Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut der
Universität Breslau.

39. Über die Racemisation der Tropasäure und ihrer Ester;
zugleich eine Theorie der Racemisation, Substitution und
Waldenschen Umkehrung;

von

J. Gadamer.

I. Racemisation.

In den „Neueren Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie“ zitiert A. Werner¹⁾ aus einer Arbeit von Lewkowitsch²⁾ den Satz: „Während die Überführung der Paramandelsäure (= r-Mandelsäure) in die beiden aktiven Isomeren sich durch die Hypothese von van t'Hoff leicht erklären läßt, bietet die Erklärung der umgekehrten Erscheinung große Schwierigkeiten“, und fährt dann fort: „Dies ist in der Tat der Fall, denn bei Aufrechterhaltung des Begriffes besonderer Valenzeinheiten muß man zur Erklärung dieser Umwandlungen annehmen,

daß unter dem Einfluß der umlagernden Agenzien die einzelnen Radikale

oder die Valenzeinheiten selbst mit den an sie geketteten Radikalen ihre Plätze vertauschen.“

Der Beweisführung A. Werners gegen die Möglichkeit der zweiten Annahme kann man sich ohne weiteres anschließen; nicht aber der gegen die erste Annahme, die folgendermaßen lautet:

„Bei der ersten Annahme müßten einzelne Radikale innerhalb eines gewissen Zeiteilchens nicht mehr mit dem Kohlenstoffatom verbunden sein und infolgedessen das Bestreben haben, zu den unter den Versuchsbedingungen beständigsten Molekülen zusammenzutreten. Bei der Racemisierung optisch-

¹⁾ 2. Aufl. S. 65.

²⁾ Ber. 16, 2722 (1883).

aktiver Körper müßten somit bestimmte Nebenprodukte gebildet werden, welche Folgerung in dem vielfach sehr glatten Reaktionsverlauf keine Stütze findet.“

Solche Nebenprodukte sind aber neuerdings aufgefunden worden.

Dan. Jvør James und Humphrey Owen Jones¹⁾ zeigen, daß beim Erhitzen aus Äpfelsäure mit Wasser außer inaktiver (r-)Äpfelsäure Fumarsäure entsteht und letztere beim Erhitzen mit Wasser r-Äpfelsäure liefert. Sie nehmen daher folgenden Reaktionsverlauf an:

In ähnlicher Weise, glauben sie, geht auch die Racemisation anderer aktiver Hydroxysäuren vor sich. Inwieweit dies zutreffend sein kann, soll später erörtert werden.

J. U. Nef²⁾, der eifrige Verfechter der Methylentheorie, erklärt die bei Hydroxy- und Halogensäuren³⁾ beobachtete Racemisation mit der Neigung derartiger Verbindungen, in HX (wo X = OH, Cl, Br, J oder auch andere Komplexe bedeutet) und ein Methylenderivat zu dissoziieren. Je größer diese Neigung ist, bei desto niedrigerer Temperatur findet die Racemisation statt. Infolgedessen werden Bromverbindungen bei gewöhnlicher Temperatur inaktiv, während Hydroxy- oder Chlorverbindungen erst beim Erhitzen eine Umlagerung erfahren:

Da die Existenz solcher Methylenverbindungen nicht bewiesen ist, hat diese Erklärungsweise, welche der Forderung A. Werners, „es müßten einzelne Radikale innerhalb eines gewissen Zeiteilchens nicht mehr mit dem Kohlenstoffatom

¹⁾ Chem. Soc. 101, 1158 (Juni 1912).

²⁾ Ann. Chem. 335, 241 (1904).

³⁾ Walden, Ber. 31, 1416 (1898).

verbunden sein“, Rechnung trägt, keine beweiskräftige Bedeutung. Sie läßt nur erkennen, daß von den vier Komplexen am asymmetrischen Kohlenstoffatom zwei abdissoziieren müssen, wenn durch Wiederanlagerung gleiche Mengen d- und l-Verbindung entstehen sollen.

In vielen Fällen wird es sogar genügen, wenn ein Komplex am asymmetrischen Kohlenstoff austritt und an einer anderen Stelle des Moleküls eintritt, vorausgesetzt, daß dadurch das vorher asymmetrische Kohlenstoffatom infolge Eingehens einer Doppelbindung mit einem benachbarten Atom symmetrisch wird und daß der Vorgang umkehrbar ist. Dies ist der Fall bei Verbindungen mit der desmotropen Gruppe:

Bei der Rückverwandlung der Enolform in die Ketoform entstehen dann gleiche Mengen d- und l-Verbindung. Es liegt auf der Hand, daß dieselbe Umwandlungsmöglichkeit auch für die α -Hydroxysäuren vorliegt, und der Umstand, daß stets nur bei α -Hydroxysäuren die Reaktion gut realisierbar ist, wie die von Emil Fischer¹⁾ durchgeführte Umwandlung der Gluconsäure in Mannonsäure usw. beweist, spricht sehr zu Gunsten dieser Auffassung. Für die Mandelsäuren träge beispielsweise folgendes Schema zu:

Aber schon für die von Walden²⁾ beobachtete Autoracemisation bromsubstituierter Carbonsäuren und deren Ester erhalten wir danach keine befriedigende Deutung. Denn wenn auch eine Desmotropie in dem Sinne

denkbar wäre, so dürften Chlor- und Bromverbindungen keinen Unterschied zeigen. Da aber, wie Walden gezeigt hat, Brom-

¹⁾ Ber. 23, 799 (1890).

²⁾ Ber. 31, 1416 (1898).

verbindungen sehr leicht, Chlorverbindungen hingegen kaum merklich der Autoracemisation unterliegen, muß für diese eine andere Ursache gesucht werden, die nur in der Natur des Halogens liegen kann.

So verlockend also diese auf Desmotropie basierende Anschauung ist, besitzt sie doch nicht das Zeichen der Richtigkeit; denn eine Theorie, welche nur in einzelnen Fällen anwendbar ist, während die zu deutenden Vorgänge anscheinend gleichartig sind, genügt nicht den Anforderungen, welche billigerweise gestellt werden müssen.

Das Gesamtergebnis dieser Betrachtungen ist, daß diese auf der *vant' Hoff*schen Theorie beruhenden Anschauungen nicht zu befriedigen vermögen.

A. Werner¹⁾ hat nun bereits im Jahre 1891 eine Theorie aufgestellt, die von der Valenz als gerichteten Einzelkraft abieht. Es wird später noch näher auf sie einzugehen sein. An dieser Stelle soll ihrer nur soweit gedacht werden, als für das Verständnis des Racemisationsphänomens nötig erscheint: Die vier verschiedenen Atomkomplexe, welche mit dem asymmetrischen Kohlenstoffatom verbunden sind, führen um die „Valenzorte“ als Gleichgewichtslagen Pendelschwingungen unter dem Einfluß von Wärme aus; diese Annahme wird allgemein gemacht. Werner greift von den möglichen Bewegungsarten eine sehr einfache heraus, indem er zeigt, daß auch andere zu demselben Resultat führen. Nach der beifolgenden Skizze findet die Oszillation in zwei zu einander senkrechten Ebenen in der Richtung der Pfeile statt. Bei einer gewissen Temperatur, also einer gewissen Intensität der Schwingungen, werden die Bindestellen *a, b, c, d* einmal in die Lage *a₁, b₁, c₁, d₁* kommen; von hier aus können sie aber ebensowohl in die durch die dritte Figur wiedergegebene Lage kommen, wie in die erste. Die dritte Figur stellt das optisch Isomere zur ersten dar. Sobald die Hälfte der Moleküle sich so verändert hat, tritt Gleichgewicht ein, indem ebensoviele Moleküle in die neue Form übergehen, als sich rückbilden.²⁾

¹⁾ Beiträge zur Theorie der Affinität und Valenz. Vierteljahresschrift der naturforschenden Gesellschaft in Zürich 36, 129 (1891).

²⁾ Nach Ernst Bloch: Alfred Werners Theorie des Kohlenstoffatoms. Wien u. Leipzig 1903, Carl Fromme, S. 12.

Ein Modell, konstruiert von Engler, ermöglicht die objektive Demonstration des Vorgangs.¹⁾

Der schwache Punkt in dieser Anschauung liegt darin, daß danach jede optisch aktive Verbindung racemisierbar sein müßte. Dem widerspricht aber das Tatsachenmaterial, wie nur an einem Beispiel gezeigt werden soll. Die d-Kampfersäure enthält, wie die Formel lehrt, zwei einander sehr ähnliche asymmetrische Komplexe, die mit (a) und (b) bezeichnet sind. Der ganze Unterschied besteht darin, daß das Wasserstoffatom in (a) bei (b) durch eine Methylgruppe ersetzt ist.

Unter dem Einfluß verschiedener Reagenzien und erhöhter Temperatur wird nun, wie Ossian Aschan²⁾ zeigt, stets nur eines der beiden asymmetrischen Systeme racemisiert, so daß also die Säure zu 50 % unverändert bleibt und zu 50 % in die damit diastereomere Verbindung l-Isokampfersäure übergeht. Welches der beiden Systeme hierbei der Umwandlung unterliegt, ist zunächst belanglos. Von Wichtigkeit ist nur, daß sich die beiden Systeme trotz ihrer großen Ähnlichkeit verschieden verhalten, was kaum denkbar wäre, wenn die A. Wernersche Anschauung das Wesen der Racemisation träfe. Auch wäre, um ein anderes Beispiel zu erwähnen, schwer zu verstehen, daß im Erdöl, das durch einen un-

¹⁾ A. Werner, Lehrbuch der Stereochemie. Jena, Gustav Fischer, 1904, S. 50.

²⁾ Ann. Chem. 316, 220 ff. (1901).

geheuren Zeitraum hindurch der Erdwärme und dem Drucke der darüberliegenden Erdschicht ausgesetzt war, noch optisch aktive Substanzen enthalten sind. Der Kampfersäure analoge Fälle lassen sich noch in großer Zahl feststellen. Fast alle haben das Gemeinsame, daß an dem der Racemisation unterliegenden asymmetrischen Kohlenstoff ein Wasserstoff, ein Hydroxyl, ein Halogenatom oder überhaupt ein Komplex steht, der in anorganischen Verbindungen mehr oder weniger leicht in den Ionenzustand übergeht, so daß der Gedanke naheliegt, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Racemisierbarkeit und Ionisierbarkeit eines der am asymmetrischen Kohlenstoffatom stehenden Komplexe zu suchen. Aber noch in der Stereochemie von A. W. Stewart, deutsche Bearbeitung von K. Löffler¹⁾, findet man nichts, was darauf hindeutet.

Meine Studien über die Umwandlung des Hyoscyamins in Atropin und des l-Scopolamins in inaktives (i-)Scopolamin²⁾ unter der Einwirkung von Basen haben mich nun schon seit über 10 Jahren dazu gedrängt, mir eine Vorstellung über das Wesen der Racemisation zunächst an diesen prägnanten Beispielen zu verschaffen. Die tatsächliche Beobachtung, welche ich a. a. O. bereits mitgeteilt habe, daß nämlich die aktive Tropasäure im Gegensatz zu ihren esterartigen Derivaten durch Natronlauge nicht inaktiviert wird, schien mir geeignet, Licht in das Dunkel zu bringen. Infolge anderweitiger Arbeiten war ich jedoch lange Zeit nicht in der Lage, der Frage weiter nachzugehen. Erst im Jahre 1908 regte mich eine spekulative Betrachtung von A. Emde³⁾ über die Isomerie beim Ephedrin und Isoephedrin dazu an, das Problem wieder aufzunehmen. In einem kurzen Aufsätze mit obigem Titel⁴⁾ habe ich zunächst ausgesprochen, daß jede Racemisation bewirkende Reaktion eine umkehrbare sein müsse. Zugleich habe ich mit Herrn Max Kuntze die Darstellung aktiver Tropasäureester (experimenteller Teil) in Angriff genommen und an ihnen konstatieren können, daß sie ganz so wie Hy-

¹⁾ Berlin, Julius Springer, 1908.

²⁾ Arch. Pharm. 239, 294 (1901).

³⁾ Arch. Pharm. 245, 662 (1907).

⁴⁾ Arch. Pharm. 246, 566 (1908).

oscyamin und Scopolamin durch Natronlauge in alkoholischer Lösung racemisiert werden, während Tropasäure selbst weder durch alkoholische Natronlauge bei gewöhnlicher Temperatur, noch durch Erhitzen mit Chinolin unter Bedingungen, die Emil Fischer zur Umlagerung von Pentaoxycapronsäuren benutzte, verändert wurde. Es muß dies zunächst Wunder nehmen, wenigstens wenn man sich der Ansicht anschließt, welche Emil Fischer über die gegenseitige Umlagerung der Pentaoxycapronsäuren geäußert hat.¹⁾ Danach hat der Zusatz von Chinolin oder Pyridin „hauptsächlich den Zweck, die der Umlagerung hinderliche Lactonbildung zu verhüten.“ Die Tropasäure ist ihrer Konstitution nach zur Bildung eines Lactons gar nicht befähigt. Sie müßte also gerade deswegen racemisierbar sein. Da dies nicht der Fall ist, ist im Gegenteil anzunehmen, daß für die Umlagerung von Pentaoxycapronsäuren und ähnlichen Verbindungen die intermediäre Bildung des Lactons notwendig, und daß nur dieses, als Ester, der Umlagerung zugänglich ist. Für diese Annahme spricht die Angabe Emil Fischers²⁾, „daß schon bei der Darstellung von mannonsaurem Brucin durch Kochen des Lactons mit überschüssigem Brucin in wäßriger Lösung eine allerdings recht kleine Menge von Gluconsäure entsteht.“ Der Umwandlungsvorgang bei den Lactonen entspräche dann der Racemisation der Tropasäureester unter dem Einfluß von Basen. Die Gegenwart von Wasser und Basen, wie Chinolin und Pyridin, wird die Lactonbildung bei den zur Umwandlung erforderlichen hohen Temperaturen (130°—150°) nicht verhindern können; denn die Salze mit so schwachen Basen dissoziieren weitgehend, und daß Oxysäuren bei hoher Temperatur selbst in wäßrigen Lösungen zur intra- oder extramolekularen Esterbildung neigen, ist eine so bekannte Tatsache, daß dieser Hinweis keiner weiteren Ausführung bedarf. Ich bin daher auch der Ansicht, daß die Racemisation der Äpfelsäure, der Weinsäure und ganz allgemein von α -Oxysäuren beim Erhitzen mit Wasser nicht, wie Dan. Jvør James und Humphrey Owen Jones³⁾ annehmen, auf der

¹⁾ Ber. 24, 2137 (1891).²⁾ Ber. 23, 803 (1890).³⁾ Chem. Soc. 101, 1158 (Juni 1912).

Abspaltung und Wiedieranlagerung von Wasser im Sinne der Seite 313 angegebenen Reaktionsgleichung beruht, sondern darauf, daß Lactide gebildet werden, die ähnlich den Tropasäureestern vielleicht durch das Alkali des Glases oder durch die Hydroxylionen des Wassers racemisiert werden. Wenn diese Anschauung richtig ist, würden α -Oxysäuren, deren sämtliche Hydroxylgruppen verestert sind, schon bei gewöhnlicher Temperatur durch Hydroxylionen racemisierbar sein müssen. Darauf bezügliche Versuche habe ich mit Herrn Rukop in die Wege geleitet. Daß nebenher auch bei Äpfelsäure und Weinsäure, die ja gleichzeitig den Charakter von β -Oxysäuren tragen, unter Wasserabspaltung ungesättigte Säuren entstehen können, aus denen durch Wiedieranlagerung von Wasser die inaktiven Verbindungen gebildet werden würden, soll damit nicht in Abrede gestellt werden. Doch träfe diese Möglichkeit eben nur für solche α -Oxysäuren zu, die wegen ihres Besitzstandes an zwei Carboxylgruppen gleichzeitig als β -Oxysäuren reagieren können, daher also nicht für einbasische und zweiwertige α -Säuren.

Die als Ausgangspunkt meiner Betrachtungen in Frage kommende Tropasäure ist eine β -Oxysäure. Daß sie leicht zur Abspaltung von Wasser neigt, wobei sie in die ungesättigte α -Phenylacrylsäure oder Atropasäure übergeht, ist bekannt. Ihre Racemisierbarkeit ist aber darauf nicht zurückzuführen; denn erstens geht Atropasäure nicht durch Wasseraufnahme in Tropasäure über und zweitens, wäre diese Reaktion doch durchführbar, so müßte die freie Tropasäure ebenso racemisierbar sein, wie ihre Ester. Da dies nicht der Fall ist, muß nach einem anderen Grunde gesucht werden.

In einem Vortrage, den ich am 26. Juli 1910 in der naturwissenschaftlichen Sektion der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur und mit einigen Erweiterungen in der Sektion für Pharmazie der Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Königsberg 1910 gehalten habe, habe ich nun als Ursache für die Racemisierbarkeit der Tropasäureester im Gegensatz zur Tropasäure selbst den Umstand angesehen, daß die Tropasäureester als Pseudosäuren aufzufassen seien. An sich neutral, nehmen sie unter dem Einfluß von Hydroxylionen den Charakter von Säuren an. Das Wasser-

stoffatom, welches mit dem asymmetrischen Kohlenstoffatom in direkter Bindung steht, ist durch Hydroxylionen ionisierbar, wie leicht verständlich ist; denn seine Lage zwischen den beiden elektronegativen Komplexen C_6H_5 und $COOR$ macht es aus den gleichen Gründen „sauer“, welche den Wasserstoffatomen der Methylengruppe des Acetessigesters, des Malonsäureesters usw. sauren Charakter verleihen. Es ist also anzunehmen, daß unter dem Einfluß von Hydroxylionen das Anion

entsteht. Findet dann wieder Assoziation des Wasserstoffions statt, also mit anderen Worten eine Synthese des asymmetrischen Kohlenstoffatoms in vitro, so werden vermöge des gleichen Energieinhalts der d- und l-Verbindung gleiche Mengen der beiden Antipoden entstehen müssen. Unter dem weiteren Einfluß der Hydroxylionen werden von dem jetzt vorhandenen Gemisch, bestehend aus wenig d- und viel l-Verbindung (wenn man von der Linksverbindung ausging) prozentual gleiche Mengen dem Racemisationsprozeß unterliegen: aus l-Verbindung wird d- und l-Verbindung, aber aus der während der Reaktion entstandenen d-Verbindung wird ebenfalls d- und l-Verbindung. Die zweite Reaktion wirkt also der ersten entgegengesetzt. Ihr Einfluß ist um so größer, je mehr d-Verbindung aus der ursprünglichen Linksverbindung entstanden ist. Die Folge davon ist, daß die Racemisation mehr und mehr verlangsamt wird. Damit stimmen meine Beobachtungen über die Racemisierungsgeschwindigkeiten der beiden Alkaloide Hyoscyamin und Skopolamin¹⁾ auf das beste überein. Sie gestatten die ganz exakte Berechnung der Racemisierungskonstanten, welche für diesen Fall von W. Herz²⁾ auf Grund der Überlegung ausgeführt wurde, daß es sich bei der Racemisierung eines optisch aktiven Stoffes um eine umkehrbare monomolekulare Reaktion handelt, bei welcher der Antipode von entgegengesetzter Drehung anfänglich noch gar

¹⁾ Arch. Pharm. 239, 294 (1901).

²⁾ Jahresbericht d. Schlesischen Gesellsch. f. vaterländische Kultur 1911, S. 88; Chem. C.-Bl. 1911, II, S. 67, und Privatmitteilung.

nicht vorhanden ist, sondern erst in dem Maße entsteht, wie der andere verschwindet. Die Reaktionsgeschwindigkeit entspricht also der Gleichung (a Anfangskonzentration, x umgesetzte Menge, t Zeit) $\frac{dx}{dt} = K_1(a - x) - K_2x$. Da das Gleichgewicht erreicht ist, wenn beide Antipoden in gleichen Mengen vorhanden sind, so ist $K_1 : K_2 = 1$, und durch geeignete Umformung geht die erste Gleichung in $\frac{1}{t} \log \text{nat} \frac{a}{a - 2x} = \text{Konst. über}$. Die Größe dieser Konstanten ist von der Menge der Hydroxylionen abhängig und beträgt z. B. bei einigen vergleichbaren Versuchen: Racemisierungskonstante von Hyoscyamin bei 5° durch Natronlauge 0,87, durch Tropin 0,0003, von Skopolamin bei 2°—4° durch Natronlauge 1,70, durch Tropin 0,00025.

Das charakteristische an der Racemisierungsreaktion ist also, daß die Tropasäureester unter dem Einfluß von Hydroxylionen eine elektrolytische Dissoziation erfahren, bei der das asymmetrische Kohlenstoffatom nur noch mit drei Atomkomplexen in Verbindung steht. Die Tropasäure selbst hingegen, die an sich schon ein Elektrolyt ist, dissoziiert für sich allein oder mehr noch unter dem Einfluß von Hydroxylionen in

wobei, wie ersichtlich, die Asymmetrie des Moleküls nicht aufgehoben wird.

