

193. Edward Burns Abbot, Eileen Ann Kidney und Alex. McKenzie: Die optische Aktivierung von Traubensäure durch (+)-Citramalsäure.

[Aus d. chem. Laborat. d. University College, St. Andrews Universität, Dundee, Schottland.]

(Eingegangen am 14. April 1938.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ wurde die optische Aktivierung von Traubensäure durch (—)-Äpfelsäure beschrieben. Traubensäure (1 Mol.) wurde mit Kaliumhydroxyd neutralisiert und (—)-Äpfelsäure (1 Mol.) zugefügt. Das sich abscheidende krystallinische Produkt war rechtsdrehend und bestand aus einem Gemisch von saurem Kaliumracemat und saurem (+)-Kaliumtartrat.

Im Jahre 1894 hat van't Hoff²⁾ als Erklärung für das Vorkommen optisch aktiver Verbindungen in der Natur folgende Möglichkeiten ihrer Bildung angenommen: „bei unsymmetrischen Versuchsbedingungen, bei Umwandlungen z. B., die durch die Wirkung des rechts- oder links-circularpolarisierten Lichtes stattfinden oder durch aktive Verbindungen veranlaßt werden, vielleicht sogar in aktiven Lösungsmitteln“. Beide Voraussagen sind durch Versuche bestätigt worden, die erste durch W. Kuhn und E. Knopf³⁾ und durch Mitchell⁴⁾, die zweite durch McKenzie¹⁾. Im letztgenannten Falle wurde saures Kaliumracemat aus einer wäbr. Lösung von (—)-Äpfelsäure umkrystallisiert, wobei sich dasselbe rechtsdrehende Gemisch wie bei dem oben erwähnten Versuch ausschied. Es wurde festgestellt, daß diese Fälle von optischer Aktivierung nicht auf Impfung durch eine optisch aktive Substanz zurückzuführen waren.

Später wurden andere Beispiele entdeckt. So waren auch die beim Umkrystallisieren von saurem Natriumracemat, saurem Rubidiumracemat und saurem Caesiumracemat aus wäbr. (—)-Äpfelsäurelösungen sich ausscheidenden Krystalle rechtsdrehend⁵⁾; wurde jedoch saures Kaliumracemat aus einer wäbr. Lösung von (+)-Äpfelsäure umkrystallisiert, so waren die Krystalle linksdrehend und bestanden aus einer Mischung von saurem Racemat und saurem (—)-Tartrat⁶⁾.

Bei der Prüfung auf die Löslichkeit von saurem Kalium-(+)- und (—)-tartrat in wäbr. (—)-Äpfelsäure-Lösung ergab sich, daß diese bei beiden Salzen innerhalb der Fehlergrenzen die gleiche ist. Für die oben erwähnten Versuchsergebnisse wurde eine Erklärung vorgeschlagen⁷⁾.

Die optische Aktivierung von Traubensäure durch die optisch aktiven Äpfelsäuren war somit einwandfrei festgestellt; es ist jedoch auffallend, daß die Wirkung auf diese Säuren allein beschränkt zu sein schien. Wurden wäbr. Lösungen von anderen Säuren als (—)- und (+)-Äpfelsäure als Lösungsmittel angewandt, so konnte keine Aktivierung der Traubensäure beobachtet werden.

¹⁾ McKenzie, Journ. chem. Soc. London **107**, 440 [1915].

²⁾ „Die Lagerung der Atome im Raume“, 2. Aufl., S. 30 (1894).

³⁾ Ztschr. physik. Chem. (B) **7**, 292 [1930].

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **1930**, 1829.

⁵⁾ McKenzie u. Walker, Journ. chem. Soc. London **121**, 349 [1922].

⁶⁾ McKenzie, Plenderleith u. Walker, Journ. chem. Soc. London **123**, 2875 [1923].

⁷⁾ McKenzie u. Christie, Biochem. Ztschr. **277**, 122 [1935].

