

1144. K. Brand und R. Priesner

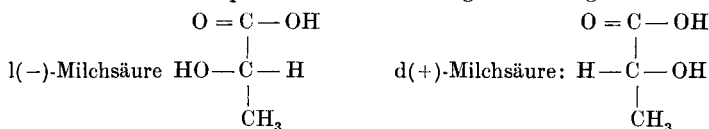
## Über Arylamide der l(+)-Milchsäure\*)

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Philipps-Universität zu Marburg (Lahn)

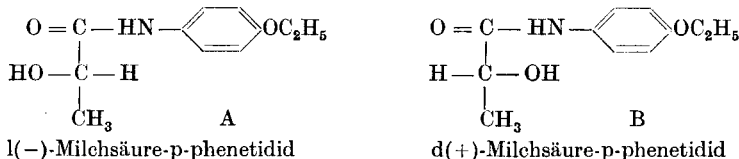
(Eingegangen am 6. April 1951)

Gemeinsam mit *E. Thiessen*<sup>1)</sup> und *Fr. Müller*<sup>2)</sup> fand *E. Abderhalden*, daß das salzsaure Salz des l-Adrenalins, des zuerst von *J. Takamine*<sup>3)</sup> isolierten und später von *F. Stolz*<sup>4)</sup> synthetisierten Nebennierenhormons, das unter dem Namen Suprareninum hydrochloricum medizinische Anwendung findet, zwölf- bis sechszehnmal wirksamer ist als salzsaures d-Adrenalin. Ohne an einen Vergleich der Wirkungen von Hormonen und Antipyretica zu denken, regte uns die Beobachtung von *E. Abderhalden* und dessen Mitarbeitern<sup>1) 2)</sup> zur Prüfung und zum Vergleich der therapeutischen Wirkungen von l(+)-Milchsäure-p-phenetidid und der von d,l-Milchsäure-p-phenetidid oder Lactophenin an.

Den optischen Milchsäureantipoden schreibt man folgende Konfiguration zu:



Die optischen Antipoden der Arylamide, z. B. die des d,l-Milchsäure-p-phenetidids, des Lactophenins, haben dann die Konfigurationen A und B. Von der l(-)-Milchsäure leitet sich das l(+)-Milchsäure-phenetidid ab.



Arylamide der l(+)-Milchsäure sind bisher in der uns zugänglichen Literatur nicht beschrieben worden, wohl weil l(+)-Milchsäure in größerer Menge nicht zur Verfügung stand. Als l(+)-Milchsäure von den *Byk-Guldenwerken*, Berlin, zu verhältnismäßig niedrigem Preise angeboten und geliefert wurde, haben wir einige l(-)-Milchsäurearylamide dargestellt und untersucht. Von ihnen verdient das l(-)-Milchsäure-p-phenetidid, die optische l(-)-Komponente des als Heilmittel verwendeten d,l-Milchsäure-p-phenetidids oder Lactophenins Beachtung.

Wir stellten die l(-)- und d,l-Milchsäurearylamide nach dem auch von *K. Elbs* und *K. Sinner*<sup>5)</sup> benutzten Verfahren von *Goldenberg, Geromant & Co*<sup>6)</sup> durch Erwärmen der Arylamine mit l(+)-Milchsäure oder d,l-Milchsäure auf dem Wasserbad her. — Die Herstellung von d,l- und l(-)-Milchsäure-m-nitranilid sowie die von d,l- und l(-)-Milchsäurebenzidid verliefen normal, die von d,l- und l(-)-Milchsäure-o- und p-nitranilid gelang bisher nicht. Beide Nitraniline wurden auch nach langem Erhitzen mit den Milchsäuren unverändert zurückerhalten.

\*) Herr Apotheker Dr. *Richard Priesner* gehörte im zweiten Weltkrieg einer Deutschen chemischen Untersuchungsstelle in Rom an und wird seit dem Rückzug der Deutschen aus Rom vermißt.

<sup>1)</sup> Z. f. physiolog. Chem. 58, 185 (1908/09).

<sup>2)</sup> Z. f. physiolog. Chem. 59, 22 (1909).

<sup>3)</sup> Amer. Journ. Pharmac. 73, 523 (1901); C. (1901), II 1352.

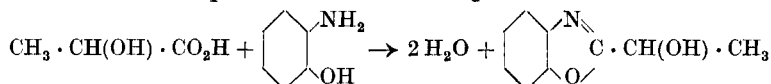
<sup>4)</sup> B. 37, 4149 (1904); C. (1904), II 1743.

<sup>5)</sup> Journ. prakt.-Chem. (2) 83, 1 (1911).

<sup>6)</sup> DRP. 70250, *Friedl.* 3, 912 (1893).

Die optische Drehung der l(-)-Milchsäurearylamide wurde bei der jeweiligen Raumtemperatur mit Natriumlicht bestimmt. Als Lösungsmittel diente 90%iges Äthanol, nur für das in Äthanol schwer lösliche l(-)-Milchsäurebenzidid Pyridin. In der Tabelle sind die spez. Drehungen ( $\alpha$ ) der untersuchten l(-)-Milchsäurearylamide sowie die der diesen entsprechenden l(-)-milchsauren Arylammoniumsalze zusammengestellt. In der Tabelle bedeuten: Schmp. = Schmelzpunkt der Arylaminolaktide,  $t^\circ$  = Meßtemperatur und  $c$  = angewandte Konzentration. Wegen Raumersparnis wurde auf die Wiedergabe der Molekulardrehungen, die einen genauen Vergleich der optischen Werte gestatten, verzichtet, zumal die Molekulargewichte nicht so stark variieren, daß nicht schon die spezifischen Drehungen einen Vergleich ermöglichen.

