

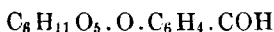
446. Emil Fischer und Max Slimmer: Versuche über
asymmetrische Synthese¹⁾.

[Aus dem I. chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 6. Juli 1903.)

Im Gegensatz zur chemischen Synthese, welche aus optisch inactivem Material stets wieder inactive Substanzen hervorbringt, ist bekanntlich die Pflanze im Stande, aus Kohlensäure und Wasser direct optisch active Kohlenhydrate zu bilden. Ueber die Ursache dieser natürlichen asymmetrischen Synthese sind seit Pasteur verschiedene Ansichten geäußert worden. Unseren thatsächlichen Kenntnissen am besten angepasst ist wohl die Hypothese, welche der Eine von uns früher ausgesprochen hat, dass die Kohlensäure von den complicirten optisch activen Substanzen des Chlorophyllkorns bezw. der assimilirenden Pflanzenzelle gebunden wird und dass dann die synthetische Umwandlung in Zucker unter dem Einfluss der schon bestehenden Asymmetrie des Moleküls auch in asymmetrischem Sinne von Statten geht²⁾. Zur Stütze dieser Ansicht wurden die Erfahrungen bei dem Aufbau kohlenstoffreicher Zucker durch die Cyanhydrinreaction herangezogen³⁾, denn hier hat sich herausgestellt, dass der Aufbau manchmal einseitig, d. h. im asymmetrischen Sinne vor sich geht. Es wurde ferner auf die Möglichkeit hingewiesen, aus den neuen Producten durch Abspaltung des ursprünglichen asymmetrischen Restes ein neues asymmetrisches Molekül zu erzeugen.

Die experimentelle Prüfung des Gedankens ist in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten versucht worden. So haben Cohen und Whiteley⁴⁾ mehrere Ester des Menthols und des activen Amylalkohols in diesem Sinne bearbeitet, aber nur negative Resultate erhalten. Ebenso erfolglos waren ähnliche Versuche von Kipping⁵⁾. Unabhängig von den englischen Chemikern hatte der Eine von uns dasselbe Problem an einem ganz anderen Material, dem Helicin



zu lösen versucht⁶⁾.

¹⁾ Diese Mittheilung ist eine Umarbeitung der Abhandlung über Asymmetrische Synthese, welche wir am 5. Juni 1902 der Berliner Akademie vorlegten. Siehe Sitzungsbericht 1902, 597. Vergl. auch Chem. Centralblatt. 1902, II, 214.

²⁾ E. Fischer, diese Berichte 27, 3230 [1894].

³⁾ Ann. d. Chem. 270, 68 [1892]; diese Berichte 22, 370 [1889], vergl. auch diese Berichte 27, 3208 [1894].

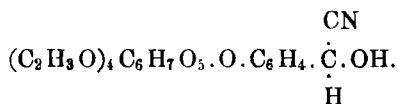
⁴⁾ Journ. Chem. Soc. 1901, 1305. ⁵⁾ Proc. Chem. Soc. 1900, 226.

⁶⁾ E. Fischer, diese Berichte 34, 629 [1901].

Dieses Glucosid addirt sehr leicht Blausäure und giebt ein schön krystallisirendes Cyanhydrin, welches den Eindruck einer einheitlichen Substanz macht.

Aber leider war es nicht möglich, den Zuckerrest aus dem Molekül ohne Zerstörung der Cyanhydringruppe zu entfernen.

Wegen der Wichtigkeit des Gegenstandes haben wir diese Studien wieder aufgenommen und zunächst versucht, durch passende Abänderung der Bedingungen, die Verseifung der Cyangruppe zum Säureamid bezw. Carboxyl auszuführen. Das gelang durch Anwendung des Tetracetylhelicins. Dieses addirt quantitativ Blausäure und liefert ein schön krystallisirendes Cyanhydrin von der Formel:



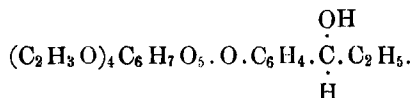
Durch vorsichtige Behandlung mit flüssiger Salzsäure und der berechneten Menge Wasser lässt sich daraus das entsprechende Amid gewinnen.



Beim Erwärmen mit sehr verdünnter Salzsäure wird dasselbe verseift und es entsteht ein Product, welches in erheblicher Menge *o*-Oxymandelsäure, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$, enthält. Dasselbe ist optisch activ, aber das Drehungsvermögen war stets nur recht gering; und da es auch nicht gelang, die optisch active Substanz in reinem Zustande zu gewinnen, so fehlt dem Versuch die nöthige Beweiskraft. Wir haben deshalb noch eine andere Reaction zur Erzeugung eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms aus der Aldehydgruppe des Helicins gewählt.

