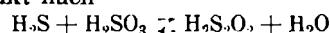


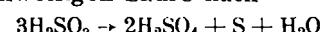
ander auf der Kathode dünne veränderliche Diaphragmen bilden, die die auftretende Polarisation veranlassen.

Endlich seien hier noch die umfangreichen Arbeiten über den Edisonsammler erwähnt, die bald nach Erscheinen dieses Akkumulators auf dem Markt einsetzen, und die eindeutige Aufklärung der Elektrodenvorgänge bei Ladung und Entladung lieferten.

Nach Übernahme der H e m p e l schen Professur hat sich Foerster neben den elektrolytischen Forschungen, die er in begrenztem Umfange fortführte, vorwiegend anorganischen und technologischen Problemen zugewendet. Schon früher hatte er Teilfragen aus diesen Gebieten, die mit elektrochemischen Prozessen im Zusammenhang stehen, wie die Azotierung des Calciumcarbides und die Umsetzung der im Hochspannungslichtbogen gebildeten nitrosen Gase mit Wasser und Alkali, bearbeitet. Angeregt durch die Arbeiten von Walter Feld, die die Nutzbarmachung des Schwefels der Kohle, der bei der Entgasung vorzugsweise als Schwefelwasserstoff entweicht, zum Ziele hatten, hat Foerster seit dem Jahre 1913 eingehende Untersuchungen über die Chemie der Schwefel-Sauerstoff-Verbindungen ausführen lassen. Es wurde nachgewiesen, daß die Reaktion zwischen Schwefelwasserstoff und schwefliger Säure in der Wackenroderischen Flüssigkeit, die die Polythionate liefert, wahrscheinlich über ein Zwischenprodukt nach



verläuft, das mit Schwefelwasserstoff freien Schwefel, mit SO_2 Pentathionsäure bildet. Ferner liegen umfangreiche Arbeiten vor über die Reaktionen, die mit der Zersetzung der schwefligen Säure nach



im Zusammenhang stehen. Da das Endziel all dieser Untersuchungen die technische Verwertung des in den Steinkohlen vorhandenen Schwefels war, so wurden anderseits das Verhalten des Schwefels bei der trockenen Destillation der Kohle und manche anderen mit der technischen Verwertung der Steinkohlen in Verbindung stehenden Fragen studiert.

Keinzeichnend für alle diese Arbeiten war die tief schürfende Gründlichkeit und absolute Zuverlässigkeit, mit der jede Einzelheit untersucht wurde. War er so auf dem Gebiete der Forschung vielseitig und unermüdlich tätig, so wäre das Lebensbild des Entschlafenen un-

vollständig, wollte man nicht seiner hervorragenden Leistungen als Lehrer gedenken. Schon im Jahre 1901 wurde von ihm in Dresden ein elektrochemisches und physikalisch-chemisches Praktikum abgehalten. Foerster hat in diesem Praktikum immer besonderen Wert darauf gelegt, persönlich die Studierenden anzuleiten, ebenso wie er es sich später als Leiter des anorganischen Laboratoriums nicht nehmen ließ, den Einführungskursus der Anfänger selbst abzuhalten. Seine Vorlesungen über physikalische Chemie und Elektrochemie zeichneten sich außer durch ihren klaren und wohldurchdachten Aufbau vor allem dadurch aus, daß sie, wohl in viel weiterem Umfange als an anderen Stellen, als Experimentalvorlesungen abgehalten wurden. In zahlreichen, zum großen Teil von Foerster selbst ersonnenen Versuchen wurden die Erscheinungen des chemischen Gleichgewichtes und des Massenwirkungsgesetzes, die kinetischen Gesetzmäßigkeiten und die katalytischen Vorgänge, elektrochemische und elektrothermische Reaktionen und manches andere demonstriert. Weit hinaus über den Kreis der eigenen Hochschule hat Fritz Foerster als praceptor mundi der Elektrochemie gewirkt durch sein grundlegendes Werk über die „Elektrochemie wässriger Lösungen“, das im Jahre 1905 erstmalig und im Jahre 1924 in vierter Auflage erschien. Das Manuskript zur fünften Auflage war anähnlich fertiggestellt, als ihm der Tod die Feder aus der Hand nahm.

So steht das Bild des Entschlafenen vor uns als das eines zielbewußten, erfolgreichen Forschers und eines bedeutenden akademischen Lehrers. An mannigfachen Anerkennungen seiner Leistungen durch Fachgenossen hat es nicht gefehlt. Im Jahre 1912 ernannte ihn die Sächsische Akademie der Wissenschaften zu ihrem Mitgliede, im Jahre 1921 die Göttinger Gesellschaft der Wissenschaften zum korrespondierenden Mitgliede. Die Technische Hochschule Stuttgart verlieh ihm im Jahre 1913 die Würde eines Doktoringenieurs ehrenhalber. Mehrfache ehrenvolle Berufungen nach außerhalb hat Foerster abgelehnt.

Bei allen, die das Glück gehabt haben, Fritz Foerster näherzutreten, wird das Bild des gütigen und bescheidenen Menschen, des aufrechten deutschen Mannes von vornehmer Gesinnung, und des rastlosen Kämpfers für die Ziele der Wissenschaft im Herzen unauslöschlich fortleben.

G. Grube. [A. 177.]

Über asymmetrische Synthese und ihre Entwicklung.

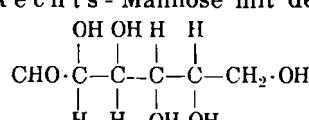
Von Prof. ALEX. MCKENZIE, University College, Dundee.

(Vorgetragen am 15. Mai 1931 im Harnack-Haus zu Berlin-Dahlem auf Einladung der Kaiser Wilhelm-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften.)

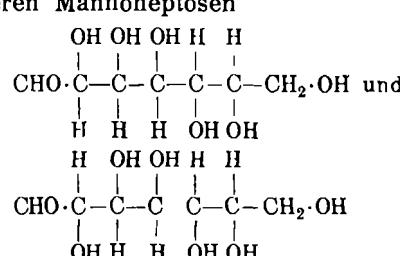
(Eingeg. 23. September 1931.)

