

212. Richard Wegler und Albert Rüber: Asymmetrische Reaktionen, IV. Mitteil.: Ursachen der optischen Auslese bei Reaktionen mit optisch aktiven Katalysatoren.

[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule Stuttgart.]

(Eingegangen am 3. Mai 1935.)

In den vorangehenden Mitteilungen¹⁾ konnte ich zeigen, wie Brucin als Katalysator bei der Veresterung von *rac. sek.* Alkoholen mit Essigsäure-anhydrid in Lösung starke optische Auswahl eines Antipoden des Alkohols bedingt. Aber auch, wie Brucin bei der Veresterung von *rac. α -Phenyl-äthylalkohol* mit Salzsäure zum Phenyl-äthylchlorid nur durch seine Gegenwart in ungelöstem Zustand (und sogar nur dann) als heterogener Katalysator fungiert, und wie dabei nicht nur wieder eine überraschende optische Auswahl eintritt, sondern auch eine, an und für sich unter fast vollständiger Racemisation verlaufende, Reaktion durch die Anwesenheit des Katalysators weitgehend oder ganz ohne Racemisation sich vollzieht.

Wir versuchten nun, Einblicke zu bekommen in die Bedingungen zur asymmetrischen Katalyse in homogener Phase, insbesondere aber Zusammenhänge zu finden zwischen dem chemischen Aufbau des Katalysators und seiner Fähigkeit, optische Auslese zu bewirken. Als „Test-Reaktion“ wurde wie schon früher die partielle Veresterung benutzt von *α -Phenyl-äthylalkohol* mit Essigsäure-anhydrid in Gegenwart des gelösten Katalysators. Zur Polarisierung kommt dabei ein Gemisch von gleich siedendem Ester und Alkohol, das sich infolge der etwa 2.7-mal so hohen Drehung des Esters gut zur polarimetrischen Ablesung eignet.

Das Brucin wurde durch (*tert.*) optisch aktive Basen der verschiedensten Konstitution ersetzt. Es war überraschend, wie diese Basen, verglichen mit Brucin, eine ganz geringe optische Auslese zur Folge hatten. So ergab Brucin ein Ester-Alkohol-Gemisch von etwa 23⁰²⁾, Basen wie Nicotin, Benzyl-pipecolin, Dimethyl- oder Methyl-propyl- *α -phenyl-äthylamin* aber nur Werte von $\alpha_D^{20} = -0.2$ bis -0.5° . Auch die partielle Amidbildung von *rac. Hydratopasäure-chlorid* mit den entsprechenden *prim.* oder *sek.* Basen ergab eine optische Auslese von Werten unter 0.2⁰, meist sogar nicht mehr sicher ablesbar. Irgendwelche bemerkenswerten Abhängigkeiten der optischen Auslese von der Konstitution der verwendeten Katalysatoren haben sich bis jetzt nicht ergeben, doch ist das verwendete Versuchs-Material insbesondere innerhalb einer homologen Reihe zu gering, um endgültige Aussagen zuzulassen. Ob die Entfernung des Asymmetrie-Zentrums beim Katalysator von der katalytisch wirksamen Aminogruppe von Einfluß und Bedeutung ist, soll noch nicht erörtert werden. Da eine Konstitutions-Änderung erkennbare Effekte nicht verursachte, waren die Bedingungen zur stark optisch auswählenden Wirkung des Brucins in anderer Richtung zu suchen. Um Anhaltspunkte zu bekommen, ob sterische Einflüsse hier stark bestimmend sind, untersuchten wir eine Anzahl Alkaloide vom Typus des Cinchonins. Ich wählte diese Klasse mit genau festgelegter chemischer Konstitution, weil hier im Cinchonin, Chinin und Cinchonidin Alkaloide vorliegen, die sich nur durch konfigurative Unterschiede an einzelnen Asymmetrie-Zentren unterscheiden. Man konnte somit hier einen möglichen Einfluß von dieser

1) A. 506, 77 [1933], 498, 62 [1932], 510, 72 [1934].

2) Polarisiert wurde stets mit monochrom. Natriumlicht bei 20°.