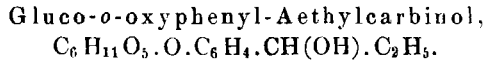
Bekanntlich verbinden sich die Aldehyde mit Zinkalkylen, und durch Zersetzung dieser Additionsproducte mittels verdünnter Säure entstehen secundäre Alkohole.¹

Dieses Verfahren lässt sich leicht auf das Tetracetylhelicin anwenden. In Benzol oder in Toluol gelöst, vereinigt es sich bei gewöhnlicher Temperatur mit Zinkäthyl, und beim Behandeln der Lösung mit kalter verdünnter Säure entsteht der secundäre Alkohol, Tetracetylgluco-*o*-oxyphenyläthylcarbinol:



Dieses krystallisirt in farblosen Blättchen und die Reaction verläuft so glatt, dass sie 90 pCt. der Theorie an reinem Präparat liefert.

Durch Verseifung mit Baryhydrat lassen sich die vier Acetylgruppen abspalten und es resultirt das neue Glucosid



Wird Letzteres mit sehr verdünnter Säure verseift, so entsteht neben Zucker und anderen Producten *o*-Oxyphenyläthylcarbinol $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}_2\text{H}_5$.

Durch Destillation im Vacuum gereinigt, zeigte dieses Product die relativ hohe, spezifische Drehung $-9^{\circ}83$ und da die optische Activität blieb, wenn auch kein Zwischenproduct isolirt wurde, so glaubten wir damit das Problem der asymmetrischen Synthese gelöst zu haben.

Trotz der Richtigkeit der thatsächlichen Beobachtungen hat sich dieser Schluss bei weiterer Prüfung der Frage leider als nicht stichhaltig erwiesen.

Die ersten ernsten Zweifel entstanden bei uns durch die Erfahrung, dass bei der Hydrolyse des Glucosids durch Emulsin, welches wir früher als asymmetrisches Agens absichtlich vermieden hatten, ein gänzlich inactives Carbinol entsteht. Dadurch wurde der Verdacht erweckt, dass bei der Einwirkung der Säure auf das Glucosid ausser der Hydrolyse noch ein anderer anormaler Vorgang stattfindet, der die Bildung eines optisch activen Products aus dem Zuckerrest zur Folge hat. Allerdings hatten wir, um gerade diesem Einwand zu begegnen, schon früher einen Controllversuch mit Helicin und Tetraacetylhelicin ausgeführt und festgestellt, dass bei ihrer totalen Hydrolyse keine Spur eines in Aether löslichen, optisch activen Stoffes gebildet wird. Neuere Versuche haben uns überzeugt, dass das Salicin zwar in Folge der empfindlicheren Gruppe $\cdot\text{CH}_2(\text{OH})$ beim Erhitzen mit 3–10-procentiger Schwefelsäure auf dem Wasserbade in reichlicher Menge ein Harz liefert, das zum Theil in Aether löslich ist, aber die ätherische Lösung zeigt auch keine deutliche Drehung des polarisirten Lichts. Trotzdem liegen die Verhältnisse bei der Spaltung des Gluco-*o*-oxyphenyläthylcarbinols anders. Das früher untersuchte optisch active Carbinol war in Wirklichkeit noch ein Gemisch, welches wie wir jetzt festgestellt haben, durch sorgfältige Fractionirung bei 0.3 mm Druck in ein gänzlich inactives Carbinol und eine höher siedende, optisch stark active Substanz zerlegt werden kann. Letztere ist nun aller Wahrscheinlichkeit nach ein Condensationsproduct, an dessen Bildung der Zuckerrest des Glucosids theilnimmt. Es entsteht trotz der grossen Verdünnung der hydrolysirenden Säure (1–3 pCt.) und seine ganz unerwartete Fähigkeit, mit dem Carbinol zu destilliren, hat uns früher zu dem irrthümlichen Schlusse geführt, dass das Carbinol selbst optisch activ sei.

Ob bei der Umwandlung des Tetraacetylhelicins in das Tetraacetylgluco-*o*-oxyphenyläthylcarbinol beide theoretisch möglichen Formen in gleicher Quantität entstehen und das von uns beschriebene Product mithin eine sogenannte halbracemische Verbindung ist, oder ob erst bei der späteren Behandlung des Products mit Baryt eine Racemisirung eintritt, müssen wir unentschieden lassen.

Jedenfalls ist der Versuch der asymmetrischen Synthese auch in diesem scheinbar so günstig liegenden Falle nicht gelungen. Trotz dieses Misserfolges halten wir das Problem auf ähnlichem Wege für lösbar und werden deshalb die Versuche unter andern gewählten Bedingungen fortsetzen.

Tetraacetylhelicin, $(C_2H_3O)_4C_6H_7O_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CHO$.

Die Verbindung ist schon vor 32 Jahren von H. Schiff¹⁾ aus Helicin und Chloracetyl oder Essigsäureanhydrid dargestellt worden. Für die Gewinnung grösserer Quantitäten haben wir sein Verfahren etwas abgeändert.

