

## 60. W. Marckwald: Ueber asymmetrische Synthese.

(Aus dem II. chem. Universitätslaboratorium zu Berlin; vorgetragen in der Sitzung vom Verfasser.)

Wenn durch eine chemische Umsetzung aus einer Verbindung, deren Molekül symmetrisch constituirt ist, eine solche entsteht, deren Molekül ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, so ist die entstehende Verbindung stets optisch-inactiv. Denn nach der van 't Hoff'schen Theorie müssen in einem solchen Falle von den beiden Spiegelbildformen stets gleiche Mengen entstehen. Aus solchen inactiven Gemischen bezw. Racemverbindungen lassen sich dann die optisch-activen Bestandtheile auf analytischem Wege mehr oder minder vollkommen trennen, wofür die drei Pasteur'schen Methoden zur Verfügung stehen, denen neuerdings W. Marckwald und Al. McKenzie eine vierte hinzugefügt haben.

Im Gegensatz hierzu erzeugen lebende Organismen in der Regel optisch-active Substanzen, insofern sie im Lebensprocess Stoffe von asymmetrischer Molekularconstitution bilden. Zur Erklärung dieser Thatsache hat E. Fischer<sup>1)</sup> auf der Grundlage der stereochemischen Theorie eine wohlbegründete Hypothese aufgestellt, welche die Anregung gegeben hat, zu versuchen, ob man nicht im Stande sei, auf rein chemischem Wege die biologischen Vorgänge in gewisser Weise nachzuahmen. Auf dieses Ziel haben Cohen und Whiteley<sup>2)</sup>, Kipping<sup>3)</sup> und E. Fischer<sup>4)</sup>, Letzterer zum Theil in Gemeinschaft mit Slimmer, hingearbeitet, ohne indessen zu dem gewünschten Ergebnisse zu gelangen. Allen diesen Untersuchungen war, abgesehen von einzelnen Versuchen Kipping's, die hier zu berücksichtigen sich erübrigt, eine Idee gemeinsam. Symmetrische Verbindungen, welche eine Aethylenbindung oder eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung enthielten, wurden mit einer optisch-activen Substanz zu einem Ester bezw. Glucosid vereinigt. In der so gebildeten, asymmetrischen Verbindung wurde durch geeignete Reactionen die Doppelbindung so gelöst, dass in dem Molekül ein neues, asymmetrisches Kohlenstoffatom entstand. Aus der stereochemischen Theorie folgt — und diese Folgerung ist namentlich durch die Synthesen E. Fischer's in der Zuckergruppe vielfach bestätigt worden —, dass bei der Entstehung eines

<sup>1)</sup> Diese Berichte 27, 3230 [1894].

<sup>2)</sup> Proceedings Chem. Soc. 16, 212 [1901].

<sup>3)</sup> *ibid.* 16, 226 [1901].

<sup>4)</sup> Diese Berichte 34, 629 [1901]; 36, 2575 [1903]; Sitzungsberichte der Kgl. preuss. Akademie der Wissenschaften Berlin 1902, 597.

neuen, asymmetrischen Kohlenstoffatomes im Molekül einer asymmetrischen Verbindung sich die beiden, theoretisch möglichen Formen keineswegs in gleicher Menge zu bilden brauchen. Vielmehr ist in der Regel je nach den Versuchsbedingungen die eine Form die begünstigtere und entsteht daher in überwiegender Menge. Man war also durchaus berechtigt, zu erwarten, dass auch in den hier behandelten Fällen ein Gemisch zweier Verbindungen in ungleicher Menge entstehen würde. Es hätte dann nach der Hydrolyse des Reactionsproductes an Stelle der optisch-inactiven, ungesättigten Verbindung, von der man ausgegangen war, eine optisch-active, gesättigte Verbindung auftreten müssen. Beispielsweise reducirte Kipping den Benzoylameisensäurebornylester zu Mandelsäurebornylester. Die beiden Ester von der Formel:



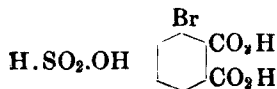
sollten in ungleicher Menge entstehen und durch Verseifung des Gemisches eine optisch-active Mandelsäure erhalten werden. Indessen war die resultirende Säure völlig inactiv, obwohl bei dem hohen Drehungsvermögen der Mandelsäure sich schon ein Gehalt von einem Procent an activer Säure hätte sehr bemerkbar machen müssen.

