

Zur Kenntnis der Razemisierung I. Über Razemisierung halogensubstituierter Ester

Von

Theodor Wagner-Jauregg

Aus dem Laboratorium für allgemeine und analytische Chemie der Eidgen. Techn.
Hochschule in Zürich

(Mit 1 Textfigur)

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Juli 1929)

A. Kinetik¹.

Das Razemisierungsbestreben vieler optisch aktiver Stoffe ist so groß, daß sie schon bei mäßig erhöhter Temperatur unter Zusatz geeigneter Katalysatoren inaktiviert werden. Im Brombernsteinsäureester fand P. Walden² einen Stoff, der anscheinend spontan, ohne Katalysator, sein Drehungsvermögen verliert. In einigen Lösungsmitteln, wie Azeton, Benzylcyanid, Azetophenon und anderen, so rasch, daß diese „Auto“-Razemisation genannte Erscheinung bereits nach kurzer Zeit bemerkbar ist³.

Ich konnte zeigen, daß diese Autorazemisierung bedingt ist durch Spuren von Bromwasserstoff, welche der Brombernsteinsäureester enthält⁴. Die für verschiedene Lösungsmittel angegebenen Razemisierungskonstanten⁵ sind nicht charakteristisch für ganz reinen Ester, sondern wechseln von Präparat zu Präparat, je nach zufälligem Gehalt an Bromwasserstoff⁶.

Die Entfernung der letzten Reste von Bromwasserstoff gelang weitgehend durch Hochvakuumdestillation. Ein durch zweimalige Vakuumdestillation, Schütteln der Azetonlösung mit Tierkohle und nochmalige Hochvakuumdestillation gereinigter Brombernsteinsäuredimethylester zeigte bei 4½stündigem Erhitzen auf 52° in Azetonlösung in zugeschmolzener Glasampulle bloß eine Drehungsabnahme von $\alpha_D = 3.13^\circ$ auf $\alpha_D = 3.05^\circ$ (2.5%),

¹ Vorläufige Mitteilung; R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg, Naturwiss. 17, 1929, S. 103.

² Ber. D. ch. G. 31, 1898, S. 1416.

³ Weitere Fälle von Autorazemisierung siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden d. org. Ch., Bd. II, 3. Aufl., Leipzig 1925, S. 1095.

⁴ Abgesehen davon, daß diese von der Darstellung (aus Äpfelsäureester und Phosphorpentabromid) herrühren können, erfolgt bei der Vakuumdestillation des Brombernsteinsäureesters in geringem Maße thermische Zersetzung in HBr und Fumarsäureester, dessen Kristalle sich im Vor- und Nachlaufe ausscheiden.

⁵ P. Walden, Optische Umkehrerscheinungen, Braunschweig 1919, S. 180.

⁶ Im allgemeinen besaßen meine Esterpräparate niedrigere Razemisierungskonstanten, als nach den Angaben P. Waldens zu erwarten war.

also fast keine Razemisierung⁷. (In den Versuchen P. Waldens, loc. cit. 5, S. 177, nahm die Drehung in der gleichen Zeit bei 50° um etwa 39% ab.)

Spurenkatalytische Razemisation in Azeton.

Nicht nur Bromwasserstoff, sondern auch andere Bromide, überhaupt Halogenionen⁸, und nur diese, katalysieren die Razemisation des Brombernsteinsäureesters. Die katalytische Wirksamkeit der Halogenionen in Azeton ist ungeheuer⁹, wie folgende Versuche zeigen:

1. Azeton löst so wenig Natriumchlorid, daß sich das Chlor in dieser Lösung nicht titrimetrisch bestimmen läßt; der Chloridgehalt müßte nephelometrisch ermittelt werden. Wurde Azeton mit Natriumchlorid gesättigt und darin Brombernsteinsäuredimethylester gelöst, so waren bei 20° nach 147 Stunden 27.4% razemisiert. Im Kontrollversuch mit reinem Azeton blieb die Drehung konstant. — Zusatz von Natriumsulfat zur Azetonlösung des Esters erhöhte dessen Razemisierungskonstante beträchtlich. Diese, durch den Gehalt von Spuren von Chloriden bedingte Wirkung des Natriumsulfates verschwand erst bei mehrmaliger Umkristallisation.

2. Zur Azetonlösung des Esters mit der Razemisierungskonstanten $k^{10} = 0.00058$ bei 52° wurde eine durch Silbernitrat nicht nachweisbare Spur von Kaliumbromid zugesetzt. Die Konstante stieg dabei auf den dreifachen Wert ($k = 0.0018$).

Hemmung der Razemisierung.

Die spurenkatalytische Razemisierung in Azeton wird durch viele Metalle, wie Silber, Kupfer, Quecksilber, Zink, nicht aber Magnesium und Platin, zum Stillstand gebracht. Abgießen der Lösung von den Metallen behebt den Drehungsstillstand nicht. Erst Zusatz von Halogenid löst neuerliche Razemisierung aus.

Diese Hemmung durch Metalle erinnert an deren oligodynamische Wirkung, die im „Katadynverfahren“¹¹, der Trinkwasserentkeimung durch Silber in jüngster Zeit praktische Verwertung fand¹². Eine Erklärung dieser Erscheinung gaben

⁷ „Aseptisches“ Arbeiten (Ester und Azeton in Quarz destilliert, Lösung im Quarzreagenzglas aufbewahrt, Quarzpolarisationsrohr) lieferte kein „auto“-razemisierungsfreies Präparat.

⁸ Br. Holmberg entdeckte die Razemisierung der wässrigen Lösung von Brombernsteinsäure durch Bromide und die der Jodbernsteinsäure durch Jodide. J. prakt. Chem. (2), 88, 1913, S. 576; Chem. Centr. I, 1918, S. 1147.

⁹ Man könnte darauf eine Bestimmungsmethode für Halogenionen gründen.

¹⁰ Es ist in dieser Abhandlung von zweierlei Konstanten k und K die Rede; $k = 2.3025 \times \log \frac{1}{\text{Zeit in Minuten}}$, $K = 2.3025 \times \log \frac{1}{\text{Zeit in Stunden}}$.

¹¹ G. A. Krause, Neue Wege zur Wassersterilisation (Katadyn), München 1928.

¹² In Silber- (ebenso Platin-) Gefäßen unterbleibt auch die Allomerisation des Chlorophylls in alkoholischer Lösung. Diese Allomerisation ist nicht bedingt durch alkalikatalytische Wirkung des Glases, da sie auch im Reagenzglas aus Bergkristall vor sich geht. R. Willstätter und A. Stoll, Untersuchungen über Chlorophyll, Berlin 1913, S. 147 ff.

H. Freundlich und K. Söllner¹³. Nach diesen Autoren hat die das Wachstum von Bakterien, Algen usw. hindernde Wirkung von Silbergefäßen darin ihren Grund, daß Spuren des Metalls in Wasser als Kation in Lösung gehen. Es gelang ihnen, für diesen Lösungsvorgang den analytischen Nachweis zu erbringen. In 1 l Wasser lösen sich bis zu 0.02 mg¹⁴ Silber. Daß auch die razemisierungshemmende Wirkung der genannten Schwermetalle auf deren Löslichkeit beruht, scheint mir folgender Versuch zu beweisen: In 7×10^{-5} normalem Kaliumbromid in Azeton razemisierte sich Brombernsteinsäure dimethylester mit einer Geschwindigkeitskonstanten $K_{200} = 0.0035$. Wurde dieselbe KBr-Azeton-Lösung mit Silbertressen geschüttelt und nach deren Entfernung der Ester zugesetzt, dann blieb die Drehung konstant. Die Löslichkeit der Metalle in Azeton ist sicherlich bedeutend geringer als in Wasser. Bedenkt man aber, daß schon Spuren von Halogenion zur Razemisierung genügen, dann bedarf es auch nur minimaler Mengen von Schwermetallion, um das Halogen in unlösliche Form überzuführen und damit unwirksam zu machen¹⁵. Es braucht gar nicht eine der Konzentration der Halogenionen äquivalente Menge von Metall im reinen Lösungsmittel in Lösung zu gehen, wenn nur überhaupt eine geringe Löslichkeit vorhanden ist. Durch das Halogenion wird das Metall gebunden und dadurch sein Lösungsgleichgewicht in Richtung der Auflösung verschoben. Sind nur Spuren von Halogenion vorhanden, so werden diese innerhalb kurzer Zeit entfernt sein.

Tierkohle, Silber- und Bleibromid, Bleioxyd, Kupfersulfat und Zinkbromid hemmen die spurenkatalytische Razemisation ebenfalls stark. Die drei ersten Stoffe offenbar bloß durch Adsorption des Katalysators, PbO und CuSO₄¹⁶ vermutlich auch durch chemische Bindung von Bromwasserstoffspuren. Von der hemmenden Wirkung des Zinkbromids wird bei Besprechung der methylalkoholischen Lösungen die Rede sein.

Wie nach der großen Empfindlichkeit der spurenkatalytischen Razemisierung gegen die verschiedenartigsten Fremdstoffe zu erwarten, machen sich bei kinetischen Messungen mit weitgehend gereinigtem Ester unkontrollierbare Störungen bemerkbar. Es kam vor, daß eine derartige Razemisierung ohne erkennbare Ursache plötzlich zum Stillstand kam, weit seltener, daß diese beschleunigt wurde. Eine gewisse Unreproduzierbarkeit haftet diesen Versuchen an, wie sie bei durch Spuren von Alkali oder Säure katalysierten Isomerisierungen beobachtet

¹³ Biochem. Ztschr. 203, 1928, S. 3.

