

das bei 1-maligem Umkrystallisieren aus 230 ccm Eisessig große, orangegelbe neben kleinen, roten Nadeln ergab, die durch Schlämmen leicht getrennt werden konnten. Die großen, orangegelben Nadeln (0.6 g) ergaben nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus je 100 Tln. Eisessig reines, gelbes 9.10-Diphenyl-anthracen ($C_{26}H_{18}$. Ber. C 94.51, H 5.50. Gef. C 94.30, H 5.48). Schmelzpunkt und Verhalten gegen konz. Schwefelsäure stimmten mit den Angaben in der Literatur überein. Die kleinen, roten Nadeln wurden zur völligen Entfernung des leichter löslichen *meso*-Diphenyl-anthracens mit 100 ccm Eisessig ausgekocht. Das Ungelöste gab nun, aus Eisessig umkrystallisiert, reines Rubicen mit allen von Pummerer angegebenen Eigenschaften. Die Mischprobe mit einem von Hrn. Pummerer freundlichst zur Verfügung gestellten Präparate zeigte keine Schmelzpunkts-Depression. Die von Pummerer angenommene Zusammensetzung $C_{26}H_{14}$ wurde durch die von Hrn. Boetius ausgeführte Mikro-Elementaranalyse bestätigt.

4.628 mg Sbst.: 16.168 mg CO_2 , 1.855 mg H_2O .

$C_{26}H_{14}$. Ber. C 95.68, H 4.33. Gef. C 95.28, H 4.49.

184. Wolfgang Leithe: Die Konfiguration des optisch aktiven Coniins und α -Pipicolins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 20. April 1932.)

Von den im Schierling (*Conium maculatum*) enthaltenen Alkaloiden kommt dem (+)-Coniin vor allem historisches Interesse zu. Nachdem diese Verbindung von A. W. Hofmann als α -Propyl-piperidin erkannt worden war, ist Ladenburg im Jahre 1886 die Synthese und damit der erste künstliche Aufbau eines Pflanzen-Alkaloids gelungen. Die Konfiguration dieser Base ist bisher, soweit bekannt, nicht untersucht worden. Um sie zu ermitteln, muß die Base in sterische Beziehung zu einer in ihrer Konfiguration bekannten Verbindung gebracht werden. Als Bezugssubstanz ist die optisch aktive Pipicolinsäure (Piperidin- α -carbonsäure) geeignet, da sie die Valenzen am *asym.* C-Atom des Coniins noch völlig intakt enthält. Es lag nun die Aufgabe vor, die sterische Beziehung dieser Säure zum (+)-Coniin festzustellen und ferner eine Einordnung in die *d*- oder *l*-Reihe der in ihrer Konfiguration sichergestellten Amino-säuren vorzunehmen.

Die Pipicolinsäure ist aus Coniin durch oxydativen Abbau nicht erhalten worden. Dagegen hat Willstätter¹⁾ durch Oxydation des (+)-Conhydriins (α -Pipicolyl-propan-1-ol), einer Begleitbase des Coniins, eine linksdrehende Amino-säure isoliert, die in ihren Eigenschaften mit einer von Mende²⁾ synthetisch dargestellten (–)-Pipicolinsäure im wesentlichen übereinstimmt; der geringere Drehwert der Säure Willstätters kann zwanglos durch partielle Racemisierung erklärt werden. Die sterischen Beziehungen zwischen (+)-Conhydrin und (+)-Coniin gehen aus einer Untersuchung von Löffler und Friedrich³⁾ klar hervor, welche das (+)-Conhydrin über das β -Conicein in (–)-Coniin umgewandelt haben. Damit ist sichergestellt, daß dem (+)-Coniin die (+)-Pipicolinsäure entspricht.

¹⁾ B. 34, 3166 [1901].

²⁾ B. 29, 2887 [1896].

³⁾ B. 42, 107 [1908].