Ebenso fielen die übrigen, zahlreichen und mannigfaltigen Versuche, welche die genannten Autoren anstellten, durchweg negativ aus. Die Erklärung für diese Misserfolge dürfte darin zu suchen sein, dass bei den angewandten Reactionen die Entstehung der beiden Configurationen wenigstens praktisch gleich begünstigt ist.

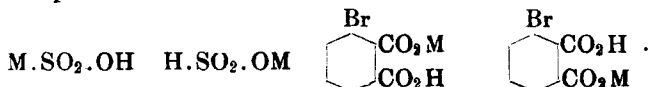
Das Problem der »asymmetrischen Synthese«, wie es E. Fischer sehr treffend<sup>1)</sup> bezeichnet hat, war somit bisher noch ungelöst. Im Folgenden soll über eine asymmetrische Synthese der optisch-activen Valeriansäure berichtet werden, welche, von einem neuen Gesichtspunkte ausgehend, sich in ausserordentlich einfacher Weise durchführen lässt.

<sup>1)</sup> Nach Abfassung dieser Abhandlung ersehe ich aus einem Referat in der Chemiker-Zeitung, dass J. Meyer gelegentlich eines am 10. December vorigen Jahres in der Schlesisch. Ges. f. vaterl. Cultur gehaltenen Vortrages über asymmetrische Synthese die Wahl dieses Namens für das hier gekennzeichnete Problem bemängelt und diese Bezeichnung nur für eine Synthese unter Ausschluss von anderen activen Stoffen gelten lassen will. Die diesbezüglichen Ausführungen des Verfassers, soweit sie aus dem Referat erkennbar sind, haben meine oben ausgesprochene Meinung nicht erschüttert.

Wenn wir die Formel der schwefligen Säure oder der 3-Bromphthalsäure:

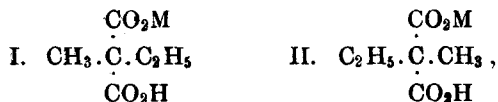


betrachten, so sehen wir, dass diesen Formeln zwei Reihen von sauren Salzen entsprechen:



Gleichwohl ist von derart unsymmetrisch constituirten, zweibasischen Säuren stets nur ein saures Salz mit ein und derselben Base bekannt, und zwar aus einem theoretisch leicht verständlichen Grunde. In der Lösung eines solchen Salzes befinden sich, wenn wir von der für die Betrachtung nebensächlichen Ionisation absehen, die Salze beider Formen in irgend einem Verhältniss gemischt, welches von den äusseren Bedingungen, Temperatur u. s. w. abhängen wird. Lassen wir nun das Lösungsmittel verdunsten, so wird sich in einem gegebenen Momente das eine der beiden Salze auszuschcheiden beginnen. In demselben Augenblick muss sich in der Lösung das dadurch geänderte Gleichgewicht zwischen den beiden Salzen wieder herstellen, und so kann sich offenbar dauernd nur ein Salz aus der Lösung ausscheiden. Theoretisch ist es nur in dem Falle möglich, dass sich ein Gemenge ausschiede, wenn beide in der Lösung gerade in demjenigen Mengenverhältniss enthalten sind, welches der Löslichkeit beider Salze entspricht. Die Möglichkeit von Umwandlungstemperaturen braucht hier nicht erörtert zu werden.

Die Methyläthylmalonsäure,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} > \text{C} \begin{array}{l} \text{CO}_2\text{H} \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$ , ist nicht nur nach sterischen Gesichtspunkten betrachtet, sondern auch in Bezug auf die Lage der beiden Carboxylgruppen zum Gesamtmolekül symmetrisch constituirte. Ersetzen wir aber je eines der ionisirenden Wasserstoffatome durch Metall, so erhalten wir zwei Formelbilder, deren Projection,



zeigt, dass die beiden Salze nicht identisch sind, sondern in Spiegelbildisomerie stehen. Das Salz enthält nämlich ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Dampfen wir nun eine Lösung, z. B. des sauren methyläthylmalonsauren Kaliums, ein, so wird sich aus der Lösung, die in diesem Falle *d*- und *l*-Salz in völlig gleichen Mengen enthalten