Die Vorstellungen über die asymmetrische Synthese haben für die Biochemiker, wegen ihrer Beziehung zum Vorkommen optisch-aktiver Verbindungen in der Natur, besonderes Interesse. Der Begriff selbst wurde von Emil Fischer eingeführt. Bezuglich der Synthese von rechts-Glucose in den Blättern von Pflanzen sprach er z. B. die Vermutung aus, daß das Chlorophyll, welches vermutlich optisch-aktiv sei, einen richtenden Einfluß auf die Kondensation von Kohlendioxyd oder von Formaldehyd in solcher Weise ausübe, daß der gebildete Zucker auch optisch-aktiv ist. Die Idee war, daß das Chlorophyll und der Zucker möglicherweise eine additionelle Verbindung einzugehen vermöchten, und dann könnte eine solche Verbindung unter Regenerierung des ursprünglichen Chlorophylls und Abtrennung von einem optisch-aktiven Zucker gespalten werden. Um

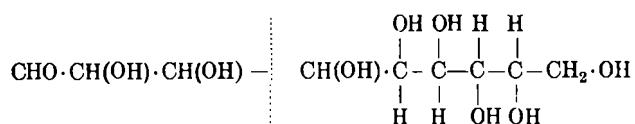
diesen Begriff klar zu machen, zitierte Fischer folgendes Beispiel. Rechts-Mannose mit der Konfiguration



konnte durch die Cyanhydrinreaktion theoretisch die zwei isomeren Mannoseptosen

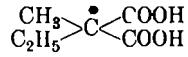


bilden. In Praxis aber wurde nur eine Verbindung gefunden. Als aus dieser durch die Cyanhydrinreaktion weitere Zucker aufgebaut wurden, fand man nur eine von den beiden möglichen Oktosen, und weiter, daß die letztere nur eine Nonose bildete. Wäre es nun möglich, von dieser Mannononose von der Formel

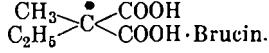


die ursprüngliche Mannose wieder abzulösen, so müßte das losgelöste zweite Spaltungsprodukt optisch-aktiv sein.

Alle Versuche zur experimentellen Verwirklichung einer solchen Synthese von diesem Gesichtspunkt aus mit Verbindungen bekannter Konstitution gaben nur negative Resultate, bis Marckwald im Jahre 1904 die Erzeugung von links-Valeriansäure aus Methyläthylmalonsäure als Ausgangsmaterial beschrieb. Diese letztere Säure



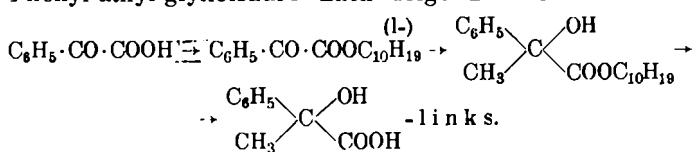
enthält kein asymmetrisches Kohlenstoffatom, aber das Kohlenstoffatom C^* ist in dem sauren Brucinsalz asymmetrisch



Nun fand Marckwald, daß dieses Salz bei 170° Kohlendioxyd verlor, und in dieser Weise wurde es in das Brucinsalz von Methyläthylessigsäure umgewandelt. Als das Brucin weggeschafft wurde, war das Produkt, Methyläthylessigsäure, linksdrehend. Das war die erste asymmetrische Synthese, und der Begriff wurde von Marckwald in folgender Weise definiert:

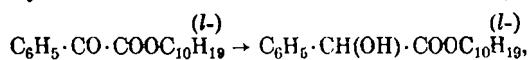
„Asymmetrische Synthesen sind solche, welche aus symmetrisch konstituierten Verbindungen unter intermediärer Benutzung optisch-aktiver Stoffe, aber unter Vermeidung jedes analytischen Vorganges, optisch-aktive Substanzen erzeugen.“

In demselben Jahre, 1904, benutzte ich die damals neue Grignardsche Reaktion und führte durch den richtenden Einfluß von links-Menthol die asymmetrische Synthese von links-Atrolactinsäure und links-Phenyl-äthyl-glykolsäure nach folgendem Schema aus:

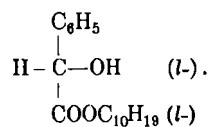


Die einfachste Erklärung für diese Synthese ist folgende. Weil l-Menthyl l-atrolactinat und l-Menthyl d-atrolactinat diastereoisomer sind, war ein Unterschied in ihrer Bildungsgeschwindigkeit aus Benzoylameisensäure-links-menthylester zu erwarten. Wenn man auf diesen letzten Ester Methyl-magnesium-jodid einwirken läßt, entsteht ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom, und die links-Menthylgruppe übt während des Ablaufs der Grignardschen Reaktion einen richtenden Einfluß aus. Als der ganze Benzoylameisensäure-links-menthylester reagiert hatte und die Umsetzung vollständig war, hatte sich eine Mischung ungleicher Mengen der Menthyl-atrolactinate gebildet, in der der Ester der links-Säure überwog. Nach der Verseifung der Estermischung mit überschüssiger alkoholischer Kalilauge und nach vollständiger Entfernung des Menthols wurde das Reaktionsprodukt mit Salzsäure angesäuert und die Atrolactinsäure mit Äther extrahiert. Diese Atrolactinsäure hatte ein $[\alpha]_D - 9.5^\circ$ in äthylalkoholischer Lösung, während die optisch reine Säure, die ich später durch Spaltung der racemischen Säure bereitete, $[\alpha]_D - 37.7^\circ$ hat.

Der erste Versuch, den ich zur Erzielung einer asymmetrischen Synthese machte, war erfolglos. Benzoylameisensäure-links-menthylester wurde in ätherischer Lösung mit Aluminiumamalgam reduziert, wodurch ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom entstand,



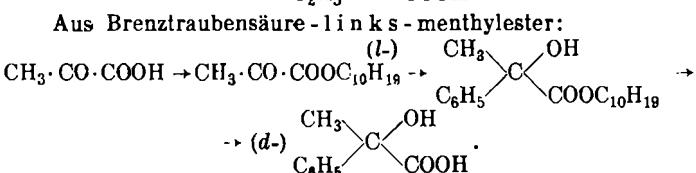
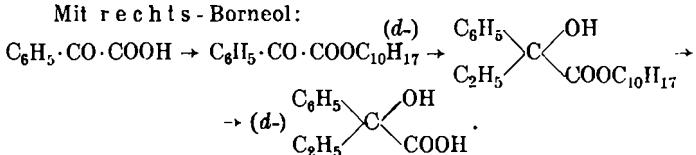
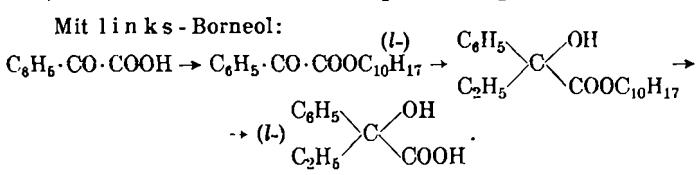
und es ergab sich, daß eine Mischung von l-Mandelsäure-l-menthylester und d-Mandelsäure-l-menthylester mit Überschuß an ersterem entstand. Wenn jedoch diese Mischung mit einem Überschuß von alkoholischer Kalilauge verseift wurde, war die erhaltene Mandelsäure nicht linksdrehend, sondern optisch-inaktiv. Dieses Resultat ist dem katalytisch-racemisierenden Einfluß von Kaliumäthylat zuzuschreiben. Betrachten wir z. B. links-Mandelsäure-l-menthylester