100 g reines Helicin werden mit 500 g Essigsäureanhydrid und 50 g frisch geschmolzenem, gepulvertem Natriumacetat unter Umschütteln über freiem Feuer erhitzt, bis eine lebhafte Reaction eintritt und gleichzeitig das Natriumacetat in Lösung geht. Man erwärmt dann noch 3 Stunden auf dem Wasserbade, giesst die Flüssigkeit in 4 L kaltes Wasser und rührt öfters um. Nach 20—30 Minuten erstarrt das ausgeschiedene Oel zu einer festen, krystallinischen, fast farblosen Masse, welche nach zweistündigem Stehen filtrirt, mit kaltem Wasser gewaschen, abgepresst und in $1\frac{1}{2}$ —2 Theilen heissem Alkohol gelöst wird. Man kocht einige Minuten mit wenig Thierkohle und lässt das Filtrat erkalten. Das Tetraacetylhelicin fällt in farblosen Nadeln aus, welche die Flüssigkeit als dicker Brei erfüllen. Da Schiff nur eine Acetylbestimmung ausgeführt hat, so schien die Elementaranalyse nicht überflüssig. Sie hat die von Schiff aufgestellte Formel bestätigt.

Zur Analyse war die Substanz bei 110° getrocknet.

0.2711 g Sbst.: 0.5534 g CO₂, 0.1293 g H₂O.

C₂₁H₂₄O₁₁. Ber. C 55.80, H 5.30.

Gef. » 55.67, » 5.42.

Die Ausbeute an reinem Material betrug 88 pCt. der Theorie. Den bisher unbekanntem Schmelzpunkt fanden wir für das reine Präparat bei 142° (corr.). Geringe Verunreinigungen erniedrigen denselben beträchtlich, und da schon beim Erhitzen mit Alkohol, wie

¹⁾ Ann. d. Chem. 154, 22.

Schiff beobachtete, etwas Essigsäure abgespalten wird, so erhält man leicht Präparate von niedrigerem Schmelzpunkte. Die optische Drehung ist nach dem Lösungsmittel sehr verschieden.

0.3590 g Sbst.: in 6.3089 g Benzol gelöst. Spec. Gewicht der Lösung 0.894.

Drehte im Decimeterrohr 1.13° nach links, mithin

$$[\alpha]_D^{20} - 23.48^\circ.$$

0.6221 g Sbst.: in 5.6947 g Aceton gelöst. Spec. Gewicht der Lösung 0.810.

Drehte im Decimeterrohr 2.39° nach links, mithin

$$[\alpha]_D^{20} - 37.15^\circ.$$

Tetracetylhelicyanhydrin,
 $(C_2H_3O)_4C_6H_7O_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CH(OH) \cdot CN.$

28 g Tetracetylhelicin werden mit 17 ccm (12 g) reiner, wasserfreier Blausäure übergossen, wobei sofort Lösung eintritt. Um die chemische Vereinigung herbeizuführen, die besonders bei Anwendung von ganz reinem Material schwer erfolgt, ist es rathsam, einen Tropfen alkoholisches Ammoniak hinzuzufügen. Nach ungefähr zwei Stunden beginnt die Abscheidung von Krystallen und nach 24 Stunden ist die Masse völlig erstarrt. Die Ausbeute ist fast quantitativ und das Product ist rein, denn das Rohproduct hat genau denselben Schmelzpunkt, wie nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol 162° (corr.).

Für die Analyse war es im Vacuum getrocknet.

0.1971 g Sbst.: 0.3986 g CO₂, 0.0968 g H₂O. — 0.5402 g Sbst.: 14 ccm N (19°, 764 mm, 50-procentige KOH).

C₂₂H₂₅O₁₁N. Ber. C 55.11, H 5.21, N 2.92.

Gef. » 55.15, » 5.49, » 3.04.

Für die spezifische Drehung diente eine Lösung des analysirten Präparates in Aceton.

0.4540 g Sbst.: in 4.1744 g Aceton gelöst. Spec. Gewicht der Lösung 0.809.

Drehte im Decimeterrohr 1.39° nach links, mithin

$$[\alpha]_D^{20} - 24.32^\circ.$$

Die Verbindung bildet makroskopisch farblose, spiessartige Krystalle, die mikroskopisch sehr unregelmässig ausgebildet erscheinen. Sie ist in Chloroform, Aceton und heissem Alkohol recht leicht, in Aether und Benzol schwer und in Wasser und Ligroin fast unlöslich.

Tetracetylgluco-o-oxymandelsäureamid,
 $(C_2H_3O)_4C_6H_7O_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot NH_2.$

Die Verwandlung des Cyanhydrins in das Amid erfolgt nur unter besonders günstigen Bedingungen. Wir haben sie erreicht durch Behandlung mit Salzsäure und der berechneten Menge Wasser, aber auch hier ist grosse Vorsicht nöthig.