Aus dieser Tatsache habe ich den Satz abgeleitet: „Die Erscheinung der Racemisation ist auf Dissoziationsvorgänge zurückzuführen. Es entstehen bei der Dissoziation Spaltlinge, in denen das ursprünglich asymmetrische Kohlenstoffatom nur noch mit drei einwertigen Komplexen in Verbindung steht und daher symmetrisch ist. Bei Tropasäureestern und Ephedrin¹⁾ handelt es sich um elektrolytische Dissoziation.

¹⁾ Über die Umwandlung des Ephedrins in Pseudoephedrin und umgekehrt bin ich jetzt anderer Ansicht, wie in einer späteren Notiz mitgeteilt ist.

Ob auch thermische Dissoziation eine Rolle spielen kann, ist zweifelhaft.¹⁾

Ich habe mit dem letzten Satz die Möglichkeit einer thermischen Dissoziation nicht ganz ausschließen wollen, obwohl sie mir sehr unwahrscheinlich erschien; denn „die Tatsache, daß viele aktive Körper durch Erhitzen racemisiert werden, kann bisweilen vielleicht auch durch elektrolytische Dissoziation gedeutet werden.“ Mir schwebte dabei vor allem vor, daß Hyoscyamin durch mehrstündiges Erhitzen auf seinen Schmelzpunkt quantitativ in Atropin umgewandelt wird.²⁾ Ich habe daher zu entscheiden versucht, ob es sich hier um eine thermische oder um eine elektrolytische Wirkung handele. Letztere war von vornherein deswegen wahrscheinlicher, weil Hyoscyamin als Base im geschmolzenen Zustande auf sich selbst in derselben Weise einwirken konnte, wie Natronlauge auf eine alkoholische Lösung des Hyoscyamins bei niedriger Temperatur. Wie im experimentellen Teil näher ausgeführt ist, hat sich einwandsfrei beweisen lassen, daß tatsächlich auch diese Racemisation als eine Folge elektrolytischer Dissoziation aufzufassen ist.

Hierdurch gewann die Annahme an Boden, daß Racemisation, insofern man darunter nur die einfache Umlagerung eines optisch aktiven Körpers in die Racemverbindung versteht, stets auf elektrolytische Dissoziation zurückzuführen sein dürfte. Damit also ein aktiver Körper racemisierbar sein kann, muß am asymmetrischen Kohlenstoffatom mindestens ein Atom oder ein Atomkomplex stehen, der als Ion aufzutreten befähigt ist. Dies ist nun, wie ich bereits Seite 317 angeführt habe, in der Tat der Fall.

Freilich, die eingangs erwähnte Schwierigkeit, die Racemisationserscheinung zu deuten, ist damit noch nicht beseitigt, sofern man an der Lehre von der Valenz als „gerichteter Einzelkraft“ festhält. Denn dann müßte die der Dissoziation folgende Assoziation wieder zu dem Ausgangsprodukt führen, da ja nur ein Komplex abgespalten ist. Nur wenn man, wie J. U. Nef (s. S. 313) oder James und Jones (s. S. 313) eine

¹⁾ Vgl. Chem. Ztg. meine kurze Mitteilung mit dem Titel: Theorie der Racemisation, Substitution und Waldenschen Umkehrung.

²⁾ E. Schmidt, Ber. 21, 1829 (1888).

Dissoziation in einen olefinischen Körper und Wasser oder etwas anderes — diese Art der Dissoziation kann wohl nur als thermische aufgefaßt werden — annimmt, ist die Racemisation ohne weiteres verständlich.

Wie ich aber im vorstehenden ausgeführt habe, hat diese Auffassung wenig für sich, um so weniger, als sie nicht allgemein anwendbar ist. Daß die J. U. Nefsche Methylen-theorie unzutreffend ist, hat unter anderen Emil Fischer¹⁾ überzeugend dargetan. Es bliebe dann nur noch für manche Fälle die Seite 314 erwähnte, auf Desmotropie beruhende Racemisationsmöglichkeit übrig, die aber auch nur in manchen Fällen denkbar ist. Im übrigen dürfte es sich hierbei auch um elektrolytische Dissoziation handeln; denn die Umwandlung des Systems

und umgekehrt beruht doch nur auf der Ionisationsfähigkeit des Wasserstoffs.²⁾

Um nur noch ein bestätigendes Beispiel aus der neueren Literatur anzuführen, sei erwähnt, daß nach H. O. Dakin³⁾ Uramidosäuren vom Typus

nicht durch Hydroxylionen racemisiert werden. Durch Wasserstoffionen entstehen daraus Hydantoine vom Typus

die mit großer Leichtigkeit unter dem Einfluß von Hydroxylionen inaktiviert werden. Diese beiden Körperklassen stehen zueinander in demselben Verhältnis wie Tropasäure und Tropasäureester. Nur die an sich indifferenten Verbindungen vom Pseudosäuren-Charakter sind racemisierbar, die Elektrolytcharakter tragenden Säuren hingegen nicht. Ersetzt man

¹⁾ Ber. 40, 496 (1907).

²⁾ H. Goldschmidt, Ber. 23, 257.

³⁾ Am. Chem. Journ. 44, 48; Ch. C.-Bl. 1910, II, S. 553.

nun in den Hydantoinen das ionisierbare Wasserstoffatom am asymmetrischen Kohlenstoffatom durch nicht ionisierbares Alkyl, so daß beispielsweise die Verbindung

entsteht, so sind diese Hydantoine durch Hydroxylionen nicht und wahrscheinlich überhaupt nicht mehr racemisierbar. Ob das ähnlich gebaute Isovalin von Felix Ehrlich¹⁾, wie Ehrlich annimmt, racemisierbar ist, wird im Einverständnis mit ihm durch mich einer Nachprüfung unterzogen.

Es muß also am asymmetrischen Kohlenstoffatom ein ionisierbarer Komplex enthalten sein; aber einer genügt auch, wie gerade das letzte Beispiel beweist. Hingegen ist es nicht nötig, daß vom asymmetrischen Kohlenstoffatom zwei Komplexe abdissoziieren, wie J. U. Nef annimmt, die dann bei der Wiederanlagerung durch Platzwechsel die Racemisation bewirken würden.

Daraus geht nun mit großer Notwendigkeit hervor, daß man die Valenz als gerichtete Einzelkraft nicht mehr gelten lassen darf. Die großen Erfolge auf stereochemischem Gebiete, welche durch die 1874 durch van t'Hoff begründete Lehre von der Valenz als gerichteter Einzelkraft gezeitigt wurden, hatten so gewichtige Einwände gegen die neue Lehre wie die von Ad. Claus²⁾ ungehört verhallen lassen.

Nachdem sich die Unzulänglichkeit der van t'Hoffschen Theorie unzweifelhaft herausgestellt hat, verdient der zitierte Aufsatz ganz besondere Beachtung, da die darin entwickelten Anschauungen im Kern schon alles das erhalten, was die in neuester Zeit mehr und mehr an Boden gewinnende Lehre von der Teilbarkeit der Valenz, die sich an die Namen J. Thiele³⁾ mit seinen Vorläufern Armstrong⁴⁾ und

¹⁾ Biochem. Zeitschr. 8, 457 (1908).

²⁾ Ber. 14, 432 (1881).

³⁾ Ann. Chem. 306, 87 (1899); 308, 333 (1899).

⁴⁾ Residualaffinitäten, Journ. Chem. Soc. 51, 264 (1887).

J. Thomson¹⁾, Anschütz²⁾, H. Kauffmann³⁾, J. Stark⁴⁾ und vor allem Werner knüpft.

Ad. Claus schreibt in dem zitierten Aufsatz: Ich bin schon seit Jahren von der Annahme, nach der die Valenzen mehrwertiger Atome als derartige, a priori getrennt in den Atomen vorhandene Einzelkräfte betrachtet werden, abgekommen. Ich kann mir nicht denken, daß z. B. in dem Molekül N_2 die beiden Stickstoffatome durch je drei getrennte Anziehungseinheiten, die von verschiedenen Angriffspunkten aus und in verschiedenen Richtungen wirken sollen, verbunden sind! vielmehr kann ich mir auch für ein sogenanntes mehrwertiges Elementaratom die ihm angehörende chemische Anziehungskraft nicht anders vorstellen, als ein a priori zusammengehöriges, einheitliches Ganze, das erst, wenn das Atom mit anderen Atomen in chemische Verbindung tritt, je nach dem Wert des letzteren sich in eine verschiedene (aber begrenzte) Anzahl von Teilen und je nach der Natur derselben in gleiche oder verschieden große Teile spalten kann.

An anderer Stelle: Gerade die Annahme von diesem Wechsel für die Größe der Funktionsteile, in welche sich die chemische Energie eines mehrwertigen Elementaratoms . . . zerlegen kann, scheint mir für die Auffassung der chemischen Verbindungen von ganz besonderer Wichtigkeit zu sein; denn durch sie wird klar zum Ausdruck gebracht, daß auch in komplizierter zusammengesetzten Molekülen der Einfluß, welchen die Gegenwart der einzelnen Elementarbestandteile auf die Funktionen aller anderen, auch entfernter im Molekül stehender Atome ausübt, nicht nur sekundärer Natur ist, sondern sich direkt bis auf die einzelnen Bildungsverhältnisse selbst geltend macht. (Vgl. die oben zitierte Arbeit von Anschütz).

¹⁾ Zeitschr. phys. Chem. 1, 369 (1887).

²⁾ Ann. Chem. 346, 378 (1906).

³⁾ Die Valenzlehre, Stuttgart, Verlag von Ferdinand Enke 1911.

⁴⁾ Eine kurze Schilderung der J. Starkschen Theorie s. F. Henrich, Theorie der organischen Chemie, Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1912.

1891, 'also 10 Jahre später, griff A. Werner¹⁾ die in dem ersten Satz enthaltenden Gedanken auf. In seinen Schlußbetrachtungen über Affinität und Valenz (S. 81) führt er aus: „Bezüglich der Affinität machen wir folgende einfache Annahme. Die Affinität ist eine vom Zentrum des Atoms gleichmäßig nach allen Teilen seiner Kugeloberfläche wirkende, anziehende Kraft. Aus dieser Auffassung der Affinität folgt notwendig, daß gesonderte Valenzeinheiten nicht bestehen. Die Valenz bedeutet ein von Valenzeinheiten unabhängiges, empirisch gefundenes Zahlenverhältnis, in welchem sich die Atome miteinander verbinden. Sie ist nicht von einem Atom allein, sondern von der Natur sämtlicher Elementaratome, die sich zum Molekül vereinigen, abhängig. Der bei gegenseitiger Bindung zweier Atome abgesättigte Affinitätsbetrag verteilt sich dann auf einen bestimmten kreisförmigen Abschnitt der Kugeloberfläche der Atome (Bindefläche) und wird mit der Natur dieser Atome in weiten Grenzen wechseln. Dadurch ergibt sich für die wechselnden Valenzverhältnisse der Elementaratome ein zweckentsprechendes Bild, und die von ihren Größenverhältnissen abhängige Anordnung der Bindeflächen führt ohne Hilfhypothese zur räumlichen Ausgestaltung der Moleküle, usw.“

In ähnlicher, nur wenig abweichender Weise habe ich in meinen zitierten Vorträgen ausgeführt: „Wenn ich vorhin sagte, daß bei der Abspaltung eines Komplexes vom asymmetrischen Kohlenstoffatome sofort Symmetrie einträte, so meinte ich damit folgendes. Die Richtung der Valenzen ist im Gegensatz zur gewöhnlichen Anschauung nicht von vornherein festgelegt. Man muß vielmehr mit Alfred Werner annehmen, daß sich die Valenzkräfte auf die Oberfläche des Atoms gleichmäßig verteilen (wie Elektrizität auf dem Konduktor) und daß erst beim Herantreten eines oder mehrerer Atome eine Orientierung stattfindet (wie bei der Entladung eines Konduktors). Beim Kohlenstoff werden sich entsprechend seiner Vierwertigkeit bei Antritt von vier einwertigen Kom-

¹⁾ Vierteljahrsschr. d. naturf. Ges. in Zürich 36, 169 (1891). Vgl. auch A. Werner, Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie, Friedrich Vieweg & Sohn, Braunschweig 1909, S. 63 ff.

plexen diese vier Valenzen nach den Ecken eines (regelmäßigen, wenn die Komplexe gleich sind, unregelmäßigen, wenn sie z. T. verschieden sind, unsymmetrischen, wenn sie alle vier verschieden sind) Tetraeders, Kohlenstoff im Schwerpunkt, anordnen, da sich die antretenden Komplexe so symmetrisch wie möglich werden stellen wollen.“ (Damit wollte ich sagen, daß die vier antretenden Atomkomplexe auch auf einander eine Anziehung ausüben und daß gerade dadurch die Tetraederstellung geschaffen wird; denn wäre das nicht der Fall, so könnten sich die vier antretenden Komplexe auch mit dem Kohlenstoff in eine Ebene anordnen).

„Wird nun (vom asymmetrischen Kohlenstoffatom) ein Komplex abgespalten, so verteilt sich die freiwerdende Affinität auf die Gesamtoberfläche, die drei am Kohlenstoff haften bleibenden Komplexe werden sich symmetrisch, nunmehr in einer Ebene (mit dem Kohlenstoff) anordnen, und wenn nun (der alte oder) ein neuer Komplex X (X = Elektron, Element oder Radikal) die disponible Affinität bindet, hat er die Wahl oberhalb oder unterhalb der Ebene des Papiers anzutreten. Beides ist gleich leicht, daher erhalten wir einen Racemkörper:“

Die Erscheinung der Racemisation fand durch diese Vorstellung eine einfache Deutung. Aber drei Tatsachenreihen sprachen dagegen oder heischten doch nach einer, in meiner Racemisationstheorie nicht vorgesehenen Erklärung, nämlich

1. daß bei Ersatz eines Komplexes am asymmetrischen Kohlenstoffatom durch einen anderen Komplex nicht stets Racemisation eintritt, sondern optisch aktive Verbindungen entstehen und

2. daß in vielen Fällen Racemisation bei Reaktionen zu verzeichnen ist, die scheinbar die unmittelbar mit dem asymmetrischen Kohlenstoff verbundenen Atome gar nicht betreffen und endlich

3. daß in manchen Fällen der Substitution nicht nur keine Racemisation eintritt, sondern das Reaktionsprodukt

328 Gadamer: Über die Racemisation der Tropasäure
aktiv ist und sogar der antipodischen Konfiguration angehört.

Diese letztere, von Walden zuerst beobachtete Tatsache ist von Emil Fischer¹⁾ als Waldensche Umkehrung bezeichnet worden.

Während für die unter 1. und 2. fallenden Fälle eine einleuchtende Erklärung zunächst überhaupt nicht gefunden werden konnte, habe ich für die Waldensche Umkehrung einige Erklärungsversuche gegeben, die im nächsten Kapitel an gegebener Stelle mitgeteilt werden sollen. Dieses soll die Waldensche Umkehrung behandeln. Die dabei gefundenen Gesetzmäßigkeiten ermöglichen, wie wir sehen werden, auch eine Lösung der unter 1. und 2. fallenden Erscheinungen.

II. Waldensche Umkehrung.

Im Jahre 1893 machte Walden²⁾ die Mitteilung, daß es ihm gelungen sei, die gewöhnliche l-Äpfelsäure durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid in eine rechtsdrehende Chlorbernsteinsäure überzuführen. Tilden und Marshall³⁾ hingegen erhielten aus Asparagin und Asparaginsäure und Nitrosylchlorid eine linksdrehende Chlorbernsteinsäure. Da Asparagin aber, wie Piria⁴⁾ gezeigt hat, unter dem Einfluß von salpetriger Säure in gewöhnliche l-Äpfelsäure übergeht, war damit die höchst merkwürdige Tatsache geschaffen, daß bei Substitution in demselben System angehörigen Verbindungen je nach den Arbeitsbedingungen die antipodischen Substitutionskörper entstehen können. Walden hat etwa gleichzeitig dieselbe Beobachtung gemacht, und es ist sein Verdienst, die Bedeutung dieser Tatsache erkannt und durch planmäßige Arbeit zu ihrer Erklärung wichtiges Material geschaffen zu haben. Das Ergebnis seiner ersten drei Arbeiten⁵⁾ „Über die gegenseitige Umwandlung optischer Antipoden“ läßt sich durch folgendes Schema wiedergeben:

¹⁾ Ber. 39, 2895 (1906).

²⁾ Ber. 26, 214 (1893).

³⁾ Journ. Chem. Soc. 1895, S. 494.

⁴⁾ Ann. Chem. 68, 349 (1848).

⁵⁾ Ber. 29, 133 (1896); 30, 2795 u. 3146 (1897).

Neben der antipodischen Umwandlung war das auffallendste in diesem Reaktionskreise, daß Silberoxyd und Kalihydrat, die man als chemisch gleichwirkend anzusehen gewöhnt war, in bezug auf das polarimetrische Verhalten der resultierenden Oxsäure gerade entgegengesetzt wirkten.

Im Anschluß daran hat Walden¹⁾ systematisch untersucht, wie sich andere Hydroxyde verhalten, und das Ergebnis in nachstehender Tabelle niedergelegt, in der das spezifische Drehungsvermögen der entstandenen Äpfelsäure in alkalischer Urannitratlösung, also als komplexe Uranylverbindung, angegeben ist; für eine d- oder l-Äpfelsäure beträgt unter diesen Verhältnissen $[\alpha]_D = \pm 460^\circ$. Wenn, wie es bei der Mehrzahl der Fall ist, das Drehungsvermögen diesen Wert nicht er-

Ausgangsmaterial	Hydroxyd	$[\alpha]_D$ der entstandenen Äpfelsäure
I. 1-Chlorbernsteinsäure	Ag_2O	-460° (ca.)
1-Brombernsteinsäure	H_2O	-212°
"	TiOH	-203°
"	HgO	-172°
"	Hg_2O	-130°
"	PdO	-125°
II. 1-Brombernsteinsäure	Ti_2O_3	± 0
III. 1-Chlorbernsteinsäure	RbOH	$+440^\circ$
"	KOH	$+425^\circ$
"	NH_4OH	$+460^\circ$ (ca.)
"	CuO	$+330^\circ$
1-Brombernsteinsäure	$\text{Cd}(\text{OH})_2$	$+301^\circ$
1-Chlorbernsteinsäure	$\text{Ba}(\text{OH})_2$	$+170^\circ$
1-Chlor-(Brom)bernsteinsäure	$\text{Pb}(\text{OH})_2$	$+170^\circ$
1-Chlorbernsteinsäure	NaOH	$+150^\circ$
"	$\text{Sn}(\text{OH})_2$	$+133^\circ$
"	$\text{Li}(\text{OH})$	$+100^\circ$

¹⁾ Ber. 32, 1833 (1899).

reicht, so bedeutet das natürlich, daß eine entsprechende Menge der entgegengesetzt drehenden Verbindung entstanden ist. In den Fällen, in denen Wasser als Lösungsmittel angewandt wurde (z. T. arbeitete Walden in methylalkoholischer Lösung) wird das Resultat naturgemäß als eine kombinierte Wirkung des Wassers und des Hydroxyds aufzufassen sein. Da Wasser zu $[\alpha]_D = -212^\circ$ führt und außer Silberoxyd alle anderen Hydroxyde Äpfelsäuren liefern, deren Drehungsvermögen dem der d-Äpfelsäure sich nähert, wird man, abweichend von P. Walden, zunächst nur dem Silberoxyd eine besondere Rolle zuschreiben dürfen. Es müssen jedoch außerdem noch die Reaktionsgeschwindigkeiten und die Ausbeuten an Äpfelsäure in Rechnung gezogen werden.

Wenn z. B. bei der Einwirkung von Wasser auf 10 g l-Brombernsteinsäure nach längerem Stehen und mehrstündigem Erwärmen die ursprüngliche Linksdrehung auf 0° herabgeht, darauf zur Trockne eingedampft wird, wobei 3 g Fumarsäure, 3 g unveränderte l-Brombernsteinsäure und nur 2 g Äpfelsäure von $[\alpha]_D = -212^\circ$ erhalten werden, während durch Einwirkung von Thalliumhydroxydul auf 10 g l-Brombernsteinsäure (zwei Stunden lang bei gewöhnlicher Temperatur, zwei Stunden lang bei 60° – 80°) 7 g unreiner Säure von $[\alpha]_D = -203^\circ$ entstehen, so ist ganz offenkundig, daß hier eine Wirkung des Thalliumhydroxyduls vorliegt. Dieses stellt sich also dem Silberoxyd an die Seite. Hingegen ist zur Hydroxylierung mit Wasser und Quecksilberoxyd, Quecksilberoxydul und Palladiumoxydulhydrat 10–20 stündiges Erhitzen notwendig gewesen, um verhältnismäßig geringe Ausbeuten, die etwa denen beim Erhitzen mit Wasser allein entsprechen, zu erhalten. Hier kann also die Linksdrehung nur auf Wasserwirkung zurückzuführen sein, und da sie geringer ist, als bei Anwendung von Wasser allein, so müssen die genannten Oxyde und Hydroxyde notwendig die Bildung von d-Äpfelsäure bewirken. Vielleicht verdient auch Beachtung, daß beim Erhitzen von l-Brombernsteinsäure mit Wasser Fumarsäure entsteht, aus der, wie James und Jones¹⁾ erst

¹⁾ Chem. Soc. 101, 1158 (Juni 1912).

neuerdings gezeigt haben, durch Wasseranlagerung inaktive Äpfelsäure gebildet wird.