Versuche mit nicht weniger als 16 anderen optisch aktiven Säuren verliefen negativ; die Zugabe jeder dieser Säuren zu einer Lösung von Kaliumracemat führte nur zur Abscheidung von saurem Racemat. Von diesen 16 Säuren stand nur (+)-Äthoxy-bernsteinsäure in naher Beziehung zu Äpfelsäure und es schien daher von Interesse zu sein, die optisch aktive Citramalsäure (α -Methyl-äpfelsäure) zur Untersuchung heranzuziehen.

(+)-Citramalsäure, $\text{HO}_2\text{C}\cdot\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{H}$, wurde durch Spaltung der *racem.* Säure dargestellt. Traubensäure (1 Mol.) wurde mit wäßr. Kaliumhydroxyd neutralisiert und (+)-Citramalsäure (1 Mol.) in der Lösung aufgelöst. Die sich abscheidenden Krystalle waren schwach rechtsdrehend, die Drehungsrichtung war somit die gleiche wie die der zugesetzten Säure, im Gegensatz zu dem Ergebnis der Versuche mit (—)-Äpfelsäure. Die Rechtsdrehung ist darauf zurückzuführen, daß das abgeschiedene Salz aus einer Mischung von saurem Racemat und saurem (+)-Tartrat besteht; der Gehalt an letztgenanntem ist sehr gering. Eine ähnliche Mischung wurde durch Umkrystallisieren von saurem Kaliumracemat aus einer wäßr. Lösung von (+)-Citramalsäure erhalten.

Dieses Ergebnis könnte möglicherweise einer Absorption von etwas rechtsdrehender Mutterlauge durch die krystallinische Masse oder der Abscheidung einer kleinen Menge von saurem (+)-citramalsäurem Kalium zusammen mit dem sauren Racemat zugeschrieben werden. Diese Erklärung ist jedoch aus folgenden Gründen unhaltbar: Die Krystallisation von saurem Kaliumracemat aus einer wäßr. Lösung von (+)-Citramalsäure wurde wiederholt und das abgeschiedene Salz länger mit Wasser ausgewaschen; es wurde jedoch etwa der gleiche Grad der optischen Aktivierung beobachtet wie vorher. Ferner wurde saures Kalium-(+)-tartrat aus einer wäßr. Lösung von saurem Kalium-(+)-citramalat krystallisiert, ohne daß eine Änderung des Drehungsgrads eintrat; ein ähnliches Ergebnis wurde beim Umkrystallisieren von saurem Kalium-(—)-tartrat aus dem gleichen Lösungsmittel erhalten.

Wir sind daher zu dem Schluß gekommen, daß eine geringe optische Aktivierung von Traubensäure durch (+)-Citramalsäure bewirkt werden kann.

Beschreibung der Versuche.

Zur Darst. von *racem.* Citramalsäure wurde die Methode von Michael u. Tissot⁸⁾ in der von Marckwald u. Axelrod⁹⁾ modifizierten Form angewandt.

100 g Acetessigester ergaben 86 g Rohprodukt, aus welchen 62 g reine Säure durch Krystallisation aus Äthylacetat erhalten wurden. Zur Spaltung der *racem.* Säure wurde die Methode von Marckwald u. Axelrod in folgender Weise modifiziert.

38.4 g Brucinhydrat wurden in einer kochenden Lösung von 25.6 g *racem.* Citramalsäure in 256 ccm Wasser gelöst. Nach 15-stdg. Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur hatten sich hexagonale Tafeln des sauren Brucinsalzes abgeschieden. Nach dem Trocknen an der Luft bei gewöhnlicher Temperatur betrug die Ausbeute 30 g. Das wasserfreie Salz schmolz unt. Zers.

⁸⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 46, 285 [1892].

⁹⁾ B. 32, 712 [1899].

bei 228°. Das Salz wurde in 400 ccm Wasser bei 60° gelöst und das Brucin durch Ammoniak gefällt. Das Brucin wurde abfiltriert, das Filtrat mit Salzsäure angesäuert und zur Trockne eingedampft. Die (+)-Citramalsäure wurde mit Äther extrahiert und aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther (Sdp. 80—100°) umkrystallisiert. Ausbeute 4 g. Diese Säure (A) schmolz bei 109—110°; $[\alpha]_D^{14}$: +23° in Wasser (c = 6.316).