Seite klar erkennen. Es ergab nun das Cinchonin (als Acetylverbindung) ein Ester-Alkohol-Gemisch von $\alpha = +3.9^\circ$, das isomere Cinchonidin, das sich nur durch die konfigurative Anordnung an 1 oder 2 Asymmetrie-Zentren von 4 unterscheidet, ergab eine Drehung von $\alpha = -2.2^\circ$. Es scheint, als ob im ersten Fall ein wesentlicher Teil der Asymmetrie-Zentren eine Auswahl nach der positiven Seite bewirken würde und beim Cinchonidin durch die konfigurative Änderung an 2 Asymmetrie-Zentren an diesen Stellen eine stärkere Auswahl nach der entgegengesetzten Seite bedingt werde, die den noch vorhandenen Einfluß der unveränderten Asymmetrie-Zentren überlagert.

Dementsprechend mußte es möglich sein, durch Anhäufung von Asymmetrie-Zentren in einem Katalysator Isomere mit sehr guter optischer Auswahl dann zu finden, wenn alle Asymmetrie-Zentren eine optische Auswahl nach derselben Seite bedingen. Ob dabei auch stets dieselbe konfigurative Anordnung vorliegen muß, ist noch ungeklärt, aber wenigstens bei chemisch sehr ähnlichem Typus anzunehmen. Es schien mir bei der präparativen Darstellung eines derartigen Katalysators zweckentsprechend, von einer Verbindung auszugehen, die wenigstens schon 1 oder besser 2 Asymmetrie-Zentren mit optischer Aktivität besitzt, so daß bei Neu-entstehung eines asymmetrischen C-Atoms sich nur zwei Isomere bilden. Bei einem der entstehenden Isomeren mußte das neue Asymmetrie-Zentrum die Wirksamkeit der schon vorhandenen unterstützen. Als Ausgangs-Verbindung wählten wir den sehr schwer racemisierbaren Campher, ohne dabei Gewißheit zu haben, daß beide Asymmetrie-Zentren sich bei der optischen Auswahl in derselben Weise auswirken. Die Ketongruppe wurde in eine *tert.* Aminogruppe verwandelt und die beiden Diastereomeren getrennt. Es zeigte sich, daß beide Isomere eine optische Bevorzugung nach derselben Seite bewirken, jedoch von einem sehr großen Unterschied in der Größe der Wirksamkeit. So ergab (+) *N*-Dimethyl-bornylamin $\alpha_D^{20} = +1.6^\circ$, das Diastereomere dagegen $\alpha_D^{20} = +12.8^\circ$. Gegenüber den früher verwendeten Aminen bedeutet dies eine Steigerung der Wirksamkeit zur optischen Auslese um das 25—50-fache.

Es ist anzunehmen, daß Amine mit weiteren Asymmetrie-Zentren eine wesentlich höhere optische Auswahl erzielen lassen. Die Darstellung derartiger Verbindungen haben wir in Aussicht genommen. Eine weitere Steigerung des Effektes der optischen Auslese scheint uns von Interesse insbesondere im Hinblick auf die Enzym-Chemie bzw. zur Schaffung von Enzym-Modellen⁸⁾. Auch die Frage, in welcher Bindung eine katalytisch wirksame inaktive Verbindung mit einer derartigen optisch aktiven Komponente als Komplex noch sterisch auslesend wirksam ist, scheint hier lösbar zu sein. Diese Fragen werden mit ihrer Lösung auch die Möglichkeit entscheiden, ob Eiweiß mit seiner Vielheit an gleichartigen Asymmetrie-Zentren lediglich als Adsorbens für einen Katalysator auf diesen seine optisch auswählenden Eigenschaften überträgt. Endlich können hier erfolgreich in Angriff genommen werden gewisse Reaktionen, bei denen die Wirkung einer zugesetzten, an der Reaktion nicht teilnehmenden Verbindung, also die katalytische Wirkungsweise, umstritten oder doch noch sehr mangelhaft geklärt ist, wie bei vielen Kondensationsreaktionen.

⁸⁾ z. B.: W. Langenbeck, B. 67, 1204 [1934]; dort umfangreichere Literaturangaben.