Mit Ausnahme von l(-)-Milchsäure-o-toluidid zeigen die o-substituierten l(-)-Milchsäurearylamide erheblich geringere, z. T. fast nur die halbe spezifische Drehung wie die entsprechenden p-substituierten l(-)-Milchsäurearylamide. Noch größer ist der Unterschied der optischen Drehungen von l(-)-Milchsäure- $\alpha$ - und  $\beta$ -naphthylamid: die optische Drehung des ersteren beträgt nur etwa ein Fünftel derjenigen des letzteren. Unsere Versuche o-Aminophenol nach der Gleichung

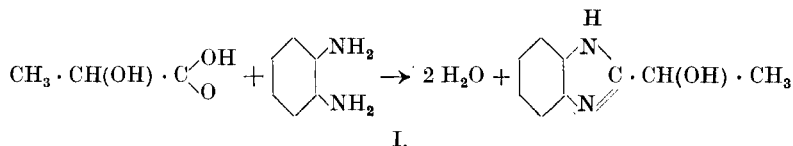


in 2-[ $\alpha$ -Oxyäthyl]-benzoxazol überzuführen, blieben ohne Erfolg. Wir erhielten nur l(-)-milchsaures o-Oxyphenylammonium. Cyclohexylamin vereinigt sich mit l(+)-Milchsäure zu einer gut kristallisierenden, farblosen, bei  $115^\circ$  schmelzenden Verbindung  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ . Da die Äquivalentleitfähigkeit der 0,1n-Lösung dieser Verbindung in Wasser der einer 0,1n-wäßrigen Lösung äquivalenter Mengen von l(+)-Milchsäure und von Cyclohexylamin gleich ist, nämlich 43,7, so ist die Verbindung  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$  vom Schmp.  $115^\circ$  ohne Zweifel das l(-)-milchsaure Cyclohexylammonium. Die wäßrige Lösung des l(-)-Milchsäurecyclohexylamids sollte den elektrischen Strom nicht oder nur sehr wenig leiten.

| l(-)-Milchsäureamid von:                                    |          |           |       |                                    | l(-)-milchsaures Ammoniumsalz von:                                       |       |                                    |
|-------------------------------------------------------------|----------|-----------|-------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------|
| Amin                                                        | Schmp.   | $t^\circ$ | $c$   | $\frac{t}{[\alpha]}: -\frac{t}{D}$ | $t^\circ$                                                                | $c$   | $\frac{t}{[\alpha]}: -\frac{t}{D}$ |
| 1. Anilin . . . . .                                         | 61—62°   | 13°       | 10,01 | 23,53°                             | 20°                                                                      | 9,73  | 12,53°                             |
| 2. o-Toluidin . . . . .                                     | 68—69°   | 15°       | 8,03  | 20,09°                             | 20°                                                                      | 9,85  | 10,65°                             |
| 3. p-Toluidin . . . . .                                     | 94°      | 17°       | 8,3   | 23,27°                             | 20°                                                                      | 10,21 | 11,31°                             |
| 4. o-Chloranilin . . . . .                                  | 69—70°   | 19°       | 10,0  | 12,5°                              | 19°                                                                      | 11,36 | 6,43°                              |
| 5. p-Chloranilin . . . . .                                  | 106°     | 15°       | 10,0  | 22,0°                              | —                                                                        | —     | —                                  |
| 6. m-Nitranilin . . . . .                                   | 99—100°  | 17°       | 3,41  | 24,2°                              | —                                                                        | —     | —                                  |
| 7. o-Anisidin . . . . .                                     | 88—89°   | 16°       | 14,74 | 11,57°                             | 20°                                                                      | 10,92 | 10,07°                             |
| 8. p-Anisidin . . . . .                                     | 79—80°   | 17°       | 10,0  | 20,45°                             | 20°                                                                      | 10,91 | 11,47°                             |
| 9. o-Phenetidin . . . . .                                   | 90—91°   | 12°       | 14,85 | 9,485°                             | 20°                                                                      | 11,51 | 2,79°                              |
| 10. p-Phenetidin . . . . .                                  | 106,5°   | 16°       | 10,05 | 20,35°                             | 20°                                                                      | 11,82 | 11,42°                             |
| 11. $\alpha$ -Naphthylamin . . . . .                        | 112°     | 18°       | 4,82  | 5,81°                              | —                                                                        | —     | —                                  |
| 12. $\beta$ -Naphthylamin . . . . .                         | 128°     | 19°       | 9,235 | 27,99°                             | 19°                                                                      | 4,316 | 3,7°                               |
| 13. Benzidin . . . . .                                      | 281—285° | 18°       | 1,025 | 58,57°                             | 20°                                                                      | 5,08  | 2,17°                              |
| 14. Phenylhydrazin . . . . .                                | 134°     | 21°       | 5,0   | 16,99°                             | 20°                                                                      | 9,96  | 2,71°                              |
| 15. 2-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-benzimidazol . . . . .          | 176°     | 14°       | 10,01 | 33,73°                             | —                                                                        | —     | —                                  |
| 16. Cyclohexylamin . . . . .                                | 115°     |           |       |                                    | in 90%igem Alkohol:<br>20° 10,001 10,4°<br>in Wasser:<br>26° 10,00 6,25° |       |                                    |
| 16a. Äquival. Mischung<br>Cyclohexylamin<br>l(+)-Milchsäure |          |           |       |                                    | in 90%igem Alkohol:<br>26° 9,536 10,54°<br>in Wasser:<br>26° 9,536 5,45° |       |                                    |
| 17. o-Aminophenol . . . . .                                 | 109°     |           |       |                                    | 14° 5,014 2,49°                                                          |       |                                    |