¹⁴ Nach H. Krepelka und F. Toul 0.035 mg. Chem. News 138, 1929, S. 244.

¹⁵ Diese Wirkung wird möglicherweise noch verstärkt durch das gebildete Halogensilber. Dieses hemmt ebenfalls.

¹⁶ F. Ephraim und A. Schärfer, Ber. D. ch. G. 61, 1928, S. 2161.

wurde¹⁷. Schon bei den Versuchen P. Waldens¹⁸ mit offenbar nicht besonders HBr-freiem Ester fällt die Inkonstanz der k -Werte der einzelnen Meßserien auf. Es zeigt sich dort eine ausgesprochene Neigung zum Ansteigen von k im Verlauf der Versuche.

Dieselbe Ester-Azetonlösung, deren Razemisierung im Meßkölbchen bei 16° genau monomolekular verlief, razemisierte sich in Polarisationsröhren, gleichgültig ob aus Glas oder Quarz, völlig ungesetzmäßig. Die Drehungsabnahme erfolgte in den Röhren mit verschiedener Geschwindigkeit und kam meist nach einiger Zeit zum Stillstand. Während in einer Röhre die Razemisierung 22% betrug, war in der gleichen Zeit in der anderen die Drehung nur um 2.4% gesunken. Dieses Rohr zeigte eine ausgesprochene Neigung zur Verhinderung der Razemisierung. Es dürfte sich um eine Hemmung durch Metalle handeln. Geringe Undichtigkeiten im Verschuß der Röhren geben scheinbar Anlaß zur Berührung der Lösung mit den metallischen Verschußgewinden.

Die katalytische Wirksamkeit der Halogenionen steigt in der Reihenfolge Chlorid, Bromid, Jodid. Die Konstanten K bei 20° in 0.0218 normaler Lösung von NaCl, KBr und KJ in 80%igem Azeton waren 0.0013, 0.0065, 0.015, also im Verhältnis 1 : 5 : 11.5¹⁹. Neutralsalzzusatz (KNO₃) beschleunigt die KBr-Razemisierung nicht. Diese Tatsache war nach der Theorie von J. N. Brönstedt²⁰ vorauszusehen, da der geschwindigkeitsbestimmende Komplex offenbar durch Vereinigung des ungeladenen Estermoleküls mit dem Bromion entsteht. Doch ist K nicht proportional der Kaliumbromidkonzentration, wie nach der Unabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von Neutralsalzzusatz zu erwarten wäre. Der zehnfachen KBr-Konzentration ($7 \times 10^{-5} : 7 \times 10^{-4}$ normal) entsprach in Azeton bei 20° eine 26.3mal größere Konstante (0.0035 : 0.092²¹).

¹⁷ Vgl. die Arbeiten T. M. Lowrys im Journ. Chem. Soc. London über die Mutarotation des Nitrokampfers, der Glukose und ihrer Tetraazetyl- und Tetramethyl-Derivate. Zusammenfassung: Chemical Reviews 4, 1927, S. 231; The School Science Review 39, 1929, S. 184.

¹⁸ Loc. cit. 5, S. 165 ff.

¹⁹ Die Konstanten sind möglicherweise ein wenig gefälscht durch gleichzeitigen Austausch des Broms im Brombernsteinsäureester gegen Chlor oder Jod. Dieser ist von starker Razemisierung begleitet, es kann auch zur Waldenschen Umkehr kommen. (Br. Holmberg, Ber. D. ch. G. 59, 1926, S. 12.) Bei der von mir gewählten Temperatur und Halogenidkonzentration dürfte eine derartige Austauschreaktion in nennenswertem Umfange nicht zu befürchten sein.

²⁰ Z. physikal. Chem. 102, 1922, S. 131.

²¹ Die Geschwindigkeit der Razemisierung der Jodbernsteinsäure in wässriger Lösung durch Kaliumjodid ist weit eher proportional der Jodidkonzentration. (Verhältnis der Jodidkonzentration: 1.0 : 0.10 = 10; Verhältnis der Konstanten: 0.33 : 0.04 = 8.) Br. Holmberg, Z. physikal. Chem. 97, 1921, S. 139.

Razemisation in Methylalkohol.

Auffallend sind die gewaltigen Unterschiede der katalytischen Wirksamkeit der Halogenionen in verschiedenen Lösungsmitteln²². Etwa die 5000fache Bromidkonzentration ist notwendig, um in Methylalkohol dieselbe Razemisierungsgeschwindigkeit zu erzeugen wie in Azeton.

Die folgende Tabelle enthält eine Zusammenstellung der monomolekularen Razemisierungskonstanten K des Brombernsteinsäuredimethylesters in 0.678 normaler methylalkoholischer Bromidlösung bei 20°.

Tabelle 1.

	K
NaBr	0.0082
HBr ²³	0.0072
NH ₄ Br	0.0066
CaBr ₂	0.0060
ZnBr ₂	0
SnBr ₄	0
NaBr + ZnBr ₂ ²⁴	0.0044

Das Unvermögen des Zink- und Zinnbromids zu razemisieren erklärt sich aus dem geringen Dissoziationsgrad dieser Halogenide in alkoholischer Lösung²⁵. Erst beim Verdünnen der ZnBr₂-Lösung mit Wasser setzte langsame Drehungsabnahme ein, während diese in methylalkoholischer und verdünnt methylalkoholischer NaBr-Lösung fast gleich rasch erfolgt. Die Hemmung der NaBr-Razemisation durch ZnBr₂ beruht möglicherweise auf Komplexbildung aus den beiden Bromiden und damit Abnahme der Bromidion-Konzentration.

In 0.066 normaler methylalkoholischer Bromwasserstofflösung betrug die Konstante K bei 20° 0.00033. Ebenso wie in Azeton ist auch in Methylalkohol die Geschwindigkeit der Razemisierung nicht proportional der Katalysatorkonzentration, sondern wächst etwa doppelt so rasch. (Verhältnis der HBr-Konz. = 10.3, Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten = 21.8.) Die

²² Die k -Werte für verschiedene Lösungsmittel von P. Walden (loc. cit. 5) könnten als relatives Maß der Razemisierungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom Medium gelten. Nach der festgestellten Empfindlichkeit der Reaktion gegen Halogenionen und Hemmungsstoffe sind diese Werte wohl revisionsbedürftig. Doch dürfte die Reihenfolge der Lösungsmittel nur unwesentlich umzustellen sein.

²³ H₂SO₄ oder Brom in äquimolarer Lösung razemisieren nicht, desgleichen Phosphortribromid in 10 volumprozentiger Benzol- oder CHCl₃-Lösung. Methylalkoholisches Natriumazetat zersetzt unter Bildung von Fumarsäureester. Die Drehungsabnahme entspricht genau dem abgespaltenen Bromwasserstoff. Ähnlich wirkt Kaliumrhodanid.

²⁴ 2×0.678 n. Bromid (0.678 n. NaBr + 0.678 n. ZnBr₂).

²⁵ Er beträgt für ZnBr₂ nur 6%. (A begg, Handb. d. anorg. Ch. 2, 2. Abtlg., Leipzig 1905, S. 331.) Das Zinntetrachlorid und -bromid sind Nichtelektrolyte, die sich primär in Wasser und Alkohol ohne elektrolitische Dissoziation lösen. (G melin-Kraut-Friedheim, Handb. d. anorg. Ch. 4, 1. Abtlg., Heidelberg 1911, S. 316.)

Esterkonzentration beeinflußt die Geschwindigkeit der Drehungsabnahme nicht. 1-6 und 4%ige Esterlösung wurde durch methylalkoholisches NaBr gleich rasch razemisiert. Ebenso hat Neutralsalzzusatz (KNO_3 in 50%igem Methylalkohol) fast keinen Einfluß.

Das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für Jodid : Bromid : Chlorid ist für methylalkoholische Lösung ein noch größeres als in Azeton¹⁹. (Siehe Experiment. Teil, S. 803 und 804.)

Die rasche Razemisierung des Brombernsteinsäuredimethylesters in Azeton wird durch Zusatz von Wasser, Benzol und Methylalkohol stark herabgesetzt. In 0.0007 normalem KBr in Azeton war die Konstante bei 20° 14mal größer als in 80%igem Azeton.

Die Feststellung, daß eine sogenannte Autorazemisierung in Wirklichkeit eine katalytische Razemisierung darstellt, wobei der Katalysator wegen seiner äußerst geringen Konzentration der Beobachtung entging, scheint von allgemeinerer Bedeutung zu sein²⁶.

Eine Lösung von (+) Mononitrodiphensäure in Zyklohexanon razemisierte sich bei 60° im Glasgefäß mit $k = 0.0038$, in Quarz mit nur $k = 0.00077$. Hier wirken offenbar Spuren von Alkali katalytisch²⁷.