Beschreibung der Versuche.

N-Methyl-bornylamin: 300 g Japan-Campher werden mit 335 g Methyl-formamid und 75 g 100-proz. Ameisensäure im Ölbad mit aufgesetztem weiten Steigrohr etwa 100 Stdn. so erhitzt, daß stets schwaches Sieden stattfindet. Der hochsublimierte Campher wird von Zeit zu Zeit in das Reaktionsgefäß zurückgegeben. Am Schluß der Reaktionszeit beträgt die Ölbad-Temperatur etwa 195—200°. Die hellgelb bis bräunliche Lösung wird 2 Stdn. mit der doppelten Gewichts-Menge konz. Salzsäure am Rückfluß erhitzt, hierauf wieder die $1\frac{1}{2}$ -fache Menge Salzsäure zugegeben und weitere 4—6 Stdn. verseift. Nachdem die überschüssige Säure auf $\frac{1}{3}$ abgedampft ist, wird mit Wasser verdünnt, damit evtl. ausgefallenes Chlorhydrat wieder in Lösung geht und der in Salzsäure gut lösliche Campher ausfällt. Nach wiederholter Ausätherung der sauren Lösung wird mit Lauge das Amin abgeschieden und ausgeäthert. Amin: Sdp.₁₃ 91°, Sdp.₂₇ 108°, Ausbeute 200—240 g.

Diese Art der Darstellung von großen Mengen *sek.* Amins unter Zusatz von Ameisensäure (90-proz. ergibt etwas schlechtere Ausbeuten) hat gegenüber der von Wegler⁴⁾ früher angewandten Methode den Vorzug der viel größeren Ausbeute und den Vorteil, daß ein Amin entsteht, welches das wirksame (—)*d*-*N*-Methyl-bornylamin bereits in großem Überschuß enthält, $\alpha = -18 - (-)23^\circ$. Das Isomere (+)-Amin kann in seiner Hauptmenge abgetrennt werden durch seine viel geringere Löslichkeit des Chlorhydrates in Wasser. Man erhält so leicht ein Amin mit $\alpha = -42 - (-)48^\circ$. Zur weiteren Reinigung wird das Amin als Bitartrat aus Methylalkohol umkrystallisiert. Meist genügt einmaliges Umlösen. Aus der schwerstlöslichen Fraktion ergibt sich ein Amin mit $\alpha_p^{20} = -52.3^\circ$. Auf optische Reinheit wurde kein Wert gelegt.

N-Methyl-äthyl-bornylamin und andere *tert.* Amine: $\frac{1}{10}$ Mol *sek.* Amin und $\frac{1}{8}$ Mol Äthyljodid, gelöst in 20 ccm Toluol, werden im Bombenrohr mit 12 g Ätznatron (frisch entwässert und pulverisiert) gut vermischt und 8—10 Stdn. auf etwa 200° erhitzt. Von restlichem *sek.* Amin wird mit dem 4-fachen Überschuß an Natriumnitrit gereinigt. Der außer dem Nitrosamin besonders bei erhöhter Temperatur entstandene Campher muß durch kontinuierliche Extraktion mit Äther entfernt werden. Ausbeute 4—6 g.

Aus *sek.* Amin mit $\alpha = -50.4^\circ$ ergab sich *tert.* Methyl-äthyl-bornylamin mit $\alpha = +8.1^\circ$,
 „ „ „ „ $\alpha = +87.2^\circ$ „ „ „ Dimethyl-bornylamin „ $\alpha = +32^\circ$,
 „ „ „ „ $\alpha = -49^\circ$ „ „ „ Dimethyl-bornylamin „ $\alpha = -27.5^\circ$,
 „ „ „ „ $\alpha = -34.7^\circ$ „ „ „ „ „ „ $\alpha = -20.5^\circ$.

N-Methyl-äthanol-bornylamin: Aus den äquivalenten Mengen *sek.* Amin und Äthylenoxyd durch 8-stdg. Erhitzen im Bombenrohr bei 185° (langsam anheizen!). Ausbeute fast quantitativ.