Die Angaben über die l(-)-milchsauren Arylammoniumsalze beziehen sich auf äquivalente Lösungen von l(-)-Milchsäure und Arylamin in 90% Äthanol, mit Ausnahme von 16, wo neben 90% Äthanol auch Wasser als Lösungsmittel verwandt wurde. Die Berechnungen der spez. Drehungen der l(-)-milchsauren Arylammoniumsalze erfolgte unter der — in Wirklichkeit nicht zutreffenden — Annahme, daß die Umsetzung zwischen Arylaminen und l(+)-Milchsäure zu den entsprechenden l(-)-milchsauren Ammoniumsalzen vollständig ist. Es besteht aber in diesen Lösungen zwischen Ammoniumsalz und den Komponenten Säure und Amin ein Gleichgewicht, dessen Lage von den Versuchsbedingungen abhängig ist. Die Ammoniumsalze von Nummer 5, 6 und 11 der Tabelle ließen keine bzw. keine deutliche Drehung erkennen. Offenbar ist hier die Lage des Gleichgewichtes so, daß die gebildeten linksdrehenden Ammonsalze durch die nicht an der Salzbildung beteiligte rechtsdrehende l(+)-Milchsäure kompensiert werden. Kommt den Werten für die optische Drehung der l(-)-milchsauren Arylammoniumsalze in obiger Tabelle auch nur Vergleichswert zu, so zeigen sie doch, daß die optischen Drehungen der l(-)-milchsauren Arylammoniumsalze durchweg erheblich geringer sind als die ihnen entsprechenden Drehungen der betreffenden l(-)-Milchsäure-Arylamide.

Aus d,l-Milchsäure und o-Phenylendiamin entsteht in Gegenwart von Salzsäure das d,l-2-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-benzimidazol (I) vom Schmp. 178—179°<sup>7)</sup>:



In gleicher Weise wurde aus l(+)-Milchsäure und o-Phenylendiamin das l(-)-2-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-benzimidazol (analog I) vom Schmp. 176° und mit der optischen Drehung  $[\alpha]_{\text{D}}^{14} = -33,73^\circ$  erhalten.

### Chemisches, physikalisches und pharmakologisches Verhalten von l(-)-Milchsäure-p-phenetidid und von d,l-Milchsäure-p-phenetidid oder Lactophenin

Während d,l-Milchsäure-p-phenetidid, Lactophenin, bei 117—118° schmilzt, fanden wir für l(-)-Milchsäure-p-phenetidid (A): Schmp. 106,5°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = -20,35^\circ$ ,  $[\text{M}]_{\text{D}}^{16} = -42,36^\circ$ , die Löslichkeit in Wasser bei 20° zu 1 : 250 und in Äthanol bei 20° zu 1 : 3,5. Für Lactophenin (A + B) ermittelten wir die Löslichkeit bei 20° in Wasser zu 1 : 382 (D A B 6 verlangt 1 zu etwa 400) und in Äthanol zu 1 : 6,4. l(-)-Milchsäure-p-phenetidid schmilzt mithin tiefer und löst sich bei 20° leichter in Wasser und in Äthanol als Lactophenin.

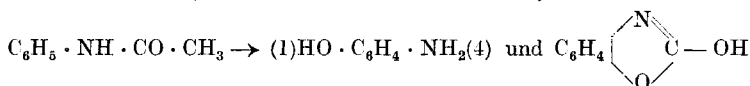
Von alkoholischer 0,1n-Natronlauge wurden l(-)-Milchsäure-p-phenetidid und Lactophenin gleich schnell verseift; bei beiden Verbindungen war die Verseifung unter den angewandten Bedingungen nach 6 Stunden noch nicht beendet.

Für die pharmakologische Prüfung von l(-)-Milchsäure-p-phenetidid und von Lactophenin danken wir auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. *Lautenschläger* von der damaligen *I. G.-Farbenindustrie-A. G.*, Werk Höchst a. M., herzlichst. Die Prüfung ergab, daß l(-)-Milchsäure-p-phenetidid (A) und Lactophenin (A + B)

<sup>7)</sup> Georgescu, B. 25, 957; Hinsberg, B. 25, 2416 (1892); A. Bistrzycki und Georg Przeworski, B. 45, 3483 (1912); Montague Alexandra Phillips, Journ. Chem. Soc. 1928, 2393—99, C. 1928 II 2466.

toxisch gleich stark wirken, daß aber die antifebrile Wirkung des ersteren (A) doppelt so groß ist wie die des letzteren (A + B).

Acetanilid (Antifebrin), das älteste Antipyreticum der Phenazetingruppe zerfällt im Körper in Essigsäure und Anilin, ist aber weniger giftig als Anilin, da dieses in dem Maße, in dem es entsteht, zu p-Aminophenol oxydiert wird, welches den Körper mit Schwefelsäure und Glukuronsäure gepaart im Urin verläßt. Nach *M. Jaffe* und *P. Hilbert*<sup>8)</sup> soll aus Acetanilid auch 2-Oxybenzoxazol entstehen:



Das p-Acetphenetidid oder Phenacetin und das d,l-p-Lactylphenetidid oder Lactophenin (A + B) sind Abkömmlinge des p-Aminophenols, zu deren Überführung in p-Aminophenol der Körper weniger Arbeit zu leisten hat als zur oxydativen Umwandlung von Acetanilid in p-Aminophenol.