Die Waldensche Tabelle verdient daher insofern eine Abänderung, als in die Gruppe I nur Silberoxyd, Wasser und Thalliumhydroxydul gehören, während alle anderen in die Gruppe II eingereiht werden müssen. In dieser müßten wieder gesondert werden die Hydroxyde, welche in wäßriger, und die, welche in methylalkoholischer Lösung zur Reaktion gebracht wurden. Auch erscheint es kaum zulässig, daß die mit Brombernsteinsäure erhaltenen Resultate den mit Chlorbernsteinsäure erzielten gleich bewertet werden. Der Grund wird ohne weiteres ersichtlich werden, wenn ich meine Anschauungen über die Waldensche Umkehrung entwickeln werde.

In der Diskussion seiner Resultate führt Walden zunächst aus, daß weder das Atomvolumen, welches aus sterischen Gründen eine verschiedenartige Wirkung hätte hervorbringen können, noch die Stellung im periodischen System „eine Charakterisierung der Basen für die beiden Gruppen erlaubt“. Der Unterschied kann daher nur in dem Mechanismus der Reaktion liegen. Walden stellt zwei Fälle auf:

1. Die Einführung des Hydroxyls anstatt Chlor und Brom ist eine Ionenreaktion und stellt einen direkten Austausch dar, oder

2. sie ist die Folge von vorausgegangenen Additionsverbindungen, durch deren nachträglichen Zerfall — indirekt — ein Übergang von der Halogenverbindung zum Hydroxykörper ermöglicht wird.

Die Ionenreaktion stellt sich Walden, gestützt auf die Tatsache, daß das Halogen in halogensubstituierten Säuren zur Ionisation neigt, nach Gleichung I vor:

Dabei sind noch zwei Möglichkeiten vorhanden:

a) MeBr ist in der Reaktionsflüssigkeit löslich; es bleiben also grobenteils die Ionen Me und Br erhalten und

b) MeBr ist unlöslich und scheidet sich aus. Es wird also

nicht wie bei a) ein homogener Gleichgewichtszustand eintreten; die Reaktionen werden also schneller und vollständiger verlaufen müssen. In der Tat reagieren die Alkalihydroxyde in methylalkoholischer Lösung viel glatter als in wäßriger Lösung.

Für Hydroxylierung mit intermediärer Bildung von Additionsverbindungen gibt Walden verschiedene Schemata an, von denen nur eins hier wiedergegeben werden soll:

Da Silber- und Quecksilberoxyd zu „abnormen“ Reaktionen neigen, nimmt Walden an, daß Silberoxyd und die Hydroxyde der ersten Gruppe überhaupt wahrscheinlich im Sinne dieser oder einer ähnlichen Additionsreaktion wirken und daß hierbei eine Umkehrung in den Antipoden stattfindet. I wäre also das Schema für normale, II für anomale Substitution, wobei als normal diejenige Art von Substitution aufgefaßt wird, bei der die Konfiguration unverändert bleibt, wenn auch die Drehungsrichtung möglicherweise in die entgegengesetzte Seite umschlägt.

Ganz abgesehen davon, daß eine Reaktion nach Gleichung II sehr unwahrscheinlich ist und aus ihr auch durchaus nicht zu ersehen ist, warum dabei ein Konfigurationswechsel eintreten sollte, hat dieser Erklärungsversuch der Waldenschen Umkehrung auch sonst noch sehr schwache Stellen: Kupfer-, Blei-, Cadmiumhydroxyd u. a., welche mindestens in demselben Maße zur Komplexbildung neigen wie die Hydroxyde der I. Gruppe, rangieren zusammen mit den stärksten Basen, den Alkalihydroxyden, in der III. Gruppe, während Thalliumhydroxydul, das nach seinen basischen Eigenschaften zu den Alkalihydroxyden gehört, gerade in der I. Gruppe seinen Platz finden mußte. Walden wird dadurch zu dem resignierenden Schlußsatz gedrängt, daß die Versuche zur Ermittlung cha-

Charakteristischer Unterscheidungsmerkmale für die zwei optisch diametral reagierenden Basengrößen I und III fehlgeschlagen sind. In einer weiteren Mitteilung¹⁾ erklärt Walden auf Grund einer Art Wahrscheinlichkeitsrechnung, daß in dem auf Seite 329 wiedergegebenen Reaktionskreis der Chlorbernsteinsäuren und Äpfelsäuren Silberoxyd (und natürlich die übrigen Hydroxyde der Gruppe I) allein eine anomale Substitution hervorruft, alle anderen Reagenzien aber normal wirkten. Es müßte dann die linksdrehende Chlorbernsteinsäure wegen ihrer genetischen Beziehungen zur d-Äpfelsäure trotz ihrer Linksdrehung d-Chlorbernsteinsäure benannt werden.

Das auf Seite 329 wiedergegebene Schema enthält noch eine andere Waldensche Umkehrung: l-Asparaginsäure gibt auf dem Umwege über die linksdrehende Chlorbernsteinsäure (NOCl) mit Kalilauge d-Äpfelsäure, bei der Einwirkung von salpetriger Säure aber l-Äpfelsäure. Da Kalilauge normal wirken soll, wäre damit entschieden, daß Nitrosylchlorid umkehrend, also anomal, salpetrige Säure aber normal substituiert. Irgend welche Sicherheit aber ist nicht da, daß es wirklich so ist; es könnte ebenso gut auch umgekehrt sein. Man begreift daher ohne weiteres, von welcher Bedeutung die Waldenschen Beobachtungen für die ganze organische Chemie sein mußten. Viele Konstitutionsbestimmungen, welche auf Substitution beruhen und als sicher gelten, würden damit wieder zweifelhaft, und eins der wirksamsten Werkzeuge des Organikers würde fast wertlos werden, wenn es nicht gelänge, dem Geheimnis der Waldenschen Umkehrung den Schleier zu nehmen.

Es ist daher kein Zufall, daß Emil Fischer²⁾ fast zehn Jahre nach dieser Entdeckung Waldens, die Emil Fischer die überraschendste Beobachtung auf dem Gebiete der optisch aktiven Substanzen seit den grundlegenden Untersuchungen Pasteurs nennt, sich veranlaßt sah, die Versuche Waldens fortzusetzen; sondern er wurde dazu gedrängt „durch das praktische Bedürfnis, aktive Halogenfettsäuren für den Aufbau der Polypeptide zu benutzen, und durch den Wunsch, eine sichere experimentelle Grundlage für ein einheitliches sterisches

¹⁾ Ber. 32, 1855 (1899).

²⁾ Ber. 40, 489 (1907).

System der natürlichen aktiven, aliphatischen Verbindungen zu schaffen.“

Schon 1905 hatte Emil Fischer¹⁾ mit O. Warburg dem Kreisprozeß Waldens einen neuen hinzufügen können:

Diesem reihten sich analoge Beobachtungen beim Leucin²⁾ und Phenylalanin³⁾ an. Da nach den Untersuchungen Waldens Nitrosylbromid anomal wirkt, konnte daraus geschlossen werden, daß Ammoniak normal substituiert.

Nunmehr aber machte Emil Fischer (a. a. O.) Beobachtungen, die etwas prinzipiell Neues enthielten und geeignet schienen, das an sich schon schwer zu deutende Waldensche Phänomen noch mehr zu verschleiern. Während nach obigem Schema d-Alanin mit Nitrosylbromid l-Brompropionsäure lieferte, gab d-Alaninester mit demselben Reagens d-Brompropionsäureester; dasselbe Resultat fand er beim l-Leucinester und beim l-Asparaginsäureäthylester; l-Brompropionsäure wurde durch Silberoxyd in d-Milchsäure, l-Brompropionylglycin aber in l-Milchsäure übergeführt. Ein und dasselbe Reagens kann also je nach den Verhältnissen normal oder anomal substituieren.

Emil Fischer zieht daraus für die Waldensche Umkehrung folgende Schlüsse:

1. „Sie ist beschränkt auf die Wechselwirkung zwischen Halogennitrosyl und der Amingruppe oder zwischen Halogenfettsäuren und Silberoxyd (bzw. den analog wirkenden Basen).

2. Sie ist bedingt durch die Anwesenheit des Carboxyls.

Ob die α -Stellung des letzteren auch wesentlich ist, wie ich vermute, müssen weitere Beobachtungen entscheiden.“⁴⁾

¹⁾ Ann. Chem. **340**, 171 (1905).

²⁾ Ber. **39**, 2895 (1906).

³⁾ Ann. Chem. **357**, 1 (1907).

⁴⁾ Der mit Scheibler (Ber. **42**, 1219 [1909]) angestellte Versuch, nach dem bei der Reaktion l- β -Oxybuttersäure $\xrightarrow{\text{PCl}_5}$ β -Chlorbuttersäure

Über den wahrscheinlichen Mechanismus der Waldenschen Umkehrung macht Emil Fischer nur einige allgemeine Andeutungen. Er ist „mit Walden der Ansicht, daß die Annahme von Additionsprodukten dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse am besten entspricht, denn es bricht sich immer mehr die Überzeugung Bahn, daß allgemein, auch bei den gewöhnlichen Substitutionsvorgängen, vorübergehende Additionen stattfinden, wie es schon Kekulé u. a. für wahrscheinlich erklärt haben.“ Solche Zwischenprodukte glaubt Emil Fischer nun tatsächlich beobachtet zu haben, z. B. beim Asparaginsäureester, „der mit Brom die Verbindung $C_8H_{15}O_4NHBr.Br_2$ liefert.“ Ich bin aber mit Biilmann¹⁾ der Ansicht, daß diese „Perbromide“ nichts mit dem Reaktionsmechanismus zu tun haben, zumal Emil Fischer auch bei Abwesenheit von freim Brom (a. a. O. S. 496) die Waldensche Umkehrung durch Natriumnitrit und Bromwasserstoffsäure bewirken konnte.

In meinem im I. Kapitel dieser Abhandlung zitierten Vortrage (1910) über Racemisation habe ich mich aus den S. 327 angegebenen Gründen auch mit der Waldenschen Umkehrung beschäftigen müssen und habe zwei Möglichkeiten erwogen.²⁾

Für die Entstehung aktiver Körper bei der Substitution kann man folgende Annahmen machen: a) Die Einstellung der drei am Kohlenstoffatom haften bleibenden Komplexe in die Ebene erfolgt nicht momentan;³⁾ vielmehr schwingen sie im Momente der Abtrennung des vierten Komplexes infolge des Beharrungsvermögens über die Ebene hinaus. Tritt jetzt der Substituent ein, so wird er die Stelle einnehmen, welche der des Vorgängers entgegengesetzt ist. Dies wäre der Fall der Waldenschen Umkehrung. Schwingen aber die drei Atomkomplexe wieder zurück über die Ebene hinaus, ehe der neue Substituent eintritt, oder tritt der Substituent so rasch ein,

(rechtsdrehend) $\xrightarrow{Ag_2O + H_2O}$ 1- β -Oxybuttersäure eine Umkehrung nicht beobachtet werden konnte, ist, wie wir noch sehen werden, nicht entscheidend.

¹⁾ Ann. Chem. 388, 341.

²⁾ Vgl. Chem. Ztg. 1327 (1912).

³⁾ Vgl. S. 327 dieser Abhandlung.

daß die drei Komplexe aus ihrer ursprünglichen Stellung nicht bis in die Ebene, geschweige denn darüber hinaus, schwingen können, so handelt es sich um normale Substitution. b) Die Loslösung des zu ersetzenden Atomes oder Komplexes findet nicht momentan statt, sondern zunächst tritt nur eine Entfernung unter dem Einfluß eines sich ihm nähernden Ions ein, bis allmählich die Entfernung so groß wird, daß das zu ersetzende Atom der Wirkungssphäre der Valenzkraft entzogen wird. Während dieses Abrückens würden die drei anderen Komplexe, um das Gleichgewicht zu wahren, nachrücken und dadurch auf der entgegengesetzten Seite des asymmetrischen Kohlenstoffatoms Platz für den neuen Substituenten schaffen (Waldensche Umkehrung).¹⁾

Die unter a) wiedergegebene Anschauung habe ich inzwischen fallen lassen, da sie zwar die Möglichkeit normaler und anomaler Substitution und natürlich auch dabei auftretender Racemisation zu veranschaulichen vermag, aber keinerlei Anhaltspunkte gibt, in welchen Fällen normale Substitution und in welchen Waldensche Umkehrung zu erwarten sein wird. Die Verschiedenheit der Reaktionsgeschwindigkeit, die ich dafür heranziehen wollte, kann diesem Mangel nicht abhelfen.

Die zweite unter b) angeführte Vorstellung wird besser den an eine Theorie zu stellenden Forderung gerecht, da sie die Fälle voraussieht, in denen eine Umkehrung eintreten muß. Sie läßt aber im Stiche, wenn man nach einer Erklärung für die normale Substitution sucht. Eine solche muß aber noch gefunden werden, da die normale Substitution zunächst gemäß Satz 1. auf Seite 327 der von mir aufgestellten Racemisationstheorie widerspricht.

Eine wichtige Folgerung erlauben aber beide Theorien, nämlich daß es sich bei der Waldenschen Umkehrung nicht um eine Umlagerung handeln kann, sondern um einen gewöhn-

¹⁾ Eine ähnliche, aber nicht ganz so weit gehende Erklärung hat Rud. Wegscheider an etwas versteckter Stelle in den Monatsheften für Chemie (28, 79 [1907]) gegeben, die daher mir ebenso wie anderen, das Problem der Waldenschen Umkehrung behandelnden Autoren unbekannt geblieben ist (Emil Fischer, Ann. Chem. 386, 375 [1911]).

lichen Substitutionsvorgang, der berufen erscheint, einen Einblick in den Substitutionsmechanismus zu verschaffen.

Zu ähnlichen Schlüssen kommt Emil Fischer in seiner Abhandlung „Waldensche Umkehrung und Substitutionsvorgang“,¹⁾ in der er treffend ausführt: „Die Waldensche Umkehrung scheint mir ein allgemeiner Vorgang zu sein, der mit dem Wesen des Substitutionsvorgangs aufs engste verknüpft ist. Ich glaube also, daß bei jeder Substitution am Kohlenstoffatom die neue Gruppe nicht an die Stelle der abzulösenden zu treten braucht, sondern ebenso gut eine andere Stellung einnehmen kann. Verfolgen läßt sich das natürlich nur beim asymmetrischen Kohlenstoffatom. Mit anderen Worten: Ich bin der Meinung, daß die Waldensche Umkehrung nicht als Umlagerung im gewöhnlichen Sinne aufgefaßt werden darf, sondern ein normaler Vorgang ist und im allgemeinen ebenso leicht erfolgen kann wie ihr Gegenteil.“

Emil Fischer behandelt dementsprechend die Waldensche Umkehrung im Rahmen der Substitutionslehre, wie es, auch nach meinen Hypothesen, durchaus gerechtfertigt ist, und zwar nimmt er, wie bereits in seinem ersten diesen Gegenstand behandelnden Aufsatz, mit Kekulé an, daß bei Substitutionsvorgängen zunächst Additionsverbindungen entstehen. „Bei dem Zerfall findet nun eine neue sterische Anordnung der Substituenten am Kohlenstoffatom statt. Dafür gibt es zwei Möglichkeiten.“²⁾ Der neue Substituent tritt entweder an die gleiche Stelle, die die abgelöste Gruppe einnahm, oder an eine andere Stelle. Im zweiten Falle haben wir beim asymmetrischen Kohlenstoffatom eine Waldensche Umkehrung. Beide Fälle können auch gleichzeitig eintreten. Das bedeutet Racemisation, und diese kann wiederum partiell oder vollständig sein.“ . . . „Allerdings darf man nicht vergessen, daß die Racemisierung auch sekundär durch den Einfluß der verwendeten Agenzien herbeigeführt werden kann“ . . . „und wohl das merkwürdigste Beispiel dafür habe ich bei der Synthese des optisch aktiven α -Trimethylaminopropionsäureesters aus d- α -Brompropionsäureester und Trimethylamin beobachtet;

¹⁾ Ann. Chem. 381, 123 (1911).

²⁾ Ebenso ist es bei meiner unter a) S. 335 skizzierten Hypothese.
Journal f. prakt. Chemie [2] Bd. 87.

denn dieses Produkt wird schon in kalter alkoholischer Lösung durch das überschüssige Trimethylamin im Laufe mehrerer Stunden fast vollständig racemisiert.“¹⁾

Zur bequemen Veranschaulichung des Substitutionsvorgangs hat Emil Fischer ein besonderes „Bürstenmodell“ konstruiert, auf das hier nur hingewiesen werden soll. In dem von ihm benutzten Beispiele (α -Brompropionsäure und Ammoniak) nimmt Emil Fischer „der Einfachheit halber an, daß die Additionsverbindung aus 1 Mol. α -brompropionsaurem Ammoniak und 1 Mol. Ammoniak besteht“, und sagt am Schlusse des betreffenden Passus: „Ich hebe übrigens hervor, daß die Anheftung des NH_3 an den Kohlenstoff keine notwendige Bedingung der ganzen Betrachtung ist, sondern nur der Einfachheit halber angenommen wird.“ Dieser Satz kann leicht mißverstanden werden. Ich selbst hatte beim Lesen den Ton auf Anheftung gelegt und fühlte mich daher in meiner kurzen Mitteilung in der Chemiker-Zeitung²⁾ zu dem Schlußsatz berechtigt: „Soweit es sich um Additionsreaktionen handelt, verdient hervorgehoben zu werden, daß ein prinzipieller

¹⁾ Diese Tatsache ist eine treffliche Stütze für meine S. 319 u. ff. entwickelte Racemisationstheorie. Im Gegensatz zu obigem Körper wird nämlich der Alaninester unter den gleichen Bedingungen durch Trimethylamin kaum merklich racemisiert (Ber. 40, 5000 [1907]). Der Grund ist in einer wesentlichen Verschiedenheit der Hydroxylionen-Konzentration zu suchen. Bei beiden Reaktionen stellen sich nämlich die Gleichgewichte gemäß folgenden Gleichungen ein:

Bei Reaktion I genügt ein sehr geringer Wassergehalt des Alkohols, um eine recht erhebliche Hydroxylionen-Konzentration zu bewirken, während sie bei II so gering ist, daß ihre Wirkung „kaum merklich“ ist. Die Geschwindigkeit der Racemisation wird dabei nur analog der Racemisation von Hyoscyamin durch alkoholische Aminbasenlösung sein (vgl. Will und Bredig, Ber. 21, 2777 [1888], Tafel II). Zu einer anderen Erklärung, die aber die Beständigkeit des Alaninesters nicht erwarten läßt, kommt Biilmann (Ann. Chem. 388, 344 [1912]).

²⁾ Chem.-Ztg. 36, 1327 (1912).

Unterschied zwischen der von mir vertretenen Anschauung und der anderer Autoren, welche mit Additionsvorgängen arbeiten, besteht. Während die letzteren am „Zentralatom“ die Addition annehmen, sind nach meiner Auffassung andere Atome dafür heranzuziehen“ Herr Emil Fischer hatte die Freundlichkeit, mich darauf aufmerksam zu machen, daß der Ton auf Kohlenstoff zu legen ist. Die Anheftung kann also auch an einem anderen Atom als dem zentralen Kohlenstoffatom stattfinden. An meinen Folgerungen ändert dies allerdings nichts. Vielmehr bleibt bestehen, daß die Theorie Emil Fischers nicht das Kriterium der Richtigkeit besitzt, nämlich voraussehen zu lassen, wann bei Substitutionsreaktionen eine normale Substitution und wann eine Waldensche Umkehrung zu erwarten sein wird. Zu einem ähnlichen Urteil ist Einar Biilmann¹⁾ in einer Abhandlung gelangt, die uns noch beschäftigen wird. Letzterer geht sogar so weit zu sagen:

„Es fehlt eine Ursache für die von E. Fischer gedachte Wanderung, und eine solche darf deshalb auch nicht als Ursache der Waldenschen Umkehrung gedacht werden.“

Aus diesem Grunde zieht Biilmann die etwa gleichzeitig entstandene A. Wernersche Theorie vor, da sie eine Ursache für die verschiedenartige Substitution erkennen läßt. A. Werner²⁾ überträgt die an umfangreichem experimentellen Material gewonnene Vorstellung über den räumlichen Stellungswechsel bei Umsetzungen von stereoisomeren Kobaltiakten³⁾, die sich in folgenden Sätzen spiegelt⁴⁾, auf die organischen Verbindungen:

1. „Das Zentrumatom (bei organischen Verbindungen das Kohlenstoffatom, welches eventuell asymmetrisch ist und dessen maximale Koordinationszahl 4 ist) der komplexen Radikale übt auf außerhalb der ersten Sphäre befindliche Gruppen eine anziehende Wirkung aus, welche diese in die erste Sphäre einzubeziehen strebt.