B. Zum Mechanismus.

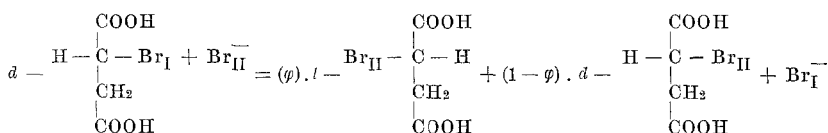
Es sind im allgemeinen nur solche Stoffe mit asymmetrischem Kohlenstoffatom razemisierbar, die an diesem ein Wasserstoffatom und den Carbonylrest oder sonst eine Gruppe tragen, die eine tautomere Umlagerung ermöglicht. Die Razemisierung

²⁶ Zu dieser Behauptung hat E. Wedekind Stellung genommen. (Naturw. 17, 1929, S. 199.) „Dieser Satz kann den Eindruck hervorrufen, daß Razemisierungserscheinungen“ (gemeint sind offenbar Autorazemisierungserscheinungen) „bisher nicht als katalytische Vorgänge gedeutet worden sind. Deshalb sei hier auf zwei von mir in Gemeinschaft mit G. Maiser (Ber. D. ch. G. 61, 1928, S. 1360 ff., 2471 ff.) veröffentlichte Arbeiten verwiesen, in denen u. a. festgestellt wurde, daß die Autorazemisierung gewisser substituierter Ammoniumsalze, deren Drehungsvermögen auf der Anwesenheit eines asymmetrischen Stickstoffatoms beruht, in erster Linie von der Anwesenheit ionisierbaren Halogens abhängt“ usw. Dieser Einwand scheint mir bei sinngemäßer Definition des Begriffes Autorazemisierung hinfällig. Diese ist eine Razemisierung, die ohne Katalysator (wahrscheinlich in den meisten Fällen nur scheinbar ohne Katalysator) erfolgt. Nimmt das Drehungsvermögen einer Substanz in Anwesenheit eines Katalysators schon bei Zimmertemperatur ab, so ist dies keine Autorazemisierung, sondern eine gewöhnliche, sehr rasch verlaufende Razemisierung. Eine solche ist nach dieser Definition auch die von E. Wedekind studierte. Katalytisch wirken dort ebenfalls Halogenionen.

²⁷ Diese Beobachtung legt den Gedanken nahe, ob die ungeladenen substituierten Diphenylmoleküle überhaupt razemisierbar sind. Möglicherweise ist nur in den Ionen (und auch hier bloß in manchen Fällen, vergl. hierzu R. Kuhn und P. Goldfinger, Liebigs Ann. 470, 1929, S. 183). bedingt durch die abstoßende Kraft der Ladung, die Energie der Schwingungen um die die beiden Phenylreste verbindende Achse groß genug, um Razemisierung hervorzurufen. Die leichte Razemisierbarkeit der Salze substituierter Diphensäuren spricht dafür. Von diesem Gesichtspunkte aus wäre es interessant, die Ester aktiver Diphensäuren auf Razemisierungsfähigkeit zu prüfen.

ist intermediär mit einer Keto-Enol-Umlagerung verknüpft, wobei die Asymmetrie durch das Auftreten der Doppelbindung vernichtet wird²⁸. In guter Übereinstimmung mit dieser Anschauung steht die Tatsache, daß als Razemisationskatalysatoren Basen, in seltenen Fällen auch Säuren fungieren, also die typischen Katalysatoren der prototropen Keto-Enol-Isomerie.

Welches ist nun der Mechanismus der Razemisierung durch Halogenion? Br. Holmberg, der als erster diese Erscheinung an der Brombernsteinsäure beobachtete, gab folgende Erklärung²⁹. Das Brom der Brombernsteinsäure wird durch ionisiertes Brom, teilweise unter Waldenscher Umkehr ersetzt:



φ gibt den Bruchteil an, der Umkehrung erleidet. „... bei einer Substitution eines Radikals durch ein identisches Radikal muß schließlich völlige Inaktivität resultieren, wie klein der Umkehrungsgrad auch ist, weil sich die Substitution beständig im Gang hält.“

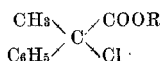
Ich stellte fest, daß die Razemisierung durch Halogenion nicht auf die Brombernsteinsäure und ihre Ester beschränkt ist, sondern daß auch Chlorbernsteinsäure- und Phenylchloroessigsäureester, wohl allgemein α -halogensubstituierte Ester, beim Erwärmen in alkoholischer Chlorkalziumlösung razemisiert werden. Jedoch gelang es nicht, auf diese Weise den Methylphenylchloroessigsäureester zu razemisieren, der sich vom razemisierbaren Phenylchloroessigsäureester nur durch Ersatz eines Wasserstoffatoms gegen CH_3 unterscheidet.

Ist die Vorstellung Br. Holmbergs über den Razemisierungsmechanismus durch Halogenion richtig, so muß man annehmen, daß im einen Falle (Chlorbernsteinsäure-, Phenylchloroessigsäureester) der Austausch ionisiertes gegen nichtionisiertes Halogen mit Waldenscher Umkehr, also unter Razemisierung, im anderen Falle (Methylphenylchloroessigsäureester) ohne diese erfolgt ($\varphi = 0$). Eine derartige Annahme ist beim Vergleich so nahe verwandter Stoffe wie Phenylchloroessigsäure- und Methylphenylchloroessigsäureester nach Erfahrungen, die man beim Studium der Waldenschen Umkehr gewonnen hat,

²⁸ Zusammenfassende Darstellung: W. Hückel, Z. ang. Chem. 39, 1926, S. 846. P. Walden, Naturwiss. 13, 1925, S. 377; C. Scheibler in Houben-Weyl, Meth. d. org. Ch., Bd. II, 3. Aufl., Leipzig 1925, S. 1090 ff.; P. Fitger, Razemisierungserscheinungen bei optisch aktiven Sulfidsäuren, Lund 1924. Eine der scheinbaren Ausnahmen von der erwähnten Regel, die Umlagerung von (-)-Ephedrin in (+)-Pseudoephedrin durch Erhitzen in HCl hat in jüngster Zeit ihre Erklärung gefunden. (H. Emde, Helv. chim. Acta 12, 1929, S. 377.) Diese Umwandlung stellt keine echte partielle Razemisierung dar, sondern verläuft intermediär unter Substitution von OH gegen Cl und nachfolgender Hydrolyse, was natürlich unter Waldenscher Umkehr und damit partieller Razemisierung erfolgen kann.

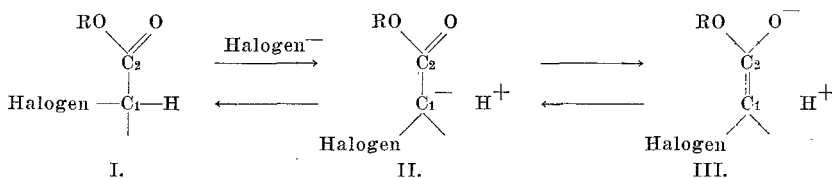
²⁹ Loc. cit. 8, S. 584.

durchaus unberechtigt³⁰. Es bliebe noch die Möglichkeit, die Nichtrazemisierbarkeit des Methyl-phenylchloroessigsäureesters durch ein Ausbleiben der von Holmberg formulierten Substitutionsreaktion zu erklären. Gerade das Umgekehrte wäre aber zufolge der Beweglichkeit des Halogens in derartigen tertiären Halogeniden, die eine Carbonyl- und Phenylgruppe in α -Stellung zum Halogen tragen, zu erwarten. Es spricht vielmehr die Tatsache, daß gerade der Methyl-phenylchloroessigsäureester



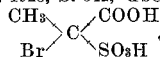
mit seinem quartären asymmetrischen C-Atom durch Chlorion nicht inaktiviert wird, dafür, daß auch diese Razemisierung durch Halogenion über eine inaktive Enolform verläuft³¹.

Über den Mechanismus der Reaktion könnte man sich folgende Vorstellung im Sinne einer prototropen Umwandlung³² machen:



³⁰ Loc. cit. 5, S. 54 ff. und 70 ff.

³¹ Ich beabsichtigte ursprünglich, bromsubstituierte Ester mit quartärem asymmetrischem C-Atom auf ihre Razemisierungsfähigkeit zu prüfen. Versuche, die Methyläthylbromessigsäure durch Bruzin, Morphin, Strychnin oder Chinin zu spalten, mißlangen wegen der dabei auftretenden HBr-Abspaltung. Weiters sollte zur Darstellung der genannten Säure in optisch aktiver Form der Ersatz der OH-Gruppe der aktiven Methyläthylglykolsäure durch Brom versucht werden. Doch gelang die Spaltung dieser Säure weder mittels Bruzins, Morphins, Strychnins, Cinchonins oder Chinidins. Durch Fraktionieren des Methyläthylbromessigsäure(-)mentylesters wurde die Aktivierung der Säure probiert. Der Ester kristallisierte jedoch nicht und die einzelnen Portionen einer sorgfältigen, fraktionierten Destillation zeigten nur zu geringe Drehungsunterschiede. — Die Einwirkung von konz. HBr auf (+)-Methylphenylglykolsäure (Atrolaktinsäure) lieferte eine fast völlig intakte Methylphenylbromessigsäure. $[\alpha]_D^{27}$ (Alkohol) = +1.52°. (Auch HCl reagiert unter Razemisierung mit Atrolaktinsäure. A. McKenzie und G. W. Clough, Journ. Chem. Soc. London 97, 1916, S. 1020.) — Inzwischen berichteten H. J. Backer und H. W. Mook, Bull. soc. chim. France, [4] 43, 1928, S. 542, über die Darstellung der aktiven α -Brom-(Chlor)- α -sulfopropionsäure,



die erwartungsgemäß nicht razemisierbar ist. — Unter den einfachen optisch aktiven halogenierten Säuren mit tertiärem asymmetrischem C-Atom, die leicht razemisierbar sind, vielfach Autorazemisation zeigen, nimmt die Chlor-jod-methansulfosäure

$$\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{J} \quad \text{SO}_3\text{H} \end{array}$$

eine bemerkenswerte Ausnahmestellung ein, da sie sich überhaupt nicht razemisieren läßt. (Pope und J. Read, Journ. Chem. Soc. London 105, 1914, S. 819.) Die Chlor-brom-methansulfosäure

$$\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Br} \quad \text{SO}_3\text{H} \end{array}$$

ist sehr leicht razemisierbar. J. Read und A. M. Mc Math, Journ. Chem. Soc. London 127, 1925, S. 1580.

