

#### 48. Ad. Grün und R. Limpächer: Spaltung asymmetrischer Glyceride in die Antipoden, I.: Über optisch aktive Glycerid-schwefelsäuren und die Thermolabilität des Drehungsvermögens ihrer Salze.

[Aus d. Hauptlaborat. d. Firma Georg Schicht A.-G., Außig a. E.]

(Eingegangen am 16. Dezember 1926.)

Vor langer Zeit hat der eine von uns mit v. Skopnik mitgeteilt, daß Versuche zur Darstellung optisch aktiver Glyceride durch Synthese aus optisch aktivem Glycerin-chlorhydrin und durch Spaltung von Racematen in Angriff genommen seien<sup>1)</sup>. Diese Versuche konnten damals aus äußeren Gründen nicht fortgesetzt werden; ihre spätere Wiederaufnahme unterblieb, weil inzwischen Abderhalden und Eichwald aktive Glyceride aus Halogenhydrinen, Glycid und Amino-propylenglykol darstellten<sup>2)</sup>. Dann schuf Bergmann seine vorzügliche Methode, nach welcher über die Phenylmethylol-oxazolidine verschiedene Glycerid-Typen, und zwar aus optisch aktivem Material auch die aktiven Verbindungen, erst rein erhalten werden konnten<sup>3)</sup>.

Bergmann betonte aber schon, daß die Gewinnung optisch aktiver Fette über Aminoverbindungen nur ein Nothbehelf ist, und erklärte die Ausarbeitung einer Methode für notwendig, um die fertigen Glyceride zu spalten. Das gilt besonders für die Bestimmung der Konstitution von Diglyceriden, die nach den verschiedenen Darstellungsmethoden aus nicht-aktivem Material erhalten werden, und die als Ausgangsprodukte für die Synthese von Phosphatiden wichtig sind. Die absolut sichere Unterscheidung der symmetrischen  $\alpha, \alpha'$ -Diglyceride von den unsymmetrischen  $\alpha, \beta$ -Isomeren ist nur durch den Nachweis der Spaltbarkeit dieser und der Nicht-spaltbarkeit jener Verbindungen möglich. Wir haben deshalb unsere dahinzielende Untersuchung, die vor so langer Zeit abgebrochen werden mußte, wieder aufgenommen.

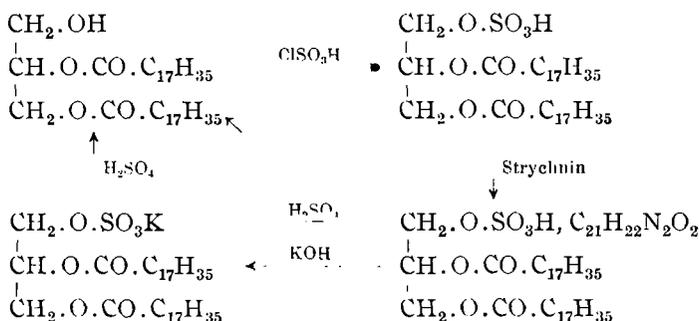
Unser Arbeitsplan war: Überführung der Diglyceride in ihre Schwefelsäure-ester, Darstellung der Salze optisch aktiver Basen, Fraktionierung der Salze und Isolierung der optisch aktiven Ester in Form ihrer Alkalisalze, oder Rückverwandlung in die freien Diglyceride. Wir wandten ihn fürs erste zur Spaltung von  $\alpha, \beta$ -Distearin an. Reaktions-Schema siehe S. 256.

Die Einführung des Schwefelsäure-Restes in Distearin, sowohl in die symmetrische wie in die unsymmetrische Verbindung, geht glatt vonstatten, wenn man auf die Suspension des Diglycerids in einem indifferenten Medium, wie Petroläther, vorsichtig Chlor-sulfonsäure einwirken läßt. Ebenso lassen sich bei behutsamem Arbeiten die Alkalisalze der Ester leicht in sehr guten Ausbeuten erhalten. Schließlich gelang es uns auch, die Zerlegung der Salze, z. B. die Spaltung in das freie Diglycerid und saures Strychnin-Sulfat, sehr einfach und dabei quantitativ auszuführen. Es ist aber außerordentlich schwierig, alle diese Operationen so zu leiten,

<sup>1)</sup> B. **42**, 3752 [1909].    <sup>2)</sup> B. **47**, 2888 [1914], **48**, 113, 1847 [1915].

<sup>3)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **137**, 27 [1924]; s. bes. auch Bergmann u. Sabetay, ebenda S. 47.

daß dabei nicht größere Mengen des angewendeten Diglycerids in die strukturisomere Verbindung umgelagert werden. (Die Fähigkeit der Diglyceride, sich überhaupt und namentlich schon unter so milden Bedingungen zu isomerisieren, ist allen früheren Beobachtern entgangen. Wir werden über unsere einschlägigen Arbeiten noch ausführlicher berichten.) Auch die Fraktionierung der Salze wird durch die Tendenz der Diglyceride und ihrer Schwefelsäure-ester, sich schon beim Erwärmen oder bei längerem Stehen der Lösungen teilweise umzulagern, sehr erschwert. Immerhin gelang es, das Strychnin-Salz der *d,l*- $\alpha,\beta$ -Distearin-schwefelsäure ohne weitergehende Umlagerung in Fraktionen zu zerlegen, deren Löslichkeiten wesentlich verschieden waren. Die aus den verschiedenen Strychninsalz-Fractionen durch quantitative Zerlegung und Isolierung erhaltenen Distearin-Präparate erwiesen sich aber ausnahmslos als praktisch inaktiv.



Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, denn Bergmann und Sabetay (a. a. O.) konnten an Präparaten von  $\alpha$ -Monostearin,  $\alpha$ -Molaurin, sowie am Dibenzoyl-ester des ersten und am Diphenyl-urethan des zweiten Glycerids (lauter unzweifelhaft asymmetrischen Verbindungen aus aktiven Ausgangsprodukten) nicht die geringste Drehung feststellen. Sie verwiesen auch bereits auf Beobachtungen von Abderhalden<sup>4)</sup> und von Heß<sup>5)</sup>, denen zufolge in homologen Reihen die spezifischen Drehungswerte mit wachsendem Fettsäure-Molekül stark abnehmen. Bei den Monoglyceriden konnte Bergmann aber wenigstens latente Aktivität beweisen; er fand, daß die Lösung einer jeden Verbindung in Thionylchlorid (vermutlich infolge Ersatz der Hydroxylgruppen durch Chlor) eine deutliche, meßbare, wenn auch geringe Drehung zeigt. Die Lösungen der Distearin-Präparate in Thionylchlorid erwiesen sich dagegen als inaktiv. Es ist also anzunehmen, daß schon bei ihrer Abscheidung aus den Salzen der Schwefelsäure-ester Racemisierung eintritt.

Eine außerordentliche Überraschung brachte die optische Untersuchung der Kaliumsalze, die wir aus den einzelnen Strychninsalz-Fractionen durch Umsetzung der acetonischen Lösungen mittels alkohol. Lauge darstellten. Die Kaliumsalze des *d*- und des *l*- $\alpha,\beta$ -Distearin-schwefelsäure-esters drehen in Lösung bei einer Temperatur von 40° und darüber die Ebene des polarisierten Lichtes kaum merklich oder überhaupt nicht. Kühlt man aber diese Lösungen unter 35° ab, wobei sie die typischen Eigenschaften

4) B. 48, 1558 [1915].

5) B. 54, 499 [1921].

kolloider Lösungen annehmen, so erweisen sich die gelösten Verbindungen als eminent aktiv. Soweit unsere Beobachtungen reichen, d. h. wenn die beim Polarisieren der warmen Lösungen gemachten, minimalen Ablesungen zuverlässig sind, findet beim Abkühlen zunächst eine Änderung der Drehungsrichtung statt. Die Drehung geht durch den Nullpunkt nach der anderen Seite, wächst mit der Zeit bis zu einem Maximum (in sehr verdünnten Lösungen bis  $[\alpha]_D$  gegen 10000) und bleibt dann konstant. Der Vorgang ist umkehrbar; beim Erwärmen der kalten, stark aktiven Lösung erhält man wieder eine inaktive (scheinbar echte) Lösung, diese wird wiederum beim zweiten Abkühlen aktiv.

Daß die Ursache der Drehung der Polarisationssebene in der optischen Aktivität der Kaliumsalze zu suchen ist und nicht etwa nur in einer Doppelbrechung der Lösung oder dergl., beweisen die unter genau denselben Versuchsbedingungen durchgeführten Parallelversuche mit dem Racemgemisch und mit dem Kaliumsalz des strukturisomeren, nicht spaltbaren  $\alpha, \alpha'$ -Distearoylglycerin-schwefelsäure-esters. Die Lösungen dieser Salze zeigen in der Kälte ebensowenig Drehung wie in der Wärme.

Eine so außerordentlich große Abhängigkeit des Drehungsvermögens von der Temperatur bei gleichbleibender Konzentration wurde noch bei keiner asymmetrischen Verbindung irgendwelcher Art beobachtet. Es handelt sich um eine grundsätzlich neue Erscheinung. Auch das Ausmaß der Erhöhung des Drehungsvermögens ist außerordentlich; es läßt sich höchstens mit dem vergleichen, das man bei der Bildung gewisser Komplexsalze aus Hydroxylverbindungen, z. B. aus Mannit und Boraten, beobachtet, übertrifft dieses aber noch wesentlich. Einen Erklärungsversuch wird der eine von uns beiden (Limpächer) auf Grund eines größeren Beobachtungsmaterials an anderer Stelle geben. Vorläufig sei nur bemerkt, daß es sich u. E. eher um eine tiefergreifende Änderung des Zustandes der gelösten Substanz handeln dürfte, als um eine bloße Änderung des Solvatationsgrades. Das Anwachsen des Drehungsvermögens verläuft ja parallel mit dem Übergange der Lösung in den kolloiden Zustand, mit der Bildung von — vielleicht in bestimmter Weise räumlich orientierten — Molekül-Aggregaten. (So daß also das Drehungsvermögen von Verbindungen nicht nur durch die Bildung von Komplexsalzen, sondern auch durch Autokomplexbildung, auf jeden Fall aber durch die Betätigung von Nebenvalenzen, eminent beeinflußt wird.)

Durch die Annahme der Bildung hochaktiver Molekül-Aggregate wird sich vielleicht auch eine andere, bisher schwer verständliche Tatsache erklären lassen: daß die spezifischen Drehungswerte in homologen Reihen von Fettsäure-estern mit wachsendem Molekulargewicht stark abnehmen. Es ist nämlich nicht unwahrscheinlich, daß auch die nicht „ausgesprochen kolloiden“ Lösungen dieser Verbindungen bei der üblichen Beobachtungs-Temperatur neben molekulardispersen Teilchen auch kolloide Teilchen, Molekül-Aggregate, enthalten, und zwar um so mehr oder um so größere Teilchen dieser Art, je höher das Molekulargewicht der Fettsäure ist. Wenn nun, wie es den Anschein hat, die Molekül-Aggregate in der dem Drehungssinn der monomeren Verbindung entgegengesetzten Richtung drehen, so können sich die Drehungen je nach dem Verhältnis zwischen monomeren Teilchen und Molekül-Aggregaten mehr oder weniger

kompensieren. So ließe sich auch erklären, warum die Lösungen der *d*- und der *l*-Form des  $\alpha,\beta$ -distearin-schwefelsauren Kaliums in der Wärme überhaupt keine Drehung zeigen. Diese Salze neigen noch mehr zum Übergang in den kolloiden Zustand als die Glyceride, so daß auch die mäßig warmen Lösungen noch ein wenig kolloide Bestandteile enthalten könnten. Durch eine ganz geringe Menge Kolloid von extrem hohem Drehungsvermögen kann aber schon die normale, entgegengesetzte Drehung einer großen Menge molekulardisperser Substanz kompensiert werden.