Aus *sek.* Amin mit $\alpha = +82.5^\circ$ ergab sich *tert.* Amin mit $\alpha = +36.4^\circ$,
 „ „ „ „ $\alpha = -51.1^\circ$ „ „ „ „ „ „ $\alpha = -35.5^\circ$,
 „ „ „ „ $\alpha = -51.1^\circ$ „ „ „ „ „ „ $\alpha = -56.5^\circ$.

In einem der beiden letzten Fälle scheint während der Reaktion Umlagerung an einem Asymmetrie-Zentrum eingetreten zu sein.

⁴⁾ Dissertat., Stuttgart 1931.

N-Methyl- und *N*-Dimethyl- α -phenyl-äthylamin: Aus *prim.* Amin mit $\alpha = -37.1^\circ$ ergab sich *sek.* Amin mit $\alpha = -76^\circ$ und *tert.* Amin mit $\alpha = -60^\circ$.

Hexahydro-nicotin: Isomere konnten über das Pikrat nicht isoliert werden. Entweder ist bei der Darstellung⁵⁾ nur eine Form entstanden, oder aber die Pikrate haben fast dieselbe Löslichkeit. Amin: $\alpha = -26^\circ$. Das daraus erhaltene Benzylderivat hatte $\alpha = -24.2^\circ$.

Darstellung und Spaltung von α -Pipicolin: α -Picolin wird mit Natrium in absol. Alkohol zum Pipecolin reduziert, wie schon A. Ladenburg und W. Sobecki⁶⁾ angeben, die auch die Spaltung ausführten. Die von Marckwald und von Ladenburg⁷⁾ hervorgehobenen Schwierigkeiten bei der Krystallisation des zur Spaltung verwendeten Bitartrates traten anfangs auch auf. Als jedoch ein Pipecolin benutzt wurde, das als Chlorhydrat gut gereinigt worden war, ergaben sich bei wiederholten Versuchen nie Schwierigkeiten der Krystallisation. Aus 40 g Picolin wurden 10 g Amin erhalten mit $\alpha = +28.6^\circ$. Aus einer Amin-Fraktion mit $\alpha = +25^\circ$ wurde das Benzylprodukt hergestellt mit $\alpha = +79.8^\circ$ und Sdp.₁₁ 118^o.

Methylen-bis-pipicolin erhält man entsprechend der Vorschrift von Knövenagel⁸⁾ für Methylen-bis-piperidin. Sdp.₁₁ 121.5^o, $\alpha = -128^\circ$.

Asymmetrische Veresterung: Die Reaktion wurde stets in derselben Weise vorgenommen: 2.4 g α -Phenyl-äthylalkohol ($\frac{1}{50}$ Mol), 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff und $\frac{1}{50}$ Mol *tert.* Amin werden in der Kälte mit 0.75 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt. Reaktions-Zeit 15 Stdn. auf kochendem Wasserbade. Zur Polarisation gelangte das Gemisch aus Ester und unverestertem Alkohol vom Sdp.₁₂ 87^o.

Ergebnisse der asymmetrischen Veresterung von α -Phenyl-äthylalkohol.

Katalysator	Essigsäure-ester- Alkohol-Gemisch	mit Benzoylchlorid nicht veresterter Alkohol
Acetyl-cinchonin	$\alpha = + 3.95^\circ$	$\alpha = -0.4^\circ$
Acetyl-cinchonidin	$- 2.2^\circ$	$+0.3^\circ$
Acetyl-chinin	$- 1.4^\circ$	$+0.2^\circ$
Dimethyl-bornylamin (= +32 ^o)	$+ 1.6^\circ$	
„ (= -30 ^o)	$+11^\circ$	
„ (= -27 ^o)	$+12.9^\circ!$	
Methyl-äthyl-bornylamin (= +8 ^o)	$+ 9.6^\circ$	
Benzoylverbind. d. (+)Methyl-äthanol-bornylamins	$+ 0.24^\circ$	
Benzoylverbind. d. (-)Methyl-äthanol-bornylamins	$+ 0.62^\circ$	
Dimethyl- α -phenyl-äthylamin	$+ 0.5^\circ$	
Benzyl- α -pipicolin	$+ 0.2^\circ$	
Methylen-bis-pipicolin	$+ 0.54^\circ$	
Benzyl-hexahydro-nicotin	$- 0.1^\circ$	
Nicotin	$- 0.34^\circ$	
Brucin	$-23^\circ!$	

⁵⁾ Liebrecht, B. 18, 2969 [1885]; F. Blau, B. 24, 326 [1891]; Wallace Windus u. C. S. Marvel, Journ. Amer. chem. Soc. 52, 2543 [1930].

