

Mittheilungen.

327. W. Marckwald und Alex. Mc. Kenzie: Ueber eine principiell neue Methode zur Spaltung racemischer Verbindungen in die activen Bestandtheile.

(Vorläufige Mittheilung.)

Aus dem II. chemischen Universitäts-Laboratorium zu Berlin.]

(Eingegangen am 25. Juli; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. W. Marckwald.)

Seitdem Pasteur in den fünfziger Jahren dieses Jahrhunderts seine berühmten Methoden zur Spaltung der Traubensäure in die optisch-activen Weinsäuren aufgefunden hat, ist zwar besonders durch die van't Hoff-Le Bel'sche Hypothese die Theorie seiner Entdeckungen geklärt und durch die Anwendung seiner Methoden auf andere Verbindungen das Beobachtungsmaterial beträchtlich vermehrt und die Methoden selbst vervollkommen worden, aber alle Versuche, neue Methoden zur Spaltung racemischer Verbindungen zu ermitteln, sind erfolglos¹⁾ gewesen. Pasteur hat bekanntlich auf drei verschiedenen Wegen die Spaltung erreicht.

Die erste Methode ist eine rein mechanische und nur in denjenigen Fällen anwendbar, in welchen die optisch-activen Bestandtheile sich nicht zur Racemverbindung vereinigen, sondern getrennt und in so deutlich enantiomorphen Formen krystallisiren, dass sich die einzelnen Krystallindividuen durch Auslesen von einander sondern lassen.

Der zweite Weg besteht in der Benutzung biochemischer Vorgänge. Es handelt sich hier nicht eigentlich um eine Spaltung der racemischen Verbindung in die Componenten, sondern um die Zerstörung des einen Bestandtheiles durch eine Vergäherung, welche den anderen Bestandtheil ganz oder theilweise unangegriffen lässt.

E. Fischer²⁾ hat diese Vorgänge in neuester Zeit durch das Studium der Enzymwirkung auf asymmetrische Verbindungen weiterhin geklärt und im Sinne der stereochemischen Hypothese theoretisch gedeutet.

Die dritte Methode besteht im Wesentlichen in der Combination einer racemischen Säure (oder Basis) mit einer optisch-activen Basis (oder Säure) zu einem Salzgemenge, welches bei verschiedenen Lös-

¹⁾ Kipping und Pope, Proc. Chem. Soc. 1897/98, 113, haben die Auffindung einer solchen Methode kurz angedeutet, ohne indessen nähere Mittheilungen folgen zu lassen.

²⁾ Vergl. besonders Zeitschr. für physiol. Chem. 26, 60—87.

lichkeitsverhältnissen der beiden Salze durch fractionirte Krystallisation mehr oder minder vollkommen entmischt werden kann. Die Theorie dieser Methode hat der Eine von uns in Gemeinschaft mit A. Chwolle¹⁾ auf Grund experimenteller Untersuchungen kürzlich dargethan. Es wurde gezeigt, dass nicht, wie Pasteur angenommen hatte, eine verschiedene Affinität zwischen den beiden optisch-activen Säuren und einer optisch-activen Base besteht, sondern dass diese Affinität im Einklang mit dem heutigen Affinitätsbegriff die gleiche ist, die Spaltung aber lediglich auf der Verschiedenheit der physikalischen Eigenschaften der beiden Salze beruht.

Durch dieses Ergebniss wurde nun jeder Zusammenhang zwischen der zweiten und dritten Pasteur'schen Methode aufgehoben. Letztere hat im Wesentlichen eine physikalische, erstere dagegen eine chemische Grundlage. Es fragte sich daher, ob sich nicht auch durch chemische Vorgänge einfacherer Art, als die von Pasteur benutzten biochemischen sind, eine Spaltung der racemischen Verbindungen in die optisch-activen Bestandtheile erreichen lassen würde. Die stereochemische Hypothese liess solche chemische Vorgänge als wohl möglich erscheinen, und ein erster Versuch, über den im Folgenden berichtet werden soll, hat die Voraussicht bestätigt.