muss, da auch die Löslichkeiten beider Salze ganz gleich sein müssen, ein inactives Gemenge der beiden Salze bezw. deren Racemverbindung ausscheiden.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn wir dieselbe Säure mit einer optisch-activen Base zu einem sauren Salze vereinigen. Dann sind die Formeln I und II nicht mehr Spiegelbilder von einander, sie werden sich also im allgemeinen durch ihre Löslichkeit unterscheiden, wohingegen nach den Versuchen von W. Marckwald und A. Chwolle<sup>1)</sup> anzunehmen ist, dass sie in der Lösung nicht in erheblich verschiedener Menge enthalten sein werden. Wenn man daher die Lösung eindampft, so wird sich nur ein einziges Salz ausscheiden. Welche der beiden Configurationen in fester Form besteht, das wird von dem Alkaloïd abhängen, welches zur Salzbildung gedient hat. Scheidet man aus dem Salze die Säure wieder ab, so muss selbstverständlich das inactive Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Alle Malonsäuren spalten beim Erhitzen leicht Kohlensäure ab und gehen in Monocarbonsäuren über. So entsteht aus der Methyläthylmalonsäure die Methyläthyllessigsäure, welche ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält. Es stand zu erwarten, dass sich beim Er-

hitzen eines Salzes von der Formel  $\text{CH}_3 \cdot \overset{\text{CO}_2\text{M}}{\underset{\text{CO}_2\text{H}}{\text{C}}} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  allein oder vorzugs-

weise die freie Carboxylgruppe abspalten würde. Je nach der Constitution des Alkaloïdsalzes musste dann rechts- oder links-drehende Valeriansäure in überwiegender Menge entstehen.

Ganz willkürlich führte ich den Versuch mit dem Brucinsalz, einer schön krystallisirenden, in heissem Wasser leicht, in kaltem sehr schwer löslichen Verbindung, aus. Diese spaltet beim Erhitzen auf etwa 170° lebhaft Kohlensäure ab, wobei Verflüssigung eintritt. Das methyläthyllessigsäure Brucin schmilzt nämlich nach Schütz und W. Marckwald<sup>2)</sup> unter 100°. Das Salz wurde im Oelbade auf 170° erhitzt, bis sich alles verflüssigt hatte und zugleich die Kohlensäureentwicklung beendet war. Der zähflüssige Rückstand wurde noch warm in heissem Wasser gelöst, mit der äquimolekularen Menge verdünnter Schwefelsäure versetzt und die Valeriansäure mit Wasserdampf abgeblasen. Die getrocknete, constant bei 174° destillirende Säure zeigte im 1 cm-Rohr den Drehungswinkel  $\alpha_D = -1.7^\circ$ , was einem Gehalt von 10 pCt. an *l*-Valeriansäure entspricht.

Dass nicht ausschliesslich *l*-Säure entstanden war, kann nicht überraschen. Zunächst braucht offenbar nicht ausschliesslich die freie

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 783 [1898].

<sup>2)</sup> Diese Berichte 29, 52 [1896].

Carboxylgruppe abgespalten zu werden, dann ist bei der hohen Reactionstemperatur die Möglichkeit von Umlagerungen in Betracht zu ziehen, und zwar sowohl in dem Sinne, dass das Alkaloïd wandert, als auch besonders in dem, dass Platzwechsel der Radicale am asymmetrischen Kohlenstoffatom (Racemisirung) eintritt.

Dass man aus jedem beliebigen Gemenge von *d*- und *l*-Valeriansäure die im Ueberschuss vorhandene Säure über das Silbersalz hinweg abscheiden kann, habe ich früher<sup>1)</sup> gezeigt.