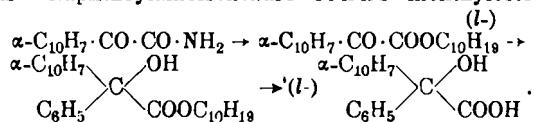
Hier machen sich zwei Faktoren geltend, die für Racemisierungserscheinungen durch Kaliumäthylat wichtig sind. Erstens haben wir (a) eine Phenylgruppe in direkter Verbindung mit dem asymmetrischen Kohlenstoffatom und zweitens haben wir (b) ein Wasserstoffatom in der α -Stellung zur Carbonylgruppe. Wenn wir nun eine solche Verbindung mit alkoholischer Kalilauge behandeln, so tritt stets Racemisierung ein. Diese Regel hat, wie ich in einer Reihe von Versuchen gezeigt habe, keine Ausnahmen; beide Faktoren (a) und (b) sind nötig, um Racemisierung mit alkoholischer Kalilauge zu bewerkstelligen. Zu der Zeit aber, als ich die Reduktion von Benzoylameisensäure-links-menthylester ausführte, war über solche Racemisierungserscheinungen fast gar nichts bekannt.

Obwohl bei der Reduktion dieses Esters ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom entstanden und obwohl tatsächlich eine Mischung ungleicher Mengen der Diastereoisomeren gebildet worden war, ist es deshalb dennoch unrichtig, dies, wie es einige Autoren getan haben, als eine asymmetrische Synthese zu bezeichnen, vorausgesetzt, daß man diesen Begriff in seinem ursprünglichen Sinn gebraucht.

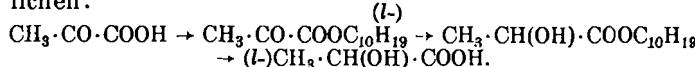
Durch Anwendung der Grignardschen Reaktion auf Benzoylameisensäure-links-menthylester wurde festgestellt, daß man die experimentellen Bedingungen so wählen kann, daß der Angriff des Grignardschen Reagens nur, oder fast nur, an der α -Carbonylgruppe stattfinden kann. Die Methode ist für die asymmetrische Synthese von substituierten Glykolsäuren sehr brauchbar, und ich möchte nur ein paar Beispiele erwähnen.



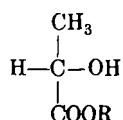
Aus α -Naphthoylameisensäure - links - menthylester:



Wie ich schon erwähnt habe, waren die Versuche zur asymmetrischen Synthese der Mandelsäure wegen Racemisierung mißlungen. Dagegen konnte ich die asymmetrische Synthese von Milchsäure durch die folgenden Stufen von der Brenztraubensäure aus verwirklichen:

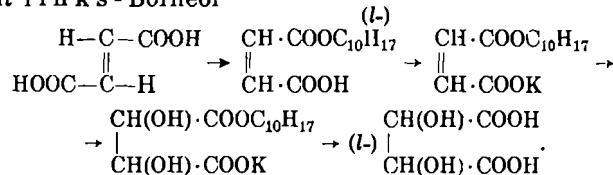


Die Reduktion von dem links-Menthylester der Brenztraubensäure wurde mit Aluminiumamalgam durchgeführt. Das Produkt war eine Mischung von ungleichen Mengen der Diastereoisomeren. Hier war nun die Verseifung mit alkoholischer Kalilauge ohne Racemisierung durchführbar, weil in dem Typus



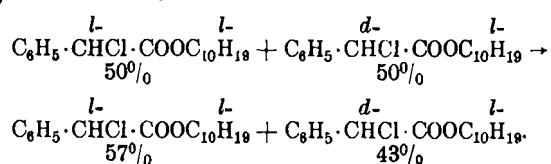
die zwei Faktoren (a) und (b), die ich früher erwähnte, sich nicht geltend machen. Es gibt hier keine aromatische Gruppe in direkter Verbindung mit dem asymmetrischen Kohlenstoffatom, und deshalb war die asymmetrische Synthese von Milchsäure möglich.

Die dritte Methode, die ich für die Verwirklichung einer asymmetrischen Synthese benutzte, war für die asymmetrische Synthese der Weinsäure anwendbar, z.B. mit *l i n k s*-Borneol



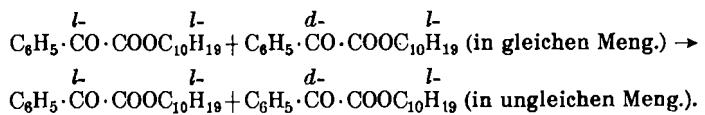
Nach einer Reihe von Jahren haben ich und meine Mitarbeiter die Untersuchungen über die asymmetrische Synthese wieder aufgenommen, und zwar aus den folgenden Gründen.

Im Verlauf der Untersuchungen über asymmetrische katalytische Racemisierung zeigten Fräulein Dr. Isobel Agnes Smith und ich, daß der richtende Einfluß der optisch-aktiven Menthylgruppe angewendet werden konnte, um die quantitative Umwandlung einer Mischung gleicher Mengen von diastereoisomeren Ester in ein Gemisch von ungleichen Mengen derselben Ester zu vollziehen; z. B. bewirkt die Zugabe eines einzigen Tropfens von alkoholischem Kali zu einer äthyl-alkoholischen Lösung von gleichen Mengen *l*-Menthyl-*l*-phenyl-chloracetat und *l*-Menthyl-*d*-phenyl-chloracetat deren Umwandlung in ein Gemisch von ungleichen Mengen dieser Ester:



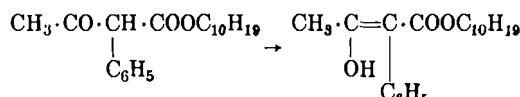
Im Hinblick auf diese Resultate erwogen wir die Möglichkeit, daß die Carbonylgruppe, mit der im Benzoylameisensäure-*l i n k s*-menthylester eine Phenylgruppe verbunden ist, einen Teil von einem dissymmetrischen System bildet, so daß in Gegenwart eines passenden Lösungsmittels und mit Hilfe eines geeigneten Kataly-

sators das Gleichgewicht sich folgendermaßen verschieben könnte:



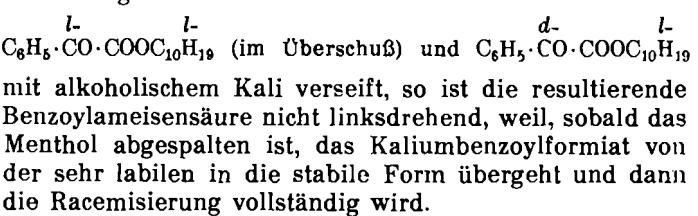
Wenn ein Lösungsmittel gewählt werden könnte, bei dem eine solche Veränderung nicht augenblicklich eintritt, müßte sich die Drehung des Esters im Wert ändern, wenn die Lösung stehen bleibt. Diese Voraussage wurde bestätigt. Eine Probe des Esters, welche 23 Jahre lang aufbewahrt worden war, wurde wieder in äthylalkoholischer Lösung untersucht für c ungefähr 5. Unmittelbar nach der Auflösung wurde bei gewöhnlicher Temperatur der Wert $[\alpha]_D - 46^\circ$ beobachtet, und dieser Wert stieg allmählich bis zu $[\alpha]_D - 55^\circ$.