³² Siehe T. M. Lowrys Arbeiten im Journ. Chem. Soc. London und die Zusammenfassung von A. Skrabal, Österr. Chem. Ztg. 32, 1929, S. 12.

Wenn sich ein Halogenion einem Ester-Molekül bis auf eine gewisse Entfernung an geeigneter Stelle nähert, so wird das negativ geladene Ion eine Induktionswirkung ausüben, derart, daß das H-Atom ein Elektron an das C₁-Atom abgibt und sich als Proton vom Molekül löst (II). Das Valenzelektron wird in Form eines elektrischen Stromes vom C₁-Atom über C₂ zum O-Atom wandern. In diesem Stadium der Reaktion (III, Enolion) ist die optische Inaktivierung erreicht. Nachdem sich das induzierende Halogenion entfernt hat, wandert das Elektron vom Sauerstoffatom außerhalb der Molekel als elektrischer Ionenstrom weiter und ermöglicht durch Entladung des Wasserstoffions diesem die Wiedervereinigung mit C₁. Vorbedingung für diese Art der Razemisierung ist die Anwesenheit einer stark negativierenden Gruppe am C₁-Atom (in diesem Falle Halogen), welche die Abdissoziation des Protons begünstigt³³. Daß diese Annahme allein zur Erklärung der relativen Razemisierungsgeschwindigkeit nicht genügt, geht daraus hervor, daß Brombernsteinsäureester durch Bromion viel leichter razemisiert wird als Chlorbernsteinsäure-ester, während doch gerade umgekehrt Chlor im allgemeinen stärker negativierend wirkt als Brom. Ein zweiter Faktor spielt hier offenbar mit, der in der mehr oder weniger ausgeprägten Fähigkeit zur Komplexbildung zwischen Katalysator und Ester zum Ausdruck kommt, wovon später noch die Rede sein wird.

Es wäre auch denkbar, daß bereits der erste Schritt in obigem Reaktionsschema zur Erklärung der Inaktivierung genügt. Denn optisch aktive Karboniumionen (II) konnten bisher nicht beobachtet werden. Falls sie überhaupt existieren, razemisieren sie sich sicherlich ungeheuer rasch³⁴. Möglicherweise kommt es gar nicht zur Loslösung des Wasserstoffatoms, sondern bloß zu einer Veränderung der Elektronenbahnen zwischen diesem und dem C₁-Atom unter Annäherung an einen karboniumionen-ähnlichen Zustand. Weiteres experimentelles Material ist nötig, um von den obigen, vorläufigen Formulierungen die wahrscheinlichere auszuwählen und ihre Brauchbarkeit zu erweisen.

Die Tatsache, daß ausschließlich Halogenionen (nicht aber z. B. Nitrat und Sulfat) razemisieren, dürfte mit deren starker Deformierbarkeit³⁵ zusammenhängen. Steigt doch auch die razemisierende Wirkung gleichsinnig mit zunehmender Deformierbarkeit vom Chlorid bis zum Jodid. Das größere Razemisierungsvermögen des Jod- vor dem Brom- und Chlorion ist möglicherweise mit bedingt durch seine Unfähigkeit zur Solvatisierung³⁶ (unter der Voraussetzung, daß nur die unsolvatisierten Halogenionen razemisieren).

Razemisierung und Komplexbildung.

Ich habe untersucht, welche Beziehung zwischen Razemisation und Komplexsalzbildung besteht. Unter vergleichbaren Be-

³³ Auch die Razemisierbarkeit in alkalischer Lösung wird durch Anwesenheit eines negativierenden Substituenten am asymmetrischen C-Atom, z. B. die Phenyl- oder α -Naphthylgruppe, stark erhöht. (A. Mc Kenzie und H. Wren, Journ. Chem. Soc. London 117, 1920, S. 690; A. Mc Kenzie und I. A. Smith, Journ. Chem. Soc. London 121, 1922, S. 1348; A. Mc Kenzie und W. S. Dennler, Ber. D. ch. G., 60, 1927, S. 221. P. Fitger, loc. cit. 28, S. 107.) Die Reaktionsmechanismen der Razemisierung durch Alkali wie durch Halogenion sind einander wohl sehr ähnlich.

³⁴ P. Karrer und A. Helfenstein, Helv. chim. acta 11, 1928, S. 844. Vgl. dagegen R. Roger und A. Mc Kenzie, Ber. D. ch. Ges. 62, 1929, S. 277.

³⁵ Siehe z. B. H. G. Grimm im Handbuch der Physik, Bd. 24, Berlin, S. 565 und 485.

³⁶ Vgl. H. Ulich, Fortschritte der Chemie, Physik u. phys. Chemie, Bd. 18, Heft 10, 1926, S. 50.

dingungen³⁷ wurden Bernsteinsäure-, Chlor-bersteinsäure- und Brom-bersteinsäure-ester mit Kalziumchlorid, Kalziumbromid und Kalziumjodid zur Reaktion gebracht. Die folgende Tabelle enthält die Ergebnisse, wobei die Ziffern die im Komplex mit einem Molekül Kalziumhalogenid verbundene Anzahl von Estermolekülen bedeuten.

Tabelle 2.

	Bernstein- säure- diäthylester	Cl- berstein- säure- dimethylester	Br- berstein- säure- dimethylester
1 Molekül CaCl ₂ verbindet sich mit:	1/3 Mol.	0 Mol.	0 Mol.
1 " CaBr ₂ " " "	1 " ³⁸	1 "	0 " ³⁹
1 " CaJ ₂ " " "	2 "	1 "	1 "

Man kann daraus ablesen, daß der Chlor-bersteinsäure-ester größere Neigung zur Komplexbildung zeigt als der Brom-bersteinsäure-ester, während er umgekehrt durch Bromid langsamer razemisiert wird als dieser.

Natriumbromid vereinigt sich weder mit Brom-bersteinsäure- noch Bernsteinsäure-ester zum Komplexsalz, während Kalziumbromid unter den gleichen Bedingungen mit Brom-bersteinsäure-ester zwar auch keine Komplexverbindung, wohl aber eine solche mit Chlor-bersteinsäure- und Bernsteinsäure-ester liefert. (Tabelle 2.) Natriumbromid zeigt also, obwohl es etwas rascher razemisiert als Kalziumbromid⁴⁰, im Gegensatz zu diesem nicht die Fähigkeit, Komplexe zu bilden.

Komplexbildung zwischen Katalysator und Substrat ist demnach verbunden mit geringerer Razemisierungsgeschwindigkeit. Das Bromid wird offenbar an einer Stelle des Moleküls verankert, wo das Halogenion nicht die für die katalytische Wirkung (etwa die oben geschilderte Induktionswirkung, die zur Loslösung des Protons führt) günstigste Lage zum Estermolekül besitzt⁴¹.

Die untersuchten Kalziumhalogenid-Esterkomplexe sind offenbar Einlagerungsverbindungen, in denen das zentrale Kalziumion die Dipole des Karbonyls anlagert. Die Abnahme der Komplexbildungsfähigkeit vom Bernsteinsäure- über Chlorbersteinsäure- zum Brombersteinsäure-ester wie sie in der Tab. 2 zum Ausdruck kommt⁴², ist vermutlich durch eine

³⁷ Durch Umsetzung der Kalziumhalogenid-alkoholate mit den Estern.

³⁸ Mit MgBr₂ vereinigt sich der Bernsteinsäureester im gleichen Verhältnis zum Komplexsalz (J. Sudborough und St. H. Beard, Chem. Centr. 1904, II, S. 421.)

³⁹ Auch mit ZnBr₂ gab der Brombersteinsäureester keinen Komplex, ebensowenig Phenylbromessigsäureäthylester mit CaBr₂.

⁴⁰ S. 795.

⁴¹ Vgl. dazu den Aufsatz von M. J. Boeseken: „Sur l'action catalytique“, Rec. trav. chim. 33, 1914, S. 195. Beispiele aus der Enzymchemie, wo für Verbindungen desselben Substrates mit verschiedenen Katalysatoren (oder umgekehrt) größere Affinitätskonstante mit kleinerer Reaktionsgeschwindigkeit verbunden ist, sind die Systeme Katalase-, Hämin-H₂O₂ (H. v. Euler und K. Josephson, A. 456, 1927, S. 111); und *d*- oder *l*-Mandelsäureester-Leberesterase. (R. Willstätter, R. Kuhn und E. B. amann, Ber. D. ch. G. 61, 1928, S. 896.)