*O. Schmiedeberg*<sup>9)</sup> fand, daß Benzolabkömmlinge, die im Körper in p-Aminophenol (A) übergehen, antipyretisch wirken. Diese Beobachtung *Schmiedebergs* gestattet die Annahme, daß die der antipyretischen Wirkung des d,l-Milchsäure-p-phenetidids überlegene antipyretische Wirkung des l(-)-Milchsäure-p-phenetidids (A) darauf beruht, daß letzteres (A) im Körper in der Zeiteinheit mehr p-Aminophenol bildet als ersteres und also auch mehr als das d(+)-Milchsäure-p-phenetidid (B). Der Grund hierfür kann sein, daß im Körper das l(-)-Milchsäure-p-phenetidid (A) die Lactylgruppe durch Verseifung schneller verliert als das d(+)-Milchsäure-p-phenetidid (B), denn im Organismus liegen andere Bedingungen vor als bei unseren Versuchen mit 0,1n-alkoholischer Natronlauge. Andererseits wurde oft beobachtet<sup>11)</sup>, daß l(+)-Milchsäure und ihre Abkömmlinge im Organismus schneller abgebaut werden als l(-)-Milchsäure und d,l-Milchsäure und deren Abkömmlinge. Es ist daher auch möglich, daß die stärkere antipyretische Wirkung des l(-)-Milchsäure-p-phenetidids (A) eine Folge des schnelleren Abbaues von l(+)-Milchsäure ist.

### Beschreibung der Versuche

#### A. l(+)-Milchsäure und l(-)-Zinklaktat

Die von den *Byk-Guldenwerken*, Berlin, bezogene l(+)-Milchsäure bildete farblose, an der Luft und in der Wärme allmählich zerfließende Kristalle vom Schmp. 25—26° und  $\alpha_{\text{D}}^{18} = +2,86^\circ$  (Wasser, c = 50). Die Lieferfirma gab = ca + 3° = an. Für das aus der Säure bereitete l(-)-Zinklaktat fanden wir in wesentlicher Übereinstimmung mit den Literaturangaben<sup>12)</sup>  $\alpha_{\text{D}}^{18} = -7,2^\circ$  (Wasser, c = 3).

<sup>8)</sup> Z. f. physiolog. Chem. 12, 295—321 (1888).

<sup>9)</sup> *O. Schmiedeberg*, Therap. Monat. 1894, 442; *R. v. Jaksch*, Prager med. Wochenschrift 1894.

<sup>10)</sup> A. Pth. 8, I (1878).

<sup>11)</sup> Z. B.: *O. Meyerhof* und *K. Lohmann*, Naturwissenschaften 14, 437 (1926), C. (1926) II, 255; Biochem. Zeitschr. 171, 421 (1926). — *C. Cori* und *G. Cori*, Journ. biol. Chem. 81, 389 (1929), C. (1929) II, 449. — *K. W. Buchwald*, *C. Cori* und *R. E. Fischer*, Journ. biol. Chem. 103, 762 (1934), C. (1934) I, 1348. — *F. Hoppe-Seyler* und *T. Araki*, H. 20, 365 (1895). — *J. Wislicenus*, A. 167, 302 (1873). — *E. Jungfleisch* und *M. Godchot*, C. r. 141, 111 (1905), C. (1905) I, 1138, II, 542.

<sup>12)</sup> *Beilstein*, Prager, *Jacobson*, Organische Chemie III, Hw. 264, 1. Ergw. 100, 2. Ergw. 184.

## B. Milchsäurearylamide und l(-)-milchsaure Arylammoniumsalze

Wird nichts anderes angegeben, so wurden 20 g l(+) - oder d,l-Milchsäure mit der ungefähr äquivalenten Menge Arylamin in einem Weithalskolben auf dem Wasserbade vier Stunden lang erhitzt und das rohe l(-) - oder d,l-Milchsäurearylamid aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Die Schmelzpunkte wurden mit verkürztem Thermometer bestimmt.

1. l(-)-Milchsäureanilid. Die heiße, wäßrige, durch Kochen mit Tierkohle entfärbte und filtrierte Lösung des aus 20 g l(+) -Milchsäure und 20,6 g frisch destilliertem Anilin erhaltenen dickflüssigen Reaktionsprodukts wurde zur Kristallisation eingedampft. l(-)-Milchsäureanilid kristallisiert aus heißem Wasser in Kristallplatten vom Schmp. 61 bis 62° löst sich schwer in kaltem, leichter in heißem Wasser, in Benzol, und leicht in Aethanol, Äther und in Chloroform. Ausbeute 41%. Schmp. des d,l-Milchsäureanilids nach *R. Leipen*<sup>13)</sup> 58°.

|                         |                     |              |              |
|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| $C_9H_{11}O_2N$ (165,1) | Ber. C 65,42        | H 6,71       | N 8,48       |
|                         | Gef. » 65,58; 65,08 | » 6,89; 6,74 | » 8,74; 8,63 |