10 g Tetracetylhelicyanhydrin werden mit 1 Mol. Wasser im Einschmelzrohr zusammengebracht, dann nach Abkühlen des Rohres mit flüssiger Luft trocken, gasförmige Salzsäure eingeleitet, bis ungefähr 15 ccm verflüssigt sind, das Rohr geschlossen und nachdem die Lösung des Cyanhydrins in der Salzsäure erfolgt ist, was etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde je nach der Aussentemperatur in Anspruch nimmt, noch etwa $\frac{3}{4}$ Stunde bei gewöhnlicher Temperatur liegen gelassen. Dann kühlt man die hellgelbe Lösung mit flüssiger Luft ab, wobei sich zwei Schichten bilden, von denen die obere aus flüssigem Chlorwasserstoff, die untere aus einer Lösung des Amids besteht. Lässt man das Rohr länger als angegeben liegen, so bräunt sich der Inhalt stark und das syrupförmige Product ist nunmehr schwer zur Krystallisation zu bringen. Nach dem Oeffnen des Rohres und Verdampfen der Salzsäure wird der Rückstand in 50 ccm Chloroform gelöst, mit Wasser gewaschen, abgehoben und nach Verdunsten des Chloroforms mit Wasser übergossen. Nach einiger Zeit verwandelt sich das ölige Product in eine feste Masse, welche durch Lösen in Chloroform und Ausfällen mit Ligroin umkrystallisirt werden kann. Bei gut gelungener Operation betrug die Ausbeute 9.7 g. Aus heissem Alkohol, worin es leicht löslich ist, fällt das Amid beim Erkalten in linsenförmigen Krystallen aus, welche bei 213° (corr.) schmelzen und für die Analyse über Schwefelsäure getrocknet waren.

0.2781 g Sbst.: 0.5425 g CO₂, 0.1358 g H₂O. — 0.1976 g Sbst.: 5 ccm N (17^o, 758 mm).

C₂₂H₃₇O₁₂N. Ber. C 53.12, H 5.43, N 2.81.

Gef. » 53.20, » 5.46, » 2.97.

Wir bemerken jedoch, dass das Gelingen der zuvor beschriebenen Operation von Zufälligkeiten abhängig ist und dass wir öfters Präparate erhielten, die sich durch erheblich niedrigeren Schmp. (170—190^o) als unrein erwiesen. Die Verseifung des Amids zur entsprechenden Säure oder zur acetylfreien Gluco-*o*-oxymandelsäure durch Baryt ist uns nicht gelungen. Dagegen lässt sich durch Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren ein Product gewinnen, welches als

o-Oxymandelsäure, OH.C₆H₄.CH(OH).CO₂H

anzusprechen ist.

Zu dem Zweck wurden 2.5 g des Amids mit 15 ccm Salzsäure von 5 pCt. im geschlossenen Rohr eine Stunde bei 100^o geschüttelt, wobei klare Lösung eintritt. Zur Isolirung der Oxymandelsäure ist sehr häufiges Ausäthern erforderlich. Nach Verdunsten des Aethers wurde der Rückstand im Vacuum auf 100^o erhitzt. Es resultirt ein bräunliches Oel, welches, in Aether gelöst, die specifische Drehung $[\alpha]_D^{20} + 1.9^{\circ}$ zeigte. Leider ist die *o*-Oxymandelsäure nicht im krystalli-

airten Zustände bekannt. Wir haben daher das Product nach dem Vorgang von A. v. Baeyer und Fritsch¹⁾ mit Jodwasserstoff zu *o*-Oxyphenylessigsäure reducirt und diese durch den Schmelzpunkt und das Anhydrid identificirt.

Ganz den gleichen Versuch, active Oxymandelsäure zu gewinnen, haben wir nun wiederholt, ohne Isolirung des Amids und ohne jede Reinigung des Tetracetylhelicinocyanhydrins und wir erhielten auch hier Präparate, welche eine specifische Drehung von etwa $+1.3^{\circ}$ zeigten. Da endlich das Tetracetylhelicin selbst bei ganz gleicher Behandlung kein optisch actives, in Aether lösliches Product gab, so ist es möglich, dass bei der Anlagerung der Blausäure und der späteren Verseifung die Synthese im asymmetrischen Sinne verlaufen ist. Bei der geringen Drehung des schliesslich erhaltenen öligen Productes können wir uns aber nicht verhehlen, dass dem Resultate keine entscheidende Bedeutung beizumessen ist.