⁴² Die von P. Pfeiffer und Mitarbeitern (A. 376, 1910, S. 285; 333, 1911, S. 92; 412, 1916, S. 253; 440, 1925, S. 265; 460, 1927, S. 138) untersuchten halochromen Additions-

Schwächung des Dipolcharakters der Carbonylgruppe infolge Einführung negativierender Substituenten zu erklären. Aber nicht nur die Größe des Dipolmomentes, sondern auch sterische Einflüsse dürften hier von Bedeutung sein.

Die Vertikalkolonnen der Tabelle 2⁴³ lassen deutlich erkennen, daß CaJ₂ eine größere Anzahl von Estermolekülen zu binden vermag als CaBr₂ und dieses mehr als CaCl₂⁴³. Dieselbe Erscheinung zeigt sich auch bei den Komplexen aus Ester und Magnesiumhalogeniden, wie aus folgender Zusammenstellung ersichtlich ist⁴⁴.

2 CH ₃ COOC ₂ H ₅ .MgCl ₂		
3 CH ₃ COOCH ₃ .MgBr ₂	2 C ₆ H ₅ COOC ₂ H ₅ .MgBr ₂	2 CH ₂ (COOC ₂ H ₅) ₂ .MgBr ₂
6 CH ₃ COOCH ₃ .MgJ ₂	2 C ₆ H ₅ COOC ₄ H ₉ .MgBr ₂	
6 CH ₃ COOC ₂ H ₅ .MgJ ₂	3 C ₆ H ₅ COOC ₂ H ₅ .MgJ ₂	4 CH ₂ (COOC ₂ H ₅) ₂ .MgJ ₂
6 CH ₃ COOC ₃ H ₇ .MgJ ₂		

Es ist dies aus dem Grunde bemerkenswert, weil von den undissoziierten Antimon- und Zinnhalogeniden gerade umgekehrt die Chloride am leichtesten, weniger gut die Bromide und am schwersten die Jodide Anlagerungsverbindungen liefern⁴⁵.

Bezüglich der Beeinflussung der Razemisierungsgeschwindigkeit des Brom-bernsteinsäure-esters durch Lösungsmittel schrieb P. Walden (loc. cit. 5, S. 180): „Ein einfacher Zusammenhang zwischen der Razemisierungsgeschwindigkeit *K* und gewissen charakteristischen physikalischen Konstanten der benutzten Solvenzien, z. B. der Ionisierungskraft (und der ihr parallelen Dielektrizitätskonstante) und dem Lösungsvermögen, liegt nicht vor. . . .“

Immerhin scheint mir eine bemerkenswerte Beziehung zwischen Razemisierungsbegünstigung und Dipolmoment des Lösungsmittels zu bestehen: Die Solventien mit polaren Gruppen (Nitrile, Nitrokörper und Ketone) sind die reaktionsbeschleunigenden⁴⁶. Benzol, Äthylenchlorid, Methylalkohol und

produkte ungesättigter aromatischer Ketone an HClO₄ und SnCl₄, denen ein ganz anderes Bauprinzip zugrunde liegt (siehe z. B. A. Hantzsch, Ber. D. ch. G. 55, 1922, S. 953; R. Wizinger, Z. ang. Chem. 40, 1927, S. 941), entsprechen fast stets der einfachen Formel $\begin{matrix} R \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R \end{matrix}$, HClO₄ und $2 \begin{matrix} R \\ \diagdown \\ CO \\ \diagup \\ R \end{matrix}$, SnCl₄. Ihre Zusammensetzung ist unabhängig von der Zahl und Lage der Äthylenlücken und Methoxyle.

⁴³ Ganz streng vergleichbar sind die zu verschiedenen Ca-Halogeniden gehörigen Zahlen nicht, da sie gewonnen sind durch Umsetzung der Ester mit den Alkoholaten der Ca-Halogenide, nicht mit diesen selbst. Es geht in diesem Vergleich die Beständigkeit der Alkoholate mit ein. Da jedoch auch eine Steigerung der Esterlöslichkeit vom CaCl₂ über CaBr₂ zum CaJ₂ qualitativ beobachtet werden kann, ist die Zunahme der Komplexbildungsfähigkeit im angegebenen Sinne wohl sehr wahrscheinlich.

⁴⁴ Die Zusammensetzung der Komplexsalze nach P. Pfeiffer; Organische Molekülverbindungen, 2. Aufl., Stuttgart 1927, S. 108.

⁴⁵ P. Pfeiffer, loc. cit. 44, S. 212 und 223 ff.

⁴⁶ Das gleiche gilt auch für die Addition von Allylbromid an Pyridin (R. N. Kerr; Journ. chem. Soc. London 1929, S. 239) und von Äthyljodid an Triäthylamin in verschiedenen Lösungsmitteln. (Die Reaktionskonstanten siehe bei N. Menschutkin, Z. physikal. Chem. 6, 1890, S. 41, und P. Walden, Elektrochemie nicht-wässriger Lösungen, Leipzig 1924, S. 402.)

Äthylazetat, in denen die Razemisierungsgeschwindigkeit kleiner ist als die des ungelösten Esters, besitzen elektrische Momente zwischen $\mu = 0.1 \cdot 10^{-18}$ und $\mu = 1.8 \cdot 10^{-18}$, Nitrobenzol, Azetonitril und Azeton, welche die Razemisierung beschleunigen, solche zwischen $\mu = 2.7 \cdot 10^{-18}$ und $\mu = 3.9 \cdot 10^{-18}$ ⁴⁷ (vgl. dazu Fußnote 22).

Die reaktionsbegünstigende Wirkung der Lösungsmittel mit ausgeprägtem Dipol dürfte mehrere Ursachen haben: Einmal solvatisieren sie die Carbonylgruppe des Esters und verhindern dadurch die reaktionshindernde Komplexbildung zwischen diesem und dem Katalysator. Außerdem beeinflussen sie die Elektronenbahnen zwischen den einzelnen Atomen des Moleküls ⁴⁸ offenbar in der Weise, daß die oben geschilderten Umwandlungen, die zur Razemisierung führen, erleichtert werden.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des *d*-(+)-Brom-bernsteinsäuredimethylesters: durch Einwirkung von Phosphorpentabromid auf *l*-(-)-Äpfelsäuredimethylester nach P. Walden ⁴⁹. Um stärkere Razemisierung zu vermeiden, ist es nötig, die Reaktion einschließlich der Vakuumdestillation ohne Unterbrechung durchzuführen. Der erhaltene Rohester raucht an der Luft und muß noch ein- bis zweimal im Vakuum fraktioniert werden.

$$sp_{13} = 117-119^{\circ} \text{ (korr.)} \cdot n_D^{20.5} = 1.4638.$$

$$C_8H_9O_4Br. \text{ Ber. Br } 35.52\%. \text{ Gef. Br } 35.31\%.$$

Die alkoholische Lösung trübt sich mit Silbernitrat nicht.

Razemisierung in Azeton bei 52° (Heizbad: siedendes Äthylformiat):

0.5 g Ester + 20 cm³ Azeton.

Zeit (in Min.)	α_D (2 dm)	$k_{52^{\circ}}$	$k_{50^{\circ}}$ nach P. Walden ⁵
0	2.98		
176	2.54	0.00091	0.00185

Razemisierung in Azetophenon unter Zusatz von Ag:

0.6 g Ester + 15 cm³ Azetophenon + Ag-Tressen in zugeschmolzener Glasampulle bei 99° (H₂O-Dampf).

Zeit (in Min.)	α_D (2 dm)	$k_{99^{\circ}}$	$k_{60^{\circ}}$ nach P. Walden ⁵
0	5.33°		
355	2.55°	0.0021	0.0018 $\left(\frac{k_{60^{\circ}}}{k_{50^{\circ}}} = 2.4 \right)$

⁴⁷ Die Dipolmomente nach J. W. Williams, Z. physikal. Chem. 138, 1928, S. 75, und Physikal. Ztschr. 29, 1928, S. 174.

⁴⁸ Wie es allgemein in der Verschiebung der Absorptionsbanden zum Ausdruck kommt. G. Scheibe, Ber. D. ch. G. 60, 1927, S. 1406.

⁴⁹ Ber. D. ch. G. 28, 1895, S. 1291.

Auslösung der Razemisierung durch Spuren von Halogenion.

Darstellung von autorazemisierungsfreiem Brom-bernsteinsäure-dimethylester: I. Gewöhnlicher Ester wurde in Azeton mit Tierkohle geschüttelt und zweimal bei 2·2 mm und einer Badtemperatur von 96° destilliert.

0·7 g Ester, in 20 cm³ Azeton gelöst, α_D (2 dm) = +3·58°.

4 Stunden 12 Minuten in einem mit Gummistopfen verschlossenen Quarzreagenzglas auf 41° (siedendes Methylal) erhitzt: α_D (2 dm) = +3·52.

