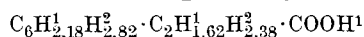


**46. Über das asymmetrische Kohlenstoffatom H¹H²CR'R'' II.
Versuche zur Spaltung einer deuterierten Zimtsäure in optische
Antipoden**

von H. Erlenmeyer und Hans Gärtner.

(15. II. 36.)

Die in einer vorangegangenen Mitteilung¹⁾ beschriebene Deuterierung von Zimtsäure mit H²J hatte eine H¹-H²-Hydrozimtsäure ergeben, der auf Grund der Isotopenanalyse die Formel



zukommt. Ein Teil der Molekeln dieser Säure — im günstigsten Fall 81% aller Molekeln — weist demnach in der Seitenkette die Konfiguration —CH¹H²—CH¹H²— auf mit zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen²⁾, deren Asymmetrie durch die Verschiedenheit von H¹ und H² bedingt ist.

Es lässt sich theoretisch nicht voraussehen, ob Verbindungen mit einem derartigen asymmetrischen Kohlenstoffatom optische Aktivität zeigen werden und sich mit einer der bekannten Methoden in die Antipoden spalten lassen. Die vorhandenen theoretischen Vorstellungen sind im Gegenteil experimentell so wenig gestützt, dass die Untersuchung solcher Beispiele einen Beitrag zum Verständnis der Abhängigkeit der optischen Aktivität von Struktur und Zusammensetzung bringen kann.

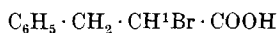
Von *Ph.-A. Guye*³⁾ wurde eine Theorie entwickelt, nach welcher das Drehungsvermögen nur abhängig ist von den Massen a, b, c und d der vier mit dem asymmetrischen Kohlenstoffatom verbundenen Gruppen. Für die Grösse und den Sinn des Drehungsvermögens ist dabei massgebend das Asymmetrieprodukt P⁴⁾:

$$P = \frac{(a-b)(a-c)(a-d)(b-c)(b-d)(c-d)}{(a+b+c+d)^6}$$

Berechnet man P nach dieser Formel für



so erhält man $P = 9,7 \times 10^{-5}$. Für



ergibt sich $P = -5,3 \times 10^{-5}$. In annähernd demselben Verhältnis sollten auch die spezifischen Drehungen von Zimtsäure-dideuterid

¹⁾ Helv. **19**, 145 (1936).

²⁾ Entsprechend den Verhältnissen beim Zimtsäure-dibromid sind auch hier zwei Paar *d*, *l*-Isomere zu erwarten mit verschiedener Bildungstendenz.

³⁾ C. r. **116**, 1378, 1451 (1893).

⁴⁾ Unter Weglassung des konstanten Faktors ($l \times \sin z$)⁶.

und Zimtsäure-dibromid stehen. Da für Zimtsäure-dibromid $[\alpha]_D \approx \pm 68^\circ$ beträgt (alkoholische Lösung), wäre für die deuterierte Zimtsäure bei Gültigkeit des *Guye*'schen Ansatzes $[\alpha]_D \approx \pm 124^\circ$ zu erwarten, also eine recht bedeutende optische Aktivität.

In neuerer Zeit wurden von *R. de Malleman*¹⁾ und besonders von *S. F. Boys*²⁾ Formeln entwickelt, in denen die spezifische Drehung als eine Funktion der elektrischen (Polarisations-) Eigenschaften der Substituenten dargestellt wird. Nach *S. F. Boys* gilt:

$$[\alpha] = \frac{C(\mu^2 + 2)(\mu^2 + 5) R_A R_B R_C R_D (1 + F)(a-b)(a-c)(a-d)(b-c)(b-d)(c-d)}{\lambda^2 M (a + b + c + d)^{14}},$$

wobei R_A, R_B, R_C, R_D die Refraktionen und a, b, c, d die Radien der vier Substituenten darstellen. M ist das Molekulargewicht der Verbindung. Für den Vergleich von $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH^1H^2 \cdot COOH$ und $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH^1Br \cdot COOH$ unter gleichen Bedingungen genügt — wobei R_C und e Refraktion und Radius von H^2 bzw. Br sein sollen — die Formel:

$$[\alpha] = \frac{R_C(a-c)(b-c)(c-d)}{M(a+b+c+d)^{14}} \cdot \text{Konstante.}$$

Durch Einsetzen der Werte von Refraktionen und Radien für die beiden genannten Säuren kann das Verhältnis ihrer spezifischen Drehungen erhalten werden. Wird nun angenommen, dass dasselbe Verhältnis auch für die spezifischen Drehungen des Zimtsäure-dideuterids und des Zimtsäure-dibromids ($[\alpha]_D \approx \pm 68^\circ$) gelten solle, so ergibt sich für die deuterierte Zimtsäure eine spezifische Drehung von etwa drei Graden.