Eine weitere Spaltung von 30 g *racem.* Säure lieferte ebenfalls eine Säure (B) mit dem Schmp. 108—109° und $[\alpha]_D^{15.8}$: +22.7° in Wasser (c = 6.223). Ausbeute 4.5 g.

A und B wurden vereinigt und aus demselben Lösungsmittel umkrystallisiert. Ausbeute 6.2 g.

(+)-Citramalsäure krystallisiert in farblosen Prismen vom Schmp. 108—109°, während die *racem.* Säure bei 119° schmilzt.

36.6 mg Stbst.: 54.0 mg CO₂, 17.0 mg H₂O.

C₆H₈O₆. Ber. C 40.5, H 5.4. Gef. C 40.2, H 5.2.

Die optische Drehung wurde in Wasser bestimmt: $l = 1$; c = 6.245. α_D^{11} : +1.45°, α_{5461}^{14} : +1.73°, $[\alpha]_D^{14}$: +23.2°, $[\alpha]_{5461}^{14}$: +27.7°. $l = 2$; c = 1.56125. α_D^{20} : +0.74°, α_{5461}^{20} : +0.888°, $[\alpha]_D^{20}$: +23.7°, $[\alpha]_{5461}^{20}$: +28.2°.

Diese Werte änderten sich nach nochmaligem Umkrystallisieren der Säure nicht.

Marckwald und Axelrod erhielten die (+)-Säure durch Zersetzung ihres Bleisalzes mit Schwefelwasserstoff. Sie beschreiben ihre Säure als höchst zerfließlich und bei 95° schmelzend; sie wurde nicht umkrystallisiert, eine Analyse wurde nicht angegeben. Die Rotationsdispersion wurde in wäbr. Lösung¹⁰⁾ bei 14° für verschiedene Konzentrationen mit Hilfe des Landolt'schen Farbenfilters gemessen. Für $p = 7.87$ und d^{14} : 1.0295 werden angegeben: $[\alpha]_D^{14}$: +25.25° und $[\alpha]_{\text{grün}}^{14}$: +31.33°.

Später haben Buraczewski und Marchlewski¹¹⁾, ohne sich auf die frühere Arbeit von Marckwald und Axelrod zu beziehen, *racem.* Citramalsäure mit Strychnin gespalten. Nach den etwas unvollständigen Angaben dieser Autoren über ihre Versuche wurde die (+)-Säure erhalten; allerdings wird keine Analyse mitgeteilt. Der Schmelzpunkt wird zu 108—109°, das Drehungsvermögen ohne Angabe des Lösungsmittels zu $[\alpha]_D^{20}$: +22.83 (c = 1.5) angegeben.

Zugabe von (+)-Citramalsäure zu einer wäßrigen Lösung von Kaliumracemat.

3.35 g (+)-Citramalsäure (1 Mol.) wurden in 170 ccm einer warmen wäbr. Lösung von Kaliumracemat aus 3.4 g wasserfreier Traubensäure (1 Mol.) aufgelöst. Nach 18-stdg. Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur wurden die abgeschiedenen Krystalle abfiltriert, mit 10 ccm Wasser gewaschen und bei 100° 1 Stde. getrocknet. Ausbeute 4 g. 0.4510 g brauchten 27.95 ccm 0.858 n_{10} -Kalilauge zur Neutralisierung, während für HO₂C.CH(OH).CH(OH).CO₂K 27.96 ccm nötig sind. Es wurde dann die zur Neutralisation von 2 g dieses Salzes berechnete Menge wäbr. Kaliumhydroxyd zugegeben und die optische Drehung der Lösung im 2-dm-Rohr gemessen. Die beobachtete Ablenkung war α_{5461} : +0.10°.

¹⁰⁾ Axelrod, Dissertat. Berlin, 1899.

¹¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. **43**, 413 [1905].