II. Gewöhnlicher Ester zweimal bei 1·5 mm destilliert: Sdp_{1·5} = 76—79°. Je 0·4 g Ester + 20 cm³ Lösungsmittel in zugeschmolzener Glasampulle auf 52° erhitzt:

Lösungsmittel	Zeit (in Min.)	α_D (2 dm)	k_{52°	k_{50° nach P. Walden ⁵
Azeton	0	2·29°		
	243	1·99°	0·00058	0·00185

Nach Zusatz einer mit AgNO₃ nicht nachweisbaren Spur von KBr:

	0	1·99°		
	281	1·20°	0·0018	
	504	0·77°	0·0019	0·00185

Derselbe Ester nach einen Monat langem Stehen über KOH:

1. Azeton	0	2·41°		
	317	2·23°	0·00025	
	1248	0·84°	(0·00085)	0·00185
2. Azeton	0	2·40°		
	995	unverändert	0	

Nach Zusatz von etwas NaBr:

	0	2·40°		
	353	0°		
3. Benzylcyanid	0	2·75°		
	1105	1·71°	0·00043	
	1286	1·63°	0·00041	
		Mittel	0·00042	0·00057

4. 0·25 g Ester + 15 cm³ Azeton, das mit NaCl gesättigt war. Temperatur 20°.

Zeit in Stunden	α_D (2 dm)	Drehungsabnahme
0	1·97°	
147	1·43°	27·4 %

Razemisierung in Azeton.

g Ester	Lösungsmittel	Vol. d. Lsg.	Zeit in Std.	α_D (2 dm)	K (20°)
1. 0·6	Azeton mit KBr gesättigt (etwa 7×10^{-4} normal)	25 cm ³	0	2·75°	
			22·5	0·35°	0·092
2. 0·45	etwa 7×10^{-5} normal KBr in Azeton	25 cm ³	0	2·03°	
			45·9	1·71°	0·0037
			127·9	1·33°	0·0033
				Mittel	0·0035
3. 0·45	Das Lösungsmittel wie im Versuch 2, aber vor Zusatz des Esters, 1½ Tage lang mit Ag-Tressen geschüttelt	25 cm ³	0	2·03°	
			217	2·09°	0

Vergleich der Razemisierung durch Chlorid, Bromid und Jodid. Neutralsalzwirkung.

Je 0.6 g Ester + Lösungsmittel zu 25 cm³ aufgefüllt.

Lösungsmittel: 0.0218 normale Salzlösung in 80%igem Azeton. (20 cm³ mit Azeton zu 100 cm³ aufgefüllt.)

	Zeit in Std.	α_D (2 dm; in Graden)	K (20°)
1. in 80% ig. Azeton	0	2.63	
	112	2.63	0
2. KNO ₃ " " "	0	2.63	
	112	2.63	0
3. NaCl " " "	0	2.51	
	113	2.16	0.0013
4. KBr " " "	0	2.55	
	112.3	1.23	0.0065
5. KJ " " "	0	2.56	
	45.2	1.31	0.015
6. KBr + KNO ₃ (0.2 g KNO ₃ in 100 cm ³ der Lösung), in 80% ig. Azeton	0	2.65	
	45.1	1.99	0.0064

Hemmung der Razemisierung.

Für diese Versuche wurden Esterpräparate verwendet, deren Lösungen schon nach eintägigem Stehen bei 16—20° deutlichen Drehungsabfall zeigten.

a) Silber. 1. 3 g Ester + 60 cm³ Azeton im Meßkölbchen in 16°-Thermostaten aufbewahrt:

Zeit in Stunden	α_D (2 dm; in Graden)	K (16°)
0	5.24	
18.08	4.96	0.0030
68.3	4.32	0.0028
113.3	3.80	0.0028
168.3	3.28	0.0028
230.5	2.80	0.0027
Ag-Tressen zugesetzt:		Mittel
308	2.76	0.0028
		0

2. Eine etwa 5%ige Lösung des Esters in Azeton zeigte bei 12 Tage langem Aufbewahren im Silbertiegel bei Zimmertemperatur oder bei 134 Minuten langem Erhitzen auf 55° (siedendes Azeton) in versilberter Glasampulle keine Drehungsabnahme. Erst nach Zusatz von KBr sank die Drehung.

b) Kupfer, Quecksilber, Bleioxyd. Unwirksamkeit von Magnesium. Je 20 cm³ einer Lösung von 1.5 g Ester in 120 cm³ Azeton. Zusatz weniger Gramme Cu-Drehspäne, Hg, PbO oder Mg-Pulver. Temperatur: 20°.

Zeit in Stunden	Kontrolle (ohne Zusatz)	Cu	Mg	Hg	PbO
0	1.31°	1.31°	1.31°	1.31°	1.31°
48	0.79°	1.33°	0.86°	1.34°	1.25°
96			0.52°		

c) Silber- und Bleibromid. 0.18 g Ester in 15 cm³ Azeton gelöst, das mit AgBr geschüttelt, und davon abfiltriert worden war. Temperatur: 20°.

Zeit in Stunden	Kontrolle	AgBr
0	1.48°	1.56°
22	1.33°	1.57°
72.4	0.97°	

PbBr₂ zugesetzt:

554	1.02°	1.32°
-----	-------	-------

d) Tierkohle und Zinkbromid. Je 0.25 g Ester + 15 cm³ Azeton. Temperatur: 20°.

Zeit in Tagen	Kontrolle	ZnBr ₂
0	1.99°	2.05°
1	1.71°	

Mit Tierkohle versetzt:

3	1.33°	
5	1.31°	
27	0.77°	2.00°

e) Kupfersulfat. Eine Lösung von 0.4 g Ester in 20 cm³ Azeton, die mit ein wenig wasserfreiem CuSO₄ geschüttelt worden war, zeigte nach fünftägigem Stehen bei 16°, weiterhin auch nach Zusatz eines Tropfens Wasser keine Drehungsabnahme.

f) Zink. „Aseptischer“ Versuch. Ester und Azeton im Quarzgefäß destilliert. Versuch im Quarzreagenzglas. Quarzpolarisationsrohr. Temperatur: 16°.

Zeit in Stunden: 0 15.3 190.8 286 Zinkspäne 350.
 α_D (2 dm; in Graden): 5.72 5.68 4.88 4.27 zugesetzt: unverändert.

Nach Zusatz von etwa ½ g KBr sank die Drehung wieder.

g) Razemisierung in Polarisationsröhren: Je 1.5 g Ester + 20 cm³ Azeton in verschiedenen Polarisationsröhren im 16°-Thermostaten aufbewahrt.

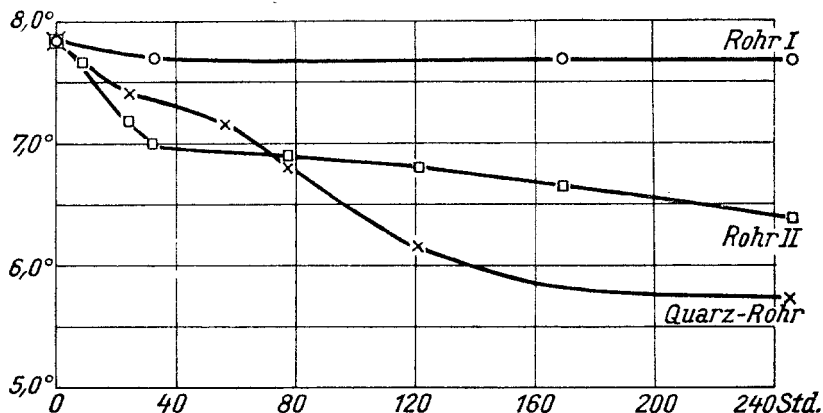


Fig. 1.

Die Abszissen stellen die Zeit in Stunden, die Ordinaten die Drehung in Graden dar.

Ähnliche Unterschiede der Razemisierungsgeschwindigkeit ergaben sich auch, wenn die einzelnen Röhren bei Zimmer-temperatur nebeneinander lagen.

Razemisierung in Methylalkohol.

Der verwendete Methylalkohol war „azetonfrei“ von Siegfried, Zofingen (Schweiz), die Salze wasserfrei.

a) HBr, NaBr, NH_4Br , CaBr_2 , ZnBr_2 , $\text{ZnBr}_2 + \text{NaBr}$, SnBr_4 , (0.678 normal Bromid). 4 Volumprozent Ester.

Temperatur: 20°.

Zeit in Std.	HBr		NaBr		NH_4Br		CaBr_2		ZnBr_2		SnBr_4 ⁵¹		$\text{ZnBr}_2 + \text{NaBr}$ ⁵²	
	α_D (2 dm)	K	α_D (2 dm)	K	α_D (2 dm)	K	α_D (2 dm)	K	α_D (2 dm)	K	α_D (2 dm)	K	α_D (2 dm)	K
0	3.98		3.93		3.71		4.15		4.18		1.75		4.42	
14.8							3.79	0.0062						
19.8	3.43	0.0075	3.34	0.0082	2.92	0.0066								
38.0											1.73	0	3.68	(0.0038)
47.8														
62.5							2.87	0.0059	4.14 ⁵⁰	0				
88.3	2.16	0.0069	1.90	0.0082	2.03	0.0065								
92.2														
100.6													2.83	0.0044
113.0					1.79	0.0065							2.28	0.0044
151.4													1.69	0.0044
217.2														
303.0							0.74	0.0057						
650.1			0											
Mittel:		0.0072		0.0082		0.0065		0.0059		0		0		0.0044

⁵⁰ 15 cm³ der Lösung mit 5 cm³ Wasser verdünnt: Zeit in Stunden α_D (2 dm)

0
92.2
401

2.81
2.48
1.40

⁵¹ Etwa 1.6 Vol.-Proz. Esterlösung.
⁵² 0.678 normal an ZnBr_2 und 0.678 normal an NaBr; insgesamt 2 \times 0.678 normal Bromid.

b) 0.678 n. NaBr. 1.6 Volumprozent Ester. Temperatur 20°.