Die experimentelle Prüfung dieser Hypothese ist schwierig, denn sie erfordert die Ausführung polarimetrischer Bestimmungen an echten Lösungen, die überhaupt keine kolloiden Teilchen enthalten. Diese erfordert aber wiederum, zum mindesten bei vielen Fettsäure-Derivaten, das Einhalten relativ hoher Temperaturen, bei denen schon eine beträchtliche — wenn nicht totale — Racemisierung eintritt, und, wenigstens bei den Diglyceriden, auch schon Umlagerung in die inaktiven, nicht spaltbaren Isomeren erfolgt. Wir hoffen aber, in anderen Klassen stabilere Verbindungen zu finden, die sich für die systematische Bearbeitung in dieser Richtung besser eignen. Die Erscheinung ist ja selbstverständlich nicht auf die Salze der Diglycerid-schwefelsäure-ester beschränkt. Wir haben auch schon beim Kaliumsalz der  $\alpha,\beta$ -Distearin-phosphorsäure<sup>6)</sup> ein ganz analoges Verhalten festgestellt und glauben, daß es sich um eine allgemeine, vielleicht nicht nur auf typische Kolloide beschränkte Erscheinung handeln könnte. Ihre Aufklärung scheint uns sowohl vom kolloidchemischen, wie vom stereochemischen Standpunkt interessant, sie wird vielleicht auch für die Untersuchungs-Methodik nützlich sein.

### Beschreibung der Versuche.

#### Vorarbeiten.

Die Diglycerid-schwefelsäure-ester und ihre Alkaloidsalze sind in Lösung verhältnismäßig leicht zersetzlich. Es war demnach nötig, fast jede einzelne Fraktion zu analysieren, für welchen Zweck selbstverständlich nur titrimetrische Methoden herangezogen werden konnten. Wir prüften deshalb zunächst Brucin und Strychnin und ihre in Betracht kommenden Salze mit anorganischen Säuren, sowie die neu dargestellten Salze mit Distearin-schwefelsäure-ester auf ihr Verhalten gegen verschiedene Indikatoren. Für die Bestimmung der freien Basen (Brucin  $p_H = 4.85$  und Strychnin  $p_H = 4.81$ ) erwies sich Lackmoid ( $p_H = 4.4-6.4$ ) als der geeignetste Indicator<sup>7)</sup>.

Beim Titrieren alkohol. Lösungen fanden wir z. B.:

Brucin,  $C_{23}H_{26}N_2O_4$ , Basen-Zahl<sup>8)</sup> Ber. 143.3. Gef. 142.4.

Strychnin,  $C_{21}H_{22}N_2O_2$ , Basen-Zahl<sup>8)</sup> Ber. 167.9. Gef. 168.2.

<sup>6)</sup> vergl. die auf S. 266 folgende Mitteilung.

<sup>7)</sup> Wales, Industr. and engineer. Chem. 18, 390 [1926], empfiehlt neuerdings die Verwendung von Methylrot.

<sup>8)</sup> Unter „Säure-Zahl“ versteht man bekanntlich die zur Neutralisation von 1 g Substanz erforderlichen mg KOH. Analog bezeichnen wir als „Basen-Zahl“, die 1 g Substanz äquivalenten mg KOH.

Zur Analyse der Strychnin- und Brucin-Salze eignen sich als Indicatoren wiederum am besten die Phthaleine, bes. Thymol-phthalein ( $p_H = 9.3-10.5$ ). Die freien Alkaloidbasen reagieren gegen diese Indicatoren neutral, man kann deshalb die Säure-Komponenten der Salze (zweckmäßig in benzolisch-alkoholischer Lösung) titrimetrisch bestimmen.

## Säure-Zahlen der Brucin-Salze:

Chlorid, $C_{23}H_{26}N_2O_2$ , $HCl + 2 H_2O$ .	Ber. 120.2. Gef. 119.4.
Sulfat, $(C_{23}H_{26}N_2O_2)_2$ , $H_2SO_4 + 4 H_2O$ .	Ber. 117.1. Gef. 116.4.
Distearin-schwefelsaures Salz, $C_{23}H_{26}N_2O_2$ , $C_{37}H_{72}O_6S$ .	Ber. 51.1. Gef. 51.4.

## Säure-Zahlen der Strychnin-Salze:

Chlorid, $C_{21}H_{22}N_2O_2$ , $HCl + 1\frac{1}{2} H_2O$ .	Ber. 141.1. Gef. 143.0.
Sulfat, $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2$ , $H_2SO_4 + 3 H_2O$ .	Ber. 136.7. Gef. 134.1.
Distearin-schwefelsaures Salz, $C_{21}H_{22}N_2O_2$ , $C_{37}H_{72}O_6S$ .	Ber. 54.02. Gef. 54.4.

 $\alpha, \beta$ -Distearoyl-glycerin-schwefelsaures Brucin.

Zur Darstellung dieser Verbindung ließen Grün und Corelli<sup>9)</sup> Chlor-sulfonsäure auf eine Lösung des Distearins in Äther einwirken. Dabei entsteht aber viel Äthylschwefelsäure-ester, der sich vom Distearin-schwefelsäure-ester schwer trennen läßt. Auch die Trennung der Brucin-Salze beider Ester ist schwierig. Dagegen kann die gesuchte Verbindung bei Verwendung des indifferenten Petroläthers an Stelle von Äther leicht erhalten werden.