Zunächst war es notwendig, die (+)-Pipicolinsäure in optisch reiner Form herzustellen. Ich habe hierzu nach Mende²⁾ aus *d,l*-Pipicolinsäure mit Hilfe des in Alkohol sehr schwer löslichen Bitartrates die (+)-Pipicolinsäure dargestellt. Mende hat das nach dem Vereinigen der alkohol. Lösungen von Weinsäure und *d,l*-Pipicolinsäure ausfallende Produkt ohne weitere Reinigung auf (+)-Pipicolinsäure verarbeitet und gibt ihr Drehungsvermögen in 10-proz. wäßriger Lösung mit $[\alpha]_D^{25} = +35.7^0$ an. Löst man aber das sich ausscheidende Bitartrat mehrmals aus wäßrigem Alkohol um, bis sein Drehungsvermögen nicht mehr steigt, so zeigt die daraus isolierte freie Aminosäure ein wesentlich höheres Drehungsvermögen, nämlich $[\alpha]_D^{25} = +55.2^0$.

Um die Konfiguration der (+)-Pipicolinsäure zu ermitteln, wurde eine indirekte optische Vergleichsmethode angewendet, welche darin besteht, durch Variierung des Lösungsmittels und Untersuchung geeigneter Derivate verschiedene Drehwerte zu bestimmen, und hierauf zu untersuchen, welche sterische Reihe analoger Verbindungen von bekannter Konfiguration bei gleicher Variierung eine Verschiebung des Drehungsvermögens im gleichen Sinne aufweist. Nun haben neuerdings Lutz und Jirgensons⁴⁾ gezeigt, daß der Einfluß von H- und OH-Ionen auf den Drehwert von Aminosäuren gleicher Konfiguration charakteristisch und zur Konfigurations-Bestimmung geeignet ist. Ich habe demnach das optische Drehungsvermögen der (+)-Pipicolinsäure in wäßriger Lösung, sowie bei Anwesenheit von HCl und NaOH in wechselnder Konzentration bestimmt, ferner wurde das mittels Kaliumcyanats aus der Säure dargestellte Hydantoin untersucht, da die Hydantoin-Bildung bei den sterisch bekannten Aminosäuren eine charakteristische Drehungs-Steigerung im Sinne ihrer Konfigurations-Zugehörigkeit (bei den Säuren der *l*-Reihe zunehmende Linksdrehung) verursacht⁵⁾. Es wurde für (+)-Pipicolinsäure-Hydantoin $[\alpha]_D^{25} = +91.8^0$ gefunden. Die Steigerung der Rechtsdrehung ergibt demnach eine Zuordnung der (+)-Pipicolinsäure zur *d*-Reihe. Dasselbe Resultat geht in eindeutiger Weise aus den erhaltenen Drehwerten der (+)-Pipicolinsäure hervor, die einigen Werten von Lutz und Jirgensons⁶⁾ gegenübergestellt sind. Die von diesen Autoren für die natürlichen Aminosäuren der *l*-Reihe gefundenen Zahlen sind hier der Übersichtlichkeit halber durch Änderung des Vorzeichens auf *d*-Konfiguration übertragen.

Lösungsmittel	c	$[\alpha]_D^{25}$
Wasser	2.93	+56.2
„	8.80	+55.2
„	11.92	+54.9
<i>n</i> ₁ -NaOH (1 Mol.)	11.08	+52.2
<i>n</i> ₁ -HCl (1 Mol.)	11.66	+40.7
ca. 20-proz. Salzsäure (<i>d</i> = 1.11)	6.53	+36.4

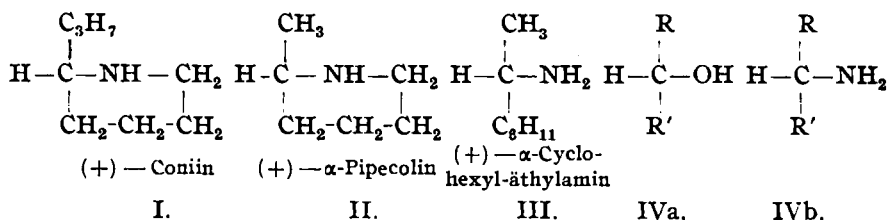
⁴⁾ B. 64, 1221 [1931].