¹⁾ Ann. Chem. 388, 330 (1912).

²⁾ Ann. Chem. 386, 65 (1911) u. Ber. 44, 873 (1911).

³⁾ Das. 386, 54—65 (1911).

⁴⁾ Nach Henrich, Theorien der organ. Chemie, Braunschweig 1912, S. 128.

2. Die Größe dieser Anziehung ist von der Natur der Gruppen abhängig.

3. Da sich die anziehende Kraft des Zentrumsatoms auf außenstehende Gruppen nach einer bestimmten Raumrichtung betätigen wird, so muß dadurch der Platz in der ersten Sphäre bestimmt werden, den die eintretende Gruppe besetzen wird.

4. Der Eintritt einer neuen Gruppe in die erste Sphäre einer koordinativ gesättigten Verbindung kann nur erfolgen, wenn irgend eine andere Gruppe aus dieser Sphäre austritt. Naturgemäß wird diejenige Gruppe hinausgeschoben, die am schwächsten gebunden ist, und zwar unabhängig von der Stellung, die sie in Bezug auf die eintretende Gruppe einnimmt.“

Da Werner weiter konstatieren konnte, daß dem Substitutionsvorgang die Bildung z. T. recht beständiger Additionsverbindungen vorausgeht, zerfällt die Substitutionsreaktion in drei Phasen:

1. „Bildung von Additionsverbindungen, die eine Lockerung der später austretenden Gruppe vermitteln.

2. Anziehung von außerhalb der ersten Sphäre befindlichen Gruppen durch das Zentrumsatom und Eintritt dieser Gruppen in die erste Sphäre.

3. Austritt einer in der ersten Sphäre koordinativ geketteten Gruppe.“

Also z. B.:

„Es muß deshalb auch“, so sagt Werner, „für die organischen Substitutionsreaktionen der Satz gelten, daß der Ort des eintretenden Substituenten unabhängig ist von dem Ort, den die substituierte Gruppe innehatte, dagegen abhängig von der maximalen Wirkungsrichtung der vom Zentralatom (bei organischen Verbindungen vom zentralen Kohlenstoffatom) ausgeübten anziehenden Kraft.“

Die Bedeutung dieser Auffassung für die Deutung der Waldenschen Umkehrung ist offenkundig. Sie läßt die Waldensche Umkehrung als eine normale Erscheinung vor-
aussehen; hingegen läßt sie, wie auch Werner sagt, zunächst noch im Stich, wenn sie voraussagen sollte, in welchem Falle

der räumliche Stellungswechsel erfolgen wird (a. a. O. S. 69). Gegen die auf ähnlicher Grundlage beruhende Auffassung von P. Pfeiffer¹⁾ nach dem Schema:

wendet Werner ein, daß die grundlegende Annahme, der Kohlenstoff sei in Molekülen CR_4 koordinativ ungesättigt, unhaltbar sei. Für den vorliegenden Zweck ist dies belanglos, da auch ohnedies die Pfeiffersche Formulierung deswegen unzureichend ist, weil sie wiederum nicht voraussehen läßt, ob bei einer bestimmten Reaktion eine Konfigurationsänderung eintreten wird oder nicht.

Einen Versuch in dieser Richtung hat Einar Biilmann²⁾ in seiner Kritik der Fischerschen Theorie gemacht, indem er ausführt:

„Wenn zwei Körper aufeinander einwirken und dabei z. B. das Brom der α -Brompropionsäure durch Hydroxyl ersetzt wird, dann müssen wir, um den Reaktionsmechanismus überblicken zu können, zuerst erwägen, ob das betreffende Reagens primär auf das Brom einwirkt oder nicht. Ist es der Fall, dann wird es auch am wahrscheinlichsten sein, daß bei der Substitution eine wirkliche Stellvertretung eintritt; ist es aber nicht der Fall, dann ist neben der Stellvertretung auch eine Umkehrung denkbar.“ Von der Additionstheorie sieht Biilmann ab. Indem er sich auf Senters³⁾ Untersuchungen stützt, nach denen Lösungen, in welchen die halogensubstituierten Säuren stark elektrolytisch dissoziiert sind, rascher Halogen abspalten, als solche, die nur wenig von dem betreffenden Säureion enthalten, erklärt er die Einwirkung von Silberoxyd als eine Kationenreaktion und normal — im Gegensatz zu Walden und Emil Fischer — und die von Alkalihydroxyd als eine Anionenreaktion, die mit Um-

¹⁾ Ann. Chem. 383, 123 (1911).

²⁾ Ann. Chem. 388, 330 (1912).

³⁾ Journ. chem. soc. 91, 460 (1907); 95, 1827 (1909); 97, 346 (1910); 99, 95 (1911); Zeitschr. phys. Chem. 70, 511 (1910).

kehrung der Konfiguration verbunden wäre. Er formuliert für die erste Art:

und nimmt daher hier wirkliche Stellvertretung an. Daß es sich um eine Kationenreaktion handelt, dafür liefert eine unlängst erschienene Arbeit von Georg Senter¹⁾ einen bündigen Beweis. Dieser konnte zeigen, daß bromessigsäures Natrium in 2 n/1-Lösung erheblich schneller Halogenion abspaltet, als freie Säure entsteht; mit anderen Worten: Reaktion II verläuft sehr viel langsamer als Reaktion I. Zur Absättigung des nach I intermediär entstehenden „Zwitterions“, das als solches wohl kaum denkbar ist, wird daher das Amin der getrennten oder hydroxylierten Essigsäure unter Lactonsäurebildung herangezogen; das Lacton verfällt dann allmählich der Hydrolyse. Senter stellt folgendes Reaktionsschema auf.

Damit sind aber, wie ich oben angedeutet habe, die zur Geltung kommenden Reaktionen noch nicht erschöpft, da nach II auch die entstandene Hydroxysäure sich an der Lactonbildung beteiligen würde.

Starke Basen, wie die Alkalihydroxyde, sollen nach Biilmann, da eine direkte Einwirkung auf das Halogen ausgeschlossen scheint, eine Anionenreaktion auslösen und dabei Umkehrung bewirken. Dieser Schluß scheint mir nicht zwingend

¹⁾ Ber. 45, 2318 (1912).

zu sein. Voraussehen läßt sich nur, daß die starken Basen die intermediäre Lactonbildung verhindern werden. Hingegen ist nicht ersichtlich, warum eine Umkehrung eintreten sollte.

Doch es ist nicht nötig, näher darauf einzugehen oder die sonstigen vieles Beachtenswerte enthaltenden Betrachtungen Biilmanns an dieser Stelle wiederzugeben. Denn selbst zugegeben, daß die Anionenreaktion prinzipiell verschieden von der Kationenreaktion wäre, so würde sich doch nach Biilmanns Methode weder die normale, noch die anomale Substitution erklären lassen; denn es würde in jedem Falle vorübergehend das asymmetrische Kohlenstoffatom nur mit drei Komplexen verbunden sein, und damit würde, wie ich im I. Kapitel ausgeführt habe, unweigerlich vollständige Racemisation verbunden sein müssen. Auch die Biilmannschen Betrachtungen sind daher zur Deutung des Substitutionsvorgangs ungeeignet.

Eine solche ist nur möglich auf der Grundlage daß das asymmetrische Kohlenstoffatom in keinem Augenblicke des Substitutionsvorganges mit weniger als vier Komplexen verbunden ist. Dieser Satz scheint der Forderung A. Werners, daß die maximale Koordinationszahl des Kohlenstoffs 4 sei, zu widersprechen und denselben Fehler zu machen, den Werner an der P. Pfeifferschen Formulierung rügt. Doch ist dies nicht der Fall. Wir müssen nur von der bereits früher (S. 324) als unumgänglich notwendig erkannten Annahme von der Teilbarkeit der Valenz einen etwas weiteren Gebrauch machen, als es bisher üblich und nötig war. Unter Berücksichtigung der von Werner auf breiter experimenteller Basis ermittelten maximalen Koordinationszahl kommen wir dann zunächst zu dem Schluß, daß nicht das koordinativ gesättigte Zentralatom¹⁾ die anziehende oder addierende Wirkung ausübt, sondern ein anderes

¹⁾ Bei der in den Ann. Chem. 386, 63 wiedergegebenen Formulierung Werners widerspricht sich Werner etwas. Die maximale Koordinationszahl des Kobalts ist 6. Das Zentralatom kann daher nicht, wenn es sechswertig koordinativ gesättigt ist, noch auf einen siebenten Komplex einwirken. Es wird nötig sein, das Schema in der Weise abzuändern, wie es oben für die Substitution von Kohlenstoff entwickelt werden wird.

Atom (oder Komplex), das nicht in demselben Maße gesättigt ist. Trefflich geeignet, die daraus entstehenden Folgerungen verständlich zu machen, ist die von Hugo Kauffmann in seiner Valenzlehre¹⁾ angewandte Teilung der Valenzen in Valenzlinien (willkürlich in je fünf). Wie ich bereits in der kurzen Abhandlung in der Chemiker-Zeitung²⁾ mitgeteilt habe, lassen sich für Anionen- und Kationenreaktionen folgende Formulierungen ableiten.

I. Kationenreaktionen.

Die Vorstellung, welche ich mir von Kationenreaktionen mache, schließt sich eng an meine frühere Hypothese (S. 336) an, wonach bei der Chlorbernsteinsäure (um an dem klassischen Beispiele der Waldenschen Umkehrung zu exemplifizieren) unter dem Einfluß eines sich nähernden Kations das Chloratom nicht auf einmal losgelöst, sondern zunächst nur von dem Kohlenstoffatom fortgezogen wird, wodurch dann an der gegenüberliegenden Seite des Kohlenstoffatoms infolge des Nachrückens der drei haftenbleibenden Komplexe Platz für den Antritt von Hydroxyl geschaffen wird. Wendet man auf diese Anschauung die Lehre von der Teilbarkeit der Valenz an, so kommt man zu folgender Formulierung:

Allmählich wird also eine ganze Valenz disponibel; aber sie wird nicht frei — denn dann wäre Racemisation die Folge —, sondern in dem Maße, wie sie in Valenzlinien verfügbar wird, wird sie von dem Hydroxylion des Wassers oder nach Senter z. T. von dem Anion der Säure gebunden.

Obiges Bild entspricht also noch nicht ganz den tatsächlichen Verhältnissen, genügt aber, um zu zeigen, daß bei diesem Reaktionsverlauf Umkehrung der Konfiguration eintreten muß. Ich komme also zu dem entgegengesetzten Schluß

¹⁾ Stuttgart, Verlag von Ferdinand Enke, S. 344 ff. (1911).

²⁾ A. a. O.

wie Biilmann. Um von dem gesamten Reaktionsverlauf eine Vorstellung zu verschaffen, soll wenigstens für die erste Phase eine ausführliche Skizze gegeben werden. In dieser bedeutet E Elektron und soll die Ionisation andeuten, ohne der Valenzhypothese von J. Stark Rechnung zu tragen; c ist in

Die treibende Kraft in diesem Ringprozeß ist das Silberkation, während das Anion erst sekundär zur Mitwirkung herangezogen wird.¹⁾ Gerade umgekehrt liegen die Verhältnisse, wenn es sich um

II. Anionenwirkung

handelt. Als Beispiel soll die Einwirkung von Alkalihydroxyd auf Chlorbernsteinsäure in methyllalkoholischer Lösung benutzt werden. Der im Gegensatz zur Kationenwirkung langsame Verlauf der Reaktion läßt schon erkennen, daß es sich hier um keine eigentliche Ionenreaktion handeln wird. Vielmehr dürfte es sich primär um allmählichen Übergang der Zweiwertigkeit des Hydroxylsauerstoffes in Vierwertigkeit handeln und um Anlagerung der Halogenfettsäure an diese beiden Wertigkeiten, in ähnlicher Weise wie sich Halogenalkyl an Ammoniak anlagert, wobei der Stickstoff aus seiner Dreiwertigkeit in Fünfwertigkeit übergeht. Mit anderen Worten, es entsteht zunächst eine Oxoniumverbindung:

¹⁾ In meinen 1910 gehaltenen Vorträgen habe ich das dahin ausgedrückt, daß die Halogenverbindungen als Pseudohalogenide aufzufassen

Darauf verbindet sich Cl mit der elektrischen Ladung des Hydroxylions unter Zerfall der Oxoniumverbindung, wie durch die letzte Phase des Reaktionsschemas wiedergegeben ist. Es ist einleuchtend, daß OH die Stelle einnehmen muß, die vorher Cl inne hatte, da das Sauerstoffatom Valenzlinie für Valenzlinie der die Bindung zwischen C und Cl vermittelnden Valenz für sich in Anspruch genommen hat.

Herr Kurt Gebhardt hat sich auf meine kurze Mitteilung in der Chemiker-Zeitung brieflich an mich gewandt, indem er mir mitteilt, daß er nach seinen Untersuchungen¹⁾ die Überzeugung gewonnen habe, daß Sauerstoff nur zweiwertig aufzutreten vermöge. Unter Zugrundelegung von zweiwertigem Sauerstoff ergäbe sich für die von mir formulierte Reaktion der Chlorbernsteinsäure mit Hydroxylionen eine seines Erachtens logischere und weniger sprunghafte Reaktionsfolge:

Ohne in eine Diskussion darüber eintreten zu wollen, ob der Sauerstoff in den Oxoniumverbindungen nicht doch vierwertig angenommen werden darf oder muß, will ich nur hervorheben, daß das Ergebnis jedenfalls das gleiche ist wie bei meiner Formulierung. Auch prinzipiell ist der Unterschied nicht so groß, wie es zunächst den Anschein erregen könnte, wie sofort ersichtlich wird, wenn man die Schreibweise etwas abändert und der von mir gebrauchten etwas annähert (*E* bedeutet wieder Elektron, Ionisation):

seien, die durch Kationen in ähnlicher Weise echte Halogenide würden, wie Pseudosäuren durch Hydroxylionen zu echten Säuren.

¹⁾ Dies. Journ. 84, 561 [1911].

Ich ziehe zunächst meine Formulierung vor, weil sie wegen der völligen Analogie gleichzeitig auch für die Einwirkung von Ammoniak Geltung hat und beweist, daß auch NH_3 bei der Einwirkung auf Halogenfettsäure in der Regel keinen Konfigurationswechsel bewirken wird. Für die schrittweise Anlagerung der reagierenden Komplexe, die das wesentlich Neue in meiner Theorie gegenüber denen anderer Autoren ist, habe ich bereits früher den Ausdruck „progressive Addition“ vorgeschlagen. Die unter I und II wiedergegebenen Reaktionsverläufe bedeuten die Extreme. In der Regel werden aber beide Reaktionen nebeneinander hergehen und das Endergebnis wird einzig und allein davon abhängen, welche der beiden Reaktionen vorwalten wird; ist es I, so tritt Umkehrung ein, ist es II, so bleibt der Konfigurationswechsel aus; daneben aber entstehen mehr oder weniger reichlich Racemkörper. Betrachten wir nun daraufhin die S. 329 wiedergegebene Tabelle Waldens: Bei Silberoxyd liegt fast einheitliche Kationenreaktion vor. Bei Thalliumhydroxydul haben wir eine kombinierte Wirkung, wie auch nach den chemischen Eigenschaften des TlOH zu erwarten ist. In seinen basischen Eigenschaften gleicht es den Alkalihydroxyden, in seiner Chlorverbindung dem Silber. Man könnte daher zunächst erwarten, daß Inaktivität der entstehenden Äpfelsäure die Folge sein müßte. Das würde nur dann zutreffen können, wenn beide Reaktionen gleich schnell verliefen. Wir haben aber gesehen, daß I der Reaktion II darin überlegen ist. Die erhebliche Linksdrehung ist daher nur natürlich.

Ähnliches gilt für das Wasser; es kommt hierbei aber noch hinzu, daß die Wasserstoffionenkonzentration die der Hydroxylionen vielmals übertrifft, da ja die Halogenfettsäure Wasserstoffionen liefert. Daß die Aktivität der entstandenen Äpfelsäure nicht noch größer ist, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß nach Bildung einer gewissen Menge Halogenwasserstoff ein Gleichgewichtszustand eingetreten ist, welcher eine weitere Kationenwirkung ausschließt. In der Tat bleibt, wie Walden (a. a. O.) gezeigt hat, ein beträchtlicher Teil der Halogenfettsäure unverändert.

Quecksilberoxyd, Quecksilberoxydul und Palladiumoxydul dürften hauptsächlich dadurch wirken, daß sie den bei Wasser

allein eintretenden Gleichgewichtszustand durch Bindung des Halogenions (wenig dissoziiert) stören und die Wasserstoffionenkonzentration verringern. Von einer Hydroxylionenwirkung durch Zerfall in Metall- und Hydroxylionen ist aber bei ihnen noch keine Rede; diese spielt eine größere Rolle erst bei den unter II und III aufgeführten Hydroxyden.

Auch hier ist verschiedenes auffällig und unerklärlich, wenn man nicht die näheren Reaktionsbedingungen ins Auge faßt. Aus der Gruppe der Alkalihydroxyde fallen scheinbar NaOH und LiOH heraus; jedoch nur scheinbar, denn Lithiumhydroxyd mußte wegen seiner Unlöslichkeit in Methylalkohol in wäßriger Lösung zur Reaktion gebracht werden, so daß eine erhebliche Kationenwirkung erwartet werden konnte, wie sie auch die anderen Alkalihydroxyde in wäßriger Lösung aufweisen. Der Wert für Natriumhydroxyd ist nur deswegen so niedrig, weil die d-Äpfelsäure stark mit l-Chlorbernsteinsäure verunreinigt war (a. a. O. S. 1834).

Kupfer- und Cadmiumhydroxyd, die schwächere Basen als Barium- und Bleihydroxyd sind, sollten eine geringere Anionenwirkung haben als die letzteren. Der Tabelle nach ist es aber umgekehrt. Der Grund für diese Unregelmäßigkeit ist aber leicht einzusehen. Ihre Halogenverbindungen ähneln im Dissoziationsgrade den Quecksilberverbindungen, die Hydroxyde reagieren also in dieser Hinsicht mit Quecksilberoxyd, indem sie die Halogenionen wegfangen. Ferner neutralisieren sie völlig die Wasserstoffionen und sind noch basisch genug, um die Hydroxylionenwirkung des Wassers zu unterstützen. Auf diese Weise lassen sich alle Unstimmigkeiten leicht beseitigen, bis auf eine, nämlich daß Thalliums sesquioxyd inaktive Äpfelsäure liefert. Es ist schwer einzusehen, wie es möglich sein soll, daß sich die Anionen- und Kationenreaktion jemals völlig paralysieren könnten. Wenn also ein Beobachtungsfehler Waldens nicht vorliegt, wird man nach einer Ursache für diese Anomalie suchen müssen; zu dem Zwecke sind bereits Versuche in die Wege geleitet.

Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse wird auch verständlich, warum Walden bei seinen Superpositionsversuchen (a. a. O. 1843) zu unerwarteten Resultaten gekommen ist: Walden hat die Verschiedenheit der Reaktionsgeschwindigkeit

nicht in Rechnung gezogen. Interessant ist einer dieser Versuche, der die gleichzeitige Einwirkung von Silberoxyd und Ammoniak betrifft. Walden erhielt dabei d-Äpfelsäure; er sagt, daß dies zu erwarten gewesen, da das Ammoniak im starken Überschuß zur Anwendung gekommen sei. Dem ist nicht ohne weiteres beizupflichten, da Walden in wäßriger Lösung gearbeitet hat und die Kationenwirkung die der Anionen an Geschwindigkeit weit übertrifft. Das Resultat ist vielmehr aus einem anderen Grunde das erwartete. Silber lag gar nicht als Silberion vor, sondern als komplexe Silberammoniakverbindung, so daß also normalerweise die Anionenreaktion überwiegen mußte.

Scheinbare Ausnahmen.