In die Suspension von Distearin in Petroläther, deren Herstellung weiter unten genauer beschrieben ist, läßt man unter Rühren durch einen Gasstrom die berechnete Menge Chlor-sulfonsäure eintropfen, wobei das Distearin als Schwefelsäure-ester in Lösung geht. Hierauf versetzt man die Lösung mit Brucin, gelöst in Chloroform, bis sie gegen Lackmoid absolut neutral reagiert, entfernt die Lösungsmittel und reinigt das Produkt durch Umkrystallisieren aus Petroläther, Aceton und Benzol, wodurch unverändertes Distearin und Brucin-Sulfat leicht abgetrennt werden. Rein-ausbeute ungefähr 70%. Weiße Krystalle, gut löslich in heißem Äther, Petroläther (Sdp. 45–65°), Aceton und Alkoholen; bei 64–65° erfolgt Sinterung zu durchscheinenden Tröpfchen, die sich bei 80° unter Meniscus-Bildung vereinigen. Analyse (durch Titration, s. oben): Säurezahl ber. 51.1, gef. 51.4. Die 3-proz. Lösung in Chloroform zeigt  $[\alpha]_D \sim -9.0^\circ$ . Was die Fraktionierung des Brucin-Salzes zwecks Trennung des Schwefelsäure-esters in die Antipoden betrifft, so beschränkten wir uns auf einige Tastversuche, welche ergaben, daß das Strychnin-Salz in dieser Beziehung viel günstigere Eigenschaften besitzt.

*l*-Strychnin-Salz des *d, l*- $\alpha, \beta$ -Distearoyl-glycerin-schwefelsäure-esters.

Um bei der Darstellung des Strychnin-Salzes die Umlagerung des  $\alpha, \beta$ -Distearins in das Strukturisomere auf ein Mindestmaß zu beschränken, muß sehr rasch und bei möglichst niedriger Temperatur gearbeitet werden. 62.46 g ( $1/10$  Mol.) feinstgepulvertes, vollkommen trocknes  $\alpha, \beta$ -Distearin werden in 200 ccm warmem Petroläther (Siedegrenzen 80–110°) gelöst,

<sup>9)</sup> Ztschr. angew. Chem. 24, 665 [1912].

800 ccm kalter Petroläther (Sdp. 45–65°) rasch zugesetzt, wobei sich das Distearin feinkristallinisch ausscheidet. Der Petroläther wird vor der Verwendung längere Zeit mit Chlor-sulfonsäure erwärmt, über Chlor-sulfonsäure destilliert, neutral gewaschen und über Calciumchlorid, dann über Natrium getrocknet. Zu der Suspension des Distearins in Petroläther werden nun sofort 11.65 g = 6.56 ccm Chlor-sulfonsäure ziemlich rasch zutropfen gelassen. Gleichzeitig wird ein kräftiger, besonders sorgfältig getrockneter Kohlendioxyd-Strom durchgeleitet. Dann erwärmt man auf 25–30° und leitet so lange Kohlendioxyd durch, bis der größte Teil des Chlorwasserstoffs entfernt ist. Die nunmehr klare Lösung des Schwefelsäure-esters wird mit einer ungefähr 10-proz. Strychnin-Chloroform-Lösung gegen Lackmold neutralisiert. Man verbraucht dabei 40.5 g Strychnin, während sich nur 33.42 g berechnen, weil die Veresterung unvollständig, nur bis etwa 80% verläuft, so daß also auch unveränderte Chlor-sulfonsäure mit Strychnin — unter Bildung von Chlorid und Sulfat — reagiert.

Die klare, neutralisierte Lösung wird sofort im Hochvakuum bei ungefähr 35° Bad-Temperatur eingedampft. Dauer der Darstellung bis zu diesem Punkte ungefähr  $\frac{3}{4}$  Stdn. Der Rückstand wird im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet und durch Extrahieren mit Äther vom unveränderten Distearin befreit. Man darf aber das Salz des  $\alpha,\beta$ -Distearoylglycerin-schwefelsäure-esters nicht länger als  $\frac{3}{4}$  Stdn. extrahieren; anderenfalls geht ein beträchtlicher Teil des Salzes verloren, weil es (im Gegensatz zum Strukturisomeren) in warmem Äther nicht vollkommen unlöslich ist. Ausbeute an praktisch reinem Strychnin-Salz 80–82 g = 78–80% d. Th.

Die Umlagerung bei der Darstellung ist relativ geringfügig. Das aus dem Strychnin-Salz mit ätherischer Schwefelsäure abgeschiedene Distearin enthält ungefähr 15% vom symmetrischen Isomeren. Nachdem sich auch bei dieser Zerlegung des Salzes eine partielle Umlagerung vermutlich nicht ganz vermeiden läßt, dürfte das Strychnin-Salz selbst höchstens 10% vom symmetrischen Isomeren enthalten.

Die Verbindung bildet weiße, perlmutterglänzende Krystalle, unlöslich in Wasser; in heißem Methyl- und Äthylalkohol, sowie in Aceton sehr leicht, in der Kälte sehr schwer löslich; ferner leicht löslich in Benzol, Xylol, Dekalin, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff; schwer löslich in Äther, unlöslich in Petroläther (Sdp. 20–45° und 45–65°). Die Sinterungs-, Schmelz- und Zersetzungspunkte sind unscharf und daher keine Kriterien für die Reinheit. In gelöstem Zustande ist das Salz je nach dem Solvens mehr oder weniger stark dissoziiert; beim längeren Stehen der Lösungen zersetzen sie sich unter Abscheidung von Strychnin-Sulfat.

Drehung:  $[\alpha]_D^{17.5}$  (in Chloroform, c = 3.0): —10.5°.

Für die Analyse wurde dieses Rohprodukt nochmals aus Aceton und Benzol umkristallisiert.

0.1838 g Sbst. verbrauchten zur Neutralisation gegen Thymol-phthalein 9.955 mg KOH. — 1.0373 g Sbst. verbrauchten zur Verseifung 223.71 mg KOH.

Die bei der Verseifungszahl-Bestimmung erhaltene, gegen Phenol-phthalein neutrale Lösung wird gegen Lackmold titriert<sup>10)</sup>. 1.0373 g Sbst. verbrauchten 5.50 ccm Salzsäure, entspr. 167.61 mg KOH.