⁵⁾ Clough, Journ. chem. Soc. London 113, Tabelle auf S. 540 [1918]. — Der Wert für das Hydantoin des Alanins soll heißen —50.6° statt +50.6° (siehe Errata, S. 1014).

⁶⁾ B. 63, 448 [1930], 64, 1221 [1931].

Lösungsmittel	<i>d</i> -(-)-Alanin	<i>d</i> -Leucin	<i>d</i> -Ornithin	<i>d</i> -Lysin	<i>d</i> -Prolin
Wasser	-1.9	+ 7.2	-5.3	-8.9	+86.9
„ +nMol NaOH	(<i>n</i> =15) -3.0	(<i>n</i> = 1) -7.6	(<i>n</i> =10) -7.0	(<i>n</i> =10) -9.1	(<i>n</i> = 1) +97.8
„ +nMol HCl . .	(<i>n</i> =15) -9.7	(<i>n</i> =30) -16.0	(<i>n</i> =10) -14.1	(<i>n</i> =10) -5.5	(<i>n</i> =10) +52.6

Die (+)-Pipicolinsäure zeigt in wäßriger Lösung die höchsten Drehwerte, durch Zusatz einer molaren Menge NaOH wird das Drehungsvermögen etwas nach der (-)-Seite verschoben; eine erheblich stärkere Verschiebung im selben Sinne wird durch Zusatz von HCl hervorgerufen. Bei den analogen sterisch aufgeklärten Amino-säuren zeigt sich unter entsprechenden Bedingungen eine gleichsinnige Verschiebung nach der (-)-Seite (Zunahme der (-)-Drehung oder Abnahme der (+)-Drehung) an den der *d*-Reihe zugeordneten Säuren. Es geht demnach klar hervor, daß auch die (+)-Pipicolinsäure der *d*-Reihe angehört. Die Konfiguration des ihr entsprechenden (+)-Coniins ist daher nach Formel I wiederzugeben.



Die Methode des optischen Vergleichs darf im vorliegenden Falle als ausreichend betrachtet werden, da die Vorbedingung analoger Asymmetrie-Zentren hier streng erfüllt ist. Bei den Asymmetrie-Zentren der verglichenen Amino-säuren stimmen drei Valenzen (H, -NH-, COOH) in allen Fällen überein; der vierte, innerhalb der Reihe variierte Rest ist in allen Fällen eine gesättigte Kohlenstoff-Kette, die erst an ihrem vom aktiven C-Atom entfernten Ende Verschiedenheiten aufweist, und deren Drehungsbeitrag durch Lösungsmittel und Derivat-Bildung wohl nur untergeordnete Beeinflussung erleidet.

Unter den natürlichen Conium-Basen scheint keine der beiden sterischen Reihen bevorzugt zu sein. Coniin wird in der Regel als (+)-Base isoliert, doch tritt daneben auch die (-)-Form auf⁷⁾. (Eine Racemisierung bei der Aufarbeitung des Pflanzenmaterials ist unwahrscheinlich, da Coniin nach den Erfahrungen von K. Hess und Weltzien⁸⁾ äußerst schwer racemisierbar ist.) Im (+)-Conhydrin hat das dem Coniin entsprechende asymmetrische C-Atom die Konfiguration des (-)-Coniins. Ferner sind beide aktiven Formen des *N*-Methyl-coniins isoliert worden.

Vom Coniin ausgehend, lassen sich sterische Beziehungen zu dem aktiven α -Pipicolin, $[\text{M}]_D^{15} = 35.7^\circ$ anknüpfen, dessen Drehungsvermögen vor einigen Jahren⁹⁾ eingehend studiert worden ist. Daß dem (+)-Coniin, $[\text{M}]_D = 19.8^\circ$ das (+)-Pipicolin konfiguratativ entspricht, geht aus dem analogen optischen Verhalten in verschiedenen Lösungsmitteln und als Salz hervor, worüber auf die zitierte Abhandlung verwiesen werden muß. Zudem

⁷⁾ Ahrens, B. 35, 1330 [1902].