Damit könnte dieser Abschnitt der Waldenschen Umkehrung verlassen werden, wenn nicht scheinbar eine große Anzahl von Ausnahmen bestünde, in dem Sinne, daß Basen, für welche nach vorstehendem die Kationenwirkung überwiegt, bisweilen keine Waldensche Umkehrung bewirken und umgekehrt. Es wird also notwendig sein, den Ursachen für das abweichende Verhalten nachzugehen. Wenn meine Theorie richtig ist, dürfen die Ursachen nicht in dem Charakter der Basen liegen, sondern in den besondern Eigenschaften der Halogensubstitutionsprodukte.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß Silberionen auf die Chlor-, Brom- und Jodsubstitutionsprodukte der Alkane mit verschiedener Geschwindigkeit, vom Chlor zum Brom und von diesem zum Jod steigend, unter Bildung von Halogensilber einwirken. Da die betreffenden Halogenionen aber alle mit der gleichen Geschwindigkeit auf Silberionen reagieren, bleibt nur der Schluß zulässig, daß die Halogene in den Kohlenstoffverbindungen mit steigendem Atomgewicht wachsende Neigung zur Ionenbildung besitzen. Andererseits zeigt sich, daß ein und dasselbe Halogen in verschiedenen organischen Bindungen eine verschieden große Ionisierungstendenz aufweist. Eine Erklärung für diese Erscheinungen kann an der Hand der formalen Valenzlehre, nach der sich Valenz gegen Valenz vollständig absättigt, nicht gefunden werden. Die Substitutionsfähigkeit müßte dann in jedem Falle gleich groß sein, da ja

in jedem Falle die gleiche Kraft — Bindung von Valenz gegen Valenz — überwunden werden müßte. Die bis zum äußersten getriebene Konsequenz wäre, daß streng genommen eine Substitution überhaupt nicht möglich sein dürfte, da bei vollständiger Sättigung des Halogenatoms eine Angriffsstelle für das Reagens (hier das Silberion) nicht vorhanden wäre. Wir werden also wieder, wie schon an früherer Stelle, dazu gedrängt, einen Rest freier Affinität an den mit Kohlenstoff verbundenen Halogenatomen anzunehmen. Daß dieser Rest bei den verschiedenen Halogenen ein verschieden großer sein kann, leuchtet ohne weiteres ein; für ein und dasselbe Halogen ist es aber nur dann möglich, wenn das damit verbundene Kohlenstoffatom wegen der Natur der anderen mit ihm verbundenen Komplexe bald einen größeren, bald einen kleineren Teil seiner Affinität für das Halogen zur Verfügung hat. Ist dieser Betrag kleiner, als er der Wertigkeit des Halogens entspricht, so wird das Halogen seinerseits einen Teil seiner Affinität übrig behalten, mit dem es auf andere Atome entweder desselben Moleküls oder eines anders gearteten Moleküls, z. B. auch auf ein Ion eine anziehende Kraft wird ausüben können.

Aus diesen einfachen Überlegungen erfahren wir also die Ursachen für das variable Verhalten der Halogene in organischen Verbindungen. Eine anschauliche Vorstellung vermag man sich mit Hilfe der von Hugo Kauffmann¹⁾ eingeführten Bilder zu machen. Von seinem Vorschlage, die Valenzen in Valenzlinien zu zerlegen, haben wir schon Gebrauch gemacht, jedoch in einer Form, die eine Verschiedenheit bei den einzelnen Halogenen nicht erwarten läßt; denn wir haben diese Linien, um zunächst kein neues Moment in die Vorstellung hineinzubringen, das zum Verständnis nicht unbedingt notwendig war, parallel verlaufen lassen. Ein paralleler Verlauf kann aber nicht den Tatsachen entsprechen, wenn wir der Vorstellung A. Werners folgen, nach der die Affinität vom Zentrum des Atoms gleichmäßig nach allen Punkten der kugelförmig gedachten Atomoberfläche strahlt. Es kann dann nur ein einziger Strahl geradlinig seine Wirkung auf das zweite Atom ausüben; alle übrigen werden bogenförmig verlaufen müssen, wo-

¹⁾ Die Valenzlehre, Stuttgart, Verlag von Ferdinand Enke, 1911.

bei stets eine Valenzlinie (oder vielleicht besser Affinitätsstrahl) des einen Atoms auf einer Valenzlinie des anderen Atoms enden muß. Wir haben also das Schema:

Je weiter ein Strahl von der Verbindungslinie der beiden Mittelpunkte abweicht, desto eher wird er in den Anziehungsbereich eines anderen Systems geraten; legt man z. B. an die äußeren Strahlen vom Zentrum der Atome die Tangenten

(punktirt), in deren Sinne doch die Valenzlinien vom Zentrum ausstrahlen, so erkennen wir unschwer, wie beispielsweise Strahl α auf Strahl β bindend einwirken wird. Dem äußersten Strahle wird dann der nächste folgen usf. Wir haben also hier das Bild der progressiven Addition, die demnach kaum noch verschieden von der Addition Kekulé's ist, die endlich zur Bildung zweier neuer Moleküle führt.

Für die Halogene muß man nun annehmen, daß die Valenzlinien des Chlors am wenigsten „streuen“ (Kauffmann), mehr die des Broms und am meisten die des Jods.

Um die verschiedene Reaktionsfähigkeit eines und desselben Halogens in verschiedenen Verbindungen deuten zu können, haben wir die Annahme gemacht, daß das damit verbundene Kohlenstoffatom je nach den anderen damit verbundenen Komplexen einen verschieden großen Affinitätsbetrag für das Halogen zur Verfügung hat. Dieser Betrag wird eine erhebliche Verminderung erfahren, wenn das fragliche Kohlenstoffatom mit einem oder mehreren Kohlenstoffatomen in direkter Verbindung steht, die mit anderen Elementen durch sogenannte doppelte Bindung verknüpft sind. Sowohl nach J. Thiele wie nach A. Werner bleibt dann eine Restvalenz, die natürlich nicht untätig bleibt, sondern nach dem benachbarten (in unserem Beispiel nach dem das Halogen führenden)

Kohlenstoffatom seine bindende Kraft ausübt (in den folgenden Formeln durch eine bogenförmige Bindung wiedergegeben). Infolgedessen bleiben an diesem nicht mehr volle drei Valenzen für die drei anderen Komplexe übrig; ihre Bindung wird also schwächer, d. h. sie werden reaktionsfähiger. Wir werden daher erwarten können, daß α -Halogenfettsäuren mit Silberionen rascher reagieren werden als β -Halogenfettsäuren. Daß dies nun tatsächlich der Fall ist, beweisen die Angaben Emil Fischers. Während α -Brompropionsäure¹⁾ durch Silberkarbonat bei gewöhnlicher Temperatur nach $1\frac{1}{2}$ Stunden hydroxyliert war, brauchte die β -Chlorbuttersäure²⁾ bei Anwendung von Silberoxyd im Brutraum dazu drei Tage. Allerdings kommt ja hier noch der Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Brom und Chlor hinzu. Die nachstehenden Formelbilder lehren nun aber, daß bei den α -Säuren der für Halogen verfügbare Affinitätsbetrag ziemlich gering sein wird, so daß also von der Affinität des Broms ein erheblicher Teil nicht durch Kohlenstoff abgesättigt sein kann. Dieser bleibt aber nicht frei, sondern übt seine Wirkung auf räumlich nahestehende Atome elektrisch entgegengesetzten Charakters aus, und zwar hauptsächlich auf das Wasserstoffatom der Carboxylgruppe. Mit anderen Worten: Brom „splittert“, wie Kauffmann diese Erscheinung nennt, Valenzlinien nach dem Wasserstoff und natürlich umgekehrt. Die Splitterung hat nun, wie Kauffmann in seiner Valenzlinie ausführt, die Folge, daß das betreffende Element ionisierbar wird, und zwar um so leichter in den Ionenzustand überzugehen vermag, je stärker diese Splitterung ist.

Bei den β -Säuren hingegen ist der Wasserstoff des α -ständigen Kohlenstoffatoms gelockert und splittiert seinerseits nach dem β -ständigen Brom, so daß sogar eine Loslösung von Bromwasserstoff unter Bildung von Crotonsäure eintreten kann. Wir haben also für die beiden Säuren die nachstehenden Formeln, die zwar eine graduelle Verschiedenartigkeit der Bromlockerung möglich erscheinen lassen, aber keine prinzipielle, wie es der Fall sein müßte, wenn Emil Fischers Ansicht

¹⁾ Ber. 40, 503 [1907].

²⁾ Ber. 42, 1227 (1909).

zu Recht bestände, daß das Silberion bei der α -Säure Waldensche Umkehrung bewirke, nicht aber bei der β -Säure.

Die Lösung des Widerspruches, der darin liegt, finden wir, wenn wir die Reaktionsgeschwindigkeiten vergleichen und die großen Unterschiede richtig bewerten. Bei der β -Säure ist die Reaktion so sehr viel langsamer, daß neben der Kationenwirkung eine Anionenwirkung direkt erwartet werden muß.

Trotzdem hat das Silberion, wie es meine Theorie verlangt, durch Kationenwirkung auch eine Umkehrung hervorgebracht; dasselbe gilt, wenn auch in geringerem Umfange, vom Wasserstoffion. Denn während $[\alpha]_D$ des reinen l- β -oxybuttersauren Natriums $-24,23^\circ$ beträgt, zeigte das aus l- β -Chlorbuttersäure (rechtsdrehend) + Wasser gewonnene Salz $[\alpha]_D = -15,5^\circ$ (umgerechnet) und das mit Silberoxyd dargestellte nach erfolgter Umrechnung $[\alpha]_D = \text{ca.} -7^\circ$. Die umkehrende Kationenwirkung ist also ganz unverkennbar.

Emil Fischer¹⁾ hat aber auch gefunden, daß l-Brompropionylglycerin bei der Behandlung mit Silbercarbonat ohne Waldensche Umkehrung l-Milchsäure gibt, und so einen weiteren Kreisprozeß geschaffen:

E. Fischer hat daraus geschlossen, daß die Waldensche Umkehrung an die Existenz einer Carboxylgruppe gebunden wäre, aber schon Biilmann²⁾ hat darauf aufmerksam gemacht, daß es sich bei dieser langsam verlaufenden Hydroxylierung gar nicht um eine Silberionwirkung handeln dürfte, sondern um Hydrolyse. Ich glaube, daß das verwandte Silbercarbonat einem doppelten Zwecke gedient hat. Ein Teil wurde zur

¹⁾ Ber. 40, 506 [1907].

²⁾ Ann. Chem. 388, 339 [1912].

Bildung einer komplexen Silberverbindung des Glycins verbraucht und hat als solches wahrscheinlich ebenso wenig eine Wirkung als Kation ausüben können, wie bei Walden (a. a. O.) ammoniakalische Silberlösung; ein zweiter Teil neutralisierte die bei der Anionwirkung des Wassers entstehende Bromwasserstoffsäure. Die geringe Abweichung des Drehungsvermögens von dem normalen endlich weist auf eine geringe Kationwirkung hin.

Ich glaube also bewiesen zu haben, daß in diesen Fällen von einer Regelwidrigkeit nicht wohl die Rede sein kann.

Die Alkalihydroxyde haben bei den Waldenschen Versuchen in methylalkoholischer Lösung fast reine Anionenwirkung, die ohne Änderung der Konfiguration verläuft, gezeigt. Es ist aber sehr wohl denkbar, daß auch bei ihnen die Kationenwirkung überwiegen kann, wenn man sie in wäßriger Lösung auf eine Halogenfettsäure einwirken läßt, deren Halogen stark zur Ionenbildung neigt, d. h. stark gelockert ist. Dieser Fall scheint mir bei der 1- α -Chlorglutarsäure vorzuliegen, bei der die γ -Ständigkeit des Chlors zur zweiten Carboxylgruppe für die erhöhte Reaktionsfähigkeit verantwortlich zu machen ist (vergleichbar der γ -Laktonbildung). Emil Fischer¹⁾ hat, von der d-Glutaminsäure ausgehend, folgenden Kreisprozeß beobachtet:

Silberoxyd, Natronhydrat und auch Wasser allein wirken also gleich. Die Reaktion verläuft sehr glatt und schnell; es handelt sich also zweifellos um eine Kationenreaktion, die mit Umkehrung verbunden ist. Nun wirkt NOCl in der Regel umkehrend, N₂O₃ aber „normal“. Nachdem aber für Silberoxyd usw. die umkehrende Wirkung festgestellt ist, müssen in dem vorliegenden Kreisprozeß Nitrosylchlorid und salpetrige Säure gleichartig dirigieren. Da für Nitrosylchlorid, wie wir sehen werden, Ausnahmen bereits existieren, während dies bei sal-

¹⁾ Ber. 45, 2447 [1912].

petriger Säure nicht der Fall ist — über eine mögliche Ausnahme werden wir beim Valin sprechen müssen —, dürften also beide Reagenzien „normal“ substituiert haben. Die linksdrehende α -Oyglutarsäure gehört dann der d-Konfiguration an, was sehr wahrscheinlich ist. Immerhin handelt es sich hier um einen schwachen Punkt, der eine erneute Bearbeitung heischt.

Scheinbare Anomalien sind auch von Mc Kenzie¹⁾ bei den Mandelsäuren beobachtet worden. Durch Einwirkung von Jodalkyl und Silberoxyd auf d-Mandelsäure hat er eine d-Phenyläthoxyessigsäure erhalten, während er aus Natriumalkylat und l-Phenylchloroessigsäure (entstanden aus d-Mandelsäure und Phosphorpentachlorid) neben viel Racemkörper etwas l-Phenyläthoxyessigsäure gewinnen konnte. Wir haben also die Reaktion:

Während hier die Deutung des Vorgangs im Rahmen meiner Theorie keine Schwierigkeiten macht, bestehen solche bei dem von Mac Kenzie und Clough²⁾ gefundenen Kreisprozeß:

¹⁾ Chem. Soc. 75, 753; Ch. C. 1899, II, S.622.

²⁾ Chem. Soc. 93, 811; Chem.-Ztg. 1908, I, S. 2151.

Phosphorpentachlorid kehrt, wie wir noch sehen werden, gewöhnlich die Konfiguration nicht um; wir haben, wenn wir das auch hier annehmen, die ganz regelwidrige Tatsache, daß NaOH, TIOH und Wasser umkehrend wirken, Silberion hingegen nicht. Die besonderen Eigentümlichkeiten der Phenylchloroessigsäure könnten dafür verantwortlich gemacht werden: das Methylenkohlenstoffatom, welches Träger des Halogens ist, liegt zwischen den beiden Gruppen C_6H_5 und COOH , eine Stellung, die sogar bekanntermaßen den Wasserstoff am Methylenkohlenstoff ionisierbar macht; es ist daher eine starke Lockerung des Chlors und des Wasserstoffs wahrscheinlich, die dementsprechend stark gegeneinander Valenzlinien „splittern“, müssen, wie das folgende Formelbild lehrt. In noch nicht bekannter Weise könnte dadurch die Substitution beeinflusst werden.

Für den vorliegenden Fall kommen wir jedoch mit einer anderen Hypothese aus. Die Chlorierung der aktiven Mandelsäure mit Phosphorpentachlorid liefert in der Hauptsache racemische Phenylchloroessigsäure und nur wenig des Antipoden. Es liegen also offenbar zwei Reaktionen mit entgegengesetzter Wirkung vor, von denen die umkehrende überwiegen könnte. Phosphorpentachlorid wirkt wie gewöhnlich „normal“, während das daraus entstehende Phosphoroxychlorid, ebenso wie Thionylchlorid, umkehren dürfte. Die besonders starke Lockerung der Hydroxylgruppe, die aus den oben angeführten Gründen bei der Mandelsäure anzunehmen ist, begünstigt die Reaktion mit Oxychlorid:

1) Chem. Soc. 95, S. 779; Chem.-Ztg. 1909, II, S. 23.

Es wird jedoch nötig sein, die Wirkung des Oxychlorides näher zu studieren.

Sollte sich diese Annahme bestätigen, so hätten wir bei der Hydroxylierung des phenylchloroessigsäuren Silbers ein Überwiegen der umkehrenden Kationenreaktion, bei den übrigen eine normal substituierende Anionenreaktion. Doch befriedigt diese Lösung insofern nicht, als auch im letzteren Falle die Hydroxylierung ziemlich rasch verläuft und daher auf eine Kationenwirkung hinweist. Die starke Lockerung, welche auch dem Wasserstoffatom am asymmetrischen Kohlenstoffatom zukommt, wie ich oben ausgeführt habe, ermöglicht nun ähnlich, wie wir es beim Valin genauer kennen lernen werden, eine doppelte Umkehrung an einem und demselben Kohlenstoffatom. Wie dies möglich ist, zeigen uns die nachstehenden Formeln, welche die nebeneinander verlaufenden Reaktionen getrennt behandeln:

II ist gewissermaßen auch eine Kationenreaktion, da das stark gelockerte Wasserstoffatom als die treibende Ursache der Reaktion angesehen werden darf. Wenn nun beide Reaktionen gleich schnell verlaufen, so werden sie sich in ihrer Wirkung paralysieren; es wird also keine Umkehrung eintreten. Überwiegt jedoch eine, wie es beim Silber sicher der Fall ist, so haben wir Umkehrung, die bei Annahme normaler Wirkung des Chlorierungsmittels zum Ausgangsmaterial führen muß.

¹⁾ Bei Annahme dieser Reaktion ist es nicht notwendig, daß Phosphorsäure isolierbar ist; primär entstehende Phosphorsäure würde mit dem überschüssigen Pentachlorid in Oxychlorid übergehen.

Die bei allen Reaktionen auftretende starke Racemisation ist zum Teil auf Konkurrenz beider Reaktionen zurückzuführen, zum Teil dürfte sich gemäß den Beobachtungen Waldens die Chlorphenyllessigsäure schon vor der Hydroxylierung selbst racemisieren.

Zugunsten dieser Deutung spricht der von Mc Kenzie und Clough¹⁾ mitgeteilte Kreislauf:

In dieser mit starker Racemisation verbundenen Reaktionsfolge nehmen die Autoren eine anomale (umkehrende) Wirkung des Ammoniaks an, das sonst, wie wir sehen werden, normal reagiert; dann wäre im Gegensatz zu meiner Ausführung die Wirkung des Pentachlorids (richtiger des Oxychlorids) normal. Nimmt man aber, wie ich, normale Substitution durch Oxychlorid an, so sind sonst Umkehrungen nicht mehr nötig, vorausgesetzt, daß man die rechtsdrehende Amidoverbindung konfiguratив als zugehörig zur l-Mandelsäure (wie bei d-Glutaminsäure und der linksdrehenden α -Oxyglutarsäure) betrachtet. In obigem Schema ist das damit zum Ausdruck gebracht, daß die Drehungsrichtung in Klammern hinter die Formel gesetzt ist, während die vermutete Konfiguration nicht durch d- oder l-, sondern durch Rechts- oder Links- vor der Formel wiedergegeben wird, und d- und l- für die Stammsubstanz reserviert bleibt.

Ich komme also zu entgegengesetzten Resultaten, wie Mc Kenzie, und muß daher in der von diesem Autor mitgeteilten Reaktion:

für das Nitrosylchlorid, wie ich es auch beim Valin tun muß (s. d.), eine Substitution ohne Konfigurationsänderung annehmen..

¹⁾ Chem. Soc. 95, 779—793; Chem.-C. 1909, II, S. 23.

Überhaupt bestehen große Ähnlichkeiten zwischen den hier beobachteten und denen, welche Emil Fischer beim Valin mitgeteilt hat. Es mag daher an dieser Stelle genügen, wenn ich noch hinzufüge, daß die scheinbar normale Substitution durch Ammoniak tatsächlich das Resultat einer doppelten Umkehrung an einem und demselben Kohlenstoffatom sein dürfte.

Ersatz von Hydroxyl durch Chlor mittels Phosphor- pentachlorid.

Im vorstehenden haben wir angenommen, daß Phosphor-
pentachlorid in Hydroxysäuren das Hydroxyl in der Regel
ohne configurative Änderung durch Chlor ersetzt. Wenn wir
uns den Mechanismus der Reaktion vergegenwärtigen wollen,
müssen wir zwei Tatsachen berücksichtigen, nämlich:

1. daß Phosphorpentachlorid zwar zwei seiner Chloratome
leicht abgibt, daß aber, gemäß seiner Koordinationszahl, eines
von ihnen besonders leicht lösbar ist und

2. daß sich an zweiwertigem Sauerstoff nach der Oxonium-
theorie leicht andere Komplexe anlagern.

Unter Benutzung meiner Hypothese von der progres-
siven Addition kommen wir dann zu folgendem Schema
wobei der Bequemlichkeit halber die Valenzkraft nur in drei
Valenzlinien gespalten ist:

Man kann aber auch auf andere Weise zu demselben
Resultat kommen, ohne dem Sauerstoff mehr als Zweiwertigkeit
aufzunötigen:

Das letzte Schema scheint mir sogar den tatsächlichen Verhältnissen mehr zu entsprechen. Aber natürlich verlaufen die beiden Reaktionen nicht nacheinander, sondern nebeneinander. Charakteristisch ist, daß, wie bei den Anionenreaktionen, durch eine Art Ringschluß der allmähliche Ersatz von Hydroxyl durch Chlor stattfindet, wodurch Racemisation und Umkehrung vermieden wird.

In den Fällen, in denen mehr oder weniger reichliche Racemisation beobachtet worden ist, können verschiedene Ursachen dafür verantwortlich gemacht werden:

1. Das entstehende Phosphoroxychlorid tritt mit Hydroxysäure in Reaktion und bewirkt, wie S. 357 auseinander gesetzt, Umkehrung. Wenn diese Nebenreaktion die Hauptreaktion überwiegt, kann daher neben dem Racemkörper die antipodische Verbindung auftreten.