Zwei entgegengesetzt optisch-active Verbindungen müssen sich im Allgemeinen in allen chemischen Umsetzungen durchaus gleich verhalten. Dies gilt aber dann nicht mehr, wenn sich die Reaction zwischen ihnen und einer asymmetrischen Verbindung vollzieht. Handelt es sich um chemische Vorgänge, welche, wie die Salzbildung, lediglich von der Affinitätsgrösse der Säure und Base abhängen, so wird sich ein Unterschied nicht bemerkbar machen. Dagegen ist ein um so beträchtlicherer Unterschied zu erwarten, je mehr der Verlauf der Reaction ihrer Natur nach von der räumlichen Lagerung der Atome im Moleküle der reagirenden Verbindungen abhängig ist. Eine solche Reaction scheint unter Anderen in besonders hohem Maasse die Esterbildung zu sein.

Diese Ansicht stützt sich vornehmlich auf die Gesetze der Esterbildungsgeschwindigkeit der Fettsäuren, welche Mentschutkin²⁾ aufgefunden hat. Während isomere, aliphatische Säuren nahezu gleiche Affinitätsgrössen besitzen, sich auch beim Erhitzen mit Alkoholen unter gleichen Bedingungen bei hinreichender Erhitzungsdauer nahezu bis zur gleichen Grenze zu verestern vermögen, ist die Geschwindigkeit, mit der sich die Esterbildung vollzieht, ausserordentlich von der Structur des Kohlenstoffskelettes der Säure ab-

¹⁾ Diese Berichte 31, 783.

²⁾ Journ. d. russ.-chem. Ges. 13, 573.

hängig. Die Esterbildungsgeschwindigkeit ist bei den Säuren von der Form $R \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ etwa doppelt so gross, wie bei den Säuren $R_1R_2CH \cdot CO_2H$, und um ein Vielfaches grösser, als bei den Säuren von der Form $R'R''R'''C \cdot CO_2H$. Diese Erscheinung lässt sich nun am leichtesten deuten, wenn man annimmt, dass bei den letzteren Säuren durch räumliche Verhältnisse in den Molekülen die Esterbildung erschwert wird. Bei den orthosubstituirten, aromatischen Säuren macht sich die sterische Behinderung im Esterbildungsprocess in noch stärkerem Maasse geltend, sodass V. Meyer bekanntlich feststellen konnte, dass diorthosubstituirte Säuren sich unter gewissen Bedingungen überhaupt nicht mehr verestern lassen, unter denen sich andere Säuren fast glatt verestern. Diese Beobachtungen hat V. Meyer¹⁾ bereits durch die stereochemische Hypothese gedeutet.

Solche Ueberlegungen machten es wahrscheinlich, dass die Esterbildungsgeschwindigkeit zweier entgegengesetzt optisch-activer Säuren gegenüber einem und demselben optisch-activen Alkohol nicht die gleiche sein würde. Diese Frage liess sich durch einen einfachen Versuch entscheiden. Zu dem Zwecke wurden äquimolekulare Mengen von racemischer Mandelsäure und Menthol eine Stunde lang auf 155° erhitzt und die unveresterte Säure aus dem Reactionsproducte isolirt. Dieselbe erwies sich als linksdrehend. Daraus ergab sich, dass *l*-Mandelsäure sich mit *l*-Menthol langsamer verestert, als *d*-Mandelsäure.

Damit schien nun ohne Weiteres ein neuer Weg zur Spaltung der *r*-Mandelsäure gegeben, der namentlich eine leichte Gewinnung der *d*-Säure gestatten sollte. Denn man brauchte, so war zu erwarten, den gebildeten Ester nur zu verseifen, die zurückgewonnene Säure von Neuem unvollkommen zu verestern u. s. f., um schliesslich zur reinen *d*-Säure zu gelangen. Es ist auch wohl nicht zu bezweifeln, dass dieser Weg im Allgemeinen zum Ziele führen wird. In speciellen Falle versagte er aus einem Grunde, der lediglich in den besonderen Verhältnissen des von uns gewählten Beispiels lag. Als nämlich der gebildete Mandelsäurementhylester verseift wurde, erwies sich die regenerirte Säure keineswegs als rechtsdrehend, zeigte vielmehr eine, wenn auch sehr geringe, Linksdrehung. Die Erklärung für diese unerwartete Erscheinung liegt in der Unbeständigkeit der Mandelsäure. Wir überzeugten uns leicht, dass schon andauerndes Erhitzen der Mandelsäure auf 100° eine merkliche Zersetzung derselben bewirkt. Nun sind aber *d*-Mandelsäure-*l*-menthylester und *l*-Mandelsäure-*l*-menthylester nicht mehr Spiegelbildformen, werden sich also in physikalischen und chemischen Eigenschaften von einander unterscheiden können, demnach auch in ihrer Zersetzung