⁸⁾ B. 53, 119 [1920].

⁹⁾ W. Leithe, Monatsh. Chem. 50, 40 [1928].

ist auch das Drehungsvermögen des (+)- α -Äthyl-piperidins bekannt¹⁰⁾, $[\alpha]_D = 19.3^0$, das dem des Coniins sehr nahe kommt und beweist, daß die Verkürzung der Seitenkette tiefergreifende Änderungen bezüglich des polarimetrischen Verhaltens nicht zur Folge hat.

Im Zusammenhang mit der Ermittlung der Konfiguration des aktiven α -Phenyl-äthylamins und seines Hexahydro-Produktes¹¹⁾ zeigt sich, daß bei gesättigten optisch-aktiven Aminen bezüglich Konfiguration und Drehungs-Sinn die gleichen Beziehungen vorliegen, wie sie von Levene und Haller¹²⁾ für aktive Carbinole festgestellt worden sind. Diese Autoren haben gezeigt, daß aliphatische Carbinole der allgemeinen Konfigurations-Formel IV dann rechtsdrehend sind, wenn R kleiner (von geringerer Kohlenstoff-Zahl) ist als R'. Auch das (+)-Coniin, das (+)- α -Pipicolin und das (+)- α -Cyclohexyl-äthylamin (III) zeigen dasselbe Konfigurations-Bild, wobei die Alkylgruppe als kleinere Gruppe an Stelle von R zu setzen ist. Es scheint demnach auch bei gesättigten Aminen der Formel IVb die Regel zu gelten, daß sie als Basen dann rechtsdrehend sind, wenn R kleiner als R' ist. Ich hoffe, hierzu bald weiteres Tatsachen-Material vorbringen zu können.

Darstellung der (+)-Pipicolinsäure.

10 g d, l-Pipicolinsäure (aus Picolinsäure mit Na in Äthylalkohol) wurden in 200 ccm 95-proz. Äthylalkohol in der Wärme gelöst und mit einer alkohol. Lösung von 12 g *rechts*-Weinsäure versetzt. Beim Erkalten begann nach längerem Kratzen mit einem Glasstab die Abscheidung des schwerlöslichen Salzes, welche nach etwa 48 Stdn. vollständig war. Das abgesaugte Salz wurde in möglichst wenig heißem Wasser gelöst, mit etwa 100 ccm absol. Äthylalkohol versetzt und neuerlich die vollständige Abscheidung des Bitartrates abgewartet. Das Verfahren wurde wiederholt, bis der Schmp. des Salzes bei 192^0 (unt. Zers.) und das Drehungsvermögen von $[\alpha]_D^{15} = +29.6^0$ (in Wasser, c = 6.42) sich nicht mehr steigern ließ. Mende gibt einen Schmp. von 187^0 an.

Aus dem Bitartrat wurde in üblicher Weise mit Bleiacetat und H_2S die freie Amino-säure hergestellt und durch Umlösen aus einem Alkohol-Äther-Gemisch gereinigt. Schmp. 266^0 (unt. Zers.) Drehungsvermögen siehe Tabelle.

Hydantoin der (+)-Pipicolinsäure: 0.20 g reinste (+)-Pipicolinsäure wurden in der zur Bildung des Chlorhydrates notwendigen Menge verd. Salzsäure gelöst, mit 0.20 g reinstem Kaliumcyanat versetzt und auf etwa 5 ccm mit Wasser verdünnt. Die Lösung wurde am Wasserbade 1 Stde. erwärmt, hierauf mit 2 ccm 20-proz. Salzsäure versetzt und am Wasserbade wieder 1 Stde. digeriert. Sodann wurde die saure Lösung mit Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers verblieben 0.15 g

¹⁰⁾ Frese, B. **33**, 3483 [1900].

¹¹⁾ Leithe, B. **64**, 2827 [1931], **65**, 660 [1932].

¹²⁾ Journ. biol. Chem. **79**, 475 [1928]; C. **1929**, I 40.

