

25. P. Walden: Ueber die gegenseitige Umwandlung optischer Antipoden.

(Eingegangen am 13. Januar).

Beim Aufbau stereochemischer Gebilde mittels der Laboratoriums-synthese gelangen wir bekanntlich fast ausschliesslich nur zu den racemischen Formen; erst unter Anwendung der von Pasteur entdeckten drei klassischen Methoden der Spaltung vermögen wir diese racemischen, optisch inactiven Individuen in die optischen Antipoden zu zergliedern. Die enorme Tragweite dieser Spaltungsmethoden wird am besten illustriert, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass bisher mittels der (1848 vorgeschlagenen) Krystallisation der Doppelsalze zwei Säuren, mit Hilfe der (1853 zuerst angewandten) Combination mit activen Basen siebzehn Säuren und vice versa mit activen Säuren 9 Basen activirt worden sind, dass schliesslich durch die auswählende Lebensthätigkeit von Mikroorganismen (seit 1858) bisher 10 Säure- und 11 Alkoholindividuen, sowie ein Vertreter des fünfwerthigen asymmetrischen Stickstoffs und 7 Glucoside u. a. in activer Form haben gewonnen werden können. Direct kommen die optisch activen Formen nur im Organismus der Pflanzen und Thiere vor, jedoch liefert diese Quelle meist nur das eine der optischen Isomeren. Wollte man nun aus dieser natürlich vorkommenden Modification ihren optischen Antipoden gewinnen, so verfügen wir zur Zeit über keine anderen Methoden, als wiederum die berühmten Pasteur'schen, d. h. — nach vorausgegangener Racemisirung der gegebenen einen Modification — die Spaltung der racemischen Verbindung nach einer der drei Methoden; indessen ist die Racemisirung nicht immer und nicht glatt durchführbar, und auch die nachherige Spaltung bietet oft erhebliche Schwierigkeiten. Eine directe Ueberführung — ohne vorausgegangene Inactivirung — des einen activen Isomeren in seinen optischen Antipoden ist bisher nicht bekannt, selbst für die aller-einfachsten Fälle von der Theorie garnicht vorgesehen. Im Nachstehenden will ich eine solche Methode kurz beschreiben, wie sie aus meinen bisher publicirten Versuchen über optisch active Halogenverbindungen sich ergeben hat.

In meiner letzten Mittheilung ¹⁾ hatte ich den Nachweis erbracht, dass es möglich ist, ausgehend von dem Asparagin, durch directe Einwirkung von Brom und Stickoxyd eine *l*-Brombernsteinsäure, dagegen — nach geschehener Umwandlung in Aepfelsäure — durch Phosphorpentabromid eine *d*-Brombernsteinsäure zu gewinnen, d. h. aus ein und demselben Körper bald den einen, bald den andern optischen Antipoden darzustellen. Da die Darstellung der *l*-Brombern-

steinsäure aus Asparagin in zwei Etappen geschah, andererseits dem Asparagin ja immerhin noch eine complicirtere Constitution zugeschrieben werden kann, so habe ich, um ganz einwandfrei vorzugehen, die *l*-Brombernsteinsäure aus der gewöhnlichen Asparaginsäure direct hergestellt: je 30 g Asparaginsäure wurden gelöst in verdünnter Schwefelsäure (50 ccm Wasser + 20 g conc. Schwefelsäure), dazu wurden 35 g Kaliumbromid in gesättigter Lösung gegeben und nunmehr 35 g Brom (und nach 2 Stunden weitere 15 g) hinzugefügt; in die klare gelbbraune Lösung wurde während 4 Stunden Stickoxyd eingeleitet, wobei alles Erwärmen vermieden wurde — schon nach 3 Stunden ist keine nennenswerthe Stickstoffausscheidung wahrzunehmen, während im Kolben allmählich eine krystallinische Ausscheidung Platz gegriffen hat; die von diesen Krystallen abgossene Flüssigkeit wurde erst mit Benzol geschüttelt (behufs Entfernung des überschüssigen Broms) und dann mit Aether extrahirt. Sowohl die erwähnten Krystallabscheidungen, wie die eingedunsteten Aetherextracte stellen nahezu reine *l*-Brombernsteinsäure in einer Menge von 37 g, d. h. 86 pCt. Ausbeute dar. —