Krystallisation von saurem Kaliumracemat aus einer wäßrigen Lösung von (+)-Citramalsäure.

3.23 g saures Kaliumracemat (1 Mol.) wurden in einer warmen Lösung von 2.54 g (+)-Citramalsäure in 130 ccm Wasser gelöst. Nach 46-stdg. Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur wurden die abgeschiedenen Prismen einmal mit 10 ccm Wasser gewaschen und bei 100° 1 Stde. unter vermindertem Druck getrocknet. Die Krystalle (2.55 g) wurden mit 13.8 ccm 0.9825-*n*. Kalilauge neutralisiert, auf 16 ccm mit Wasser aufgefüllt und im 2-dm-Rohr polarimetrisch geprüft. α_{5461}^{15} : +0.06°.

Dieser Versuch wurde mit den gleichen Mengen Säure und Salz, jedoch mit nur 100 ccm Wasser als Lösungsmittel wiederholt. Die erhaltenen Krystalle wurden mehrere Male mit Wasser gewaschen; nach dem Trocknen wogen sie 2.6 g. Unter den gleichen Bedingungen wie oben wurde eine Drehung $\alpha_{5461}^{15.5}$: +0.07° beobachtet.

Krystallisation von saurem Kalium-(+)-tartrat aus einer wäßrigen Lösung von saurem Kalium-(+)-citramalat.

2.002 g (+)-Citramalsäure wurden in Wasser gelöst und mit der zur Bildung des sauren Salzes nötigen Menge (13.8 ccm) wäßr. 0.9825-*n*. Kalilauge behandelt. Die Lösung wurde zur Trockne verdampft und die erhaltene feste Masse zweimal aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Saures Kalium-(+)-citramalat (1.6 g) schied sich in glänzenden Blättchen aus; diese wurden bei 100° unter vermindertem Druck getrocknet.

0.3990 g brauchten 25.1 ccm wäßr. 0.858 n_{10}^{20} -Kalilauge zur Neutralisation.
C₅H₇O₆K. Ber. 25.0 ccm.

0.5 g wurden in der ber. Menge wäßr. Kalilauge gelöst. Die Lösung (10 ccm) gab α_{5461}^{20} : +2.44° (*l* = 1; *c* = 5); $[\alpha]_{5461}^{20}$: +48.8°.

Eine ähnliche Lösung von saurem Kalium-(+)-tartrat gab α_{5461}^{20} : +1.99° (*l* = 1; *c* = 5); $[\alpha]_{5461}^{20}$: +39.8°.

Eine Mischung von 0.708 g saurem Kalium-(+)-citramalat und 0.708 g saurem Kalium-(+)-tartrat wurde in 25 ccm kochendem Wasser gelöst. Nach 24-stdg. Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur wurden die abgeschiedenen Prismen mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet.

0.5 g des Produkts wurden wie oben mit wäßr. Kalilauge neutralisiert und zeigten dann α_{5461}^{20} : +1.99° (*l* = 1; *c* = 5); $[\alpha]_{5461}^{20}$: +39.8°.

Krystallisation von saurem Kalium-(—)-tartrat aus einer wäßrigen Lösung von saurem Kalium-(+)-citramalat.

(—)-Weinsäure wurde in saures Kaliumsalz verwandelt, welches nach Neutralisation mit wäßr. Kalilauge folgende optische Drehung aufwies: α_{5461}^{20} : —1.95° (*l* = 1; *c* = 5); $[\alpha]_{5461}^{20}$: —39.0°. Das saure (—)-Tartrat wurde aus einer wäßr. Lösung des sauren (+)-Citramalats unter ähnlichen Bedingungen, wie sie für das saure (+)-Tartrat Anwendung fanden, umkrystallisiert. Die abgeschiedenen Krystalle gaben, wie oben behandelt, $[\alpha]_{5461}^{20}$: —39.0°.

Der eine von uns (E. B. A.) ist dem Carnegie Trust für die Universitäten von Schottland für die Gewährung einer Scholarship zu Dank verpflichtet.