2. Die entstandene aktive Chlorverbindung racemisiert sich teilweise selbst bei der Isolierung und

3. der entstehende Chlorwasserstoff wirkt bei der Substitution mit und racemisiert, da er sowohl durch Anionen, als durch Kationenreaktion die Substitution herbeiführt.

Eine regelwidrige Umkehrung durch Phosphorpentachlorid könnte noch in folgendem, von Mc Kenzie und Wren¹⁾ mitgeteilten Kreisprozeß erblickt werden:

¹⁾ Chem. Soc. 97, 1355; Ch. C. 1910, II, S. 797.

Die Hydroxylierung ist nach ihnen normal, da unabhängig vom Hydroxylierungsmittel in jedem Falle eine in demselben Sinne drehende Hydroxysäure erhalten werde; Phosphorpentachlorid müsse daher ausnahmsweise eine Waldensche Umkehrung hervorrufen. Wenn man die Umkehrung auf Rechnung des entstehenden Oxychlorids setzt, ist dagegen zunächst nichts einzuwenden. Auffällig bliebe dann bloß, daß alle Hydroxyde eine normale Anionenreaktion ausüben sollten. In dem speziellen Beispiel (CaCO_3 und H_2O) erscheint eine Anionenreaktion wenig wahrscheinlich. Viel einleuchtender ist:

Phosphorpentachlorid wirkt normal und die besonderen Verhältnisse der α -Chlor- β -phenylpropionsäure bedingen eine ähnliche Reaktion, wie wir sie beim Valin und Isoleucin besprechen werden. Noch mehr wie dort wird hier das Halogen des α -ständigen und ein Wasserstoff des β -ständigen Kohlenstoffs gelockert sein, wie sich ja auch aus der äußerst großen Neigung zum Übergang in Zimtsäure zeigt.¹⁾ Wir haben also das Bild I.

Unter dem Einfluß der Ionen des Wassers und gegebenenfalls eines anderen Hydroxydes (KOH , AgOH) findet noch weiter eine Lockerung statt, so daß nunmehr am α - und β -Kohlenstoff eine Anlagerung von OH und H auf ihrer entgegengesetzten Seite eintreten kann. Das Ergebnis wird durch Formel II wiedergegeben. Für diese zunächst etwas phantastisch klingende Formulierung werde ich beim Valin die Beweise bringen. Interessant wird es sein, die aktiven α -Halogen- β -phenyl- β -methylpropionsäuren auf ihr Verhalten bei der Hydroxylierung zu studieren. Da in dieser Säure die α - und β -Kohlenstoffatome asymmetrisch sind, würde sich die Umkehrung an beiden Kohlenstoffatomen, die ich vorstehend angenommen habe, direkt beweisen lassen, wie sie beim Iso-

¹⁾ Emil Fischer u. Hans Carl, Ber. 39, 4000 (1906).

leucin schon bewiesen ist (s. später), da nur bei doppelter Umkehrung der Antipode, bei Umkehrung nur eines Systems aber die diastereomere Verbindung entstehen würde.

Ersatz von Hydroxyl durch Chlor mittels Thionylchlorid.

Wird l- α -Oxy- α -phenylpropionsäure¹⁾ mit Thionylchlorid behandelt, so entsteht l- α -Chlor- α -phenylpropionsäure, während Phosphorpentachlorid unter starker Racemisation d- α -Chlor- α -phenylpropionsäure liefert. In diesen Säuren muß Chlor enorm gelockert sein. Es ist daher leicht verständlich, daß sie in Wasser rasch racemisiert und gleichzeitig hydroxyliert werden:

Bei Gegenwart von Silberoxyd wird neben viel Racemkörper aus der l-Säure wenig d- α -Oxy- α -phenylpropionsäure gebildet. Es wäre verfehlt, daraus schließen zu wollen, daß in diesem Vorgange eine Waldensche Umkehrung vorliegen müsse. Die Wirkung des Silberoxyds kann hier ausschließlich darin bestehen, daß die frei werdenden Chlorionen sofort gebunden und die Säure neutralisiert wird. Bei der enormen Lockerung des Chlors wird dieses immer in der Lösung als Jon vorhanden sein, so daß also von einer Kationwirkung des Silbers unmöglich die Rede sein kann. Vielmehr ermöglicht die Neutralisation eine geringe Anionwirkung, die eine normale Substitution bedingt. Daraus dürfen wir schließen, daß bei den Reaktionen

SO_2Cl_2 umkehrend, PCl_5 aber in der Hauptsache normal wirkt. Ebenso ist die Wirkung des Thionylchlorids wahrscheinlich in

¹⁾ Mc. Kenzie u. Clough, Chem. Soc. 97, 2564; Chem. C. 1911, I, S. 482; vgl. auch Chem. Soc. 97, 1016 ff.; Ch. C. 1910, II, S. 306.

anderen Fällen; jedoch sind die Verhältnisse noch nicht so weit geklärt, daß es jetzt schon möglich wäre, in jedem einzelnen Falle den feineren Reaktionsmechanismus aufzudecken. Der Äpfelsäure gegenüber wirkt beispielsweise Thionylchlorid ebenso wie PCl_5 , also ohne Umkehrung. Vielleicht entstehen hierbei intermediär Thionyl-Äpfelsäurederivate¹⁾, die dann schweflige Säure abspalten und bei der gemäßigten Hydrolyse Chlorbernsteinsäure liefern:

In den Fällen aber, in denen Thionylchlorid umkehrend wirkt, nehme ich nachstehende Reaktion an:

Es können aber mancherlei Momente in weiten Grenzen modifizierend den Reaktionsverlauf beeinflussen, die uns bisher noch verborgen sind und erst nach Vermehrung des experimentellen Materials eine einwandfreie Deutung der Reaktionen ermöglichen werden.

¹⁾ Vgl. Emil Schüller, Ber. 42, 2017 (1909).

Ersatz der Amidogruppe durch Halogen mittels
Nitrosylhalogenid.

Bereits S. 347 habe ich angedeutet, daß Ammoniak Halogenfettsäuren ohne Umkehrung der Konfiguration amidiert, indem zunächst Ammoniumverbindungen entstehen. Das Schema wäre:

Bedingung ist wieder, daß die Anlagerung sich progressiv unter intermediärer Ringbildung vollzieht, da sonst nur eine Racemverbindung resultieren könnte.

In dem Kreisprozeß

muß daher notwendig NOBr umkehrend wirken, während es bei der Reaktion d-Alanin $\rightarrow$ d-Alaninester $\xrightarrow{\text{NOBr}}$ d-Brompropionsäureester normal substituiert. Biilmann¹⁾ hat meines Erachtens den Grund für die entgegengesetzte Reaktionsrichtung richtig erkannt, wenn auch seine Schlußfolgerung nicht zutrifft. Er sagt nämlich: „Wenn man bedenkt, daß salpetrige Säure mit Glycinester nicht Glykolsäureester, sondern Diazoessigsäureester gibt, in dem die NH₂-Gruppe zweifach an Kohlenstoff gebunden wird, dann kann man folgern, daß bei dieser Reaktion nicht nur das Stickstoffatom, sondern auch das Kohlenstoffatom angegriffen wird. Damit entsteht aber die Möglichkeit einer Umkehrung usw.“

Ich stelle mir nun die Reaktion bei dem Alaninester folgendermaßen vor. Zunächst lagert sich NOBr an den Stickstoff an unter Bildung der Verbindung I. Das Sauerstoffatom der Nitrosogruppe „splittet“²⁾ nach den Wasserstoffatomen des Ammoniumstickstoffs und dem Wasserstoff

¹⁾ Ann. Chem. 388, 340 (1912).

²⁾ Kauffmann, Valenzlehre.

des asymmetrischen, α -ständigen Kohlenstoffs. Infolgedessen wird am Stickstoff der Nitrosogruppe Affinität disponibel, die

nach dem Amidstickstoff strahlt und ebenso wird am asymmetrischen Kohlenstoff, wegen der Lockerung des Wasserstoffs ein gewisser Affinitätsbetrag verfügbar, und zwar an der entgegengesetzten Seite. Für die Abgabe von Affinität an den Nitrosostickstoff muß aber der Amidstickstoff einen gewissen Affinitätsbetrag dem asymmetrischen Kohlenstoff entziehen. Die so verfügbaren Affinitätsbeträge des letzteren wirken dann auf das locker an Amidstickstoff gebundene Bromatom (das sich nach Werner in der zweiten Sphäre befindet) ein, sodaß also Formel II entsteht, in der die punktierten Linien Teile einer Valenz anzeigen. Daraus entwickelt sich leicht unter Abspaltung von H_2O und N_2 die Formel III. Unter intermediärer Ringbildung zwischen Amidstickstoff, Brom und asymmetrischem Kohlenstoff gleitet Brom an die Stelle der Amidgruppe. Die Folge ist normale Substitution.

Das freie Glykokoll liefert keine Diazoverbindung mit salpetriger Säure. Man darf also annehmen, daß das H am benachbarten Kohlenstoff von dem Nitrososauerstoff nicht gelockert wird, sondern daß letzterer auf die Amidowasserstoffatome und den Wasserstoff der Carboxylgruppe seine Wirkung ausübt. In dem Maße, wie nun Doppelbindung zwischen Amid- und Nitrosostickstoff eintritt, lockert sich Amidstickstoff von benachbartem Kohlenstoff, und wie bei Kationenreaktionen rücken die drei Komplexe, welche am asymmetrischen Kohlenstoff haften bleiben, nach und machen an der dem Amidstickstoff entgegengesetzten Seite Platz für das Brom: (s. S. 366).

Wir haben also eine typische Umkehrungsreaktion. Man wird sagen: Warum findet nicht auch hier intermediärer Ringschluß zwischen C, N und Br statt? Der Grund ist der, daß Brom in dem Maße von dem Wasserstoff der Carboxylgruppe

in Anspruch genommen wird, wie es nicht mehr durch Amidstickstoff gesättigt ist. Dadurch wird der Ringschluß verhindert. Über Ausnahmen werden wir später zu sprechen haben.

Im Anschluß daran soll die Wirkung der salpetrigen Säure auf Amidverbindungen erörtert werden.

Von ihr sagt Emil Fischer¹⁾: „Die einzige Substitution, für die eine Umkehrung bisher nicht sicher nachgewiesen werden konnte, ist der Ersatz der Aminogruppe durch Hydroxyl bei der Einwirkung von salpetriger Säure. Aber Anzeichen für die Möglichkeit einer solchen Umkehrung liegen doch vor bei der Umwandlung des l-Valins in die aktive Oxyisovaleriansäure.“ Wir werden beim Valin sehen, daß auch bei dieser Reaktion keine Umkehrung anzunehmen ist, so daß bis jetzt wenigstens salpetrige Säure stets normal substituiert. Die salpetrige Säure kommt nur bei den freien Amidosäuren in Frage; es besteht ein direkter Gegensatz in ihrer Wirkung zu der ihres Halogenids, dem Nitrosylhalogenid. Eine ohne weiteres einleuchtende Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten ist schwer zu finden. Ich kann eine solche nur darin erblicken, daß die von der salpetrigen Säure stammende Hydroxylgruppe nicht auf das Wasserstoffatom der Carboxylgruppe einwirkt, weil sie nicht als Hydroxylion auftritt. Der Komplex

muß saure Eigenschaften haben. Unter dieser Annahme vollzieht sich die Reaktion nach folgendem Schema; die möglichen Lockerungen sind durch punktierte Valenzlinien angedeutet.

¹⁾ Ann. Chem. 381, 125 (1911).

In dem Maße, wie der Amidstickstoff vom asymmetrischen Kohlenstoff sich löst und aus Fünfwertigkeit in Dreiwertigkeit übergeht, findet also zunächst wieder ein Ringschluß statt, der normale Substitution zur Folge haben muß.

Regelwidrige Wirkung von Nitrosylhalogenid und von Ammoniak: Valin.

Bei dem Studium des Valins, der α -Amidoisovaleriansäure, haben Emil Fischer und H. Scheibler¹⁾ folgende Tatsachen beobachtet:

Es bestehen für I zwei Möglichkeiten: entweder wirkt NOBr, wie gewöhnlich, anomal, dann muß auch NH₃ auf d-Bromisovaleriansäure anomal reagieren, was im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen steht; oder es wirkt ausnahmsweise NOBr normal und dann natürlich Ammoniak der Regel entsprechend ebenfalls normal. Emil Fischer hat sich anfangs für die zweite Möglichkeit ausgesprochen, später aber der ersten den Vorzug gegeben, weil nach II die Reaktionen der Regel zu entsprechen scheinen: umkehrende Wirkung des Nitrosylbromids, normale Substitution durch Ammoniak.

Ich will nun nachzuweisen versuchen, daß in der Reaktionsfolge I überhaupt keine Umkehrung und in II Umkehrung durch Ammoniak zu verzeichnen ist, d. h. daß in I Nitrosylbromid regelwidrig normal und in II Ammoniak regelwidrig anomal substituiert. Der experimentelle Beweis liegt in dem von Abderhalden gefundenen Verhalten des Isoleucins.

¹⁾ Ber. 41, 2891 [1908].

a) Regelwidrige Wirkung des Nitrosylbromids.

Die treibende Ursache für das abweichende Verhalten des Nitrosylbromids erblicke ich in dem Wasserstoffatom des dem asymmetrischen Kohlenstoffatom benachbarten tertiären Kohlenstoffs. Welchen Einfluß dieses Wasserstoffatom auf den Reaktionsverlauf hat, beweisen die Synthesen des Isoleucins durch Bouveault und Locquin¹⁾ und durch Felix Ehrlich²⁾. Da Isoleucin zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, sollten bei der Synthese zwei Paare diastereomerer Isoleucine entstehen; es wird aber nur ein Paar gebildet. Offenbar wirkt bei der Bromierung der *r*- β -Methyl- β -äthylpropionsäure das β -ständige Wasserstoffatom in dem Sinne orientierend auf die Bromsubstitution, daß nur die begünstigte Konfiguration entsteht, also nur die Verbindungen I und II, aber nicht III und IV.

Bei der Amidierung, verlaufe sie nun normal oder anomal, werden daher auch nur zwei Isoleucine entstehen können.

Im Valin liegen die Verhältnisse ganz ähnlich, nur ist das tertiäre Kohlenstoffatom symmetrisch. Sein Wasserstoffatom aber wird ebenfalls einen dirigierenden Einfluß haben. Wenn Nitrosylbromid und Valin sich zu dem primären Additionsprodukte vereinigen, wird dieses eine Wasserstoffatom eine starke Lockerung erfahren und dann einen ähnlichen Einfluß haben, wie wir ihn S. 365 bei den Amidosäureestern beobachtet haben. Diese Lockerung ist nur dann stark genug, wenn an dem β -ständigen Kohlenstoff nur ein Wasserstoff vorhanden ist. Sobald dort zwei oder gar drei Wasserstoffatome stehen, ist die Lockerung ungenügend; nur ein einzelnes Wasserstoffatom erfährt eine so starke Lockerung, daß es dem Wasserstoffatom der Carboxylgruppe (vgl. S. 366) erfolgreich Konkurrenz

¹⁾ Bull. Soc. Chim. 35, 965; Chem. C. 1906, II, S. 1829.

²⁾ Ber. 41, 1453 [1908].

machen kann. Wir haben also zunächst als erstes Reaktionsprodukt Formel I.

Wenn nun bei dem allmählichen Zerfall des Additionsproduktes am α -Kohlenstoff und Brom weitere Affinitätsteile verfügbar werden, sättigen sich diese unter „Ringschluß“ ab (II), da das stark gelockerte tertiäre Wasserstoffatom das Beschlagnehmen der Bromaffinität durch den Carboxylwasserstoff verhindert. Als treibende Kraft kommt noch hinzu, daß wegen der Lockerung des tertiären Wasserstoffatoms zwischen α - und β -Kohlenstoff eine Art doppelter Bindung auftritt, die sich durch Anlagerung in eine einfache umwandeln will und so den tertiären Wasserstoff, der mit Brom locker verbunden ist, und Brom anzieht, wie Formel III zeigt, in der die anderen, das Verständnis erschwerenden Linien weggelassen sind. Brom tritt also allmählich ohne Umkehrung an die Stelle des Amidstickstoffs.

Wirkt nun also in Reaktionsfolge I des Valins NOBr normal, so muß in Reaktionsfolge II Ammoniak ausnahmsweise unnormal, d. h. umkehrend substituieren.

Im d-Bromisovalerylglycin sind Wasserstoff am tertiären Kohlenstoff und Brom stark gelockert, wie schon aus der Bildung der d-Bromisovaleriansäure hervorgeht. Diese Lockerung ist so stark, daß neben Bromammonium reichlich eine ungesättigte Verbindung entsteht, die Ausbeute an Amidokörper also schlecht ist. Die unerwünschte Nebenreaktion kann man sich folgendermaßen vorstellen:

Daß diese Nebenreaktion nicht allein stattfindet, erklärt sich dadurch, daß zunächst durch progressive Addition der Körper I entsteht:

aus dem, wie oben angegeben, Bromammonium und eine ungesättigte Verbindung hervorgehen, zum Teil aber lagern sich an die intermediär progressiv entstehende Doppelbindung die Bestandteile des Ammoniaks NH_3 und H an. Diese Anlage- rung kann aber nur progressiv vor sich gehen in dem Maße, wie sich $\text{HBr} \cdot \text{NH}_3$ ablöst, und natürlich auch nur, aus räum- lichen Gründen, auf der entgegengesetzten Seite, entsprechend Formel II. Wir haben also zwei Umkehrungen, von denen aber nur die am asymmetrischen Kohlenstoff erkennbar wird.

Gegen diese Auffassung könnte man einwenden, daß bei der freien α -Bromisovaleriansäure Ammoniak in derselben Weise wirken müsse. Dieser Einwand wird vor der Erwägung zurückgenommen werden müssen, daß in der freien Säure, die noch dazu eine recht starke Säure ist, keine Neigung vorhanden sein wird, noch andere Wasserstoffatome durch Auflockerung in Halbionen, wie man im obigen Beispiel den tertiären Wasserstoff nennen könnte, zu verwandeln, ebenso wie in der Tropasäure keine Neigung für die Bildung eines zweiten Wasserstoffions vorhanden ist, wohl aber in ihren Estern. Der freien Säure kommt daher die Formel III zu.

Eine willkommene Stütze dieser Anschauung liefert das Isoleucin, bei dem auch das tertiäre Kohlenstoffatom asym- metrisch ist; es läßt sich daher auch bei ihm die zweite Um- kehrung nachweisen. Lägen die Umkehrungsverhältnisse beim Valin so, wie sie Emil Fischer annimmt, so würde sich die Reaktion

unter Annahme einer zweimaligen Umkehrung wohl erklären

lassen. Denn angenommen, daß beide asymmetrischen Systeme im l-Isoleucin linksdrehend wären, hätten wir das Schema

Es wäre dann aber zu erwarten, daß bei der von Abderhalden¹⁾ mitgeteilten Reaktion

das d-Isoleucin mit dem Ausgangsmaterial diastereomer wäre, während es nach Abderhalden enantiomorph ist; denn

Nach meiner Auffassung ist hingegen die Bildung der enantiomorphen Verbindung nur natürlich:

Emil Fischer kam, durch seine Vorstellung vom Mechanismus der obigen Reaktionen geleitet, beim Valin zu dem Schluß, daß bei ihm so ziemlich alles anders sei wie sonst.²⁾ Die Hydroxylierung der Bromisovaleriansäure durch Silberoxyd sollte ohne Umkehrung stattfinden, die Hydroxylierung des Valins durch salpetrige Säure hingegen eine Umkehrung hervorrufen, Kalilauge endlich sollte normal auf die Bromverbindung wirken, also wie Silberoxyd, das ausnahmsweise auch normal wirke. Von allen diesen Unregelmäßigkeiten bleibt bei meiner Auffassung nur noch die eine übrig, daß Kalilauge eine Konfigurationsänderung hervorruft. Der Grund ist derselbe, den ich für die α -Chlorglutarinsäure angenommen habe. Die Lockerung des Broms ist so stark, daß Kalilauge nur als Kation, nicht aber durch sein Anion hydroxyliert.

Dieselben Verhältnisse wie beim Valin und Isoleucin dürften beim Phenylalanin vorliegen, in welchem die Phenylgruppe eine starke Lockerung des Wasserstoffs am β -Kohlenstoff hervorruft. In der von Emil Fischer und Schoeller³⁾ durchgeführten Reaktionsfolge:

¹⁾ Ber. 42, 3394 (1909).

²⁾ Ber. 41, 2894 (1908).

³⁾ Ann. Chem. 357, 1 (1907).

wird nur durch Ammoniak eine Umkehrung hervorgebracht, während Nitrosylbromid wie beim Valin normal substituiert (vgl. auch Einwirkung von Ammoniak auf Phenylchloroessigsäure S. 359).