2. l(-)-Milchsäure-o-toluidid. Die Lösung des aus 20 g l(+) -Milchsäure und 23,8 g o-Toluidin entstandenen Reaktionsproduktes in siedendem Aethanol wurde einige Zeit mit Tierkohle gekocht, dann filtriert und durch Eindampfen vom Aethanol befreit. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus Benzol wurde das l(-)-Milchsäure-o-toluidid in farblosen Tetraedern vom Schmp. 68—69° erhalten. Es löst sich schwer in Äther und in kaltem Wasser, leicht in heißem Benzol und Aethanol. Ausbeute 54,5%. Schmp. des d,l-Milchsäure-o-toluidid nach *R. Leipen*<sup>13)</sup> 75—76°.

|                            |                     |              |              |
|----------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| $C_{10}H_{13}O_2N$ (179,1) | Ber. C 67,00        | H 7,31       | N 7,82       |
|                            | Gef. » 66,78; 66,79 | » 7,41; 7,43 | » 7,97; 8,42 |

3. l(-)-Milchsäure-p-toluidid. Die heiße Lösung des aus 20 g l(+) -Milchsäure und 23,8 g p-Toluidin erhaltenen Reaktionsproduktes in Wasser wurde bis zur Entfärbung mit Tierkohle gekocht. Die nach dem Erkalten der Lösung abgeschiedenen Nadeln waren nach mehrmaligem Umkristallisieren aus siedendem Wasser farblos. Schmp. 94°. l(-)-Milchsäure-p-toluidid löst sich schwer in kaltem, leichter in siedendem Wasser, leicht in Aethanol, Chloroform, Äther, Benzol, aber kaum in Petroläther. Ausbeute 41,1%. Schmp. des d,l-Milchsäure-p-toluidid nach *R. Leipen*<sup>13)</sup> 102—103°.

|                            |                     |              |        |
|----------------------------|---------------------|--------------|--------|
| $C_{10}H_{13}O_2N$ (179,1) | Ber. C 67,00        | H 7,31       | N 7,82 |
|                            | Gef. » 66,74; 67,19 | » 7,50; 7,53 | » 7,93 |

4. l(-)-Milchsäure-o-chloranilid. Die mit Tierkohle bis zur Entfärbung gekochte und dann filtrierte Lösung des Reaktionsproduktes aus 20 g l(+) -Milchsäure und 28,4 g o-Chloranilin in siedendem Wasser schied beim Erkalten l(-)-Milchsäure-o-chloranilid in feinen farblosen Kristallnadeln ab, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus siedendem Wasser bei 69—70° schmolzen. Das Chloranilid löst sich in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser leichter, in Aethanol, Benzol, Äther und in Chloroform leicht. Ausbeute 39,7%.

|                           |              |        |        |
|---------------------------|--------------|--------|--------|
| $C_9H_{10}O_2NCl$ (199,5) | Ber. C 54,13 | H 5,05 | N 7,02 |
|                           | Gef. » 53,86 | » 5,15 | » 7,09 |

5. l(-)-Milchsäure-p-chloranilid. Die mit Tierkohle bis zur Entfärbung gekochte, dann filtrierte und eingeeengte Lösung des aus 20 g l(+) -Milchsäure und 28,4 g p-Chloranilin entstandenen Reaktionsproduktes in Aethanol schied l(-)-Milchsäure-p-chloranilid in langen farblosen Nadeln ab, deren Schmp. nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aethanol bei 106° lag. Es löst sich schwer in kaltem Wasser, leicht in Aethanol, Äther und in Chloroform. Ausbeute 47,3°.

|                           |              |        |              |
|---------------------------|--------------|--------|--------------|
| $C_9H_{10}O_2NCl$ (199,5) | Ber. C 54,13 | H 5,05 | N 7,02       |
|                           | Gef. » 54,25 | » 5,04 | » 7,11; 7,31 |

<sup>13)</sup> Monatshefte d. Chemie 9, 48 (1889).

6a. d,l-Milchsäure-m-nitranilid. 27 g d,l-Milchsäure, 27,6 g m-Nitranilin und 100 ccm Wasser wurden acht Tage lang auf dem Wasserbade unter ständigem Ersatz des verdampften Wassers erhitzt. Die nach dem Erkalten ausgeschiedenen schwach gelben Kristallplatten von d,l-Milchsäure-m-nitranilid schmolzen nach wiederholtem Umkristallisieren aus heißem Wasser bei 118°. Ausbeute 27%.

$C_9H_{10}O_4N_2$  (210,1) Ber. C 51,40 H 4,80 N 13,35  
Gef. » 51,22 » 4,85 » 13,37

6b. l(-)-Milchsäure-m-nitranilid. 27 g l(+)-Milchsäure und 27,6 m-Nitranilin wurden in der unter 6a beschriebenen Weise behandelt. l(-)-Milchsäure-m-nitranilid wurde ebenfalls in schwach gelben Kristallplatten erhalten, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser bei 99–100° schmolzen. Ausbeute 31%.

$C_9H_{10}O_4N_2$  (210,1) Ber. C 51,40 H 4,80 N 13,35  
Gef. » 50,99 » 4,94 » 13,51

d,l-Milchsäure-m-nitranilid und l(-)-Milchsäure-m-nitranilid sind schwer löslich in kaltem, leichter löslich in heißem Wasser, leicht löslich in Aethanol und in Äther. Mit Rücksicht auf die gelbe Färbung der Lösungen des l(-)-Milchsäure-m-nitranilids wurde die optische Drehung nur in mäßig konzentrierten Lösungen bestimmt.