Mutarotation bei *l*-Menthylestern findet nur ausnahmsweise statt. Es ist richtig, daß nach Lapworth ein Ester wie (*l*)-Menthyl-formylphenylacetat, $\text{CHO} \cdot \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{COOC}_{10}\text{H}_{19}$, in Chloroformlösung eine geringfügige Änderung der Drehung erleidet. Rupé hat auch gezeigt, daß (*d*)-Phenylacetessigsäure-menthylester Mutarotation von rechts nach links in Benzol erleidet, besonders als Piperidin als Katalysator mitwirkte:

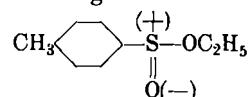


Diese zwei Beobachtungen sind doch einem desmotropen Wechsel zuzuschreiben, während ein derartiger Wechsel beim *l*-Menthylbenzoylformiat nicht möglich ist. Es ist bemerkenswert, daß unter den zahlreichen (*l*)-Menthylestern, bei denen eine desmotrope Veränderung nicht möglich ist, und die sehr eingehend von R u p e , C o h e n und R u l e beschrieben worden sind, es kein einziges Beispiel gibt, welches dasselbe Verhalten wie Benzoyl-ameisensäure-*links*-menthylester zeigt.

Die folgenden Erwägungen haben Fräulein Dr. Agnes Gellatly Mitchell und ich mit ausdrücklichem Vorbehalt wiedergegeben. In einer Lösung von Benzoylameisensäure-*l*-menthylester bildet die Carbonylgruppe in der α -Stellung einen Teil eines dissymmetrischen Systems, welches nur so lange beständig ist, als es in Verbindung mit der *l*-Menthylgruppe ist, und nur dann, wenn der Ester tatsächlich in Lösung ist. Wird das Estergemisch

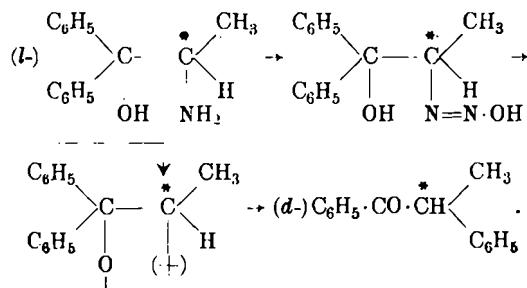


Wie kann die α -CO-Gruppe in $l\text{-C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{COOC}_{10}\text{H}_{19}$ eine dissymmetrische Umgebung erzeugen? Ich brauche nur die Beobachtungen von Phillips in Erinnerung zu bringen. Die Verbindung



z. B. kann optisch-aktiv sein, und Phillips hat dieses merkwürdige Resultat durch die Annahme von einer semipolaren Doppelbindung erklärt. In diesem Zusammenhang sei auch daran erinnert, daß meine neueren Methoden zur Darstellung von optisch-aktiven Ketonen durch semipinakolinische Desaminierung durch Schemata dargestellt werden, bei denen eine elektrische Ladung die

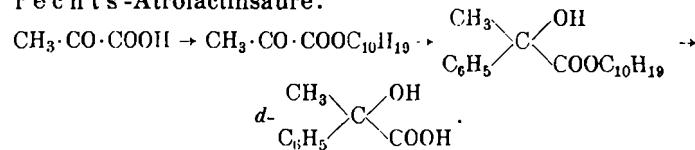
Rolle einer Gruppe übernehmen soll, die die dissymmetrische Konfiguration erzeugt, z. B.



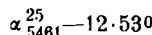
Das Ergebnis, daß Benzoylameisensäure-*links*-menthylester Mutarotation zeigt, war unter der Hypothese vorausgesagt worden, daß bei der Erreichung dieses Gleichgewichts unter der Wirkung der asymmetrischen katalytischen Racemisierung eine Mischung der beiden Ester $(l\text{-})\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO}\cdot\text{COOC}_{10}\text{H}_{19}$ (A) und $(d\text{-})\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO}\cdot\text{COOC}_{10}\text{H}_{19}$ (B)

gebildet wird mit einem Überschuß von A. In tatsächlichen Versuchen trat bei solchen Menthyl- und Bornylestern in manchen Lösungsmitteln eine langsame Mutarotation ein, in anderen Lösungsmitteln aber, wie Äther, konnte sie nicht festgestellt werden. Die Einstellungs geschwindigkeit des Gleichgewichts in Äther mußte also als so groß angesehen werden, daß keine Mutarotation mehr zu beobachten war. Bei der asymmetrischen Synthese von Atrolactinsäure, z. B., wurde jetzt angenommen, daß die Einstellung des Gleichgewichts zwischen A und B in ätherischer Lösung vor der tatsächlichen Einwirkung der Grignardischen Reaktion erreicht wurde. Asymmetrie erzeugt Asymmetrie, und die schließlich isolierte Atrolactinsäure war *links* drehend. Unsere Versuche scheinen also nicht unvereinbar zu sein mit Erlenmeyers Hypothese von der asymmetrischen Induktion, die er selbst zur Erklärung der asymmetrischen Synthese angewendet hat.

Ich hatte schon vor langem die asymmetrische Synthese von Atrolactinsäure in einer anderen Weise als die schon erwähnte ausgeführt, und zwar die Synthese von *rechts*-Atrolactinsäure:

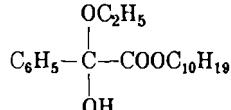


Nun erschien es wahrscheinlich, daß Benzoylameisensäure-*links*-menthylester und Brenztraubensäure-*links*-menthylester sich in Lösungsmitteln, in denen Mutarotation eintrat, verschieden verhalten würden. Bei Benzoylameisensäure-*links*-menthylester wurde die Rotation in gewissen Lösungsmitteln stärker linksdrehend. Wir sahen voraus, daß Brenztraubensäure-*links*-menthylester sich anders verhalten und eine Abnahme der Linksdrehung ergeben würde. Der Versuch bestätigte diese Vermutung, z. B. Brenztraubensäure-*links*-menthylester ($l = 4$, $c = 3.313$)



Nach 24 h $\alpha_{5461}^{25} - 11.33^0$.