<sup>10)</sup> Dabei wird sowohl das freie Strychnin titriert als auch das Alkali des bei der Verseifung gebildeten Kaliumstearats. Die äquivalente Menge Alkali, ausgedrückt in mg KOH pro 1 g ursprünglicher Substanz, bezeichnen wir als „Basen-Zahl“, vergl. Anm. 8.

0.1998 g Sbst.: 0.5085 g CO<sub>2</sub>, 0.1704 g H<sub>2</sub>O. — 0.2054 g Sbst. (nach Dumas<sup>11</sup>)  
4.39 ccm N (0°, 760 mm). — 0.2033 g Sbst.: 0.445 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>60</sub>H<sub>98</sub>O<sub>10</sub>SN<sub>2</sub> (1038.87). Ber. Neutr.-Zahl 54.0, Verseif.-Zahl 216.1, Basen-Zahl 162.1.  
Gef. „ 54.1, „ 215.6, „ 161.5.

Ber. C 69.32, H 9.52, N 2.70, SO<sub>3</sub> 7.71. Gef. C 69.41, H 9.54, N 2.67, SO<sub>3</sub> 7.51.

### Fraktionierung des Strychnin-Salzes.

Wie schon oben erwähnt, lagert sich das Strychnin-Salz des  $\alpha,\beta$ -Distearin-schwefelsäure-esters in Lösung verhältnismäßig leicht in die strukturisomere, nicht spaltbare  $\alpha,\alpha'$ -Verbindung um. Die Umlagerung geht je nach der Temperatur und nach dem Lösungsmittel mehr oder weniger rasch vonstatten, besonders schnell in Benzol, die größte Rolle spielt aber die Zeit. Man muß also trachten, das Fraktionieren bei möglichst niedriger Temperatur und möglichst schnell auszuführen, so daß die Substanz nie lange in Lösung bleibt. Deshalb soll auch nach jeder Fraktionierung zunächst die Mutterlauge aufgearbeitet werden. Allerdings erhält man beim raschen Krystallisieren keine ganz reinen Antipoden, aber die Fraktionen sind immer noch stärker aktiv, also reiner, als wenn man langsam umkrystallisiert, weil dann wiederum die Racemisierung bereits weitergeht. Aus diesem Grunde ist auch häufiges Umkrystallisieren zwecklos, man erhält dadurch keine reineren, d. h. stärker drehenden Fraktionen.

Wir lösten je 40 g Strychnin-Salz in 300 ccm warmem Aceton, filtrierten schnell von einer kleinen Menge sich abscheidenden Strychnin-Sulfats, versetzten das Filtrat mit 300 ccm Benzol und kühlten auf 10° ab, worauf sofort reichliche Krystallisation erfolgte. Der Rest schied sich beim Einstellen der Mutterlauge in Eiswasser ab. Jede Fraktion wurde wiederum in 200 ccm Aceton gelöst, mit 300 ccm Benzol versetzt und die Lösung bei 0° krystallisieren gelassen. Die Mutterlaugen verdünnten wir stark mit Äther und kühlten auf —20° ab, filtrierten von den ausgeschiedenen Krystallen, wiederholten erst das Einengen und Abkühlen auf —20° und ließen, nachdem sich nichts mehr abschied, den Rest bei —80° ausfrieren. Bei der Aufarbeitung der einzelnen Fraktionen erwies sich die zuerst abgeschiedene, also am schwersten lösliche Fraktion, als das Derivat des bei 79° schmelzenden  $\alpha,\alpha'$ -Distearins, auf dieses folgte das Derivat des *l*- $\alpha,\beta$ -Distearins<sup>12</sup>), während sich das des *d*- $\alpha,\beta$ -Distearins als am leichtesten löslich erwies. Nachdem wir die einzelnen Isomeren noch nicht optisch rein erhalten konnten, waren genaue Löslichkeits-Bestimmungen zwecklos, um so mehr, als wir feststellten, daß bei jeder Löslichkeits-Bestimmung bereits aufs neue partielle Umlagerung und Racemisierung erfolgt. Immerhin fanden wir selbst bei weniger reinen Fraktionen von *d*- und

<sup>11</sup>) Die Bestimmung des Stickstoffs in Strychnin, Brucin und ihren Salzen nach verschiedenen Ausführungsformen der Methode von Kjeldahl gab zu niedrige Werte. Nur das von Sörensen und Andersen, Ztschr. physiol. Chem. **44**, 429 [1905], beim Lysin angewandte kombinierte Kjeldahl-Gunning-Arnoldsche Verfahren (erst Aufschließen mit Schwefelsäure und Quecksilber, dann Zusatz von Quecksilberoxyd und Kupferoxyd und Kaliumsulfat) gab wenigstens beim Strychnin die richtigen Werte, versagte aber auch bei dessen Salzen.

<sup>12</sup>) Die Bezeichnung der Fraktionen als Derivate des *l*- bzw. des *d*-Distearins bezieht sich nur darauf, daß die entsprechenden, durch Umsetzung erhaltenen Kaliumsalze in benzolischer Lösung links bzw. rechts drehen. Die Drehungswerte der extremen Strychnin-salz-Fraktionen selbst sind untereinander und mit dem Drehungswert des nicht-fraktionierten Strychnin-Salzes praktisch identisch. Worauf dies beruht, ob etwa die Strychnin-Salze in Benzol bei der Beobachtungs-Temperatur rein molekulardispers gelöst sind, kann erst die weitere Untersuchung ergeben.

*l*-Verbindungen Löslichkeits-Unterschiede im Verhältnis von 1 : 10 und darüber; z. B. lösten sich bei 10° von einer *links*-Fraktion nur 1.50 g in 100 g Benzol, von der entsprechenden *rechts*-Fraktion dagegen 13.90 g.

Von jeder Fraktion wurde ein Teil in das entsprechende Kaliumsalz umgewandelt, ein anderer in freies Distearin und saures Strychnin-Sulfat zerlegt (s. unten).