Krystalle, die nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 137—139° schmolzen.

$[\alpha]_D^{15} = +91.8^\circ$ (in Wasser, $c = 2.16$).

Mit Rücksicht auf die bekannte leichte Racemisierbarkeit der Hydantoine^{1a)} ist eine Verunreinigung mit Racemverbindung nicht ausgeschlossen.

3.554 mg Sbst.: 7.085 mg CO₂, 2.025 mg H₂O (Pregl).

C₇H₁₀O₂N₂. Ber. C 54.51, H 6.54. Gef. C 54.37, H 6.38.

185. W. Madelung und M. E. Oberwegner: α -Keto-aldehyde.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 19. April 1932.)

Die Verbindungsklasse der α -Keto-aldehyde ist in den letzten Jahren vielfach bearbeitet worden, wozu wohl am meisten die Tatsache einen Anreiz gegeben hat, daß ihr einfachster Vertreter, das Methyl-glyoxal, sich als ein wichtiges Glied des Zucker-Abbaus bei Gährungs-Vorgängen und im tierischen Organismus erwiesen hat. Zudem lassen die in Nachbarstellung befindlichen, sehr reaktionsfähigen Carbonylgruppen diese Verbindungen vielfach als geeignetes Ausgangsmaterial für synthetische Versuche erscheinen. Ihrer häufigeren Verwendung stand jedoch bisher der Umstand hindernd entgegen, daß die bekannt gewordenen Darstellungs-Methoden keineswegs einfach und ergiebig sind. Ein neues, von uns ausgearbeitetes Darstellungs-Verfahren, das anscheinend allgemein anwendbar ist und in den bisher untersuchten Fällen zu sehr befriedigenden Ausbeuten geführt hat, dürfte jetzt den Wünschen nach leichter Zugänglichkeit entsprechen.

Von bekannten, allgemein anwendbaren Methoden kommt zunächst das Verfahren von H. v. Pechmann¹⁾ in Frage, Anlagerung von Natriumdisulfit an die Isonitrosoverbindung eines Methylketons und Zersetzung des Anlagerungsproduktes mit verd. Säure. Die Umsätze führen außerordentlich leicht zu Nebenreaktionen; selbst im verhältnismäßig günstigen Falle der Darstellung von Phenyl-glyoxal kann man nicht auf eine wesentlich über 25% d. Th. gehende Ausbeute, bezogen auf das angewandte Acetophenon, rechnen. Die nach dieser Methode versuchte Darstellung von Naphthyl-glyoxal ist v. Pechmann überhaupt nicht gelungen.

Eine weitere Methode ist die von J. U. Nef und seinen Schülern W. L. Evans²⁾ und W. Denis³⁾ gefundene, die auf der oxydierenden Einwirkung von Kupferacetat auf die entsprechenden Ketole beruht. Sie wird für Phenyl-glyoxal neuerdings wieder von M. Henze⁴⁾ empfohlen, der aber nicht erwähnt, daß die von ihm in einer besonderen Mitteilung ausführlich beschriebene Vorschrift zur Darstellung dieser Verbindung nur eine Modifikation des von den genannten Autoren aufgefundenen Verfahrens ist. In Anbetracht der beträchtlichen Verluste, die schon bei der Darstellung der Ketole aus den entsprechenden Methyl-ketonen unvermeidlich sind, und der Langwierigkeit des auch von uns erprobten Verfahrens, das sich nach den vorliegenden Vorschriften durch Wochen hinziehen kann, ist auch dieses Verfahren weder als ausgiebig, noch als bequem anzusprechen.

^{1a)} Dakin, Journ. chem. Soc. London **107**, 434 [1915].

²⁾ B. **20**, 2543, 3213 [1887], **22**, 2557 [1889]; A. Pinner, B. **35**, 4132 [1902].

³⁾ A. **335**, 271 [1904].

⁴⁾ Amer. chem. Journ. **38**, 583 [1907]. ⁴⁾ Ztschr. physikal. Chem. **198**, 82 [1931].