Schlußfolgerungen.

Die Ergebnisse der vorstehenden Ausführungen und Erwägungen lassen sich in folgenden Sätzen formulieren:

1. Während des Substitutionsvorganges ist das Zentralatom (das Atom, an welchem ein Atom oder Komplex durch einen gleichwertigen anderen Komplex ersetzt wird) in keinem Augenblicke mit weniger Atomen oder Komplexen verbunden als vor der Reaktion.

2. Der Substitutionsprozeß verläuft in mehreren Phasen:

- a) Bildung einer Additionsverbindung;
- b) Zerfall der letzteren in anderem Sinne.

3. Die Addition erfolgt progressiv, derart, daß Affinitätsbruchteile in dem Maße, wie sie verfügbar werden, zur Verknüpfung der Atome verbraucht werden.

4. Die Additionsprodukte können kettenförmig oder ringförmig sein.

a) Kettenförmige Additionsprodukte kommen nach dem Schema

zustande. Charakteristisch ist, daß derjenige Teil des Substitutionsreagens, welcher den auszustoßenden Komplex vom Zentralatom loslöst, nicht selbst mit dem Zentralatom in Verbindung tritt, sondern nur für den anderen Teil des Substitutionsreagens am Zentralatom Affinitätsbeträge und Platz verfügbar macht. Der Platz kann nur an der entgegengesetzten Stelle des Zentralatoms frei werden, da $C \cdots AB \cdots D$ möglichst symmetrisch, d. h. in Gleichgewichtslage angeordnet sein muß.

Bei solchen Verbindungen, welche zur Stereoisomerie befähigt sind, tritt Konfigurationswechsel (Waldensche Umkehrung) ein.

b) Ringförmige Additionsprodukte kommen nach dem Schema

zustande. Charakteristisch ist, daß das Substitutionsreagens die durch Loslösung des auszustoßenden Komplexes verfügbar werdenden Affinitätsbeträge dazu benutzt, um sich selbst mit dem Zentralatom zu verbinden. Eine Konfigurationsänderung findet nicht statt.

5. Zur Erzeugung der ringförmigen Bindung sind nicht ganze Valenzen erforderlich, sondern es genügen Valenzlinien. Mehrwertigkeit ist daher nicht notwendig. Besonders geeignet zur Herbeiführung einer ringförmigen Bindung sind aber solche Komplexe, deren Hauptatom eine höhere Wertigkeitsstufe annehmen kann (O, N, P usw.).

6. Ob kettenförmige oder ringförmige Addition stattfindet hängt nicht allein von dem Substitutionsreagens ab, sondern auch wesentlich von den Eigenschaften des Körpers, der eine Substitution erfahren soll. Es können also auch kettenförmige und ringförmige Additionsprodukte in Konkurrenz entstehen.

7. Es ist daher nicht möglich, die Substitutionsreagenzien scharf in die beiden Klassen 4a und 4b zu trennen und zwischen „anomal“ und „normal“ wirkenden zu unterscheiden.

8. Nur die sorgfältige Abwägung aller in Betracht kommenden Faktoren läßt mit einiger Sicherheit voraussehen, ob kettenförmige oder ringförmige Additionsprodukte entstehen werden und ob daher Substitution mit oder ohne Konfigurationsänderung eintreten wird.

Anwendung der Substitutionsregeln.

Um gewissermaßen die Probe auf das Exempel zu machen, soll nunmehr die neue Lehre auf eine Anzahl bisher noch ungelöster Probleme angewandt werden.

Bei der

Überführung von Aminbasen in Alkohole durch Einwirkung von salpetriger Säure entsteht nicht immer

der erwartete Alkohol, sondern manchmal neben diesem oder sogar fast ausschließlich ein anderer, nämlich an Stelle des erwarteten primären Alkohols ein sekundärer oder tertiärer usw.¹⁾ Gleichzeitig tritt ein Olefin auf. Victor Meyer hat diese auffällige Erscheinung damit erklärt, daß zunächst ein Olefin entstände, das in statu nascendi die Elemente des Wassers aufzunehmen vermöge, wobei Hydroxyl nach allgemeiner Regel dasjenige Kohlenstoffatom bevorzuge, das mit der größten Zahl von Kohlenstoffatomen direkt verbunden sei, also das tertiäre vor dem sekundären und primären und das sekundäre vor dem primären.

Der Begriff eines naszierenden Olefins ist nun ein imaginärer, bei dem man sich absolut nichts denken kann. Es läßt sich jedoch leicht eine Erklärung für die beobachteten Tatsachen, nämlich Umlagerung und Olefinbildung, finden.

1. Propylamin liefert Propylen, Isopropylalkohol und Propylalkohol. Unter dem Einfluß von salpetriger Säure entsteht zunächst ein Additionsprodukt (I); der Sauerstoff der Nitroso-Gruppe splittet Valenzlinien nach den Wasserstoffatomen der beiden nächsten Kohlenstoffatome; dadurch werden an diesen Affinitätsbeträge verfügbar, die fast zur Bildung einer Doppelbindung ausreichen. Löst sich nun allmählich der Amidkomplex los, wobei der fünfwertige Stickstoff dreiwertig wird, so wird auch OH allmählich losgelöst, das dadurch in die Lage kommt, Valenzlinien nach dem sekundären Kohlenstoff zu entsenden. Dadurch aber wird ein Wasserstoff an diesem noch weiter gelockert (IIa), und da gleichzeitig am primären Kohlenstoff ein Affinitätsbetrag verfügbar geworden ist, entsendet dieses, in der Formel umkreiste, Wasserstoffatom an das primäre Kohlenstoffatom einen gewissen Affinitätsbetrag, so daß eine ringförmige Bindung zwischen primärem, sekundärem Kohlenstoff und einem Wasserstoff entsteht (IIb). Bei gänzlicher Loslösung des Stickstoffkomplexes entsteht Formel III.

¹⁾ Linnemann, Ann. Chem. 161, 43; Victor Meyer u. Forster, Ber. 9, 535; 10, 130; Freund u. Lenze, Ber. 24, 2050 usw.; Freund u. Schönfeld, Ber. 24, S. 3350.

In dem Maße, wie OH nach dem primären Kohlenstoff splittert, entsteht natürlich der primäre Alkohol. Die Propylenbildung endlich wird in dem Umfange stattfinden, als sich die Bindung zwischen den beiden fraglichen Kohlenstoffatomen verstärkt, ohne daß eine Schwächung der Doppelbindung durch Valenzlinien der Hydroxylgruppe bewirkt wird.

Besonders lehrreich und auch beweisend für die Richtigkeit der Auffassung ist der Reaktionsverlauf bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf $(\text{CH}_3)_3\text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, in dem das zweite Kohlenstoffatom sogar quartär ist. Hier sollte eine Umlagerung überhaupt nicht möglich sein. Freund und Lenze (a. a. O.) haben aber gefunden, daß unter Wanderung eines Methyls tertiärer Amylalkohol entsteht. Mit der Olefinhypothese Victor Meyers läßt sich diese Erscheinung nicht mehr erklären. Freund sagt daher, daß die Reaktion nur auf molekularer Umlagerung beruhen kann, eine Erklärung, die keine Erklärung ist. Die nachstehenden Formeln werden auch ohne Worte eine plausible Aufklärung der höchst auffälligen Reaktion geben:

Der Lockerung der Wasserstoffatome einer (der aus-
geschriebenen) Methylgruppe und der Wasserstoffatome
des Kohlenstoffs, der mit Stickstoff verbunden ist, durch

den Nitrososauerstoff folgt die Entsendung von Valenzlinien zwischen diesen beiden Kohlenstoffatomen; und bei der beginnenden Loslösung des Stickstoffkomplexes kommen dann alle die Momente zur Geltung, welche ich beim Propylamin klar zu machen versucht habe.

Konfigurationsänderungen kommen hierbei nicht in Frage. Wir wollen uns daher jetzt umstrittenen Konfigurationsverhältnissen der Cis-trans-Isomerie zuwenden, da sich, wie Emil Fischer¹⁾ hervorhebt, „die Beobachtungen über Konfigurationsänderungen am asymmetrischen Kohlenstoffatom mit den Erfahrungen beim Übergange ungesättigter Körper in gesättigte vergleichen lassen; denn die Aufhebung der doppelten Bindung durch Addition zweier anderer Atome oder Atomgruppen unter Bildung von asymmetrischen Kohlenstoffatomen kann auch als eine besondere Art von Substitution betrachtet werden.“ Die Bildung der beiden möglichen inaktiven Dibrombernsteinsäuren (in ungleichem Verhältnis) durch Addition von Brom an Fumarsäure zeigt, „daß dieser Prozeß der partiellen Racemisierung bei der Substitution am asymmetrischen Kohlenstoffatom einer aktiven Substanz entspricht, daß es sich hier also um ein ganz ähnliches Phänomen wie die Waldensche Umkehrung handelt.“

Es müssen sich daher dieselben Anschauungen, welche ich für die Erklärung der Waldenschen Umkehrungen entwickelt habe, für die Interpretation der Additionsreaktionen bei ungesättigten Körpern nutzbar machen lassen. Die doppelte Bindung kann nun nach der Valenzlinientheorie von Kauffmann gewissermaßen als eine stark streuende einfache Bindung aufgefaßt werden, so daß wir also für sie das folgende Bild haben:

Die starke Streuung erklärt die leichte Addition anderer Komplexe, auch wenn diese an sich nur wenig streuen (vgl.

¹⁾ Ann. Chem. 386, 374 (1911); vgl. auch 381, 134.

S. 351). Die beiden Formeln a und b, die gleichwertig sind, lassen nun voraussehen, daß die Additionen zu verschiedenen Resultaten führen können. Handelt es sich gemäß den Feststellungen S. 372 um kettenförmige Additionsprodukte, so tritt Formel b in Wirksamkeit, bei ringförmigen hingegen nur a.

Eine ringförmige Addition liegt nun zweifellos bei der Anlagerung von Wasserstoffsuperoxyd, d. h. bei der Oxydation mit Permanganat bei niedriger Temperatur, vor. Wir haben daher:

Hingegen:

Brom hingegen wird bei der Einwirkung auf Maleinsäure und Fumarsäure sowohl kettenförmig wie ringförmig addieren können; die kettenförmige Addition wird bevorzugt sein, da sich die gleichartigen Moleküle so weit wie möglich von einander entfernt werden addieren wollen.

a) kettenförmig

und umgekehrt.

b) ringförmig

Bei der Fumarsäure ist das Ergebnis natürlich qualitativ dasselbe, nur quantitativ etwas verschieden, da hier die kettenförmige Addition zur Mesoverbindung führen muß. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Reduktion der Dimethylfumarsäure und -maleinsäure.¹⁾

Ein fast noch schöneres Beispiel bilden die Zimtsäuren, deren Konstitution erst in der allerjüngsten Zeit durch R. Stoermer und P. Heymann²⁾ auf experimentellem Wege sichergestellt worden ist. Das fragliche Heft der Berichte ist mir am 10. November 1912 zugänglich geworden; am 8. November habe ich in einem Vortrage vor der Chemischen Gesellschaft zu Breslau auf Grund meiner Substitutionstheorie die Konstitution der genannten Säuren erörtert und bin dabei genau zu denselben Resultaten gelangt, wie Stoermer auf experimentellem Wege, nämlich:

Der von mir entwickelte theoretische Beweis ging folgenden Weg: Reduziert man die Phenylpropionsäure mit naszierendem Wasserstoff, so erhält man gewöhnliche Zimtsäure, reduziert man hingegen nach C. Paal³⁾ mit Palladiumhydrosol und Wasserstoff, so entsteht die Allosäure. Schon Paal hat darin einen neuen Beweis für die maleinoide Konfiguration erblickt.

Im naszierenden Wasserstoff können wir atomistischen

¹⁾ Fittig, Ann. Chem. **304**, 178 (1898).

²⁾ Ber. **45**, 3099 (1912).

³⁾ Ber. **42**, 3930 (1909).

Wasserstoff annehmen, während im Palladiumhydrosol-Wasserstoff sicher molekularer vorliegt. Atomistischer Wasserstoff wird zur kettenförmigen, molekularer hingegen nur zu ringförmiger Addition befähigt sein; wir erhalten daher mit atomistischem Wasserstoff den Reaktionsverlauf I, weil die gleichartigen Atome so entgegengesetzt wie möglich angreifen

werden; mit molekularem Wasserstoff hingegen die Formel II¹⁾. Wenn bei der Reduktion mit naszierendem Wasserstoff außerdem auch maleinoide Verbindungen entstehen, analog der Reduktion der Dimethylfumarsäure und -maleinsäure (Fittig a. a. O.), so kann als Erklärung dafür dienen, daß nach neueren Anschauungen naszierender Wasserstoff als molekularer Wasserstoff unter enorm hohem Druck aufgefaßt werden kann. Auch dann würde man zu demselben Resultat kommen müssen auf Grund folgender Überlegung.

Bei Reduktion mit Palladiumhydrosol-Wasserstoff ist der zu reduzierende Körper im Überschuß, der dem Palladiumhydrosol nach Bedarf den adsorbierten molekularen Wasserstoff entzieht. Beim naszierenden Wasserstoff hingegen wird an der Reduktionsstelle der hoch komprimierte Wasserstoff im Überschuß sein und daher in ähnlicher Weise wirken können, wie ich es für das molekulare Brom auseinandergesetzt habe, wo auch die kettenförmige Addition bevorzugt war.

Für die maleinoide Struktur der Allozimtsäure ist als Beweis auch ihre Bildung aus Phenylpropionsäurebromhydrat²⁾ durch Reduktion aufgefaßt worden.

¹⁾ Eine kettenförmige Addition von 2 H₂ in Transstellung, wie ich sie beim Brom angenommen habe, die zu Formel I führen würde, ist aus dem später erörterten Grunde unwahrscheinlich.

²⁾ C. Liebermann u. Scholz, Ber. 25, 950 (1892).

Nach der Theorie von J. Wislicenus sollte dieser β -Bromzimtsäure die Formel (I) zukommen, da sie durch Anlagerung von

HBr an Phenylpropionsäure gebildet wird. Daß dieser Schluß aber sehr trügerisch ist, beweist die Tatsache, daß bei der Anlagerung von HBr, HCl und Brom an Acetylendicarbonsäure entweder ausschließlich oder doch in der Hauptsache statt der erwarteten Cisverbindungen Transverbindungen entstehen. Der Erklärungsversuch von J. Wislicenus, daß erst die erwartete Cisverbindung gebildet würde, die dann eine Umlagerung erfahre, ist als gescheitert anzusehen, da die auf anderem Wege dargestellten Cisverbindungen unter den gleichen Bedingungen nicht umgelagert werden.¹⁾ Die Anlagerung von Halogenwasserstoff an dreifache Bindungen muß daher in der Regel durch kettenförmige Addition vor sich gehen, was auch wohl verständlich ist, da ja die antretenden Säuren stark dissoziiert und auch im Überschuß vorhanden sind. Welcher der beiden Bestandteile dabei die treibende Kraft ist, läßt sich nur vermuten; ich schließe auf das Halogen; dieses wird sich unter allmählicher Loslösung von Wasserstoff an der günstigsten Stelle progressiv addieren, und in demselben Maße wird sich am zweiten Kohlenstoffatom, aber an der entgegengesetzten Stelle, ein zweites Molekül Halogenwasserstoff mit seinem Wasserstoff anlagern. Dem obigen Additionsprodukt von HBr an Phenylpropionsäure kann daher auch, und sogar wahrscheinlicher, die Formel II zukommen.

Für das Resultat bei der Reduktion ist das ohne Einfluß; denn β -Chlorcrotonsäure und β -Chlorisocrotonsäure, welche in ihrer Konfiguration den beiden Formeln I und II entsprechen, geben bei der Reduktion dieselbe Crotonsäure. Wir dürfen daraus schließen, daß auch die beiden β -Bromzimtsäuren bei

¹⁾ A. Michael, Dies. Journ. [2] 46, 210 (1892).

der Reduktion dieselbe Zimtsäure würden geben müssen. Da die entstehende Zimtsäure maleinoid ist, wie jetzt auch experimentell sicher begründet ist (Stoermer a. a. O.), müßte man allerdings schließen, daß der Crotonsäure die maleinoide und der Isocrotonsäure die fumaroiden Konfiguration zukäme. Es würde dies nicht mit der Affinitätskonstante übereinstimmen, wie folgende Gegenüberstellung lehrt:

Allozimtsäure	0,0138	Crotonsäure	0,00204
Zimtsäure	0,00355	Isocrotonsäure	0,0036.

Zieht man aber den verschiedenen Charakter der in Frage kommenden Radikale Phenyl und Methyl mit in Rechnung, so kann diese Diskrepanz als bedeutungslos angesehen werden. Schwerer wiegt, daß Crotonsäure höher schmilzt als Isocrotonsäure.

Wie dem auch sein mag, die Tatsache bleibt bestehen, daß die beiden verschieden konfigurierten Säuren bei der Reduktion zunächst unerwarteter Weise dieselbe Crotonsäure geben und daß man dies daher auch bei den Bromzimtsäuren erwarten darf. Es muß dann aber nach einem Grunde für diese Erscheinung gesucht werden.

Nach meiner Substitutionstheorie sollte bei Annahme der Formel I die Bildung einer fumaroiden Säure erwartet werden, da in dem Maße, wie Brom durch den naszierenden

Wasserstoff losgelöst wird, C_6H_5 nachrückt und auf der entgegengesetzten Seite Platz und Affinitätsbeträge für ein zweites Wasserstoffatom frei werden. Denn naszierender Wasserstoff führt zur kettenförmigen Addition. So scheint es zunächst und es bestände ein unlösbarer Widerspruch. Sehen wir aber näher zu, wie unter Berücksichtigung der Nebenbindungen durch Splitterung von Valenzlinien die Konstitution des Phenylpropionalsäurebromhydrats eigentlich ist, so kommen wir zu dem Schluß, daß Brom gegen Wasserstoff (und umgekehrt) so stark splintern wird, daß sie fast mit einer Valenz mit

einander verknüpft sind. Dadurch ist es ermöglicht, daß die Olefinkohlenstoffatome mit einer vollen Doppelbindung verbunden sind, was ohnedem nicht der Fall wäre, weil sowohl Phenyl als Carboxyl einen erheblichen Affinitätsbetrag nach den olefinischen Kohlenstoffatomen entsenden. Der Bromverbindung kommt also die verfeinerte Formel I zu.

Naszierender Wasserstoff lagert sich mit zwei Atomen *progressiv* an die olefinische Doppelbindung (II). In dem Maße, wie dies geschieht, werden Brom und der ursprüngliche Wasserstoff weiter abgestoßen, so daß sie schließlich zusammen als Bromwasserstoff austreten, während Formel III entsteht. Beide Wasserstoffatome der Allosäure entstammten also dem naszierenden Wasserstoff.

Die entgegengesetzte Konfiguration IV wird sich ganz anders verhalten müssen. Eine Splitterung von Brom nach dem trans-ständigen Wasserstoff ist ganz ausgeschlossen. Für

seine wohl noch stärkere Lockerung sorgt der Wasserstoff der Carboxylgruppe. Wird nun reduziert, so wird durch kettenförmige Addition von Wasserstoff an Brom zunächst V entstehen und weiter daraus VI.¹⁾

¹⁾ Die Reduktion kann auch nach folgendem Schema vor sich gehen, ohne das Ergebnis zu ändern:

Als treibende Ursache für den skizzierten Reaktionsverlauf habe ich die Nähe der Carboxylgruppe erkannt, weil nur dann die nötige Valenzliniensplitterung vorhanden ist. Fehlt die Carboxylgruppe oder steht sie zu entfernt, so ist der Reaktionsverlauf ein durchaus normaler, wie das Beispiel der isomeren Eruca- und Brassidinsäure lehrt.

Beide Säuren vermögen an die Doppelbindung zwei Chlor zu addieren; durch Reduktion werden die ursprünglichen Säuren zurückgebildet. Da die Addition in Transstellung vor sich gehen dürfte, wird bei der Reduktion Bildung der Doppelbindung auch in Transstellung vor sich gehen müssen:

Spaltet man nun aus den beiden Dichlorsäuren durch alkoholisches Kali¹⁾ Chlorwasserstoff ab, so entstehen monochlorsubstituierte Olefinsäuren, aus Erucasäuredichlorid die Monochlorerucasäure und aus Brassidinsäuredichlorid die Monochlorbrassidinsäure. Reduziert man diese Monohalogensäuren so liefert die Chlorerucasäure Brassidinsäure und umgekehrt die Chlorbrassidinsäure Erucasäure. Die Wirkung der Carboxylgruppe ist also ausgeschaltet und die Reduktion erfolgt durch kettenförmige Addition, die eine Umkehrung der Konfiguration erzwingt:

¹⁾ Der Mechanismus der Halogenwasserstoffabspaltung durch alkoholisches Kali ist noch nicht völlig aufgeklärt. Die von A. Michael beobachtete Tatsache, daß Halogenfumarsäuren vielmal rascher Halogenwasserstoff abspalten als Halogenmaleinsäuren, erklärt sich durch die enorme Lockerung des Halogens durch den cisständigen Wasserstoff der Carboxylgruppe und darf nicht ohne weiteres dahin verallgemeinert werden, daß Transstellung von Wasserstoff und Halogen die Halogenwasserstoffabspaltung begünstige. Es kommt nur auf die Lockerung des Halogens an (vgl. A. Werner, Lehrbuch der Stereochemie, S. 210), die bei anderen Körpern in der Cisstellung größer sein kann. Deswegen ist auch die Konfiguration der β -Chlorcrotonsäuren durchaus nicht sicher.