Kaliumsalz des *d,l*- $\alpha,\beta$ -Distearoyl-glycerin-schwefelsäure-esters.

Das Strychnin-Salz wird in der ungefähr 20-fachen Menge warmen, kohlendioxid-freien Acetons gelöst, Thymol-phthalein zugesetzt,  $n/2$ -alkohol. Kalilauge bis zum ersten Umschlag des Indicators zugegeben, wobei das entstandene Kaliumsalz zum größten Teil ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit warmem Aceton gewaschen, bis er vollkommen strychnin-frei ist (Prüfung mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure). Dann löst man ihn in Benzol, filtriert von den geringen Mengen ungelösten Kaliumsulfats ab und fällt das Filtrat mit Aceton. Auf diese Weise erhält man das reine Kaliumsalz des Distearoyl-glycerin-schwefelsäure-esters in 50—60-proz. Ausbeute. Aus dem Filtrat können noch 25—30% reines Salz isoliert werden. Bei rascher Umsetzung in acetonischer Lösung findet fast keine Umlagerung statt. Das Kaliumsalz enthält höchstens 15% Strukturisomeres. (Das *l*-Strychnin-Salz des  $\alpha,\alpha'$ -Distearoyl-glycerin-schwefelsäure-esters enthält etwa 7% Strukturisomeres, das daraus hergestellte Kaliumsalz ebenfalls 7%.) Dagegen trat bei der versuchsweisen Herstellung des Kaliumsalzes in Benzol-Aceton-Lösung Umlagerung ein.

Das racemische Kaliumsalz bildet ein weißes Krystallmehl. Im Capillarröhrchen zersetzt es sich je nach der Art des Erhitzens mehr oder weniger schnell; man erhält somit verschieden hohe Sinterungs- und Schmelzpunkte.

Mit warmem Wasser gibt das Salz eine gegen Phenol-phthalein, Lackmoid und Methylorange neutrale, kolloidale Lösung. In Benzol, Xylol, Dekalin, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff ist es in der Wärme leicht, in der Kälte sehr schwer löslich. In kochendem Methyl- und Äthylalkohol, sowie in Aceton löst es sich sehr schwer. Die Verbindung ist in sämtlichen Lösungsmitteln bedeutend leichter löslich als das strukturisomere Salz.

0.8525 g Sbst. verbrauchten zur Verseifung 192.17 mg KOH. — 0.1994 g Sbst.: 0.4601 g CO<sub>2</sub>, 0.1803 g H<sub>2</sub>O. — 0.0922 g Sbst.: 0.0289 g BaSO<sub>4</sub>. — 1.3116 g Sbst.: 1.0078 g Stearinsäure.

C<sub>99</sub>H<sub>76</sub>O<sub>8</sub>SK (742.78). Ber. Verseif.-Zahl 226.6, Stearinsäure 76.56.

Gef. „ 225.4, „ 76.83.

Ber. C 63.00, H 10.19, SO<sub>3</sub> 10.78. Gef. C 62.93, H 10.12, SO<sub>3</sub> 10.75.

Kaliumsalze des *d*- und des *l*- $\alpha,\beta$ -Distearoyl-glycerin-schwefelsäure-esters.

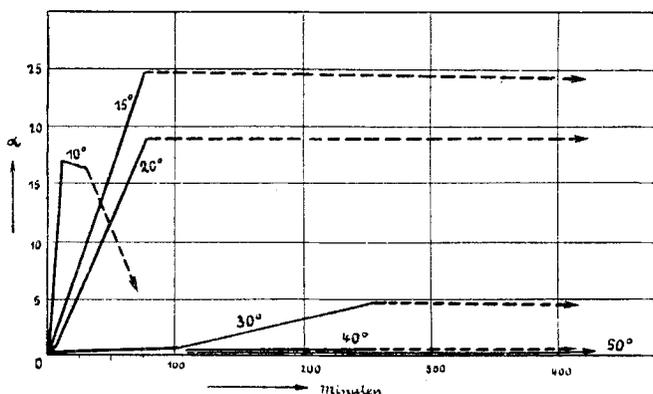
In der gleichen Weise wie das nicht-fractionierte Strychnin-Salz des Racemats in das Kaliumsalz verwandelt wurde, setzten wir auch die einzelnen Fraktionen, also die Strychnin-Salze der *d*- und der *l*-Form des Esters und des Umlagerungsproduktes, möglichst schonend mit Kaliumhydroxyd um. Die so dargestellten Salze unterschieden sich untereinander und von dem racemischen Salz nur durch ihre Löslichkeiten. Die aus der am schwersten löslichen, der Menge nach geringsten Strychninsalz-Fraktion erhaltene Verbindung erwies sich als das durch die teilweise Umlagerung entstandene Nebenprodukt,  $\alpha,\alpha'$ -distearin-schwefelsaures Kalium; wir identifi-

zierten es durch Spaltung mittels Säure in saures Strychnin-Sulfat und  $\alpha, \alpha'$ -Distearin, Schmp. 79°. Aus den nächsten Strychninsalz-Fractionen erhielten wir die *links*-Form der unsymmetrischen Verbindung (Drehungssinn der benzolischen Lösung); die *d*-Form ist am leichtesten löslich. (Charakterisierung der beiden Antipoden als Derivate des bei 69° schmelzenden  $\alpha, \beta$ -Distearins, s. unten.)

Wie schon in der Einleitung angegeben wurde, zeigten die Lösungen der  $\alpha, \beta$ -Distearin-Derivate bei Temperaturen von etwa 35–40° und darüber kaum merkliche, nach einigem Stehen und Abkühlen dagegen beträchtliche Drehungswerte. Die Lösungen in Benzol, Xylol, Dekalin, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff verhielten sich in dieser Beziehung ganz gleich, doch erwies sich Benzol sonst als das geeignetste Lösungsmittel. Zahlreiche Bestimmungen ergaben, daß das Drehungsvermögen der untersuchten Verbindung von einer Reihe von Faktoren abhängig ist; nach der Temperatur und der Zeit scheint auch der Elektrolyt-Gehalt der Lösungen eine besondere Rolle zu spielen.