Zeit in Stunden	α_D (2 dm)	K
0	1.72	
63.0	1.00	0.0086
115.7	0.68	0.0081
		Mittel: 0.0083

c) HBr in 0.066 n. Lösung. Gehalt an Ester: 4 Volumprozent. Temperatur 20°.

Zeit in Stunden	α_D (2 dm)	K
0	3.76	
814.8	2.88	0.00033
1008	2.71	0.00033
		Mittel: 0.00033

d) LiCl und KJ in 0.68 n. Lösung. Gehalt an Ester: 1.6 Volumprozent. Temperatur 20°.

Zeit in Stunden	LiCl	KJ
	α_D (2 dm)	α_D (2 dm)
0	1.74	1.48
49		0.53
69.3	1.66	

e) NaBr, 0.678 n., in 50% igem Methanol. Neutralisierung. 50%iges Methanol = 500 cm^3 Wasser mit Methylalkohol zu 1000 cm^3 aufgefüllt. 1.6 Volumenprozent Ester. Temperatur: 20°.

Zeit in Stunden	NaBr		NaBr + KNO ₃ ⁵⁴		NaBr + NaCl ⁵⁵	
	α_D (2 dm)	K	α_D (2 dm)	K	α_D (2 dm)	K
0	1.34		1.38		1.27	
39.1			1.04	0.0072	0.96	0.0072
45.3	0.94	0.0078				
73.7	0.80	(0.0070)				
113	0.56	0.0078				
		Mittel: 0.0078				

Ohne Bromidzusatz zeigte der Ester in 50% igem CH₃OH auch nach fünfzigem Stehen keine Drehungsabnahme.

Razemisierung in Gemischen organischer Lösungsmittel.

Je 5 cm^3 einer Lösung des Esters in mit KBr gesättigtem Azeton wurden mit reinem Azeton, Benzol und Methylalkohol auf 25 cm^3 aufgefüllt. Zimmertemperatur.

⁵³ Infolge J-Ausscheidung stark gebräunt. Durch Schütteln mit Hg vor der Polarisation entfärbt.

⁵⁴ Gehalt an KNO₃: 2 Volumprozent.

⁵⁵ Gehalt an NaCl: 2 Volumprozent.

Zeit in Stunden	A z e t o n + K B r		
	+ Azeton α_D (2 dm)	+ Benzol α_D (2 dm)	+ Methanol α_D (2 dm)
0	1·11	1·67	1·36
146	0·47	1·66	1·40

Razemisierung der Mononitro-diphensäure in Zyklohexanon bei 60°.

Je 0·1 g Säure + 10 cm³ Zyklohexanon (für den „aseptischen“ Versuch in Quarz destilliert) wurden in mit Gummistopfen verschlossenen Reagenzgläsern bei 60° im Thermostaten aufbewahrt.

Zeit in Std.	Glasreagenzglas			Quarzreagenzglas (auch in Quarz polarisiert)		
	α_D (2 dm)	K	k	α_D (2 dm)	K	k
0	0·80			0·81		
5	0·73			0·81		
25·5	0·45	0·023	0·0038	0·72	0·0046	0·00077
0	In Quarzglas überfüllt:			Ein Körnchen Na-Alkoholat zugesetzt:		
21·5	0·25			0·44		

Zum Mechanismus.

I. Razemisierungsversuche.

1. (+)-Chlor-bernsteinsäure-dimethylester.

a) 0·35 g Ester mit 7% HCl-haltigem Eisessig zu 10 cm³ aufgefüllt.

$$\alpha_D (2 \text{ dm}) = +2\cdot14^\circ.$$

Nach 21·5 Stunden bei 25°: $\alpha_D (2 \text{ dm}) = +2\cdot00^\circ.$

b) Die Drehung des Esters in 0·8 n. HCl-Eisessig nahm bei 25° in 5 Tagen von +4·31° auf +4·18° ab; bei weiterem 13tägigem Stehen bei 40° auf +3·20° und weiterhin bei 60° nach 15 Tagen auf 0·67°.

c) 0·4 g Ester mit 0·678 n. NaBr in 50%igem Methylalkohol zu 25 cm³ aufgefüllt.

$$\alpha_D (2 \text{ dm}) = +0\cdot48^\circ.$$

Nach 3 Tagen bei 20°: $\alpha_D (2 \text{ dm}) =$ unverändert.

2. (—)-Phenyl-chloressigsäure-methylester.

a) 0·5 g Ester + 20 cm³ Methylalkohol.

$$\alpha_D (2 \text{ dm}) = -2\cdot83^\circ.$$

26·8 Std. auf 65° erhitzt (siedender Methylalkohol): $\alpha_D (2 \text{ dm}) = -2\cdot77^\circ.$

b) (0·1 g Ester + 15 cm³ abs. CH₃OH)⁵⁶ = 12·4 g + 1·4 g CaCl₂ · 2H₂O⁵⁶.

$$\alpha_D (2 \text{ dm}) = -0\cdot83^\circ.$$

16 Stunden auf 65° erhitzt: $\alpha_D (2 \text{ dm}) = -0\cdot17^\circ.$

⁵⁶ Zur Entfernung alkalischer Verunreinigungen wurde das käufliche Chlorcalcium in einer Chlorwasserstoffatmosphäre stehen gelassen, der überschüssige Chlorwasserstoff im Vakuum abgesaugt.

3. (—)-Methyl-phenyl-chloressigsäure-äthylester.

a) 0·8 g Ester + 12 cm^3 abs. Alkohol.

α_D (2 dm) = $-0\cdot41^\circ$.

22 Stunden auf 65° : α_D (2 dm) = unverändert.

b) 9·4 g der Lösung a) + 1·1 g $CaCl_2 \cdot 2H_2O$.

α_D (2 dm) = $-0\cdot54^\circ$.

22 Stunden auf 65° : α_D (2 dm) = $-0\cdot59^\circ$.

II. Komplexe.

Das wasserfreie Kalziumhalogenid, mit einem Überschuß (mindestens $2\frac{1}{2}$ Mole) des Esters versetzt, wurde in abs. Alkohol (Methyl- bzw. Äthyl-) gelöst. Nach Verdampfen des Alkohols im Hochvakuum bei 45° Badtemperatur fiel entweder der gebildete Komplex oder unverändertes Kalziumhalogenid (Alkohol enthaltend) aus. Zur Entfernung überschüssigen Esters digerierte ich mit Äther oder Benzol. Falls sich die Komplexe nicht analysenrein abschieden⁵⁷, konnte ihre Zusammensetzung durch Ermittlung des direkt titrierbaren Halogens pro Gesamthalogen (nach Hydrolyse mit starkem, alkoholischem Alkali) bestimmt werden. Damit war die Anzahl der mit einem Mol Kalziumhalogenid verbundenen Mole Ester gefunden.

1. Bernsteinsäure-diäthylester.


a) $CaCl_2$: 1 g $CaCl_2$ + 2·5 g Ester.

Weißer Kristalle. Bei mikroskopischer Betrachtung: filzige Nadeln (zwischen gekreuzten Nikols: grau). Beim Versetzen mit Wasser scheidet sich der Ester in öligen Tröpfchen ab.

0·2906 g Substanz verbrauchen 28·28 cm^3 $n/10$ $AgNO_3$.

$C_8H_{14}O_4 \cdot 2CaCl_2$. Ber. Cl 35·81%. Gef. Cl 34·51%.

b) $CaBr_2$: 1 g $CaBr_2$ + 5 g Ester; starke Erwärmung.

Schöne, weiße Kristalle, die im Mikroskop rechteckige Grundform zeigen. Zwischen gekreuzten Nikols lebhaftere Interferenzfarben. Die Rechtecke zerfallen in der angedeuteten Weise in Teile von gleicher Farbe. 

Zerfällt mit Wasser unter Abscheidung des Esters in Form von Öltröpfchen. Werden die Kristalle im Glühröhrchen langsam erhitzt, so destilliert unter Verkohlung des Rückstandes der Ester heraus. Ein in den Dampf gehaltenes Thermometer steigt bis auf 180 – 182° .

0·5353 g Substanz verbrauchen 28·63 cm^3 $n/10$ $AgNO_3$.

$C_8H_{14}O_4 \cdot CaBr_2$. Ber. Br 42·74%. Gef. Br 42·74%.

⁵⁷ Diese sind offenbar in geringem Maße durch jenes Kalziumhalogenid verunreinigt, das durch Umsetzung des halogenierten Esters mit Kalziumhalogenid unter gegenseitigem Austausch des Halogens entsteht. Daß durch diesen Umsatz Komplexbildung weder vorgetäuscht noch verhindert werden kann, zeigt eine einfache Überlegung an Hand der Tabelle 2, S. 800.

c) CaJ_2 : 1 g CaJ_2 + 2 g Ester.