Diese Beispiele aus dem Gebiete der geometrischen Isomerie mögen genügen, um die Anwendbarkeit meiner Substitutionstheorie für Konstitutionsbestimmungen bei Cistransisomerie zu zeigen.

III.

Racemisation bei Reaktionen, die nicht unmittelbar am asymmetrischen Kohlenstoffatom angreifen.

Am Schluß des ersten Kapitels habe ich drei Tatsachenreihen aufgeführt, die gegen meine Racemisationstheorie zu sprechen scheinen. Die im zweiten Kapitel entwickelte Substitutionstheorie hat gezeigt, daß die in den Sätzen 1 und 3 niedergelegten Tatsachen keine Widersprüche gegen meine Racemisationstheorie enthalten. Es bleibt daher nur noch übrig zu beweisen, daß auch Satz 2 in Übereinstimmung mit meinen Theorien gebracht werden kann. Dieser Satz lautet: In vielen Fällen ist Racemisation bei Reaktionen zu verzeichnen, die scheinbar die unmittelbar mit dem asymmetrischen Kohlenstoff verbundenen Atome gar nicht berühren.

Das interessanteste Beispiel ist wohl das d-ac-Tetrahydro β -naphtylamin, von dem Pope und Harvey¹⁾ berichten, daß es bei der Kondensation mit Benzaldehyd oder bei der Acylierung zum größten Teil racemisiert wird. Aus dem Umstande, daß das aktive Benzylidentetrahydronaphtylamin beim Erhitzen beständig ist, schließen sie, daß die Racemisation schon vor der Kondensation stattfände, und nehmen daher die intermediäre Umwandlung der Formel I in II an.

¹⁾ Proc. Chem. Soc. 16, 74 und 206; Chem. C. 1900, I, S. 862 und 1901, I, S. 184.

Diese Annahme ist wenig wahrscheinlich. In meiner kurzen Mitteilung in der Chemikerzeitung (1912, S. 1328) habe ich eine andere Deutung mitgeteilt. Ich nehme an, daß auch hier zunächst eine Addition des Reagens am Tetrahydronaphthylamin stattfindet:

In diesem Additionsprodukt splittiert Chlor gegen die Wasserstoffatome der Amidogruppe und des asymmetrischen Kohlenstoffatoms, und bei der in der zweiten Phase der Reaktion stattfindenden progressiven Loslösung von Chlorwasserstoff wird auch der letztere beteiligt sein. Es ist dabei nicht nötig, wie ich es in der genannten Mitteilung zuerst noch getan habe, anzunehmen, daß der asymmetrische Kohlenstoff hierbei vorübergehend dreiwertig, d. h. symmetrisch wird. Vielmehr nehme ich jetzt ausschließlich an, wie ich es auch schon a. a. O. für wahrscheinlich angesehen habe, daß die Loslösung von Chlorwasserstoff allmählich erfolgt und daß in dem Maße, wie am asymmetrischen Kohlenstoffatom Affinitätsbeträge verfügbar werden, ein Wasserstoff vom Stickstoff herübergezogen wird. Da diese Addition kettenförmig ist, muß Waldensche Umkehrung die Folge sein.

Wenn also diese Reaktion allein zur Verwirklichung käme, müßte das durch Kondensation entstandene Reaktionsprodukt ausschließlich der antipodischen Konfiguration angehören. Da dies nicht der Fall ist, wird man daraus schließen müssen, daß zum größeren Teil — da ja die ursprüngliche Konfiguration überwiegt — der als Chlorwasserstoff abgespaltene Wasserstoff aus der Amidogruppe stammt. Der Betrag wird sich rechnerisch feststellen lassen, sobald die spezifischen Drehungsvermögen des Ausgangsmaterials und der aktiven Reaktionsprodukte in absoluter Reinheit festgestellt sein werden.

Der von mir vorgeschlagene Reaktionsmechanismus wird sich beweisen lassen; denn in dem Maße, wie man die am Stickstoff befindlichen Wasserstoffatome durch Alkyl ersetzt, wird die Halogenwasserstoffabspaltung unter Mitwirkung des

Wasserstoffs vom asymmetrischen Kohlenstoffatom überwiegen. Es wird daher zu erwarten sein, daß bei der Acylierung von n-Methyl-d-ac-tetrahydronaphtylamin der optische Antipode in überwiegender Menge entstehen wird. Versuche in dieser Richtung habe ich mit Herrn Laske begonnen.

Die Strukturformel dieser Methylverbindung erinnert lebhaft an die der Ephedrine. Die hochinteressanten und merkwürdigen Verwandlungen des Ephedrins in Pseudoephedrin und umgekehrt, deren Kenntnis wir E. Schmidt und seinen Schülern verdanken, finden meines Erachtens jetzt eine treffliche Deutung. Die benachbarte Hydroxylgruppe wird für die Erklärung mancher Erscheinungen mit herangezogen werden müssen. In der Hauptsache aber ist es, wie ich im Gegensatz zu meiner früheren Anschauung¹⁾ hervorheben möchte, das die Methylimidgruppe tragende asymmetrische Kohlenstoffatom, an welchem die Umkehrungen vor sich gehen.

Wenn nun am Stickstoff auch noch das letzte Wasserstoffatom durch Alkyl ersetzt wird, wird bei der Acylierung durch Erhitzen mit Benzoylchlorid entweder eine Aufspaltung des Ringes unter Inaktivierung vor sich gehen müssen, wie sie beim Benzoylieren des Apomorphins, des Bulbocapnins und Corytuberins²⁾ tatsächlich beobachtet worden ist, oder es muß eine Wanderung einer Methylgruppe nach dem asymmetrischen Kohlenstoff unter Konfigurationsumkehrung stattfinden.

Die Racemisation von Amidosäuren durch Erhitzen mit Salzsäure oder Bariumhydroxyd ist auf dieselbe Weise zu deuten. Bei gewöhnlicher Temperatur findet keine Reaktion statt, weil dabei die Lockerung des Wasserstoffs am asymmetrischen Kohlenstoffatom zu gering ist. Erst beim Erhitzen reicht sie aus, um in Verbindung mit hydrolytischer Dissoziation eine Struktur in folgendem Sinne zu ermöglichen ($X = \text{Cl}$ oder OH):

¹⁾ Arch. Pharm. 246, 566 (1908). Nachdem die Formel der Ephedrine jetzt auf

festgelegt ist, kommen meine damaligen Berechnungen auch wieder zu ihrem Rechte.

²⁾ Ber. 35, 4384 (1902); Arch. Pharm. 249, 628 u. 654 (1911).

Der hierbei entstandene Antipode unterliegt natürlich der gleichen Reaktion, so daß also endlich ein Racemkörper entstehen muß. Nach den Beobachtungen, welche E. Schmidt¹⁾ beim Ephedrin und Pseudoephedrin gemacht hat, läßt sich aber voraussehen, daß bei Diastereomeren aus konstitutionellen Gründen eine der beiden Formen weniger rasch dem Umkehrungsprozeß unterliegen und daher eine vollständige Waldensche Umkehrung eintreten kann.

Der optische aktive Amylalkohol (Methyläthyläthylalkohol) geht durch Erhitzen für sich und durch Erwärmen mit Natronlauge in den Racemkörper über; ebenso werden seine Ester beim Erhitzen racemisiert. Da am asymmetrischen Kohlenstoffatom ein Wasserstoffatom steht, das durch das Sauerstoffatom der benachbarten Carbinolgruppe gelockert ist, fallen diese Tatsachen bereits in den Rahmen meiner Racemisationstheorie, da beim Erhitzen die Lockerung bis zur elektrolitischen Dissoziation gesteigert werden kann. Anders liegt es mit der Tatsache, daß bei der Einwirkung von Natrium auf den Alkohol, also bei der Alkoholatbildung, auch ohne Erwärmung, bereits Racemisation eintritt, da ja hier anscheinend nur das Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe durch Natrium ersetzt wird. Berücksichtigen wir aber, daß das Wasserstoffatom am tertiären Kohlenstoff (vgl. S. 352 ff.) unter dem Einfluß der Hydroxylgruppe gelockert ist, daß also dieses Wasserstoffatom nach dem Hydroxylsauerstoff Valenzlinien splittert, so folgt weiter mit Notwendigkeit, daß der Wasserstoff der letzteren auch nach dem tertiären Kohlenstoff Valenzlinien splittern muß. Als Grenzzustand, der allerdings erst beim Erhitzen erreicht wird, wobei ja auch Racemisation eintritt, haben wir daher die nachstehende Formel:

¹⁾ Apoth.-Ztg. 26, 368 (1911).

Bei gewöhnlicher Temperatur ist ein Wasserstoff mit einem größeren Affinitätsbetrag an Sauerstoff, der andere an das tertiäre Kohlenstoffatom geknüpft. Bei der Einwirkung von Natrium wird aber auch der letztere genügend gelockert sein, um seinen Platz dem Natrium abzutreten. Zum mindesten ist also eine starke Racemisation zu erwarten, wenn nicht eine vollständige. Was bei der Alkoholatbildung etwa nicht racemisiert sein sollte, wird als Alkoholat, das stärkeren Elektrolytcharakter besitzt, inaktiv werden müssen.

Schlußbemerkungen.

In den vorstehenden Abhandlungen habe ich die Vorgänge der Racemisation und Substitution von einem gemeinschaftlichen Gesichtspunkte behandelt und dabei nur zwei kaum noch bestrittene Voraussetzungen benutzt, nämlich die Wirkung der Affinität im Raume und die davon untrennbare Teilbarkeit der Affinität in kleinere Beträge als die sogenannten Valenzen.

Mit diesen Mitteln habe ich in vielen Fällen den Verlauf der Substitution gewissermaßen voraussagen können; in andern Fällen konnte ich zeigen, daß der Mechanismus einer Reaktion sicher anders ist, als man bisher anzunehmen gewöhnt war, und konnte dabei einen Einblick in den feineren Verlauf von Reaktionen geben, von denen wir bisher nur die Endprodukte gekannt haben. Es steht daher auch zu hoffen, daß meiner Theorie etwas Richtiges zugrunde liegt und sie vielleicht berufen ist, ein nützliches Werkzeug bei Konstitutionsbestimmungen zu werden. Daß ich bei allen beschriebenen Prozessen immer die richtige Deutung gefunden habe, wage ich nicht einmal zu hoffen. An mehreren Stellen habe ich vielmehr darauf aufmerksam gemacht, daß das vorhandene experimentelle Material noch nicht zu einer präzisen Formulierung ausreicht. Vielleicht wird sich auch, wenn unser Wissen sich weiter vertieft haben

wird, zeigen, daß meine Theorie überhaupt unzulänglich ist. Sie wäre auch dann nicht wertlos. „Denn eine jede Ansicht,“ sagt Liebig, „welche zum Arbeiten antreibt, den Scharfsinn weckt und die Beharrlichkeit erhält, ist für die Wissenschaft ein Gewinn; denn die Arbeit ist es, welche zu Entdeckungen führt.“

Experimenteller Teil.

1. Tropasäureäthylester

(mitbearbeitet von Herrn **Max Kuntze**).

Racemische Tropasäure wurde nach dem Verfahren von Ladenburg¹⁾ durch fraktionierte Krystallisation des Chininsalzes in d- und l-Tropasäure zerlegt. Die aktiven Säuren, welche nach ihrem spezifischen Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +71,6^\circ$ und $-72,2^\circ$ als rein anzusprechen waren, wurden in die Silbersalze verwandelt und darauf mit Jodäthyl behandelt.

Die Äthylester waren dickflüssig. Das spezifische Drehungsvermögen betrug für den d-Ester in absolutem Alkohol ($c = 9,008$) $[\alpha]_D^{14} = +46,6^\circ$, für den l-Ester ($c = 9,892$) $[\alpha]_D^{12} = -47,5^\circ$.

Das Drehungsvermögen änderte sich in diesen Lösungen auch bei wochenlanger Aufbewahrung nicht merklich.

Inaktivierung durch alkoholische Kalilauge.

0,4504 g d-Ester wurden in 5 ccm absolutem Alkohol gelöst, mit 0,5 ccm absolut alkoholischer Kalilauge vom Titer 1,045 versetzt und bei $+8^\circ$ mit absolutem Alkohol zu 10 ccm aufgefüllt. Die völlig blanke, schwach gelbliche Lösung wurde im 1 dm-Rohr, das durch Wasserspülung auf 8° temperiert wurde, im Landolt-Lippichschen Polarisationsapparat beobachtet. Die erhaltenen Werte sind in nachstehender Tabelle niedergelegt. Die erste Beobachtung konnte 5 Minuten nach der erfolgten Mischung gemacht werden.

0,4946 g l-Ester wurden mit 0,6 ccm absolut alkoholischer Kalilauge (Titer 1,045) versetzt und bei $+9^\circ$ auf 10 ccm aufgefüllt, sonst aber unter den gleichen Verhältnissen wie der d-Ester untersucht.

Beide Lösungen färbten sich gegen Ende der Untersuchung dunkler

¹⁾ Ber. 22, 2591 (1889) und Amenomiya, Arch. Pharm. 240, 501 (1902).

390 Gadamer: Über die Racemisation der Tropasäure.

und trübten sich leicht, so daß die letzten Ablesungen nicht sehr genau sind.

d-Ester		l-Ester	
Einwirkungs- dauer in Minuten	α_D^8	Einwirkungs- dauer in Minuten	α_D^{90-110}
5	+ 1,77°	2	— 2,17°
25	+ 1,24°	7	— 1,75°
35	+ 0,99°	23	— 1,00°
55	+ 0,70°	39	— 0,43°
67	+ 0,52°	54	— 0,28°
82	+ 0,39°	74	— 0,15°
97	+ 0,31°	89	— 0,09°
112	+ 0,24°	114	— 0,07°
142	+ 0,11°	132	— 0,03°
170	+ 0,07°	158	Ablenkung nicht mehr erkennbar
180	+ 0,04°		
212	Ablenkung nicht mehr erkennbar		

Die etwas schnellere Inaktivierung des l-Esters ist auf die höhere Temperatur zurückzuführen, die in den ersten 45 Minuten zeitweilig bis auf 11° gestiegen war. Auch war die Hydroxylionenkonzentration etwas höher.

Beide Reaktionsprodukte wurden auf die freien Säuren verarbeitet. Zu dem Zwecke wurden die Lösungen mit Wasser verdünnt, nach eingetretener Verseifung der Ester mit Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Die verbleibende Säure war rein weiß und vollkommen inaktiv.

2. Versuche zur Inaktivierung der aktiven Tropasäuren.

a) Mit alkoholischer Kalilauge.

0,2 g d-Tropasäure wurden in Alkohol von 50 Gewichtsprozent zu 10 ccm aufgelöst. Je 5 ccm wurden mit 1 und 5 ccm wäßrig-alkoholischer Normalkalilauge versetzt und nötigenfalls auf 10 ccm mit 50 prozent. Alkohol verdünnt. Der Drehungswinkel betrug in beiden Fällen +0,4° (l = 1) und war nach 14 Tagen noch unverändert.

b) Mit Chinolin.

0,498 g d-Tropasäure wurden mit wasserfreiem, frisch destilliertem Chinolin zu 10 ccm aufgelöst. Der Drehungswinkel betrug $\alpha_D^{17} = +2,94^\circ$,

woraus sich $[\alpha]_D^{17}$ zu $+59,04^\circ$ berechnet. Nach zehntägigem Stehen war keine Verringerung des Drehungswinkels zu beobachten. Bei zweistündigem Erhitzen auf 40° – 50° und halbstündigem auf 100° färbte sich die Lösung; eine Veränderung des Drehungsvermögens trat aber nicht ein. Das Ergebnis war das gleiche, als auf 150° im Einschlußrohr erhitzt wurde. Endlich wurden die Bedingungen gewählt, welche Emil Fischer¹⁾ für die Umlagerung der Pentaoxycaprinsäuren benutzt hat: Nach Zugabe von 1 g Wasser wurde 20 Minuten lang auf 150° – 155° im Ölbad erhitzt und nach der Entfernung des Wassers noch 40 Minuten auf 144° . Die Lösung war nunmehr so dunkel, daß eine Ablesung des Drehungsvermögens nicht mehr möglich war.

Das Reaktionsprodukt wurde daher mit verdünnter Schwefelsäure stark angesäuert und ausgeäthert. Der beim Verdunsten des Äthers verbleibende Rückstand wurde aus Alkohol umgelöst und zur Entfernung entstandener Atropasäure mit Benzo gewaschen.

Die noch nicht ganz reine Säure zeigte $[\alpha]_D^{20} = +61,3^\circ$ ($c = 1,5$, $l = 1$, $a = +0,92^\circ$). Das etwas geringere Drehungsvermögen ist nicht auf Racemisation zurückzuführen, sondern auf einen Gehalt an Verunreinigungen, die bei der geringen Menge (0,15 g) der wiedergewonnenen Säure nicht ganz entfernt werden konnten.

3. Hyoscyamin.

Es galt zu entscheiden, ob die von E. Schmidt²⁾ beobachtete Umwandlung von Hyoscyamin in Atropin durch 5–6 stündiges Erhitzen auf den Schmelzpunkt oder etwas darüber als die Folge thermischer Wirkung oder elektrolytischer Dissoziation aufzufassen sei. An letztere konnte schon aus dem Grunde gedacht werden, weil das Glas als ausreichende Quelle für Hydroxylionen anzusehen war, wenn nicht die Gegenwart von Wasser absolut ausgeschlossen war. Von den zahlreichen Versuchen, die angestellt wurden, sollen nur zwei mitgeteilt werden, die vollständig eindeutig beweisen, daß die Umwandlung des Hyoscyamins in Atropin auch in diesem Falle auf elektrolytische Dissoziation zurückzuführen ist.

1. In dem rechtwinkligen Quarzrohr des umstehenden Apparates wurde zerriebenes Hyoscyamin vom spezifischen Drehungsvermögen

¹⁾ Ber. 23, 799 (1890).

²⁾ Ber. 21, 1829 (1888).

$[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ bei geringem Vakuum 6 Monate lang durch Phosphor-pentoxyd getrocknet. Darauf wurde der senkrechte Schenkel in eine

siedende, gesättigte Kochsalzlösung (108°) eingetaucht. Nach 6 Stunden wurde abgekühlt und das geschmolzene Alkaloid auf sein optisches Verhalten in absolut-alkoholischer Lösung geprüft. Es war vollständig inaktiv geworden. Zum Überfluß wurde das Chloroaurat dargestellt, das die Eigenschaften des Atropinchloroaurats aufwies.

2, 0,145 g Hyoscyamin wurden in demselben Apparat bei einem Druck von 0,1–3,0 mm Quecksilber und einer konstanten Temperatur von $99,6$ – $100,2^\circ$ (also nahe, aber unter dem Schmelzpunkt) sublimiert.¹⁾ Erst nach 180 Stunden war die Sublimation beendet. Das an den kälteren Teilen kondensierte Alkaloid bestand aus rein weißen, drusenförmig angeordneten Nadeln. Der Rohrinhalt wurde in 14 cem absolutem Alkohol gelöst. α_D betrug im 2 dm-Rohr $-0,45^\circ$; daraus berechnet sich $[\alpha]_D$ auf -22° .

Diese beiden Versuche beweisen, daß Wärme allein keine racemisierende Wirkung ausübt. Daher kann auch die im ersten Versuch beobachtete Racemisation nur auf elektrolitische Dissoziation, die bereits beim Schmelzen des trocknen Alkaloids eintritt, zurückgeführt werden. Eine Hydroxylionenwirkung des basischen Teils des Hyoscyamins ist wohl ausgeschlossen. Es muß daher Ionisation des pseudosauren Teils angenommen werden, die allerdings durch die Möglichkeit der inneren Salzbildung mit der basischen Hälfte begünstigt wird. Hierin erblicke ich einen Beweis für die Ionisationsfähigkeit des Wasserstoffs am α -ständigen Kohlenstoffatom der Tropasäureester. Möglicherweise handelt es sich auch um eine Konkurrenz-Reaktion, wie ich sie bei der Natriumalkylatbildung des Amylalkohols besprochen habe.

Breslau, Weihnachten 1912.

¹⁾ Inzwischen hat auch Robert Eder gezeigt, daß Hyoscyamin bei vermindertem Druck unzersetzt sublimierbar ist. Dissertation, Zürich 1912.