Zur Erklärung für die Steigerung der Linksdrehung in äthylalkoholischer Lösung von Benzoylameisensäure-*links*-menthylester kann man als Argument vorbringen, daß Äthylalkohol eine Additionsverbindung bildet, etwa



unter Entstehung eines neuen asymmetrischen Kohlenstoffatoms. Auf dieser Basis können dann zwei Isomere mit verschiedener Geschwindigkeit entstehen. Die *l-l*-Form kann in diesem Falle den Vorrang vor der *d-l*-Form haben, wenn die Addition des Alkohols unvollständig ist, und die beobachtete Steigerung der Linksdrehung kann damit erklärt werden. Ähnlicherweise für die Abnahme der Linksdrehung von Brenztraubensäure-*links*-menthylester. Diese Darstellung auf Grund von Solvatation allein ist indessen nicht derart, daß man damit Voraussagungen machen kann, aber die Hypothese vom Standpunkt der asymmetrischen katalytischen Racemisierung und der asymmetrischen Induktion dient dazu, daß gewisse Voraussagungen gemacht werden konnten, die fast immer verwirklicht wurden.

Die Frage ist einfach folgende: Nehmen wir den Fall von einem Ester, z. B. Benzoylameisensäure-*links*-menthylester, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{COOC}_{10}\text{H}_{19}$, dessen alkoholische Lösung beim Aufbewahren eine Steigerung von dem Drehungsvermögen zeigt. Können wir dann voraussagen, daß die substituierten Glykolsäuren, die durch asymmetrische Synthese von diesem Ester dargestellt wurden, *links* drehend sein werden? Umgekehrt, nehmen wir den Fall von einem Ester, z. B. Brenztraubensäure-*links*-menthylester, $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{COOC}_{10}\text{H}_{19}$, dessen alkoholische Lösung beim Aufbewahren eine Abnahme von dem Drehungsvermögen zeigt. Können wir in diesen Fällen voraussagen, daß die substituierten Glykolsäuren, die durch asymmetrische Synthese von diesem Ester dargestellt wurden, *rechts* drehend sein werden?

Im ganzen haben wir 29 asymmetrische Synthesen von substituierten Glykolsäuren ausgeführt. Von diesen stimmen 25 mit der Idee, also eine unheimliche Regelmäßigkeit!

Hier ist also eine Erklärung für den Mechanismus der asymmetrischen Synthese, die mit einfacheren, zu Beginn dieser Vorlesung ausgeführten zur Diskussion gestellt wird. Die Hypothese ist sehr phantastisch, und ich muß nochmals betonen, daß ich weit davon entfernt bin, diese Hypothese, die darauf beruht, daß die Carbonylgruppe in der α -Stellung eine asymmetrische Umgebung annimmt, unbedingt für richtig zu halten. Aber, mag die Vorstellung richtig sein oder nicht, sie hat sich uns als Antrieb zu weiterer Untersuchung von großem Wert erwiesen, und allein aus diesem Grunde bin ich der Ansicht, daß sie weder überflüssig noch nutzlos ist.

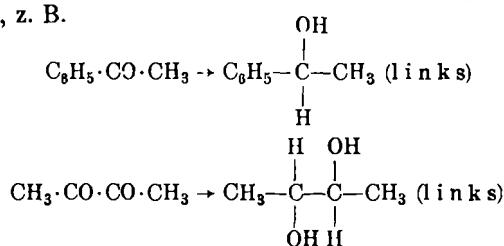
In diesen Beispielen von der asymmetrischen Synthese mit Verbindungen von bekannter Konstitution haben wir in keinem einzigen Fall weder einseitig die optisch-reine *links*-, noch einseitig die optisch-reine *rechts*-Verbindung bekommen. Jedesmal haben wir eine Mischung von *links*- und *rechts*- mit einem Überschuß von dem einen oder von dem anderen bekommen. Nicht in dieser Weise wirkt die Natur, weil fast immer nur ein einziges Spiegelbild erzeugt wird, z. B. *links*-Äpfelsäure aber nicht *rechts*-Äpfelsäure, oder, in den Fällen, wo die Natur eine *links*- sowie eine *rechts*-Verbindung bildet, sind diese Verbindungen optisch-rein, z. B. *links*-Borneol wird aus Blumea balsamifera optisch-rein gebildet, während Dryobalanops camphora das *rechts*-Borneol liefert.

Ich möchte nun von denjenigen asymmetrischen Synthesen sprechen, die mit optisch-aktiven Verbindungen von unbekannter Konstitution verwirklicht waren, und in diesem Gebiete sind die Beobachtungen von Rosenthaler über die asymmetrische Synthese von Mandelsäurenitril in erster Linie erwähnenswert. Durch die Einwirkung von Emulsin auf ein Gemisch von Cyanwasser-

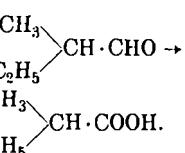
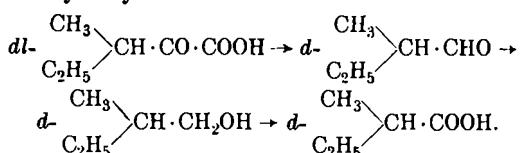
stoffssäure und Benzaldehyd erhielt Rosenthaler ein Öl, das rechtsdrehend war und durch Hydrolyse mit Salzsäure eine linksdrehende Mandelsäure lieferte. Es ist sehr zweifelhaft, ob Rosenthaler tatsächlich das optisch-reine Nitril in Händen hatte, aber jedenfalls mußte der Umfang der asymmetrischen Synthese recht beträchtlich gewesen sein. In diesem Zusammenhange hat neulich meine Assistentin, Dr. Isobel Agnes Smith, zum erstenmal die Kristallisation des rechts-Mandelsäurenitrils ausgeführt und in dieser Weise das optisch-reine Nitril erhalten.

Neuberg und seine Mitarbeiter haben sehr wichtige Entdeckungen auf dem Gebiete von asymmetrischer Synthese gemacht, und zwar in den drei Feldern 1. asymmetrische phytochemische Reduktionen, 2. asymmetrische Dismutation, 3. carboligatische Verknüpfung.

Für die phytochemischen Reduktionen wurden die Reduktasen in lebendigen Zellen aus sehr verschiedenen Quellen gewonnen. Diese Enzyme können asymmetrisch wirken, z. B.

