst.: 8.75 ccm N (24°, 745 mm, 45-proz. KOH).
 $C_8H_{16}O_2N$ (157.13). Ber. N 8.92. Gef. N 8.75.

d - Lactamid¹⁾.

d (—)-Milchsäure wurde aus dem Morphinsalz²⁾ ebenso in Freiheit gesetzt, wie dies früher für die Brom-milchsäure beschrieben wurde³⁾. Die rohe Säure (4 g) wurde mit 80 ccm Methylalkohol, der 1% Chlorwasserstoff enthielt, 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Zunächst wurde bei 20 mm aus einem Bade von 35° die Hauptmenge des Lösungsmittels abdestilliert, der Rückstand mit Kaliumcarbonat neutralisiert, in viel Äther aufgenommen und im Vakuum fraktioniert. Bei 25 mm ging der Ester zwischen 50° und 60° über (2.5 g).

$$[\alpha]_{\text{Hg}}^{20} \text{ gelb} = \frac{+8.0^{\circ}}{1.09 \times 1} = +7.3^{\circ}.$$

Der Ester wurde mit Ammoniak gesättigt und blieb einige Stunden stehen. Dann wurde im Exsiccator über Schwefelsäure und Kaliumhydroxyd eingedunstet. Der Rückstand erstarrte nach 2 Tagen zu sehr hygroskopischen, strahligen Krystallen.

Das rohe Amid wurde im Mikro-Extraktionsapparate von F. Laquer⁴⁾ in absol. Äther gelöst und krystallisierte alsbald aus. Der überstehende Äther wurde abgegossen, die Krystallmasse im

¹⁾ Ausgeführt von Hrn. F. Rhine.

²⁾ I. C. Irvine, Soc. 89, 935 [1906].

³⁾ K. Freudenberg, B. 47, 2035 [1914].

⁴⁾ H. 118, 215 [1921].

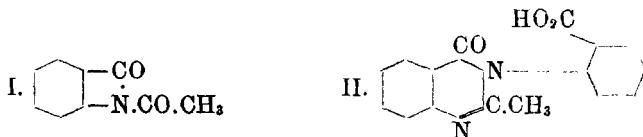
Hochvakuum über Schwefelsäure und Natronkalk getrocknet. Das Amid schmilzt bei 49—51°. Es zerfließt sofort an der Luft, während das racemische Milchsäure-amid nicht hygroskopisch ist.

$$[\alpha]_{\text{Hg}}^{18} = \frac{+2.18^{\circ} \times 4.9189}{0.4741 \times 1.019 \times 1} = +22.2^{\circ}$$

**26. Gustav Heller und Herbert Grundmann:
Über die Konstitution der Dianhydro-di-[acetyl-anthranilsäure].**

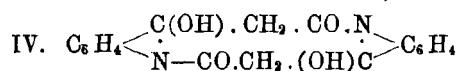
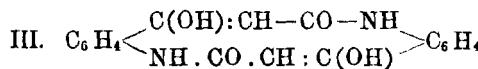
[Aus d. Laborat. für Angewandt. Chemie u. Pharmazie d. Univ. Leipzig.]
(Eingegangen am 23. November 1922.)

Wie Anschütz und Schmidt¹⁾ fanden, entsteht durch Einwirkung von Essigsäure-anhydrid auf Acetanthranilsäure Acetanthranil (I), weiter aber auch das von Kowalski



und Niementowski zuerst dargestellte, aber nicht richtig ge deutete 3-[*o*-Carboxy-phenyl]-2-methyl-4-oxo-phenylen-miazin (II), welches auch als 2-Methyl-3-phenylchinazol-on-4-*o*-carbonsäure bezeichnet werden kann. Es entsteht aus Acetanthranil und 1 Mol. Acetanthranilsäure unter Abspaltung von Essigsäure.

Als Anschütz und Schmidt Phosphoroxychlorid auf Acetanthranilsäure²⁾), deren Ester oder auch auf Acetanthranil einwirken ließen, verlief die Reaktion noch in anderer Art; sie erhielten eine Substanz, die als Polymerisationsprodukt von 2 Mol. Acetanthranil aufgefaßt werden kann, wofür sie folgende Formeln III und IV in Betracht zogen. Die



Verbindung erhielt den Namen Dianhydro-di-[acetyl-anthranilsäure].

¹⁾ B. 35, 3473 [1902].

²⁾ B. 35, 3463 [1902].