Dass auch die *l*-Chlorbernsteinsäure in nahezu theoretischer Ausbeute und bei Ausschluss aller äusseren Wärmezufuhr entsteht, soll durch den nachstehenden Versuch illustriert werden: 36 g Asparaginsäure wurden in 35 ccm concentrirter Salzsäure und 35 ccm Wasser gelöst, die Lösung in der Kälte mit Chlorgas gesättigt und nunmehr gleichzeitig Chlor und Stickoxyd getrennt in die Flüssigkeit eingeleitet: die Reaction (Stickstoffausscheidung) beginnt sofort, bald treten wie oben krystallinische Ausscheidungen auf, deren Menge zunimmt, und nach etwa 4 Stunden des Einleitens kann die Umsetzung als vollkommen beendet bezeichnet werden; nach dem Extrahiren der Masse mit absolutem Aether und Eindunsten wurden 40 g weisser *l*-Chlorbernsteinsäure erhalten, während theoretisch 41 g resultiren müssen.

Ueber die Mengenverhältnisse, wie sie bei der die optischen Antipoden liefernden Reaction mit Phosphorpentabromid und -chlorid auftreten, habe ich schon früher ¹⁾ Angaben gemacht: so wurden aus Aepfelsäuredimethylester etwa 70 pCt. des *d*-Brombernsteinsäuredimethylesters und 70 pCt. des *d*-Chlorbernsteinsäuredimethylesters gewonnen; auch hier verlaufen die Umsetzungen bei niedrigeren Temperaturen, indem sowohl der eine wie der andere Ester mit den entsprechenden Eigenschaften sowohl beim Erhitzen bis auf den Siedepunkt des Chloroforms, als auch beim Abkühlen der Reaktionsmasse auf 20—30° erhalten werden.

Aus dem Angeführten ist ersichtlich, dass sowohl die Reaction, welche zu den Linksisomeren, auch auch die zu den Rechtsantipoden

führende Reaction einfach verlaufen; um alle gewaltsamen Eingriffe in die Lagenverhältnisse der Atome, um alle Aenderungen ihrer gegenseitigen Stellung nach Möglichkeit zu eliminiren und einzuschränken, sind alle Reactionen bei niederen Temperaturen vollführt worden, andererseits hat ja gerade das Arbeiten bei höheren Temperaturen meinen Vorgängern nur die racemischen Formen geliefert. Da nun trotz alledem die beiden optischen Antipoden aus ein und demselben activen Ausgangsmaterial erhalten wurden, so musste ohne weiteres die Frage aufgeworfen werden: entsprechen nun wirklich die beiden Rechts- und Linksisomeren der Halogenbernsteinsäuren der einen ursprünglichen Aepfelsäure, wenn nicht, von welcher Aepfelsäure leitet sich dann die Rechts- und von welcher die Links-Halogenbernsteinsäure ab?