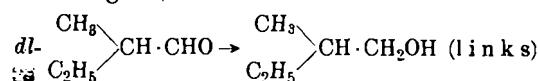


Diese sind Beispiele von asymmetrischer Synthese in dem Lichte von Marckwalds Definition. Neuberg hat aber auch gefunden, daß gewisse racemische Verbindungen, die eine Carbonylgruppe enthielten, bei Behandlung mit Enzymen optisch-aktive Produkte liefern, weil diese Fermente asymmetrisch wirkten, z. B. entstehen aus *dl*-Methyläthylbrenztraubensäure



Diese Säure erlitt durch Hefe oder Hefenmacerationssäft Decarboxylierung. Das Hauptprodukt war Amylalkohol [mit 20% (*d*)-Alkohol]. Die Säure, welche durch die Hefe nicht angegriffen war, war optisch-aktiv. Diesem Beispiel, welches natürlich keine asymmetrische Synthese ist, steht als desmolytischer dissimilatorischer Prozeß die hydrolytische Wirkung von Leberextrakten auf racemische Mandelsäureäthylester gegenüber. Dakin fand, daß bei der Verseifung von *racem.* $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH(OH)-COOC}_2\text{H}_5$ mit Lipase die rechts-Form schneller hydrolysiert wurde als die links-Form; bei unvollständiger Zerlegung erwies sich der unverändert gebliebene Ester als linksdrehend. Dieser Versuch war auf die Methode von Marckwald und mir über die fraktionierte Verseifung von Stereoisomeren gegründet und wurde später von Willstätter, Baman und Rona auf weitere Beispiele der Herstellung aktiver Säuren ausgedehnt. Neuberg hat auch die optische Spaltung von gebundenen racemischen Alkoholen erreicht. Als pflanzliche oder tierische Phosphatase zu den Alkalialzen von dem Orthophosphorsäureester des *racemischen* Borneols gefügt wurde, trübt sich die klare Lösung nach wenigen Stunden unter Abscheidung eines Magmas von kristallisiertem Borneol. In dieser Weise gewann er links-Borneol, das zu 25% optisch-aktiv ist.

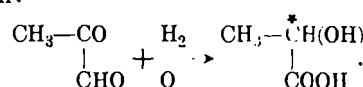
Neuberg hat auch die Reaktion



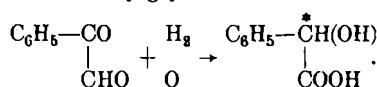
sowohl mit *Bacterium ascendens* als mit Auszug von Pferdeleber ausgeführt.

Das Propylenglykol, welches aus Acetol photchemisch bereitet war, enthielt mindestens 80% der links-Komponente.

Lehrreich sind die Versuche von Neuberg und seinen Schülern über asymmetrische Dismutation. Die Ferniente können aus sehr verschiedenen Quellen entnommen werden, z. B. Muskeln, Leber, Keimlingen von Pflanzen usw. Eins von diesen Enzymen ist Keton-aldehydmutase, welche Methylglyoxal in Milchsäure mit der Bildung eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms verwandeln kann:

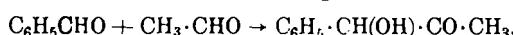


In dieser Weise kann man sogar eine linksdrehende Milchsäure mit 100% links-Säure erhalten. In der Tat zeigen diese Enzyme stereochemische Spezifität in wundervoller Weise. Besonders elegant sind die Versuche mit Phenylglyoxal.



Durch die Einwirkung von *Bacterium ascendens* auf Phenylglyoxal bekam man einerseits die reine links-Mandelsäure, und die Dismutation war quantitativ. Andererseits wirkte ein *Lactobacillus* in der Weise, daß eine rechts-Mandelsäure von 96% optischer Reinheit gebildet wurde.

Neuberg und Hirsch haben in der Hefe ein merkwürdiges Agens entdeckt, welches die Eigenschaft besitzt, Kohlenstoffketten in paariger Anordnung zu verknüpfen. Dieses Agens trägt den Namen „Carboligase“. Bei der Zugabe von Benzaldehyd zu einer gärenden Lösung von Zucker tritt ein Teil der Benzaldehyds mit dem bei der Zuckerspaltung intermediär entstehenden Acetaldehyd zusammen unter Bildung eines Ketonalkohols:



Diese Reaktion führt zu einem Ketonalkohol, welcher *in vitro* nicht gebildet wird, sondern mit der Gärung entsteht. Der Alkohol ist stark linksdrehend und erleidet sehr leicht katalytische Racemisierung. Allem Anschein nach haben wir in diesem Falle eine biochemische asymmetrische Synthese vor uns.

Wir wollen nun die zwei Arten von asymmetrischer Synthese für einen Augenblick vergleichen. Einerseits haben wir diese asymmetrische Synthese, welche *in vitro* mit Verbindungen bekannter Konstitution realisiert wird. In solchen Fällen wird eine Mischung von zwei Spiegelbildern mit einem Überschuß entweder des einen oder des anderen gebildet und in manchen Fällen ist der Überschuß klein; niemals aber hat man bisher das optisch-reine Spiegelbild einseitig durch diese Methoden synthetisiert. Andererseits haben wir gesehen, daß diejenigen asymmetrischen Synthesen, welche durch Enzyme realisiert wurden, viel vollständiger, in den gut untersuchten Fällen sogar quantitativ, erfolgen, und daher, von diesem Standpunkt aus betrachtet, eine bessere Nachahmung von natürlichen Prozessen sind als die nicht-biochemischen Methoden.

Zweifelsohne fabrizieren die Enzyme während ihrer Wirkung als kolloidale Katalysatoren sowohl in diesen asymmetrischen Synthesen als auch in der Natur chemische Verbindungen mit den Substraten. Wir haben aber keine Vorstellung von der molekularen Zusammensetzung solcher Verbindungen, und es fehlt uns jede Erklärung

dafür, warum die Natur so einseitig in ihren geometrischen Leistungen wirkt. Vielleicht wird mit der Zeit das physikalische Studium von Oberflächen etwas Licht auf dieses schwierige Problem werfen.

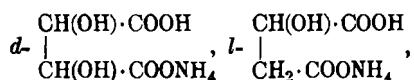
Die Versuche über asymmetrische Synthese, worüber ich eben gesprochen habe, können als Fortschritt bezeichnet werden, insofern, als sie deutlich zeigen, daß Asymmetrie Asymmetrie erzeugt. Sie geben eine sehr gute Erklärung für die Fortpflanzung optischer Aktivität aus einer Verbindung in die andere, vorausgesetzt, daß ein optisch-aktiver Komplex von Anfang an zur Verfügung steht. Aber auf den Ursprung optischer Aktivität in den lebenden Pflanzen oder Tieren verbreiten sie noch kein Licht.

Nun ist die Frage der Entstehung von optisch-aktiven Substanzen in der Natur, d. h. die Frage nach der sogenannten totalen asymmetrischen Synthese sicher eine der größten Probleme in der ganzen Chemie, und sie hat natürlich die Veranlassung zu vieler Diskussion und Spekulation gegeben. Woher stammt die optische Aktivität? Pasteur z. B. hat sicher großes Interesse dafür gehabt, aber in seinen Darlegungen ging er ein wenig zu weit, als er die folgenden Worte niederschrieb: „Die künstlichen Körper haben also keine molekulare Asymmetrie, und ich wußte keinen tiefergehenden Unterschied zwischen den Körpern, die unter dem Einfluß des Lebens entstehen, und den anderen, als gerade diesen.“ Wenige Wochen, nachdem Pasteur diese Worte gesprochen hatte, gelang es Perkin und Dupper (1860) Traubensäure aus Bernsteinsäure zu synthetisieren, und kurze Zeit darauf gewann Löwig die Traubensäure aus Oxalsäure.