¹⁾ Diese Berichte 27, 1580; 28, 1254.

lichkeit. Das obige Versuchsergebniss wird sich also am einfachsten so deuten lassen, dass der zunächst in reichlicherer Menge entstandene *d*-Mandelsäureester in ungefähr gleichem Maasse schneller complicirt zersetzt worden ist, als er den *l*-Mandelsäureester an Bildungsgeschwindigkeit übertraf.

Ein Versuch, der bei niedrigerer Temperatur, im siedenden Wasserbade, angestellt wurde, hatte kein wesentlich anderes Ergebniss.

Da wir von dem einmal gewählten Beispiel aus äusseren Gründen zunächst nicht abgehen wollten, haben wir uns damit begnügt, auf dem angedeuteten Wege die *l*-Mandelsäure zu gewinnen. Ueber die Einzelheiten unseres Verfahrens wird weiter unten berichtet werden.

Die theoretischen Betrachtungen, von welchen unsere Versuche beeinflusst waren, banden uns nicht an die Reaction der Esterbildung. Eine zweite Reaction, welche in einem engen Zusammenhang mit dieser zu stehen scheint, wenn derselbe auch noch theoretisch dunkel ist, ist die Esterverseifung. Zwar hat Reicher¹⁾, der die Verseifungsgeschwindigkeit der Fettsäureester studirt hat, festgestellt, dass diese ganz anderen Gesetzen folgt, als die Esterbildungsgeschwindigkeit, andererseits aber hat V. Meyer bei den Estern der aromatischen Reihe feststellen können, dass diejenigen Ester sich leichter verseifen, welche sich schneller bilden. Wenn diese letztere Regel sich in unserem Falle bestätigen sollte, und wenn wirklich die *d*-Mandelsäure sich schneller, als die *l*-Mandelsäure mit *l*-Menthol veresterte, so konnte vielleicht das Gemisch der Ester, welches bei vollkommener Verseifung eine schwach linksdrehende Mandelsäure geliefert hatte, bei unvollkommener Verseifung rechtsdrehende Säure liefern. Das ist in der That der Fall. Wenn man das Estergemisch, welches bei einstündigem Erhitzen von *r*-Mandelsäure mit *l*-Menthol entsteht, mit Alkali in zwei Fractionen verseift, so ist das erste Verseifungsproduct rechtsdrehend, das zweite linksdrehend.

Im experimentellen Theil ist das zahlenmässige Ergebniss, wie es sich in einem einzelnen, mit grösseren Mengen des Materials ausgeführten Versuche dargestellt hat, mitgetheilt. Wir sind uns wohl bewusst, dass unsere Untersuchung zunächst ein rein theoretisches Interesse hat. Für die Spaltung optisch-activer Säuren wird die Methode praktisch kaum in Betracht kommen. Dagegen fehlt es bisher an einer Methode, um optisch-active Alkohole ohne die Mithülfe von Organismen zu gewinnen. Es ist allerdings gelegentlich²⁾ der Vorschlag gemacht worden, racemische Alkohole nach Art des

¹⁾ Ann. d. Chem. 228, 257.

²⁾ Vergl. A. Wohl, diese Berichte 31, 2394.

Pasteur'schen Verfahrens so zu spalten, dass man Ester mit optisch-activen Säuren darstellt und diese durch Krystallisation trennt. Aber dieses Verfahren dürfte an der Schwierigkeit, krystallisirte Säureester zu erhalten, in den meisten Fällen scheitern. Eine erfolgreiche Anwendung hat es bisher nicht erfahren. Für die Spaltung racemischer Alkohole dürfte sich unsere Methode daher auch praktisch bewähren.

Es bedarf kaum der Erwähnung, dass ähnlich wie die Ester-Bildung und -Verseifung auch andere Reactionen zu ähnlichen Spaltungsversuchen herangezogen werden können. Es sei hier nur an die Acetal- und an die Amid-Bildung erinnert.