Behufs Lösung dieser Fragen galt es, die Rückverwandlung der Brom- bzw. Chlorbernsteinsäure in Aepfelsäure zu vollführen. Der Ersatz der Halogene (mittels feuchten Silberoxyds) durch Hydroxyl scheint eine so einfache Manipulation und so allgemein anwendbar zu sein, und doch habe ich, selbst an diesen verhältnissmässig einfachen Verbindungen, erst nach vielen Mühen und Abänderungen das gewünschte Ziel erreichen können. Die negativ verlaufenen Versuche seien nur ganz kurz erwähnt: Wiederholt wurde *d*-Chlorbernsteinsäure in wässriger Lösung mit einem Ueberschuss von frisch gefälltem Silberoxyd von 1 bis zu 4 Stunden bis zum Sieden erhitzt und von dem schwärzlichen Niederschlag filtrirt, das Filtrat, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, ergab nur wenige Gramme theils chorhaltiger, theils fumar-säurehaltiger, schmieriger Producte, während aus dem erwähnten schwarzen Niederschlag unzersetzte Chlorbernsteinsäure zurückgewonnen wurde; wurde dieselbe active Chlorbernsteinsäure mit dem gleichen Gewicht Kalihydrat und der fünffachen Menge Wasser während 5—7 Stunden auf dem Asbestteller gekocht, so resultirte viel Fumarsäure und die eingeeengte Reaktionsmasse war optisch inactiv. Wird, statt der freien Säure, der *d*-Chlorbernsteinsäuredimethylester angewandt, so lieferte das Kochen mit entwässertem Kaliumacetat in absolutem Alkohol oder in Eisessiglösung in überwiegender Menge reinen Fumarsäuredimethylester und nur Säuren des höher siedenden Acetyl-äpfelsäuredimethylesters, beim Kochen mit Silberacetat in Benzollösung resultirte nahezu quantitativ der unveränderte *d*-Chlorbernsteinsäureester; wurde der *d*-Brombernsteinsäuredimethylester mit Silberacetat (das nicht getrocknet, sondern nur mit Methylalkohol eben ausgewaschen war) in Methylalkohol, bzw. Benzol mehrere Stunden gekocht, so ergab die Fractionirung wiederum nur den unzersetzten *d*-Brombernsteinsäuredimethylester.

Umwandlung der *l*-Brombernsteinsäure in *l*-Aepfelsäure: 20 g der *l*-Brombernsteinsäure wurden in 100 ccm Wasser

mit 45 g frisch gefällten Silberoxyds zusammengebracht; sofort tritt eine an der Bildung weisser und gelblicher Verbindungen erkennbare Reaction ein; nach 1 stündigem Erwärmen wurde filtrirt und der Rückstand 5 mal mit heissem Wasser ausgewaschen. Das Filtrat und die Waschwässer wurden vereinigt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt; das vom Schwefelsilber abgeschiedene Filtrat ergab beim Eindampfen ca. 10 g unreiner *l*-Aepfelsäure. Behufs besserer Identificirung derselben und Reinigung von unzersetzter, ebenfalls linksdrehender Brombernsteinsäure wurden die 10 g mit Methylalkohol und Salzsäure behandelt und der gebildete unreine Methylester durch Digeriren mit Acetylchlorid in den hoch siedenden Acetyläpfelsäuredimethylester verwandelt; nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natron-sulfat wurde fractionirt destillirt, wobei die am höchsten übergehende Fraction den gewünschten Körper darstellen musste: es wurde ein bei 130—140° (Druck 15 mm) überdestillirender Antheil erhalten, welcher vollständig halogenfrei, daher auch frei von etwaigem *l*-Brombernsteinsäureester war, beim Stehen Krystalle von Fumarsäuredimethylester abschied und im 100 mm-Rohr eine Linksdrehung $\alpha_D = -12^\circ$ aufwies, während der ganz reine Acetyläpfelsäuredimethylester $\alpha_D = -27.45^\circ$ besitzt. Wegen der geringen Menge des Products und weil ein anderer Verlauf der Reaction nicht gut denkbar ist, habe ich eine Reindarstellung durch weitere Fractionirung für überflüssig gehalten. Das Vorzeichen der Drehung dieses erhaltenen (unreinen) Acetyläpfelsäuredimethylesters beweist, dass die *l*-Brombernsteinsäure und (wegen ihrer Gleichheit) die *l*-Chlorbernsteinsäure der gewöhnlichen *l*-Aepfelsäure entsprechen.