Auf Bezug des Vorhandenseins optisch-aktiver Substanzen in der Natur hat van 't Hoff folgendes Problem vorgeschlagen. Ist es möglich, daß bei unsymmetrischen Versuchsbedingungen, z. B. bei Umwandlungen, die durch die Wirkung des rechts- oder links-zirkularpolarisierten Lichtes stattfinden oder durch aktive Verbindungen veranlaßt werden, vielleicht sogar in aktiven Lösungsmitteln, optische Aktivität erzeugt werden kann?

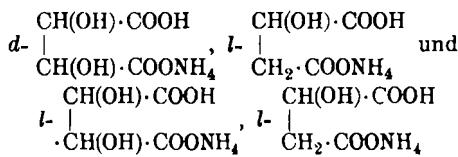
Zunächst möchte ich einige Versuche erwähnen, welche den Einfluß eines optisch-aktiven Mediums betreffen. Tollocczo z. B. verteilte racemische Mandelsäure zwischen Äther und einer gesättigten wässerigen Lösung von rechts- Fructose, aber die Mandelsäure, welche aus den beiden Lösungsmitteln regeneriert wurde, war optisch-inaktiv. In diesen Versuchen war die Löslichkeit von rechts- Mandelsäure in der Lösung von rechts- Fructose vermutlich identisch mit der von links- Mandelsäure in derselben Lösung. Goldschmidt hat auch gefunden, daß die Löslichkeit von rechts- Carboxim in rechts- Limonen identisch mit der von links- Carboxim war. Andere Forscher haben auch ähnliche negative Versuche ausgeführt.

In diesem Zusammenhange habe ich Traubensäure aktiviert, und zwar in der folgenden Weise. Pasteur fand, daß das saure Ammonium- rechts- Tartrat sich mit saurem Ammonium- links- Malat vereinigte, um ein kristallinisches Doppelsalz,



zu bilden. Daher glaubte ich an die Möglichkeit, eine racemische Säure durch eine aktive Säure in ihre Antipoden spalten zu können. Wenn wir z. B. das saure Ammonium-Racemat mit dem sauren Ammonium- links-

Malat zusammenbringen, so sollte man erwarten, daß zwei Salze entstehen:



Diese zwei Komplexe sind nicht Spiegelbilder, sondern Diastereoisomere, und deshalb können sie verschiedene Löslichkeiten besitzen.

Zum Studium dieser Frage neutralisierte ich Traubensäure (1 Mol.) mit wässriger Kalilauge und setzte dann wässrige links- Äpfelsäure (1 Mol.) hinzu. Die ausgeschiedenen Kristalle waren rechtsdrehend und entstanden aus einer Mischung von saurem Kalium-Racemat und saurem Kalium rechts- Tartrat. Ich habe mich überzeugt, daß diese optische Aktivierung von Traubensäure nicht der Keimwirkung zuzuschreiben ist. Entsprechend ist bei der Kristallisation des sauren Kalium-Racemats aus einer wässrigen Lösung von links- Äpfelsäure das sich ausscheidende kristallinische Produkt rechtsdrehend. Dies ist der erste Fall der experimentellen Realisierung von van 't Hoff's Idee, daß ein optisch-aktives Lösungsmittel optische Aktivierung einer racemischen Verbindung veranlassen kann. Die Racemate von Natrium, Rubidium und Cäsium wurden auch durch links- Äpfelsäure aktiviert. Ähnlicherweise, als rechts- Äpfelsäure zu einer Lösung von Kalium-Racemat zugesetzt wurde, fand auch eine Umkehrung des Drehungsvermögens statt, weil die ausscheidenden Kristalle linksdrehend waren und aus einer Mischung von racemischen und links- sauren Kaliumsalzen bestanden. Es wurde auch gefunden, daß bei der Kristallisation des sauren Kalium-Racemats aus einer wässrigen Lösung von rechts- Äpfelsäure die ausgeschiedenen Kristalle optisch-aktiv, und zwar linksdrehend waren und aus einer Mischung von saurem Racemat und saurem links- Tartrat bestanden.

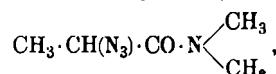
Die Erklärung dieser merkwürdigen Resultate vermag ich bis jetzt nicht zu geben. Jene Versuche könnten den Anschein erwecken, als begünstigten sie Erlenmeyers Idee über asymmetrische Induktion. Momentan aber bin ich nicht geneigt, Zuflucht zu dieser Auslegung zu nehmen. Meine Ergebnisse wurden vor kurzem von Ebert und Kortüm besprochen, die auch keinen entscheidenden Beweis für asymmetrische Induktion darin fanden.

Eine ähnliche Aktivierung zu der, welche ich eben beschrieben habe, war durch andere optisch-aktive Säuren als links- und rechts- Äpfelsäure nicht beobachtet. In jedem Falle waren die Kristalle, welche bei Zugabe von 16 verschiedenen anderen optisch-aktiven Säuren an eine Lösung Kalium-Racemats stets optisch-inaktiv. Ferner scheint diese Art von Aktivierung offenbar auf die Traubensäure beschränkt zu sein, da andere Racemate, wie z. B. mandelsaures Kalium, bei Zugabe von links- Äpfelsäure ebenfalls optisch-inaktive Kristallisationen liefern.

Auch betreffs der Frage der totalen asymmetrischen Synthese haben einige Forscher Bestrebungen unternommen, um zu finden, ob vielleicht zirkular-polarisiertes Licht einen richtenden Einfluß auf die Erzeugung der optischen Aktivität ausüben kann. Es fehlt an Zeit, diese Frage eingehend zu erörtern; ich möchte aber noch Ihre Aufmerksamkeit auf die folgenden Arbeiten leuken. Es wurde nämlich zuerst von Cotton an alkalischen Lösungen von weinsaurem Kupfer gezeigt, daß ein rechts- und ein links- zirkularer Strahl in den Gebieten selek-

tiver Absorption in verschiedenem Maße absorbiert werden. Aus diesem Grunde sollte es möglich sein, durch Bestrahlung von Racematen mit zirkular-polarisiertem Licht die eine der beiden Formen stärker zu zerstören und auf diese Weise optische Aktivität zu erzeugen. Deshalb haben Cotton selbst und auch Byk und Bredig Racemate mit zirkular-polarisiertem Licht bestrahlt, ohne irgendwelche optische Aktivierung zu bemerken. Ein Jahr vor der Entdeckung des Cotton-Effekts und angeregt durch die Schriften van 't Hoff's versuchte ich auch wässrige Lösungen von optisch-inaktivem Silberlactat und von optisch-inaktivem Silbermandelat zu aktivieren, aber die Versuche waren negativ.