Tetracetylgluco-*o*-oxyphenyl-Aethylcarbinol,
 $(C_2H_3O)_4.C_6H_7O_5.O.C_6H_4.CH(OH).C_2H_5.$

25 g trocknes Tetracetylhelicin werden in 400 g trockenem und thiophenfreiem Benzol in einem Kolben gelöst, dann die Luft durch trockne Kohlensäure verdrängt und das Gefäss nach Zusatz von 10 g Zinkäthyl (wenig mehr als 1 Molekül) sorgfältig verschlossen, am besten durch Abschmelzen des Halses und die Mischung 3 Wochen bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Reaction lässt sich zwar durch Erwärmen abkürzen, aber das Product ist reiner, wenn sie sich in der Kälte vollzieht.

Während des Stehens trübt sich die Flüssigkeit nur in geringem Maasse durch Abscheidung von Zinkverbindungen. Schliesslich wird die Mischung 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt, natürlich unter Ausschluss der Luft, dann durch Eis abgekühlt und nun zur Zersetzung der Zinkverbindung allmählich Wasser und zum Schluss ein Ueberschuss von verdünnter Schwefelsäure zugegeben, bis alles Zinkhydroxyd gelöst ist. Die schwach gelb gefärbte Benzollösung wird abgehoben, nochmals mit sehr verdünnter Schwefelsäure geschüttelt, dann mit einer sehr verdünnten Lösung von Natriumcarbonat sorgfältig gewaschen, um alle Säure zu entfernen, und endlich mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdampfen der Benzollösung unter stark vermindertem Druck bleibt ein schwach gelb gefärbter, dicker Syrup zurück, welcher nach dem Uebergiessen mit Wasser im Laufe von 10—20 Stunden krystallinisch erstarrt. Die Ausbeute an diesem Product ist so gut wie quantitativ, denn sie betrug 27 g. Das

¹⁾ Diese Berichte 17, 974 [1884].

Präparat lässt sich durch Umkrystallisiren aus warmem 60-procentigem Alkohol leicht reinigen und bildet dann mikroskopisch kleine, meist viereckige Blättchen, deren Ecken aber abgestumpft sind. Für die Analyse war die Substanz im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.2478 g Sbst.: 0.5179 g CO₂, 0.1371 g H₂O.

C₂₃H₃₀O₁₁ Ber. C 57.27, H 6.22.

Gef. » 57.00, » 6.19.

Für die Bestimmung der specifischen Drehung diente eine Lösung in Aceton. Für das analysirte Präparat war

$[\alpha]_D^{20} - 30.10^0$

0.1642 g in 5.1046 g Aceton. Spec. Gew. 0.799. Drehte im Decimeterrohr 0.75° nach links.

Bei der Untersuchung verschiedener Krystallisationen, welche aus der Mutterlauge gewonnen wurden, blieb die Drehung fast unverändert, denn sie ging nur auf -29^0 zurück. Der Schmelzpunkt ist dagegen nicht ganz constant, denn auch das analysirte Präparat wurde gegen 150^0 weich und schmolz erst bei 156.5^0 (corr.) Dieselbe Erscheinung beobachtet man auch bei vielen anderen ganz reinen Glucosiden.

Im Grossen und Ganzen macht das Präparat den Eindruck einer einheitlichen Verbindung. Trotzdem ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass man es hier mit Mischkrystallen von zwei isomeren Substanzen zu thun hat, deren Zusammensetzung bei weiterem Umkrystallisiren sich kaum ändert; denn die Erfahrung in anderen Gebieten der organischen Chemie zeigt, dass bei complicirten Molekülen der Einfluss kleiner stereochemischer Verschiedenheiten auf die physikalischen Eigenschaften sehr gering sein kann, und dass die Krystallisation in solchen Fällen ein unvollkommenes Trennungsmittel ist.

Erfolgt die Anlagerung des Zinkäthyls an das Tetracetylhelicin nicht bei gewöhnlicher Temperatur, sondern auf dem Wasserbade, so erhält man in der That ein Product, welches die gleiche Zusammensetzung wie das zuvor beschriebene Präparat, aber einen erheblich niedrigeren Schmelzpunkt hat (128^0).

Zuweilen erhielten wir auch bei dem in der Kälte dargestellten Präparat Krystallisationen, die den Schmp. 118^0 zeigten. Ob es sich hier um Dimorphie oder Isomerie handelt, konnten wir nicht entscheiden.

Gluc-o-oxyphenyl-Aethylcarbinol,

C₆H₁₁O₅.O.C₆H₄.CH(OH).C₂H₅.

Zur Abspaltung der Acetylgruppen haben wir das in der Kälte bereitete, zuvor beschriebene Präparat mit kaltem Barytwasser in folgender Weise behandelt:

10 g der Acetverbindung wurden in 25 ccm Alkohol gelöst, dann mit 100 ccm Wasser versetzt, wobei Fällung eintritt, und nach Zusatz von 30 g reinem Barythydrat 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur geschüttelt.