Umwandlung der *d*-Chlorbernsteinsäure in *d*-Aepfelsäure: 18 g der aus *l*-Aepfelsäure durch Phosphorpentachlorid erhaltenen *d*-Chlorbernsteinsäure wurden in 150 ccm Wasser gelöst und mit Kaliumcarbonatlösung neutralisirt; dazu wurden 30 g Silbernitrat in Lösung gegeben und die ca. 300 ccm repräsentirende Flüssigkeit mit dem sofort gebildeten weissen Niederschlag während 6 Stunden unter Erneuern des verdampften Wassers gekocht; anfangs (ca. $\frac{1}{4}$ Stunde lang) ist ein Schäumen (bezw. eine Gasausscheidung) bemerkbar und der Niederschlag geht allmählich aus Weiss in Chocoladenbraun bis Dunkelbraun über; nach dem Filtriren und Auswaschen des Niederschlags mit heissem Wasser wurde das Filtrat und Waschwasser vereinigt, mit Natronhydrat neutralisirt und mit einer Lösung von 50 g Bleiacetat heiss gefällt. Der charakteristische Niederschlag des äpfelsauren Bleis wurde mit heissem Wasser ausgewaschen und alsdann, unter Wasser suspendirt, während 4 Stunden durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zersetzt; das vom Bleisulfid getrennte Filtrat ergab beim Eindampfen 8 g, d. h. 50 pCt. von der theoretischen Menge,

Aepfelsäure. Ihre Drehung betrug in Acetonlösung: $c = 16$, $l = 200$, $\alpha_D = +1.67^\circ$, d. h.

$$[\alpha]_D = +5.2^\circ.$$

Für die gewöhnliche *l*-Aepfelsäure wurde in Acetonlösung $c = 13.3$ gefunden ¹⁾

$$[\alpha]_D = -5.0 \text{ bis } -5.34^\circ.$$

Zur weiteren Controlle wurden 25 g derselben *d*-Chlorbernsteinsäure in gleicher Weise behandelt; sie lieferten 11 g, d. h. wiederum 50 pCt. der Theorie nach, Aepfelsäure; in Methylalkohol auf die optische Drehung untersucht, zeigte diese Probe das folgende Verhalten: $c = 30$, $l = 200$, $\alpha_D = +1.75^\circ$, d. h.

$$[\alpha]_D = +2.92^\circ.$$

Die gewöhnliche *l*-Aepfelsäure, parallel gemessen, ergab in Methylalkohol

$$\text{für } c = 30, l = 200, \alpha_D = -1.67^\circ, \text{ daher}$$

$$[\alpha]_D = -2.78^\circ.$$

Sowohl die Werthe in Aceton-, als auch in Methylalkohollösung sind ihrer Grösse nach praktisch als identisch zu bezeichnen, dagegen sind die Drehungen von entgegengesetzter Richtung. Die aus der Rechts-Chlorbernsteinsäure regenerirte Aepfelsäure stellt die Rechts-Aepfelsäure dar, also den optischen Antipoden zu der gewöhnlichen, in der Natur vorkommenden *l*-Aepfelsäure. Diese Rechtsäpfelsäure ist von Bremer²⁾ aus der *i*-Aepfelsäure durch Spaltung, sowie aus *d*-Weinsäure durch partielle Reduction erhalten worden; Piutti³⁾ isolirte sie aus *d*-Asparaginsäure. Vergewärtigen wir uns aber, dass unsere Rechtsäpfelsäure aus der Rechtschlorbernsteinsäure, diese aber (durch PCl_5) aus der Linksäpfelsäure entstanden ist, so ergibt sich, dass unter Zuhülfenahme des Phosphorpentachlorids (sowie Bromids) eine Umwandlung des Linksisomeren in seinen Rechtsantipoden realisirt worden ist.