Den Einfluß der Zeit und der Temperatur zeigt die folgende graphische Darstellung des Drehungsvermögens einer Lösung von 0.3 g Substanz (*d*-Form; die *l*-Form gibt praktisch dieselben Resultate) in 100 g Benzol, unter Verwendung eines heiz- und kühlbaren 2-dm-Rohres, bestimmt im Landolt-Lippichschen Apparat mit 3-teiligem Gesichtsfeld<sup>13)</sup>.

Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten, auf der Ordinate sind die absoluten Ablesungen in Kreisgraden aufgetragen. Die einzelnen Linien stellen somit den zeitlichen Verlauf der Drehung der Lösung bei verschiedenen Temperaturen dar.



Zu den Schaulinien ist Folgendes zu bemerken: Kühlt man die Lösung auf 10° und hält dann diese Temperatur konstant, so wächst die Drehung rapid an, nimmt aber nach Erreichen des Maximums wieder ab. Die Abnahme beruht vielleicht nur darauf, daß bei 10° sehr bald reichliche Krystallisation des gelösten Salzes eintritt, die Lösung also verdünnter wird. (Der die Ablesungen nach beginnender Krystallisation darstellende Teil jeder Schaulinie ist gestrichelt.) Hält man die Temperatur bei 15°, so wird das

<sup>13)</sup> Durch das Entgegenkommen des Hrn. Prof. Bergmann war es uns möglich, die sehr zahlreichen Messungen mit Hilfe der vorzüglichen Apparatur des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Lederforschung in Dresden zu überprüfen und sicherzustellen. Wir möchten Hrn. Bergmann auch an dieser Stelle für die uns erwiesene Gastfreundschaft bestens danken.

Maximum der Drehung weniger schnell erreicht, es liegt aber höher, bei rund  $+25^{\circ}$  (direkte Ablesung, entsprechend  $[\alpha]_D^{15} = +4160$ ). Die Drehung bleibt in diesem Falle viel länger konstant; eine spätere Abnahme läßt sich überhaupt nicht feststellen, weil die Lösung infolge zunehmender Krystall-Abscheidung allmählich immer trüber wird, so daß schließlich Ablesungen nicht mehr möglich sind.

Ganz ähnlich ist der Verlauf bei  $20^{\circ}$ , nur nimmt die Drehung langsamer zu und erreicht nicht den gleichen Endwert. Bei einer konstanten Temperatur von  $30^{\circ}$  nimmt die Drehung wesentlich langsamer zu, und der Endwert von kaum  $+5^{\circ}$  liegt weit unter dem, der bei der optimalen Temperatur gefunden wurde. Werden die Lösungen wieder auf  $40-50^{\circ}$  erwärmt, worauf sie natürlich vollkommen klar sind, so zeigen sie nicht die geringste Drehung, kühlt man dann nochmals auf  $30^{\circ}$  bzw.  $20^{\circ}$  und  $10^{\circ}$  ab, so ergeben sich wiederum die in den Schaulinien dargestellten Drehungswerte. Nach längerer Zeit wird die gelöste Substanz infolge Racemisierung (und teilweiser Umlagerung in das isomere  $\alpha, \alpha'$ -distearin-schwefelsaure Kalium) dauernd inaktiv.

Bei Untersuchung verdünnter, 0.05—0.1-proz. Lösungen ergaben sich Maximalwerte von  $\alpha = 40-50^{\circ}$ , entsprechend spezifischen Drehungen von rund  $10000^{14}$ .

Wir halten es nicht für überflüssig, zu betonen, daß sich alle Ergebnisse nicht nur bei wiederholter Untersuchung desselben Präparates reproduzieren ließen, sondern auch bei der Untersuchung von mehreren anderen  $\alpha, \beta$ -Distearin-Präparaten, die nach verschiedenen Methoden dargestellt worden waren.

### Spaltung der distearoyl-glycerin-schwefelsauren Salze in Distearin und Bisulfat.

Das feinst gepulverte Salz wird in der ungefähr 50-fachen Menge kochenden Äthers suspendiert, mit ätherischer Schwefelsäure ( $1/4-1/2$  Mol.) versetzt und das Gemisch 10 Min. zum schwachen Sieden des Äthers erhitzt. Hierauf wird vom abgeschiedenen sauren Strychnin-Sulfat bzw. Kaliumbisulfat filtriert und das Filtrat auf  $-20^{\circ}$  abgekühlt, wobei das Distearin fast quantitativ auskrystallisiert. Um das  $\alpha, \beta$ -Distearin vom beigemengten Isomeren zu trennen, löst man das Rohprodukt wieder in der ungefähr 50-fachen Menge warmen Äthers und hält die Lösung 2 Stdn. bei  $15-18^{\circ}$ ; das  $\alpha, \alpha'$ -Distearin krystallisiert fast ganz rein aus, die  $\alpha, \beta$ -Verbindung wird aus der Mutterlauge bei  $-20^{\circ}$  erhalten. Nebenbei überzeugten wir uns auch durch Leerversuche mit reinen Diglyceriden, daß bei diesen Operationen nur geringe Umlagerung, höchstens bis zu 2—3%, eintritt. Auf diese Weise zerlegten wir die für die polarimetrische Untersuchung verwendeten Kaliumsalze, die *d*- und die *l*-Form, sowie die entsprechenden Strychninsalz-Fractionen. Die so erhaltenen Distearin-Präparate erwiesen sich als inaktiv. Auch an den Lösungen der Substanzen in Thionylchlorid konnten wir nicht mit Sicherheit Drehung beobachten.