In dem Maasse, wie die Verseifung fortschreitet, findet allmählich Lösung statt und schliesslich entsteht eine schwachgelbe Flüssigkeit, die nur durch wenig Baryumcarbonat getrübt ist. Der Baryt wurde jetzt mit Schwefelsäure nahezu vollständig ausgefällt, die Flüssigkeit mit Thierkohle geschüttelt und das Filtrat, welches keine freie Schwefelsäure enthalten darf, unter stark vermindertem Druck zu einem Syrup eingedampft. Laugt man den Rückstand mit kochendem Essigäther aus, so geht das Glucosid in Lösung und fällt nach dem Einengen auf Zusatz von Aether zuerst als Gallerte, die sich aber bald in ein weisses, nicht deutlich krystallisirtes Pulver verwandelt. Dieses ist jetzt in heissem Essigäther ziemlich schwer löslich, und wir haben bisher kein geeignetes Lösungsmittel für seine Krystallisation gefunden. Es wurde deshalb durch mehrmaliges Lösen in Essigäther und Ausfällen mit Aether gereinigt und für die Analyse bei 105° getrocknet.

0.1811 g Sbst.: 0.3803 g CO₂, 0.1184 g H₂O.

C₁₅H₂₂O₇. Ber. C 57.32, H 7.00.

Gef. » 57.27, » 7.31.

Das Präparat zeigte keinen constanten Schmelzpunkt. Es wurde gegen 120° weich und schmolz erst bei 145—150° unter Zersetzung. In Wasser und Alkohol ist es ausserordentlich leicht löslich und reducirt die Fehling'sche Flüssigkeit beim Kochen nicht.

Hydrolyse des Glucosids.

Sie wurde sowohl durch warme, verdünnte Säuren wie durch Emulsin ausgeführt.

Wir verwandten für die Versuche die Lösung, welche durch Behandlung der Tetraacetylverbindung mit Baryt entsteht. Zunächst wurde der Baryt genau mit Schwefelsäure ausgefällt und die Flüssigkeit durch Centrifugiren vom Niederschlag getrennt; sie enthält ausser dem Gluco-*o*-oxyphenyl-Aethylcarbinol noch erhebliche Mengen von Essigsäure und Alkohol. Es ist vortheilhaft, letzteren nebst einem Theil der Essigsäure durch Eindampfen bei 10—15 mm Druck bis zur Hälfte des Volumens zu entfernen. Für die Hydrolyse durch Schwefelsäure haben wir alsdann 1—3 pCt. derselben zugefügt und rasch im Dampfstrom auf 100° erhitzt. Da das Carbinol bei längerer Berührung mit der heissen Säure sehr schnell verharzt, so lässt man schon nach 10 Minuten erkalten und extrahirt mit Aether, die wässrige Lösung wird dann nochmals erhitzt und extrahirt. Bei Anwendung einer 3-procentigen Säure genügt dreimalige Wiederholung der

Operation. War die Säure verdünnter, so geht die Reaction langsamer und erfordert öfteres Erhitzen. Die vereinten ätherischen Auszüge werden zur Entfernung der Essigsäure mit einer kalten, stark verdünnten Lösung von Kaliumbicarbonat heftig durchgeschüttelt und der Aether mit Natriumsulfat getrocknet und verdampft. Es hinterbleibt ein hellgelber, dicker Syrup, der das polarisirte Licht stark nach links dreht. Seine specifische Drehung schwankte bei verschiedenen Versuchen zwischen -10 und -15.5° .

Als wir früher dieses Product unter 0.3 mm Druck destillirten, resultirte ein fast farbloses, dickes Oel, welches in Aceton die specifische Drehung -9.83° zeigte, und welches wir für reines *o*-Oxyphenyl-Aethylcarbinol gehalten haben. Die spätere Untersuchung hat jedoch gezeigt, dass das Präparat durch sorgfältige Fractionirung in ein Carbinol ohne optische Wirksamkeit und ein höher siedendes, optisch stark actives, in der Kälte harzig erstarrendes Product getrennt werden kann.

Die Eigenschaften des Carbinols stimmten ganz mit denjenigen des später beschriebenen synthetischen Präparates überein. Die Analyse gab folgende Werthe:

0.2971 g Sbst.: 0.7710 g CO_2 , 0.2154 g H_2O .

Ber. C 71.05, H 7.90.

Gef. » 70.77, » 8.11.

Um die Spaltung des Glucosids mit Emulsin auszuführen, haben wir die oben erwähnte vom Alkohol befreite Lösung mit saurem, kohlen-saurem Kalium neutralisirt und mit soviel Emulsin versetzt, das seine Menge ein Drittel des Gewichts des angewandten Tetraacetylhellicins betrug, dann 2 Stunden geschüttelt, um das Ferment möglichst zu lösen, und nun 24 Stunden bei 37° aufbewahrt. Die Lösung enthielt viel Traubenzucker und gab mit Aether ausgeschüttelt ein Carbinol, welches völlig indifferent gegen das polarisirte Licht war. Wir bemerken noch, dass die entscheidenden Versuche immer mit dem Gesamtreactionproduct, das aus Tetraacetylhelicin und Zinkäthyl entsteht und keiner Reinigung durch Krystallisation unterworfen war, ausgeführt wurde.