Der dabei am meisten ins Gewicht fallende Faktor ist der Wert von $(e - d) = \text{Radius des } H^2\text{-Atoms} - \text{Radius des } H^1\text{-Atoms}$. Für obenstehende Berechnung wurde dieser Wert aus den Molvolumina von leichtem und schwerem Wasser bei 20° abgeleitet. Nach neueren Messungen von *A. B. van Cleave* und *O. Maass*³⁾ an leichtem und schwerem Wasserstoff ergibt sich jedoch aus der Viskosität und auch aus der thermischen Leitfähigkeit dieser Gase, dass die Molekeldurchmesser von H_2^1 und H_2^2 mit grosser Genauigkeit gleich sind; nach obenstehender Formel wäre also für $H^1H^2CR'R''$ enthaltende Verbindungen eine nur sehr wenig von Null verschiedene spezifische Drehung zu erwarten.

Die Gegenüberstellung der beiden Ansätze zeigt, dass die Ermittlung des Drehungsvermögens einer solchen Verbindung Aufschluss darüber bringen würde, ob die optische Aktivität im wesentlichen durch die Massen der Substituenten oder durch deren elektrische Eigenschaften bestimmt ist.

¹⁾ C. r. **177**, 427 (1923); **181**, 106, 298 (1925).

²⁾ Proc. Roy. Soc., London, [A] **144**, 655 (1934).

³⁾ Canad. J. Res. **12**, 57, 372 (1935).

Gestützt auf die Tatsache, dass bei den Di-Additionsprodukten der Zimtsäure die Spaltung in die optischen Antipoden durch fraktionierte Krystallisation der Strychninsalze erreicht werden konnte, unterwarfen wir auch die Strychninsalze unserer H^1 - H^2 -Hydrozimtsäure einer solchen Fraktionierung.

Darstellung der Salze¹⁾. H^1 -Hydrozimtsäure: Zu einer Lösung von 1 g reiner Hydrozimtsäure in 180 cm³ Wasser wurden 2,23 g frisch umgefälltes Strychnin mit 20 cm³ Wasser zugespült, wobei sich die Hauptmenge der Base glatt löste; darauf wurde unter Rühren auf 50° erwärmt und von einem kleinen Rückstand abfiltriert. Mehrtägiges Stehen bei 0° ergab keine Ausscheidung, es wurde deshalb ein kleiner Teil der Lösung im Exsikkator verdunstet und eine kleine Menge der dabei ausgeschiedenen Krystallaggregate in die Hauptlösung eingesät. Im Laufe von 10 Tagen schieden sich nun aus der Lösung bei Zimmertemperatur wasserklare, bis zu 15 mm lange, säulige Krystallaggregate ab. Diese wurden abfiltriert, zerkleinert, mit Wasser gründlich gewaschen, getrocknet, fein pulverisiert und über Phosphorpenoxyd scharf getrocknet. Schmelzpunkt unscharf unter beginnender Zersetzung bei 100°. Es wurde so 1 g Salz erhalten, eine quantitativ durchgeführte Spaltung mit Salzsäure und Wägung der isolierten Hydrozimtsäure ergab, dass das neutrale Salz vorliegt.