Um nun des weiteren zu constatiren, ob nur die Linksform der Aepfelsäure einer solchen Transformation in den zugehörigen Rechtsantipoden fähig, oder ob diese Umwandlung auch vice versa möglich ist, wurde jene oben isolirte *d*-Aepfelsäure in den Methyl ester übergeführt; der nicht weiter gereinigte *d*-Aepfelsäuredimethylester ist rechtsdrehend: für $l = 100$, $\alpha_D = +5^\circ$, während der ganz reine *l*-Aepfelsäuredimethylester $\alpha_D = -8.45^\circ$ besitzt. Dieser rohe *d*-Aepfelsäuredimethylester wurde nun in der früher beschriebenen Weise in den zugehörigen Chlorbernsteinsäuredimethylester umgewandelt; nur einmal fractionirt und nicht vom Fumarsäureester befreit, zeigt dieser

¹⁾ Diese Berichte 28, 2771.

²⁾ Diese Berichte 13, 351; 8, 1594.

³⁾ Diese Berichte 19, 1693.

Chlorbernsteinsäuredimethylester, der aus der Rechtsäpfelsäure entstanden ist, Linksdrehung: $l = 100 \cdot \alpha_D = -25^\circ$. Also auch hier ist eine Umkehr der Drehungsrichtung eingetreten. Da nun, wie oben nachgewiesen, der *l*-Chlorbernsteinsäure die *l*-Aepfelsäure entspricht, so hat sich auch hier die Umwandlung der *d*-Aepfelsäure in die *l*-Aepfelsäure vollzogen.

Wir haben daher den folgenden Kreisprocess vor uns: ausgehend von der Linksäpfelsäure stellen wir (durch PCl_5) eine Chlorbernsteinsäure dar, die rechtsdrehend ist; ersetzen wir in dieser Rechts-Säure das Chlor durch Hydroxyl, so gelangen wir zu einer Aepfelsäure, die ebenfalls rechtsdrehend ist und den optischen Antipoden zu unserem Ausgangsmaterial darstellt: behandeln wir nun diese Rechtsäpfelsäure wiederum mit Phosphorpentachlorid, so resultirt eine Linkschlorbernsteinsäure, die der optische Antipode der erst erwähnten Säure ist, — ihrerseits liefert diese Linkshalogenbernsteinsäure (beim Ersatz des Halogens durch Hydroxyl) eine linksdrehende Aepfelsäure, d. h. verwandelt sich zurück in das ursprünglich angewandte Material.

Dieser Kreisprocess liefert uns nun die eingangs erwähnte Methode für die directe Umwandlung (ohne vorausgegangene Racemisirung) des einen optischen Isomeren in seinen Antipoden, wenn das active asymmetrische Kohlenstoffatom direct mit einer Amido- oder Hydroxylgruppe oder mit Halogen verbunden ist; als umwandelndes Agens dient uns hierbei das Phosphorpentachlorid (und -Pentabromid); es erscheint nicht unwahrscheinlich, dass auch andere Agentien einen ähnlichen eigenthümlichen Einfluss ausüben.

Riga, Polytechnicum, 10. Januar 1896.

26. J. Herzig und H. Meyer: Nachtrag zu der Abhandlung: Zur Kenntniss der Phtaleine¹⁾.

(Eingegangen am 13. Januar.)

Bei einer wiederholten Durchsicht der einschlägigen Literatur finden wir soeben, dass bedauerlicherweise eine im letzten Jahre gemachte interessante Arbeit von Haller und Guyot²⁾ von uns übersehen wurde, von welcher bis jetzt in den Berichten kein Referat erschien und in welcher besagte Forscher durch Einwirkung von Jodäthyl in alkalischer Lösung den lactonartigen Diäthyläther des Phenolphtaleins dargestellt haben. Sie halten trotzdem an der chinoïden

¹⁾ Diese Berichte 28, 3258.

²⁾ Comptes rendus 120, 296 — 299.