Schwach gelblich gefärbte Kristalle. (Rechteckige Nadeln.)
Hygroskopisch. Bei längerem Stehen im Licht Zersetzung unter
Braunfärbung. Wasser löst CaJ_2 heraus.

0.2813 g Substanz verbrauchen 9.21 cm^3 $n/10 \text{ AgNO}_3$.
 $2 \text{ C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4 \cdot \text{CaJ}_2$. Ber. J 39.53%. Gef. J 41.55%.
 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4 \cdot \text{CaJ}_2$. Ber. J 54.24%.

d) NaBr : 0.8 g NaBr + 4 g Ester.

Kubische Kristalle.

0.1007 g Substanz verbrauchen 9.67 cm^3 $n/10 \text{ AgNO}_3$.

NaBr . Ber. Br 77.67%. Gef. Br 76.75%.

2. Chlor-bernsteinsäure-dimethylester.

a) CaCl_2 : 1 g CaCl_2 + 2.5 g Ester. Keine Wärmetönung.
Weiße Kristalle (Nadeln).

Beim Erhitzen im Glühröhrchen siedet Methylalkohol her-
aus. Sp. 65—68°.

0.2002 g Substanz mit Wasser zu 25 cm^3 aufgefüllt (keine
Esterabscheidung).

10 cm^3 verbrauchen 10.60 cm^3 $n/10 \text{ AgNO}_3$.

Nach Hydrolyse verbrauchen 10 cm^3 der Lösung 10.72 cm^3 $n/10 \text{ AgNO}_3$.

$(\text{CaCl}_2 + 1.25 \text{ CH}_3\text{OH})^{58}$. Gef. Cl 46.94%.

Das erhaltene Kalziumchlorid-Alkoholat wurde mit 2 g
Ester versetzt und im Hochvakuum auf 85° erhitzt, bis der Ester
überzudestillieren anfang. Auch in diesem Versuche bildete sich
kein Ester-Komplexsalz.

b) CaBr_2 : 0.5 g CaBr_2 + 2.8 g Ester. Keine Wärmetönung.

0.2202 g Substanz mit Alkohol zu 25 cm^3 aufgefüllt.

10 cm^3 verbrauchen 4.31 cm^3 $n/10 \text{ AgNO}_3$.

Nach Hydrolyse: 10 cm^3 verbrauchen 6.16 cm^3 $n/10 \text{ AgNO}_3$.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_4\text{Cl} \cdot \text{CaBr}_2$. Ber. Br 42.02%. Gef. Br 39.11%.

Bromid-Brom: Ester-Chlor = 2 Br: 0.9 Cl.

e) CaJ_2 : 0.5 g CaJ_2 + 2 g Ester. Nach dem Abdampfen des
Methylalkohols hinterblieb ein brauner Sirup, aus dem durch
Äther die Additionsverbindung ausgefällt wurde.

Gleichen Teilen einer Lösung entsprach vor und nach Hy-
drolyse ein Verbrauch von 13.12 bzw. 18.54 cm^3 $n/10 \text{ AgNO}_3$.

Jodid-Jod: Ester-Chlor = 2 J: 0.8 Cl.

3. Brom-bernsteinsäure-dimethylester.

a) CaCl_2 : 1 g CaCl_2 + 4 g Ester. Keine Erwärmung. Weiße
Kristalle (schöne Nadeln).

0.3743 g Substanz in Wasser zu 50 cm^3 gelöst (vollständig
löslich).

10 cm^3 verbrauchen 9.59 cm^3 $n/10 \text{ AgNO}_3$.

Nach Hydrolyse: 10 cm^3 verbrauchen 9.53 cm^3 $n/10 \text{ AgNO}_3$.

$(\text{CaCl}_2 + 1.5 \text{ CH}_3\text{OH})^{58}$. Gef. Cl 45.43%.

⁵⁸ Diese und die folgenden derartigen Formeln sollen nur den Alkoholgehalt
des erhaltenen Ca-Halogenids charakterisieren und sind keine Formulierung
eines Komplexes.

b) CaBr_2 : 2 g CaBr_2 + 7 g Ester.

Weißer Kristalle (nadelförmige Rhomben).

0.5156 g Substanz zu 25 cm^3 in Alkohol gelöst.

10 cm^3 verbrauchen 16.35 cm^3 n/10 AgNO_3 .

Nach Hydrolyse: 10 cm^3 verbrauchen 16.46 cm^3 n/10 AgNO_3 .

$(\text{CaBr}_2 + 1.75 \text{CH}_3\text{OH})^{58}$ Gef. Br 63.36%.

c) CaJ_2 : 0.5 g CaJ_2 + 2.5 g Ester. Nach dem Abdampfen des Methylalkohols hinterblieb ein braungefärbter Sirup, aus dem durch Äther ein gelbbraunes, amorphes, sehr hygroskopisches Pulver ausgefällt werden konnte.

Löst sich in Wasser unter Abscheidung des Esters (braun-gefärbtes Öl).

0.6111 g Substanz zu 25 cm^3 mit Alkohol aufgefüllt.

10 cm^3 verbrauchen 10.48 cm^3 n/10 AgNO_3 .

Nach Hydrolyse: 10 cm^3 verbrauchen 14.93 cm^3 n/10 AgNO_3 .

Jodid-Jod: Ester-Brom = 2 J = 0.9 Br.

d) ZnBr_2 : 2 g ZnBr_2 + 12 g Ester. Nach dem Abdampfen des Methylalkohols blieb das ZnBr_2 im Ester gelöst. Es wurden unter 16.5 mm bei 114–117° (unkorr.) 5.8 g Ester abdestilliert. Die ausfallenden Kristalle wurden erst mit Benzol, dann mit Äther gewaschen.

Gleiche Teile einer Lösung verbrauchten vor bzw. nach der Hydrolyse 10.74 und 10.78 cm^3 n/10 AgNO_3 .

e) NaBr : 0.8 g NaBr + 3 g Ester.

NaBr unverändert zurückgewonnen.

4. Phenyl-bromessigsäure-äthylester.

0.5 g CaBr_2 + 3 g Ester.

Nach dem Abdunsten des Alkohols blieb das Bromid in Lösung, auch nach Erhitzen auf 70° im Hochvakuum. Durch Äther konnte ein amorpher Niederschlag ausgefällt werden.

0.1921 g Substanz zu 25 cm^3 in Wasser gelöst (restlos löslich).

10 cm^3 verbrauchen 5.98 cm^3 n/10 AgNO_3 .

Nach Hydrolyse: 10 cm^3 verbrauchen 5.96 cm^3 n/10 AgNO_3 .

$(\text{CaBr}_2 + 1.25 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH})^{58}$ Gef. Br 62.20%.

Methyl-äthyl-bromessigsäure-(—)-menthyl-ester.

Eine Mischung von 12 g Methyl-äthyl-bromessigsäure und 4 g (—)-Menthol ($[\alpha]_D$ in Alkohol = -46°), das 6 g trockenen Bromwasserstoff enthielt, wurde 7 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. (Es eignet sich auch HCl zur Veresterung.) Die mit Äther verdünnte, mit Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Lösung ergab bei der Vakuumdestillation einen Ester vom $\text{Sp}_{13} = 149\text{--}153^\circ$ (unkorr.).

Nochmals fraktioniert: $\text{Sp}_{15.5} = 153\text{--}154^\circ$ (unkorr.).

0.3711 g Substanz zu 25 cm^3 mit Alkohol aufgefüllt:

$$[\alpha]_D \text{ in Alkohol} = \frac{-1 \cdot 65^{\circ} \cdot 100}{2 \cdot 1 \cdot 4844} = -55 \cdot 6^{\circ}.$$

20 cm^3 dieser Lösung entsprachen $9 \cdot 32 \text{ cm}^3 \cdot n/10 \text{ AgNO}_3$.
 $C_{15}H_{27}O_2Br$. Ber. Br 25·05%. Gef. Br 25·09%.

Rechtsdrehende Methyl-phenyl-bromessigsäure (Bromhydratropasäure).

Darstellung: Durch Einwirkung von HBr auf Atrolaktinsäure (R. Fittig und H. Kast, Liebigs Ann. 206, 1880, S. 28).

$$[\alpha]_D \text{ der angewandten (+)-Atrolaktinsäure (in Alkohol)} = \frac{+0 \cdot 46^{\circ} \cdot 100}{2 \cdot 0 \cdot 839} = +27 \cdot 4^{\circ}.$$

Methyl-phenyl-bromessigsäure: F. P. 86—87°
(korr.).

$$[\alpha]_D \text{ (Alkohol)} = \frac{+0 \cdot 03^{\circ} \cdot 100}{2 \cdot 0 \cdot 989} = +1 \cdot 52^{\circ}.$$

0·1971 g Substanz entsprachen $8 \cdot 49 \text{ cm}^3 \cdot n/10 \text{ AgNO}_3$.
 $C_9H_9O_2Br$. Ber. Br 34·90%. Gef. Br 34·40%.

Herrn Professor Richard Kuhn danke ich für das fördernde Interesse, durch das er diese Arbeit unterstützte, aufs herzlichste.