Unter dem Ausdruck Anisotropiefaktor versteht Werner Kuhn den relativen Unterschied der Absorption einer Bande gegenüber rechts- und links-zirkularem Licht. Nun ist es festgestellt worden, daß α -Azidopropionsäuredimethylamid,



für photochemische Versuche sehr geeignet ist. Im Sichtbaren ist die Substanz farblos; ihre Antipoden sind be-

ständig und besitzen ein hohes Drehungsvermögen. Im Ultravioletten hat die Verbindung eine Absorptionsbande mit starkem Anisotropiefaktor. Hexanlösungen der racemischen Verbindungen waren mit rechts- bzw. links-zirkularem Licht ($\lambda = 3000 \text{ \AA}$) bestrahlt, wobei die Entwicklung von Stickstoff stattfand. Die Zersetzungprodukte waren optisch-inaktiv und das unveränderte Dimethylamid wurde durch Destillation von den Zersetzungprodukten getrennt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden Drehungen von $+0.78^\circ$ bzw. -1.04° erhalten.

Bald darauf hat Stotherd Mitchell eine ähnliche Beobachtung mit Hunulen-Nitrosit gemacht, aber diese Entdeckungen von Kuhn und Mitchell stellen keine einseitige asymmetrische Synthese dar, wie sie in der Natur vollbracht wird.

Der Zusammenhang zwischen optischer Aktivität und Vitalismus bildet daher ein fesselndes Forschungsgebiet. Je mehr man dieses Feld betrachtet, desto mehr ist man sich des ungeheuren Gebietes bewußt, vor dem man steht. Besitzt die Natur Probleme, die dem Menschen unüberwindbare Schwierigkeiten bieten? [A. 169.]

Die neuere Entwicklung der Lebensmittelchemie (5. Bericht).

Von Prof. Dr. KURT TÄUFEL,
Universitätsinstitut und Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie in München.

(Eingeg. 2. November 1931.)

(Fortsetzung und Schluß aus Heft 2, S. 49.)

4. Vitamine.

Die durch A. Windaus, R. Pohl sowie A. F. Heß und Mitarbeiter sichergestellte Erkenntnis, daß das Vitamin D eine photochemisch aus Ergosterin hervorgehende Verbindung ist, hat der Chemie der Vitamine einen mächtigen Impuls gegeben. An die Stelle des langwierigen und auf den Menschen nicht ohne weiteres übertragbaren Tierversuches scheint schrittweise die chemische und physikalisch-chemische Charakterisierung zu treten¹⁴⁷).

Relativ am weitesten sind die chemischen Vorstellungen gediehen beim antirachitisch wirksamen Vitamin D, dessen inaktive Vorstufe das dreifach ungesättigte Ergosterin darstellt. Die nach M. Sumi¹⁴⁸) scheinbar zwangsläufige Vergesellschaftung des einfach ungesättigten Sitosterins und des gesättigten Dihydrositosterins mit dem Ergosterin in wenn auch meist sehr kleinen Anteilen führt J. M. Heilbron und W. A. Sexton¹⁴⁹) zu der Vermutung, daß *in vivo* einer Hydrierung des Sitosterins zum Dihydrositosterin wechselseitig eine Dehydrierung des Sitosterins zum Ergosterin entspricht. Nach dem heutigen Stand der Dinge¹⁵⁰) scheint Ergosterin überall im Tier- und Pflanzenreich verbreitet zu sein, so daß allerorts eine Erzeugung von Vitamin D durch Lichtaktivierung möglich ist. Was die Verteilung dieses Sterins beim Verfüttern (Vigantol-Merck) anlangt, wodurch man einen Einblick in den Stoffwechsel dieser Substanz gewinnen könnte, so stellte J. H. Page¹⁵¹) beim Kaninchen fest, daß in den Nebennieren, im Gehirn und in der Leber Anreicherung stattfindet. Bei diesen Untersuchungen wurde die von O. Rosenheim¹⁵²) angegebene Farbreaktion benutzt,

¹⁴⁷) Vgl. hierzu auch die zusammenfassende Abhandlung von E. Remy, Zentralbl. ges. Hygiene 19, 529 [1930]; Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 268, 299 [1930].

¹⁴⁸) Bull. Inst. phys. chem. Res. Tokyo 2, 30 [1929].

¹⁴⁹) Nature 123, 567 [1929].

¹⁵⁰) Vgl. hierzu J. H. Page u. W. Menschick, Biochem. Ztschr. 231, 446 [1931]. ¹⁵¹) Ebenda 220, 421 [1930].

¹⁵²) Biochemical Journ. 23, 47 [1929].

wonach Ergosterin, in Chloroform gelöst, bei Zugabe einer gesättigten wässrigen Lösung von Trichloressigsäure oder verflüssigtem Chloralhydrat zunächst eine kirschrote Färbung zeigt, die dann rasch in ein klares Blau übergeht. Die Trichloressigsäurereaktion wurde von J. H. Page unter Ersatz des Chloroforms durch Dichloräthylen quantitativ-colorimetrisch ausgestaltet; 0,025 mg Ergosterin in 1 cm³ Lösung waren auf diese Weise noch nachweisbar. Mittels dieser für Ergosterin anscheinend spezifischen Reaktion soll auf Grund der verschiedenen Farbnuancen eine Unterscheidung von bestrahltem und nicht bestrahltem Ergosterin möglich sein, womit die Ausarbeitung einer Farbreaktion auf Vitamin D in den Bereich der Möglichkeit gerückt wäre.

Betreffs der chemischen Umsetzungen bei der Photoaktivierung des Ergosterins weiß man durch die Untersuchungen von A. Windaus¹⁵³) und Mitarbeitern, daß dabei mindestens fünf bis sechs verschiedene Stoffe entstehen. Einer davon entfaltet toxische Wirkungen; dieser ist relativ stabil und nach der Zerstörung der antirachitischen Eigenschaften noch nachweisbar. Der eigentlich wirksame Stoff stellt sich als ein Öl von niedrigem Schmelzpunkt dar, das, in Sojaöl gelöst, monatelang unverändert haltbar ist. Beim Erhitzen auf über 150°, durch Überbestrahlung oder durch Oxydation wird das Vitamin D zerstört, bei der Hydrierung geht seine antirachitische Wirksamkeit ebenfalls verloren.

Auch dem zweiten fettlöslichen Vitamin, dem *Vitamin A*, sind in der Berichterstattungszeit zahlreiche Untersuchungen gewidmet worden. Seit der von H. v. Euler und P. Karrer sowie ihren Mitarbeitern beobachteten und sichergestellten Wirksamkeit des Carotins

¹⁵³) Nachr. Ges. Wiss. Göttingen 1930, 36. A. Windaus u. E. Auhagen, Ztschr. physiol. Chem. 197, 187 [1931]. — Anmerkung bei der Korrektur: Nach neueren Mitteilungen (A. Windaus, P. Busse u. G. Weidlich, Ztschr. physiol. Chem. 202, 246 [1931]), nach denen die Darstellung des kristallisierten Vitamins D gelungen ist, kommt dem Vitamin D selbst neben der antirachitischen die toxische Wirkung zu.