Wir beabsichtigen, unsere Versuche fortzusetzen, und bitten, uns die ungestörte Durcharbeitung unserer Methode vorläufig noch allein überlassen zu wollen.

Experimenteller Theil.

50-g *r*-Mandelsäure und 50 g Menthol wurden eine Stunde lang im lose bedeckten Kolben in einem Paraffinbade auf 155° erbitzt. Das Reactionsproduct wurde mit wässrigem, verdünntem Ammoniak durchgeschüttelt und das Ungelöste, unverändertes Menthol und Mandelsäurementhylester, mit Aether aufgenommen. Die ammoniakalische Lösung wurde mehrmals mit Aether ausgeschüttelt, um etwa gelöstes Menthol und Spuren von gebildetem Mandelsäureamid zu entfernen, und dann mit Schwefelsäure übersättigt, um die Mandelsäure in Freiheit zu setzen. Dieselbe wurde quantitativ mit Aether ausgeschüttelt und die ätherische Lösung abgedampft. Es hinterblieben 33.8 g Mandelsäure. Die specifische Drehung derselben betrug $[\alpha]_D = -3.3^\circ$. Daraus berechnet sich, dass die Säure 0.72 g *l*-Mandelsäure enthielt.

Um in diesem Gemisch die *l*-Säure anzureichern, wurde die ganze Masse in 30 ccm Wasser in der Hitze gelöst. Das Auskrystallisirte zeigte nur eine geringe Linksdrehung. Es wurde nochmals aus 20 ccm heissen Wassers umkrystallisirt, und so 14.4 g völlig inactive Mandelsäure abgeschieden. Die vereinigten Mutterlaugen wurden bis auf ca. 15 ccm abgedampft und gaben dann eine neue Krystallisation, welche nach dem Absaugen und Waschen mit einigen ccm Eiswasser völlig inactiv war. Ihr Gewicht betrug 8 g.

Um noch grössere Mengen der inactiven Säure zur Abscheidung bringen zu können, wurde die in der Mutterlauge verbliebene Säure in das Magnesiumsalz übergeführt, weil *r*-mandelsaures Magnesium, namentlich in heissem Wasser, viel schwerer löslich ist, als das Salz der activen Säuren. Die Mutterlauge wurde daher verdünnt, mit Magnesiumcarbonat gekocht, abfiltrirt und wieder auf ca. 15 ccm abgedampft. Dabei schied sich fast inactives Salz ab. Dasselbe wurde

abgesogen, nochmals in Wasser gelöst und die Lösung bis auf einige ccm abgedampft. Das nunmehr ausgeschiedene Salz wurde abgesogen und war völlig inactiv. Das Gewicht betrug 6.5 g.

Die Mutterlaugen des Magnesiumsalzes wurden vereinigt. Ihr Volumen betrug 19.5 ccm. Die Lösung zeigte im 1 dm-Rohr einen Drehungswinkel von $3^{\circ}56'$. Daraus folgt, dass die Lösung 0.767 g *l*-mandelsaures Magnesium enthielt, während sie, wenn keine active Säure verloren gegangen war, 0.775 g enthalten konnte. Die Lösung wurde nun zur Trockne verdampft und wieder mit ca. 20 ccm Wasser aufgenommen. Dabei blieben noch 0.6 g fast inactives Magnesiumsalz ungelöst. Aus der Lösung wurde der Rest der Mandelsäure nahezu quantitativ durch Cadmiumsulfatlösung als Cadmiumsalz gefällt, dessen Gewicht 1.3 g betrug. Eine ganz kleine Menge der Säure blieb in Lösung und wurde nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure durch Aether extrahirt. Der ätherische Extract wurde mit einigen Tropfen Ammoniak gelöst und nach dem Verdunsten des Ammoniaküberschusses gleichfalls durch Cadmiumsulfat gefällt. Die wenige Centigramme betragende Fällung wurde mit der Hauptmenge des Cadmiumsalzes vereinigt und diese, in Wasser suspendirt, mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die Lösung wurde vom Schwefelcadmium abfiltrirt und zur Trockne verdampft. Es hinterblieb ca. 1 g noch unreine *l*-Mandelsäure. Da es uns jetzt weniger auf eine quantitative Gewinnung dieser Säure als auf völlige Reindarstellung derselben ankam, wurde sie noch zweimal aus Wasser umkrystallisirt und so durchaus rein gewonnen. Der Schmelzpunkt lag bei $132-133^{\circ}$ und eine Lösung von 2.130 Volumprocenten zeigte im 2 dm-Rohr einen Drehungswinkel $[\alpha]_D^{23} = -6.53^{\circ}$. Daraus folgt $[\alpha]_D^{23} = -153.3^{\circ}$. Walden¹⁾ giebt für *l*-Mandelsäure folgende Daten: Schmp. $131-132^{\circ}$; $[\alpha]_D^{22} = -153.06^{\circ}$ für $c = 2.45$.