Es erübrigte sich also die Reindarstellung der nach dem oben beschriebenen Verfahren gewonnenen *l*-Valeriansäure vorzunehmen, wozu die bisher gewonnene Menge nicht ausgereicht hätte. Wohl aber wurden bei der Wichtigkeit des Gegenstandes noch einige Versuche vorgenommen, um sicherzustellen, dass nicht etwa eine Verunreinigung, welche dem Brucin entstammte, die Ursache der beobachteten Activität der Valeriansäure sei. Zwar schien dies durch die Umstände, unter denen die Darstellung erfolgte, völlig ausgeschlossen, doch liess sich ein bündiger Beweis leicht erbringen. Die Säure wurde in das Silbersalz übergeführt und dieses aus viel heissem Wasser umkrystallisirt. Nach meinen früheren, bereits erwähnten Untersuchungen musste in der Lösung inactive Salzmischung bleiben, während sich das überschüssige *l*-Salz in unverminderter Menge in dem auskrystallisirten Salze vorfinden musste. Von einem kleinen Theil des Letzteren wurde eine Silberbestimmung gemacht.

0.1893 g Subst.: 0.0979<sub>4</sub> g Ag.

$C_5H_9O_2Ag$ . Ber. Ag 51.7. Gef. Ag 51.7.

Ein anderer Theil diente zu einer Löslichkeitsbestimmung. Da das Salz noch zum grössten Theile aus *d, l*-Mischung bestand, so musste sich hierbei die Löslichkeit des inactiven Salzes ergeben, während bei jeder  $\frac{2}{3}$ Beimischung eines fremden, löslichen Silbersalzes eine höhere Löslichkeit hätte gefunden werden müssen. Ich fand in 100 ccm Lösung bei 20° 0.940 g Silbersalz. Bei früheren Bestimmungen<sup>2)</sup> der Löslichkeit des reinen *d, l*-Salzes hatte ich unter gleichen Bedingungen 0.939 g und 0.942 g gefunden.

Endlich wurde aus dem Rest des Salzes die Säure regenerirt und ihr Drehungsvermögen bestimmt. Dieses musste jetzt höher gefunden werden als dasjenige der anfangs gewonnenen Säure. In der That wurde im 0.5 dem-Rohr der Drehungswinkel  $\alpha_D = -1.2^\circ$ , entsprechend ca. 16 pCt. überschüssiger *l*-Säure, beobachtet.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 32, 1089 [1899].

<sup>2)</sup> loc. cit.

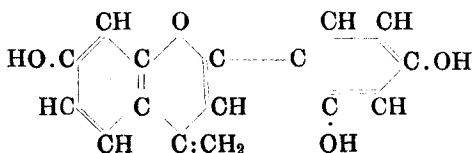
Durch diese Versuche ist bewiesen, dass aus der Methyläthylmalonsäure durch Abspaltung von Kohlensäure unter asymmetrischen Reaktionsbedingungen direct optisch-active Valeriansäure dargestellt werden kann und somit die erste »asymmetrische Synthese« durchgeführt.

### 61. Carl Bülow und Const. Sautermeister: Die Synthese des Nencki-Sieber'schen Resaceteins.

[Mittheilung aus dem chem. Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 25. Januar 1904.)

Vor einiger Zeit berichtete Bülow<sup>1)</sup> über die wirkliche Zusammensetzung des von Nencki und Sieber<sup>2)</sup> im Jahre 1881 hergestellten, seiner Constitutionsformel nach aber bis dahin unbekannt gebliebenen »Resaceteins«. Aus seinen gründlich studirten, auffallend basischen Eigenschaften, vor allem jedoch aus seiner durch Alkali bewirkten Aufspaltung in Resacetophenon, Resorcin und Essigsäure, konnte ein directer Beweis für die Annahme erbracht werden, dass die Nencki-Sieber'sche Verbindung ein Benzopyranolderivat ist, dem die Constitutionsformel:



zukommt. Es muss also wissenschaftlich als 2-(2'.4'-Dioxyphenyl-) 4-anhydromethyl-7-oxy-(1.4-benzopyranol) bezeichnet werden.

Wenn schon diese analytischen Versuche einen fast einwandfreien Beweis für das Formelbild lieferten, so war dennoch, zur völliger Sicherstellung, sein synthetischer Aufbau erforderlich.

In Hinblick auf die von Bülow und seinen Mitarbeitern bereits durchgeführten Benzopyranolsynthesen musste er sich bewerkstelliger lassen durch Condensation des verhältnissmässig leicht zugänglicher

<sup>1)</sup> C. Bülow, diese Berichte **36**, 730 [1903].

<sup>2)</sup> Nencki und Sieber, Journ. für prakt. Chem. [2] **23**, 541 [1881].