7. l(-)-Milchsäure-o-anisidid. Die mit Tierkohle gekochte und dann filtrierte Lösung des Reaktionsproduktes aus 20 g l(+)-Milchsäure und 27,5 g o-Anisidin in Aethanol hinterließ nach dem Abdestillieren des Aethanols einen zu Kristallnadeln erstarrenden Rückstand, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Aethanol farblose Nadeln vom Schmp. 88–89° lieferte. Löst sich schwer in kaltem und etwas leichter in siedendem Wasser, leicht in Aethanol, Äther und in Chloroform. Ausbeute 47,3%.

$C_{10}H_{13}O_3N$  (195,1) Ber. C 61,51 H 6,71 N 7,18  
Gef. » 61,54; 61,11 » 7,06; 6,73 » 7,36; 7,40

8. l(-)-Milchsäure-p-anisidid. Das erkaltete Filtrat der mit Tierkohle gekochten Lösung des Reaktionsproduktes aus 20 g l(+)-Milchsäure und 27,5 g p-Anisidin in siedendem Wasser schied das l(-)-Milchsäure-p-anisidid in feinen Kristallnadeln aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser bei 79–80° schmolzen. l(-)-Milchsäure-p-anisidid löst sich verhältnismäßig reichlich in siedendem, aber weniger in kaltem Wasser und leicht in Aethanol. Ausbeute 62,5%. Schmp. des d,l-Milchsäure-p-anisidid nach *Goldenberg, Geromont & Co.*?) 106,5°.

$C_{10}H_{13}O_3N$  (195,1) Ber. C 61,51 H 6,71 N 7,18  
Gef. » 61,61; 61,79 » 6,92; 6,43 » 7,34; 7,19

9. l(-)-Milchsäure-o-phenetidid. Die mit Tierkohle gekochte und dann filtrierte Lösung des aus 20 g l(+)-Milchsäure und 30,5 g o-Phenetidin entstandenen Reaktionsproduktes in heißem Aethanol schied beim Erkalten das l(-)-Milchsäure-o-phenetidid in Kristallplatten ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Benzol bei 90–91° schmolzen. Schwer löslich in Äther, kaltem Benzol, kaltem Wasser, leicht löslich in siedendem Benzol und in Aethanol. Ausbeute 40,9%.

$C_{11}H_{13}O_3N$  (209,2) Ber. C 63,13 H 7,32 N 6,69  
Gef. » 63,18 » 7,34 » 6,71

10a. l(-)-Milchsäure-p-phenetidid. Die aus 20 g l(+)-Milchsäure und 30,5 g p-Phenetidin durch Erhitzen in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade erhaltene, noch heiße Schmelze wurde in kochendem Wasser gelöst, die Lösung mit Tierkohle gekocht und filtriert. Aus dem erkalteten Filtrat schied sich das l(-)-Milchsäure-p-phenetidid in langen, nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 106,5° schmelzenden Nadeln ab. Es ist schwer löslich in kaltem Wasser, Äther und Benzol, leicht löslich in Aethanol. Ausbeute 64%. Schmp. des d,l-Milchsäure-p-phenetidids nach *Goldenberg, Geromont & Co.*?): 117,5–118°, nach DAB 6 (Lactophenin): 117–118°.

$C_{11}H_{13}O_3N$  (209,2) Ber. C 63,13 H 7,32 N 6,69  
Gef. » 63,29 » 7,27 » 7,04; 6,91

10b. Löslichkeit von l(-)-Milchsäure-p-phenetidid (A) und von d,l-Milchsäure-p-phenetidid, Lactophenin (A + B) in Wasser und in Aethanol. Die fein gepulverten Phenetidine wurden mit einer zur vollständigen Lösung nicht ausreichenden Menge Wasser bzw. 90%igem Aethanol 20 Minuten lang auf 40° erwärmt. Nachdem die Mischung noch 24 Stunden lang unter häufigem Umschütteln bei 20° gestanden hatte, wurde sie bei 20° filtriert. Eine abgewogene Menge des Filtrats wurde auf dem Wasserbade vorsichtig vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand im Trockenschrank bei 80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen.

l(-)-Milchsäure-p-phenetidid (A)

d,l-Milchsäure-p-phenetidid, Lactophenin (A + B)

Wasser:

Wasser:

50,5777 g Lösung = 0,2021 g

50,4004 g Lösung = 0,1318 g Rückst.

100 g „ = 0,400 g

100 g „ = 0,2615 g „

Löslichkeit bei + 20°:

Löslichkeit bei + 20°:

1 : 250.

1 : 382.

Nach dem DAB 6 soll sich 1 Tl. Lactophenin in etwa 400 Tl. Wasser von 20° lösen.

90%iges Aethanol:

90%iges Aethanol:

21,874 g Lösung = 4,85 g

21,492 g Lösung = 2,92 g Rückst.

100 g „ = 22,18 g

100 g „ = 13,59 g „

Löslichkeit bei + 20°:

Löslichkeit bei + 20°:

1 : 3,5.

1 : 6,4.

10c. Zeitlicher Verlauf der alkalischen Verseifung von l(-)- und von d,l-Milchsäure-p-phenetidid-Lactophenin (A + B). Je 10 ccm 0,1-molarer alkoholischer Lösungen von l(-)- und von d,l-Milchsäure-p-phenetidid wurden mit je 15 ccm 0,1n-Natronlauge unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Nach bestimmten Zeiten wurde mit 15 ccm 0,1n-Salzsäure versetzt und dann die unverbrauchte Säure gegen Phenolphthalein mit 0,1n-Natronlauge zurücktitriert.

| Zeit in Stunden . . . . .                                 | 1    | 2    | 2,5  | 3    | 4    | 5    | 6    |
|-----------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| ccm 0,1n-Natronlauge für                                  |      |      |      |      |      |      |      |
| l(-)-Milchsäure-p-phenetidid (A) . . . . .                | 0,67 | 1,34 | —    | 1,89 | 2,56 | 3,22 | 3,94 |
| d,l-Milchsäure-p-phenetidid-Lactophenin (A + B) . . . . . | 0,67 | 1,16 | 1,55 | —    | 2,50 | 3,10 | 3,82 |

Unter den angewandten Versuchsbedingungen war die Verseifung beider Phenetidine noch nicht beendet.