H^1 - H^2 -Hydrozimtsäure: Zu einer Lösung von 0,85 g der aus Zimtsäure durch Deuterierung mit H^2J erhaltenen H^1 - H^2 -Hydrozimtsäure in 145 cm³ Wasser wurden 1,89 g frisch umgefälltes Strychnin mit 25 cm³ Wasser eingespült und nach kurzem Erwärmen auf 50° von einem kleinen Rückstand abfiltriert. Ein kleiner Teil dieser Lösung wurde im Vakuum auf das halbe Volumen eingengt, worauf innert 24 Stunden die Abscheidung einer kleinen, schön ausgebildeten Krystalldruse erfolgte, welche nun als Impfmateriale verwendet wurde. Die Hauptlösung wurde in mehrtägigen Intervallen durch Eindampfen im Vakuum bei 40° soweit konzentriert, dass Impfkristalle sich nicht mehr auflösten. Dieser Punkt war erreicht, als das Volumen der Lösung noch 120 cm³ betrug, also erst bei wesentlich höherer Konzentration, als für die Ausscheidung des Strychninsalzes der H^1 -Hydrozimtsäure nötig war. Im Laufe von 6 Tagen schieden

¹⁾ Versuche mit den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln und verschiedenen Alkaloiden — um so eine mögliche Austauschgefahr für die H^2 -Atome zu umgehen — waren erfolglos: die Löslichkeiten waren viel zu gross, oder es wurde beim Einengen nur das freie Alkaloid ausgeschieden. Auch in wässriger Lösung waren Ausscheidungsform und Bildungsgeschwindigkeit bei den Strychninsalzen günstiger als bei anderen Alkaloiden. Durch Isotopenanalysen konnte dann festgestellt werden, dass auch im Laufe mehrerer Monate kein Austausch der H^2 -Atome des gelösten Strychninsalzes mit den Wasserstoffatomen des Wassers eintritt. Weiter ist zu bemerken, dass durch die fraktionierte Krystallisation keine merklichen Verschiebungen im H^2 -Gehalt der Fraktionen bewirkt wurden.

sich aus der Lösung klare, gut ausgebildete Krystallaggregate aus, die sich von denjenigen der H^1 -Verbindung nur durch etwas kleinere und gedrungeneren Formen unterschieden. So ergaben sich als 1. Fraktion — Aufarbeitung wie oben — 1,05 g Strychninsalz. Schmelzpunkt unscharf 100° . Die Mutterlauge wurde im Vakuum auf zwei Drittel des Volumens konzentriert, worauf im Laufe einer Woche als 2. Fraktion erneut 0,35 g Strychninsalz auskrystallisierten. Smp. $\approx 100^\circ$. Aus dieser zweiten Mutterlauge schieden sich schliesslich während vier Wochen beim Stehen über Calciumchlorid als 3. Fraktion nochmals 0,53 g Strychninsalz ab. Smp. $\approx 100^\circ$. Insgesamt waren so sieben Zehntel der angewandten Säuremenge als Strychninsalz ausgeschieden worden.

Optische Untersuchung der Strychninsalze¹⁾. Es wurden die Drehungen von genau 4-proz. Benzollösungen der Salze bestimmt. Um Verluste an kostbarer Substanz zu vermeiden, wurde auf die Bestimmung der spezifischen Gewichte der Lösungen verzichtet, wir geben deshalb direkt die abgelesenen Drehungswinkel in Graden an. Alle Messungen wurden unter genau denselben Bedingungen vorgenommen (1 dm langes Halbmikro-Polarisationsrohr; Temperatur 20° ; 4,00-proz. Benzollösungen) und sind direkt vergleichbar. Die gefundenen Drehungswinkel α sind:

Wellenlängen des Lichtes	Strychninsalz der H^1H^2 -Hydrozimtsäure,			Strychninsalz der H^1 -Hydrozimts.
	1. Frakt.	2. Frakt.	3. Frakt.	
6563	—	-0,96	-0,97	-0,98
6162	—	-1,10	-1,11	-1,12
5893	-1,250	-1,250	-1,255	-1,260
5461	—	-1,53	-1,54	-1,55
5106	—	-1,85	-1,86	-1,88
4861	—	-2,17	-2,18	-2,20

Die beobachteten Abweichungen sind von der gleichen Grössenordnung wie die Messgenauigkeit ($\pm 0,02^\circ$). Die Gleichsinnigkeit der Abweichungen findet sodann auch ihre qualitativ und quantitativ richtige Erklärung darin, dass infolge des etwas verschiedenen Molekulargewichtes der beiden Säuren (H^1 -Hydrozimtsäure 150, H^1H^2 -Hydrozimtsäure 155,2) der Gehalt der beiden Strychninsalze an Strychnin etwas verschieden ist. Die in gleichen Mengen der Salze von H^1 - und H^1H^2 -Säure enthaltenen Strychninmengen verhalten sich wie 1,012 : 1, und bei Lösungen von gleichem Prozentgehalt wird dieses Verhältnis auch für die Drehungen gelten.