Das Gemisch der beiden Mandelsäurementhylester, welches, wie oben erwähnt, mit dem unveresterten Menthol in ätherischer Lösung vereinigt war, sollte nunmehr fractionirt verseift werden: Mehrere unter sonst gleichen Bedingungen angestellte Vorversuche hatten ergeben, dass bei völliger Verseifung des Estergemisches eine Mandelsäure resultirte, bei der eine Linksdrehung von einigen Minuten in höchst concentrirter Lösung festgestellt werden konnte, sodass die specifische Drehung einige Zehntelgrad betrug. Zur fractionirten Verseifung nun wurde das nach dem Abdestilliren des Aethers hinterbliebene Gemenge der Ester mit Menthol in Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 3.5 g Kalihydrat bis zur nahezu neutralen Reaction einige Stunden gekocht. Die Lösung wurde dann abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die wässrige Lösung wurde von

¹⁾ Zeitschr. f. phys. Chem. 17, 706.

dem erstarrten Gemisch des Menthols und noch unverseiften Mentylesters abgegossen und zur Verjagung des gelösten Menthols auf dem Wasserbade erhitzt, dann mit Schwefelsäure versetzt und ausgeäthert. Die Aetherlösung hinterliess beim Abdampfen 8.7 g Mandelsäure, deren spezifische Drehung $[\alpha]_D = + 3.1'$ betrug. Daraus berechnet sich ein Gehalt von 0.164 g *d*-Säure. Auf die Reindarstellung dieser Säure nach dem vorher beschriebenen Verfahren wurde vorläufig verzichtet.

Der noch unverseift gebliebene Mentylester wurde schliesslich mit überschüssigem alkoholischen Kali verseift, die alkalische Lösung wie eben angegeben vom Menthol getrennt und daraus die Mandelsäure in derselben Weise quantitativ gewonnen. Ihre Menge betrug 2.7 g und die spezifische Drehung $[\alpha]_D = - 10.4^{\circ}$. Die Säure enthielt demnach 0.188 g *l*-Mandelsäure, wie erwartet, etwas mehr, als die erste Fraction an *d*-Säure enthielt.

Berücksichtigt man, dass von 50 g Mandelsäure ausgegangen war, dass davon 33.8 g unverestert blieben, dass aus dem Ester 8.7 g + 2.7 g = 11.4 g Säure zurückgewonnen wurden, so ergibt sich ein Verlust von 4.8 g, der viel zu gross ist, um durch Versuchsfehler erklärt zu werden. Vielmehr ist derselbe auf Zersetzung der Mandelsäure und ihrer Ester in der Hitze zurückzuführen, wie denn auch der Geruch nach Benzaldehyd in den Reactionsproducten unverkennbar war.

Berlin, den 23. Juli 1899.

328. G. v. Knorre und K. Arndt: Ueber die gasanalytische Bestimmung des Stickoxyds.

(Eingegangen am 14. Juli; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Rosenheim.)

Zur quantitativen Bestimmung des Stickoxyds können nach Clemens Winkler ¹⁾ folgende 3 Reactionen dienen:

1. Das Stickoxyd wird durch Eisenoxydulsalzlösungen absorbiert.
2. Eine mit Schwefelsäure versetzte Lösung von übermangansaurem Kalium oxydirt Stickoxyd zu Salpetersäure; die verbrauchte Menge Permanganat wird durch Titration bestimmt.
3. Durch Mischen mit Luft oder Sauerstoff wird Stickoxyd in Stickstoffdioxyd verwandelt.

Die Absorption durch Eisenoxydulsalzlösung und das Messen der eingetretenen Volumverminderung ist nicht anwendbar, wenn

¹⁾ Anleitung zur chemischen Untersuchung der Industriegase, II, 310.