11. l(-)-Milchsäure- $\alpha$ -naphthylamid. Die Lösung des aus 20 g l(+)-Milchsäure und 31,8 g  $\alpha$ -Naphthylamin erhaltenen Reaktionsprodukts in siedendem Wasser gab nach ziemlich starkem Einengen unter Zusatz von Tierkohle ein farbloses Filtrat, aus dem sich beim Erkalten farblose kleine Kristallplatten von l(-)-Milchsäure- $\alpha$ -naphthylamid abschieden. Das Amid schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser bei 112°. Schwer löslich in kaltem Wasser, Benzol und Ligroin, leicht löslich in Aethanol, Äther und Chloroform. Ausbeute: 37,7%. Schmp. des d,l-Milchsäure- $\alpha$ -naphthylamid nach C. A. Bischoff und P. Walden<sup>14)</sup> 108°.

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N (215,11) Ber. C 72,52 H 6,09 N 6,51  
Gef. » 72,51 » 6,06 » 6,66

12. l(-)-Milchsäure- $\beta$ -naphthylamid. Das Filtrat der mit Tierkohle gekochten Lösung des aus 20 g l(+)-Milchsäure und 31,8 g  $\beta$ -Naphthylamin entstandenen Reaktionsprodukts in siedendem Aethanol schied beim Erkalten l(-)-Milchsäure- $\beta$ -naphthylamid in Nadeln ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Aethanol farblos waren und bei 128° schmolzen. Es löst sich schwer in kaltem Wasser, Benzol und Ligroin, leicht

in Aethanol, Äther und Chloroform. Nach C. A. Bischoff und P. Walden<sup>14)</sup> schmilzt d,l-Milchsäure- $\beta$ -naphthylamid bei 137,5°.

$C_{13}H_{13}O_2N$  (215,11) Ber. C 72,5 H 6,09 N 6,51  
Gef. » 72,61 » 5,97 » 6,53; 6,58

13a. d,l-Milchsäurebenzidid. Die mit Tierkohle gekochte und filtrierte Lösung des Reaktionsprodukts aus 20 g d,l-Milchsäure und 20,4 g Benzidin in siedendem Methanol schied beim Erkalten ein Kristallpulver von d,l-Milchsäurebenzidid ab, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Methanol farblos wurde und bei 272—275° u. Z. schmolz. Es löst sich schwer in kaltem und sehr wenig in heißem Wasser, leichter in heißem Aethanol, heißem Methanol und in Pyridin. Ausbeute 67,3%.

$C_{13}H_{20}C_4N_2$  (328,2) Ber. C 65,81 H 6,14 N 8,54  
Gef. » 65,39 » 6,09 » 8,60; 8,50

13b. l(-)-Milchsäurebenzidid. Seine Darstellung erfolgte mit l(+)-Milchsäure in der unter a) angegebenen Weise. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Methanol bildet das Benzidid ein farbloses, unter Zersetzung zwischen 281—285° schmelzendes Kristallpulver, schwer löslich in kaltem, etwas in siedendem Wasser und leichter in heißem Aethanol, Methanol und Pyridin. Ausbeute 56%.

$C_{16}H_{20}O_4N_2$  (328,2) Ber. C 65,81 H 6,14 N 8,54  
Gef. » 65,73 » 6,11 » 8,43; 8,49

14. l(-)-Milchsäurephenylhydrazid. Die Lösung der aus 20 g l(+)-Milchsäure und 24,3 g frisch destilliertem Phenylhydrazin entstandenen, beim Erkalten erstarrten Kristallmasse in siedendem Wasser wurde nach dem Kochen mit Tierkohle heiß filtriert. Das auf dem Wasserbade eingengte Filtrat schied beim Erkalten kleine Kristalle von l(-)-Milchsäurephenylhydrazid aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser farblos waren und bei 134° schmolzen, schwer löslich in kaltem Wasser und in Äther, leicht in heißem Wasser und in Aethanol. Ausbeute 76,5%. Schmp. des d,l-Milchsäurephenylhydrazid nach H. J. F. de Vries<sup>15)</sup> 135—140°.

$C_9H_{12}O_2N_2$  (180,1) Ber. C 59,97 H 6,71 N 15,56  
Gef. » 60,04 » 7,06 » 15,85; 15,50

15. l(-)-2-( $\alpha$ -Oxyaethyl)-benzimidazol. In Anlehnung an die von M. Al. Phillips<sup>8)</sup> für die Herstellung von d,l-2-( $\alpha$ -Oxyaethyl)-benzimidazol vom Schmp. 178—179° gegebene Vorschrift wurden 27 g l(+)-Milchsäure und 21,6 g o-Phenylendiamin mit 200 ccn 4n-Salzsäure eine halbe Stunde lang zum Sieden erhitzt. Die mit Ammoniakflüssigkeit neutralisierte Reaktionsmischung schied Kristallblättchen von l(-)-2-( $\alpha$ -Oxyaethyl)-benzimidazol aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser farblos waren und bei 176° schmolzen. Es löst sich schwer in kaltem, aber leicht in heißem Wasser und reichlich in Aethanol.