Wesentlich ist noch die Feststellung, daß bei allen Operationen zur Darstellung und Fraktionierung der Salze des  $\alpha, \beta$ -Distearin-schwefelsäureesters die Umlagerung in die symmetrische, nicht spaltbare Verbindung tatsächlich auf ein Minimum beschränkt worden war. Wir erhielten bei der Fraktionierung des abgeschiedenen Distearins in der oben angegebenen Weise nur ein wenig hochschmelzendes  $\alpha, \alpha'$ -Distearin, der Rest erwies sich als das bei  $68.5-69^{\circ}$  schmelzende  $\alpha, \beta$ -Distearin. Wie die Analysen-Ergebnisse

<sup>14</sup>) Auch in diesen Fällen erwiesen sich die Drehungswerte des *d*- und des *l*-Salzes (natürlich vom Vorzeichen abgesehen) als praktisch gleich. Obwohl es unwahrscheinlich ist, daß beide Formen zufällig gleich viel Racemat enthielten, glauben wir, aus dem Übereinstimmen der *d*- und *l*-Werte doch noch nicht auf das Vorliegen reiner Antipoden schließen zu dürfen, und behalten uns die weitere Prüfung vor.

zeigen, waren auch keine anderen Umlagerungs- bzw. Umesterungsprodukte, wie Mono- oder Tristearin, entstanden.

0.9126 g Sbst. verbrauchten 164.72 mg KOH. — 0.2007 g Sbst.: 0.5518 g CO<sub>2</sub>, 0.2198 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>39</sub>H<sub>76</sub>O<sub>5</sub> (624.61). Ber. C 74.93, H 12.26, Verseif.-Zahl 179.6.

Gef. „ 74.98, „ 12.26, „ 180.4.

$\alpha, \alpha'$ -Distearoyl-glycerin-schwefelsaures Strychnin,  
(C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>O.CO.O.CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH.O.SO<sub>3</sub>H, C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Diese Verbindung erhält man als Nebenprodukt bei der Darstellung des  $\alpha, \beta$ -distearoyl-glycerin-schwefelsauren Strychnins. Wir haben sie deshalb zu Vergleichszwecken auch direkt durch Einwirkung von Chlor-sulfonsäure auf  $\alpha, \alpha'$ -Distearin und Neutralisieren des so erhaltenen Schwefelsäure-esters mit chloroformischer Strychnin-Lösung dargestellt. Beide Präparate erwiesen sich als identisch. Das Salz unterscheidet sich vom Isomeren durch die geringere Löslichkeit. Es löst sich in Benzol, Aceton, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff wesentlich schwerer; in Äther ist es selbst bei Siedehitze vollkommen unlöslich, während das Isomere noch einigermaßen löslich ist.

Die Bestimmung der Drehung verschiedener Präparate in 3-proz. Chloroform-Lösung ergab  $[\alpha]_D^{17.5} = -10.2$  bis  $-10.7^\circ$ .

0.3344 g Sbst. verbrauchten zur Neutralisation (Thymol-phthalein) 18.197 mg KOH. — 1.6735 g Sbst. verbrauchten zur Verseifung 364.01 mg KOH.

Die bei Bestimmung der Verseifungszahl erhaltene, gegen Phenol-phthalein neutrale Lösung wird gegen Lackmoid titriert; 1.6735 g entsprachen 273.53 mg KOH und gaben 0.9196 g Stearinsäure.

0.1998 g Sbst.: 0.5073 g CO<sub>2</sub>, 0.1696 g H<sub>2</sub>O. — 0.2121 g Sbst. (nach Dumas): 4.78 ccu N (0°, 760 mm). — 0.2010 g Sbst.: 0.0451 g BaSO<sub>4</sub>. — 0.2035 g Sbst.: 0.0455 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>60</sub>H<sub>98</sub>O<sub>10</sub>SN<sub>2</sub> (1038.87).

Ber. Neutralisat.-Zahl 54.0, Verseif.-Zahl 216.1, Basen-Zahl 162.1, Stearinsäure 54.75. Gef. „ 54.4, „ 217.5, „ 163.4, „ 54.95.

Ber. C 69.32, H 9.52, N 2.70, SO<sub>3</sub> 7.71. Gef. C 69.25, H 9.50, N 2.82, SO<sub>3</sub> 7.70, 7.67.

Die in gleicher Weise wie beim Isomeren ausgeführte Abspaltung von Strychnin-Sulfat und Fraktionierung des abgeschiedenen Distearins ergab, daß bei allen Operationen zusammen nur 7% in das Strukturisomere umgelagert worden waren; vom unveränderten, bei 79.1° schmelzenden  $\alpha, \alpha'$ -Distearin konnten wir 93% analysenrein isolieren:

0.3446 g Sbst. verbrauchten zur Verseifung 62.21 mg KOH. — 0.1333 g Sbst.: 0.3659 g CO<sub>2</sub>, 0.1468 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>39</sub>H<sub>76</sub>O<sub>5</sub> (624.61). Ber. C 74.93, H 12.26, Verseif.-Zahl 179.6.

Gef. „ 74.86, „ 12.32, „ 180.5.

Zur Kontrolle fraktionierten wir das Strychnin-Salz möglichst sorgfältig und verwandelten die einzelnen Fraktionen in Kaliumsalze. Wie zu erwarten war, erwiesen sich die Kaliumsalze bis auf eine Fraktion sämtlich als inaktiv. Die aktive Fraktion betrug zwar etwa 13% der Gesamtmenge, während die Fraktionierung des Distearins nur halb soviel spaltbares  $\alpha, \beta$ -Distearin ergeben hatte. Es ist aber zu berücksichtigen, daß beim fraktionierten Krystallisieren doch wieder ein kleiner Teil  $\alpha, \alpha'$ -Distearin in das spaltbare Isomere umgelagert werden muß. Übrigens lag eine Mischfraktion vor. Die Drehung war nämlich relativ gering, in 3-proz. benzolischer Lösung bei 15°:  $\alpha = -1.8^\circ$ , entsprechend  $[\alpha]_D^{15} = -100^\circ$ . Das Ergebnis dieses Kontrollversuches steht also in bester Übereinstimmung mit den übrigen Resultaten.