¹⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Prof. *Rupe* für die Erlaubnis, den Polarisationsapparat seines Laboratoriums zu benutzen, bestens danken, und ebenso Frl. Dr. *Schürer* für die wertvolle Hilfe bei der Ausführung der Messungen.

Wäre durch die fraktionierte Krystallisation der Strychninsalze eine Spaltung der H^1 - H^2 -Hydrozimtsäure erfolgt, so müssten die Drehungswerte für ihre Salze infolge der hinzutretenden optischen Aktivität der Deuteriozimtsäure von den Werten des Strychninsalzes der H^1 -Hydrozimtsäure abweichen¹⁾. Die Übereinstimmung ist aber bei allen Wellenlängen vollkommen.

Zur Kontrolle wurde aus dem Strychninsalz der 1. Fraktion die H^1 - H^2 -Hydrozimtsäure zurückgewonnen und ebenfalls untersucht. 0,74 g Salz in verdünnter Salzsäure gelöst, ausgeäthert, Ätherlösung zweimal mit verdünnter Salzsäure und einmal mit Wasser gewaschen, getrocknete Ätherlösung im Vakuum bei Zimmertemperatur abgedampft: ergibt 0,23 g feinnadelige Säure (= theoretische Menge für neutrales Salz), vollständig alkaloidfrei, Smp. 47°. Diese Säure wurde in 8-proz. Benzollösung polarisiert und zeigte keine messbare Aktivität. Die Ungenauigkeit in der Ablesung mag hierbei etwa 0,01° betragen; daraus folgt, dass, wenn eine optische Aktivität vorhanden ist, diese kleiner sein muss als $[\alpha] = \pm 0,14^\circ$.

Zur Diskussion dieses Ergebnisses ist zu bemerken, dass unentschieden bleibt, ob das Fehlen einer optischen Aktivität darauf zurückzuführen ist, dass Molekeln mit $H^1H^2CR'R''$ -Atomen keine optisch aktiven Spiegelbildisomeren aufweisen, oder ob die Unterschiede in den Eigenschaften der diastereomeren Salze solcher Molekeln zu gering sind, um eine Trennung durch fraktionierte Krystallisation zu ermöglichen.

An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass der Mechanismus solcher Spaltungsvorgänge durch fraktionierte Krystallisation diastereomerer Salzpaare noch durchaus ungeklärt ist²⁾, so dass nicht angegeben werden kann, welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, damit eine Spaltung erfolgreich durchgeführt werden kann³⁾. Es zeigt sich, dass diese ersten Versuche nicht genügen, um die Frage nach der Möglichkeit einer optischen Aktivität bei Molekeln mit einem Kohlenstoffatom $H^1H^2CR'R''$ zu entscheiden. Wir sind dabei, an anderen Molekeln mit anderen Methoden⁴⁾ die Untersuchungen fortzusetzen.

Anstalt für anorganische Chemie, Basel.

¹⁾ Über die Gültigkeit der Additivität der Drehungen bei Alkaloidsalzen siehe: *Stig Bergmann*, Arkiv för kemi, mineralogi o. geologi **9**, 8 (1926).

²⁾ Literatur siehe: *H. Erlenmeyer* und *K. G. Hoffmann*, Helv. **15**, 1140 (1932).

³⁾ Die für ausbleibende Spaltungen möglichen Erklärungen sind hier wohl nicht anwendbar; siehe: *Meyerhoffer*, Gleichgewichte der Stereomeren (Leipzig und Berlin, 1906).

⁴⁾ Am nächsten liegt es, in einer schon in optisch aktiver Form vorliegenden Verbindung einen der Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom durch H^2 (bzw. eine H^2 enthaltende Gruppe) zu ersetzen, derart, dass nun die Asymmetrie des Kohlenstoffatoms nur noch auf der Verschiedenheit von H^1 und H^2 beruht. Dieser Weg wird jedoch erschwert durch die grosse Racemisierungstendenz bei chemischen Eingriffen am asymmetrischen Kohlenstoffatom.