$C_9H_{10}ON_2$  (162,1) Ber. C 66,63 H 6,22 N 17,29  
Gef. » 65,90 » 6,45 » 17,34

16. l(-)-Milchsäures Cyclohexylammonium. Die nach sechsstündigem Erhitzen von 20 g l(+)-Milchsäure und 22 g frisch destilliertem Cyclohexylamin auf dem Wasserbade entstandene, beim Erkalten erstarrte Masse wurde aus siedendem Essigester umkristallisiert. Es wurden farblose Kristalle vom Schmp. 115° erhalten. Ausbeute 92%.

$C_9H_{19}O_3N$  (189,2) Ber. C 57,09 H 10,13 N 7,41  
Gef. » 56,86 » 10,11 » 7,21; 7,21

Die Analyse stimmt sowohl auf l(-)-Milchsäurecyclohexylamid mit einem Molekül Kristallwasser  $C_9H_{17}O_2N \cdot H_2O$  als auch auf l(-)-milchsäures Cyclohexylammonium  $C_9H_{19}O_3N$ . Zur Entscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten wurden die Äquivalentleitfähigkeit von a) der bei 115° schmelzenden Verbindung in 0,1 molarer wässriger Lösung und b) die

<sup>14)</sup> A. 279, 71 (1894).

<sup>15)</sup> B. 28, 2611 (1895).

Äquivalentleitfähigkeit einer 0,1 Mol Cyclohexylamin und 0,1 Mol l(+)-Milchsäure enthaltenden wäßrigen Lösung bestimmt. Beide Bestimmungen ergaben den Wert 43,7.

17. l(-)-Milchsäures o-Oxyphenylammonium. Das nach sechsständigem Erhitzen auf dem Wasserbade aus 20 g l(+)-Milchsäure und 24,2 g o-Aminophenol erhaltene Reaktionsprodukt wurde in siedendem Äther gelöst, die Lösung einige Zeit mit Tierkohle gekocht und dann filtriert. Nach dem Abdestillieren der Ätherhauptmenge hinterließ das Filtrat ein kristallines Pulver vom Schmp. 109°, das sich leicht in kaltem Wasser und Aethanol, aber schwer in Äther löste. Wäßrige und aethanolische Lösungen färbten sich nach kurzem Stehen braunrot.

$C_9H_{13}O_4N$  (199,1) Ber. C 54,79 H 6,65 N 7,10  
Gef. » 54,18 » 6,55 » 7,12.

1145. Walther Awe und Otto Nehrlich

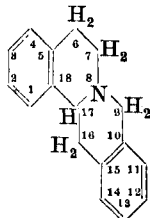
## Über die Sulfonsäuren einiger Berbinabkömmlinge und die Stellung der Sulfonsäuregruppe\*)

### VIII. Mitteilung über Derivate des Berbins\*\*)

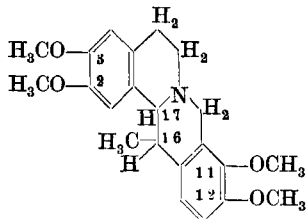
Nach Arbeiten aus den Pharmazeutischen Instituten der Universitäten Göttingen und Breslau, mitgeteilt aus dem Institut f. angewandte Pharmazie der Technischen Hochschule Braunschweig\*\*\*)

(Eingegangen am 28. März 1951)

Wie in anderen Stoffklassen der organischen Chemie sind auch bei den Alkaloiden öfter Sulfonsäuren dargestellt worden. Vor einigen Jahren beschrieben Z. Kitasato und K. Goto<sup>1)</sup> die Papaverin-, Apomorphin- und Sinomenin-sulfonsäure. Bei Derivaten des Berbins (I) untersuchten W. Klee<sup>2)</sup> und später H. Legerlotz<sup>3)</sup> auf Veranlassung J. Gadamer's die Sulfonsäure des r-Corydalins (II) und die daraus zugänglichen optisch aktiven Corydalin-sulfonsäuren.



I. Berbin



II. Corydalin

Eine endgültige Klärung der Frage, an welchem C-Atom des Berbinringes (I) die Sulfonsäuregruppe in den Berbinkern eingetreten sein könnte, hatten Klee und

\*) Herrn Professor Dr. K. Feist, Göttingen, zum 75. Geburtstage (9. Mai 1951) gewidmet. Das im Laufe der Arbeit mehrfach erwähnte Alkaloid Palmatin wurde im Jahre 1906 von K. Feist in der Colombowurzel entdeckt (Arch. 245, 586 [1907]) und in seiner Konstitution aufgeklärt (Arch. Pharm. 256, 1 [1918]).

\*\*) V. II. Mittlg., Arch. d. Pharm. 282, 97 (1944).

\*\*\*) Die Arbeit war bereits im Frühjahr 1945 an die Schriftleitung des Archivs der Pharmazie eingesandt worden und war Herrn Professor Feist zu seinem 70. Geburtstage gewidmet. Das Manuskript ist durch die Kriegereignisse in Verlust geraten. Der Inhalt der Arbeit wurde 1946 auf der zu Ehren von Herrn Prof. Feist veranstalteten Festsitzung der Göttinger Chemischen Gesellschaft von W. Awe vorgetragen.

<sup>1)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges., 63, 2696 (1930).

<sup>2)</sup> Arch. Pharm. 254, 295 (1916).

<sup>3)</sup> Ebenda, 256, 123 (1918).