Zum Vergleich mit dem so erhaltenen Product haben wir das *o*-Oxyphenyläthylcarbinol noch auf folgendem synthetischem Wege dargestellt.

Das Chlorid der Methylsalicylsäure wurde durch Behandlung mit Zinkäthyl in *o*-Methoxyphenyl-Aethylketon verwandelt, dieses durch Erhitzen mit Salzsäure in *o*-Oxyphenyl-Aethylketon übergeführt und Letzteres mit Natriumamalgam reducirt.

Da die meisten Producte dieser Reactionsfolge neu sind, so wollen wir sie anhangsweise beschreiben.

Methylsalicylsäurechlorid, $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{COCl}$.

Die als Ausgangsmaterial dienende Methylsalicylsäure wurde aus Salicylsäure mit Alkali und Dimethylsulfat dargestellt. Die Verwandlung in das Chlorid mit Hülfe von Phosphorchlorid ist bereits von Pinnow und Müller¹⁾ beschrieben worden. Da wir aber bei der Anwendung ihres Verfahrens auf Schwierigkeiten stiessen, so haben wir das Phosphorchlorid durch das in neuerer Zeit von Hans Meyer²⁾ wiederholt empfohlene Thionylchlorid ersetzt und dabei sehr gute Resultate erhalten.

In 100 g Thionylchlorid trägt man allmählich 30 g Methylsalicylsäure ein. Diese löst sich sogleich auf und die Flüssigkeit geräth durch Entweichen von Salzsäure und schwefliger Säure in's Wallen. Schliesslich wird auf dem Wasserbad erwärmt, bis das Thionylchlorid entfernt ist und der Rückstand unter vermindertem Druck destillirt. Bei 17 mm geht das Chlorid bei 145° (corr.) als farblose, schwach riechende Flüssigkeit über.

0.2811 g Sbst.: mit Wasser gekocht und mit Silbernitrat gefällt, gaben 0.2382 g AgCl.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$. Ber. Cl 20.82. Gef. Cl 20.94.

o-Methoxyphenyl-Aethylketon, $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$.

28 g Methylsalicylsäurechlorid (2 Mol.) werden in 200 ccm trockenem Aether gelöst, das Gefäss mit Kohleensäure gefüllt und ganz allmählich 10 g Zinkäthyl (1 Mol.) zugetropft. Wenn ungefähr 1 g des Zinkäthyls im Laufe von 5—20 Minuten je nach der Trockenheit des Aethers eingeflossen ist, beginnt die Reaction und macht sich durch Erwärmung der Lösung bemerkbar. Man stellt jetzt das Gefäss in kaltes Wasser und fährt mit dem Zusatz des Zinkäthyls fort. Während des Verlaufs der Reaction scheidet sich eine Zinkverbindung als schwach gelb gefärbtes Oel ab. Nach 1-stündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur fügt man zuerst Wasser und dann verdünnte Salzsäure zu, bis das zuerst ausgeschiedene Zinkhydroxyd wieder gelöst ist. Das in Freiheit gesetzte Keton wird von dem Aether aufgenommen. Die ätherische Lösung wird sorgfältig mit verdünnter Säure durchgeschüttelt, um alle Zinkverbindungen zu entfernen, dann über Natriumsulfat getrocknet, verdampft und der Rückstand unter vermindertem Druck destillirt. Bei 16 mm war der Sdp. 137° (corr.) und das Destillat hatte eine schwach gelbe Farbe und einen charakteristischen, süsslichen Geruch. Die Ausbeute betrug 23 g statt der berechneten 26.5 g. Analysirt wurde das Präparat nicht, aber über

¹⁾ Diese Berichte 28, 158 [1895].

²⁾ Monatsb. für Chem. 22, 415.

die Zusammensetzung kann nach der Bildungsweise und der Verwandlung in die folgende Verbindung kein Zweifel sein.

o-Oxyphenyl-Aethylketon, $\text{HO.C}_6\text{H}_4.\text{CO.C}_2\text{H}_5$.

Der Methoxykörper wird mit der 5-fachen Menge rauchender Salzsäure (spec. Gewicht 1.19) 6 Stdn. im geschlossenen Rohr bei 110° geschüttelt. Das Oel geht dabei nicht in Lösung, färbt sich aber grünlich. In dem Rohr herrscht wegen des entstandenen Chlor-methyls starker Druck. Nach dem Verdünnen der sauren Flüssigkeit mit Wasser wird das Oel ausgeäthert und die ätherische Lösung mit 5-procentiger Natronlauge durchgeschüttelt. Diese nimmt das Oxyphenylketon auf und scheidet es beim Ansäuern als farbloses Oel wieder ab. Es wird abermals ausgeäthert, in der Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Verdampfen des Aethers unter vermindertem Druck destillirt. Bei 15 mm war der Sdp. 115° (corr.). Der Geruch der Verbindung ist dem der Phenole ähnlich. Das Natriumsalz ist in starker Lauge sehr schwer löslich und krystallisirt leicht aus Alkohol.

0.3149 g Sbst.: 0.8294 g CO_2 , 0.1886 g H_2O .

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$. Ber. C 72.00, H 6.66.

Gef. » 71.83, » 6.70.

Inactives *o*-Oxyphenyl-Aethylcarbinol,
 $\text{HO.C}_6\text{H}_4.\text{CH}(\text{OH}).\text{C}_2\text{H}_5$.

Zur Reduction des Ketons wurden 10 g in 100 ccm 4-procentiger Natronlauge gelöst, in Eiswasser gekühlt und $2\frac{1}{2}$ -procentiges, möglichst reines Natriumamalgam eingetragen. Beim starken Schütteln wird dasselbe rasch verbraucht, ohne dass Wasserstoff entweicht. Es ist vortheilhaft, den Ueberschuss der Natronlauge von Zeit zu Zeit mit Schwefelsäure abzustumpfen. Benutzt man 500 g Amalgam und schüttelt 2—3 Stdn., so ist die Reduction vollständig.

Die alkalische Lösung wird filtrirt, dann bei 0° mit Schwefelsäure schwach angesäuert und das abgeschiedene Carbinol ausgeäthert. Dabei bleibt eine geringe Menge eines festen Körpers ungelöst, der vielleicht ein pinaconähnliches Product ist, den wir aber nicht näher untersucht haben. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Aether verdampft und der wenig gefärbte Rückstand, dessen Gewicht 9.5 g betrug, bei 0.25 mm Druck destillirt. Das Carbinol ging unter diesen Bedingungen als farbloses Oel über, während ein in den Dampf eingetauchtes Thermometer 125 — 130° zeigte. Es verdient aber bemerkt zu werden, dass die Messung der Temperatur von solch stark verdünnten Dämpfen wenig genau ist.

0.1901 g Sbst.: 0.4949 g CO₂, 0.1397 g H₂O.

C₉H₁₂O₂. Ber. C 71.05, H 7.90.

Gef. » 71.00, » 8.22.

Das Carbinol hat einen eigenartigen, an die Ester des Phenols erinnernden Geruch. Es ist in Wasser selbst in der Hitze schwer löslich und auch mit Wasserdampf nur in geringem Maasse flüchtig. Aehnlich dem Saligenin ist es sehr empfindlich gegen Mineralsäuren und wird z. B. beim Erwärmen mit 5-procentiger Salz- oder Schwefelsäure ziemlich schnell verharzt. Es reducirt ferner in der Hitze die Fehling'sche Lösung, allerdings nicht stark. In allen diesen Eigenschaften gleicht es durchaus dem oben beschriebenen, aus Helicin gewonnenen Product.

447. Emil Fischer und Edward Andreae: Ueber Chitonsäure und Chitarsäure¹⁾.

[Aus dem I. chem. Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 9. Juli 1903.)

Bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf Glucosamin entsteht ein zuckerähnliches Product, die sogenannte Chitose, die in mancher Beziehung von den gewöhnlichen Zuckern abweicht, denn sie ist nicht gährungsfähig und giebt kein schwerlösliches Osazon. Durch Oxydation mit Bromwasser lässt sie sich allerdings in eine einbasische Säure, die Chitonsäure, verwandeln; aber auch diese unterscheidet sich von den gewöhnlichen Hexonsäuren dadurch, dass sie kein schwerlösliches Phenylhydrazid bildet, und dass ihr Lacton durch Natriumamalgam nicht zum Zucker reducirt wird.

Nach der Analyse des Calciumsalzes schien die Chitonsäure ein Isomeres der Glucosäure zu sein; da sie aber mit keiner der acht, durch die Theorie vorhergesehenen und auf anderem Wege gewonnenen Hexonsäuren der Mannitreihe übereinstimmte, so war hier ein scheinbarer Widerspruch zwischen Theorie und Erfahrung vorhanden.

Anders liegen die Verhältnisse bei der Chitarsäure, die aus der Glucosaminsäure durch salpetrige Säure entsteht, denn nach der Analyse des trocknen Calciumsalzes hat sie die Formel C₆H₁₀O₆ und unterscheidet sich also von den gewöhnlichen Hexonsäuren durch einen Mindergehalt von 1 Mol. Wasser.

Da inzwischen die Constitution des Glucosamins und der Glucosaminsäure durch ihre Synthese²⁾ aufgeklärt ist, so erschien es uns

¹⁾ Vgl. E. Fischer und F. Tiemann, diese Berichte 27, 138 [1894].

²⁾ E. Fischer und H. Leuchs, diese Berichte 36, 27 [1903].