⁶⁾ B. 42, 3154 [1909].

⁷⁾ B. 26, 860 [1893], 27, 856 [1894], 29, 43 [1896]; A. 247, 64 [1888].

⁸⁾ B. 31, 2586 [1898].

Trotz sorgfältiger Reinigung der wirksamen (—)Dimethyl-bornylamine mit salpetriger Säure scheinen sie alle einen geringen Gehalt an *sek.* Amin aufzuweisen, wie die beim Destillieren des Ester-Gemisches nicht übergehenden Anteile zeigen. Von sehr großer Bedeutung ist aber diese Beimengung von *sek.* Amin nicht, da selbst reines *sek.* Amin ein Ester-Alkohol-Gemisch ergibt mit $\alpha = +4^\circ$. Das *sek.* Amin ist sehr reaktions-träge, und unter den Reaktions-Bedingungen reagiert, selbst wenn ein Überschuß an *sek.* Amin zugesetzt wird, ein großer Teil des Essigsäure-anhydrids mit dem Alkohol. Immerhin dürfte sich die tatsächlich zu erzielende Auswahl noch um 2—3° erhöhen lassen.

Asymmetrische Amid-Bildung mit *sek.* Methyl-bornylamin: Methyl-phenyl-äthylamin ($\alpha = -73^\circ$) ergab mit überschüssigem Hydratropasäure-chlorid bei der Amid-Bildung keine Bevorzugung eines Antipoden des *rac.* Säure-chlorides; dagegen ließ sich auch hier mit Methyl-bornylamin ($\alpha = -50^\circ$) eine Auswahl mit $\alpha = 5.7^\circ$ für das restliche Säure-chlorid erkennen.

213. Richard Wegler und Albert Ruzicka: Über die Enamin-Form von Schiffschén Basen.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Stuttgart.]

(Eingegangen am 3. Mai 1935.)

Als wir vor kurzem versuchten, aus optisch aktivem *d*-Valeraldehyd und Ammoniak oder Aminen über die Schiffschén Basen hinweg durch katalytische Reduktion zu optisch aktiven Aminen zu gelangen, waren wir sehr überrascht, als dabei meist vollständig inaktive und nur mitunter ganz schwach aktive Amine entstanden. Da die weitgehend racemisierten Amine unter den Versuchs-Bedingungen sich nicht weiter racemisieren ließen, konnte der Vorgang der Racemisation nur während der Reduktion der Schiffschén Basen oder bei ihrer Darstellung erfolgt sein. Als die Versuche in der Art abgeändert wurden, daß die Reaktions-Partner erst ganz kurz vor der Reduktion zusammengegeben wurden oder, noch besser, erst im Reduktions-Gefäß während der Reduktion sich die Aldimine bilden konnten, ergaben sich aktive Amine. Die Reduktionsstufe als Ort der Racemisation war damit ausgeschaltet. Wenn die Bildung der Schiffschén Basen aus *d*-Valeraldehyd und Ammoniak, Methylamin, Benzylamin, Anilin oder α -Phenyl-äthylamin sehr vorsichtig unter Vermeidung jeglicher Erwärmung bei Eis-Temperatur ausgeführt wurde, resultierten in jedem Falle die entsprechenden optisch aktiven Basen. Nach anschließender Vakuum-Destillation oder auch nach längerem Stehenlassen bei 15—20° war stets vollständige Racemisation eingetreten.

Da bei dem verwendeten Valeraldehyd und dem auch zur Anwendung gebrachten optisch aktiven Hydratropaaldehyd in α -Stellung sich das Asymmetrie-Zentrum mit einem, auch im ersten Falle, etwas aktivierten Wasserstoffatom befindet, mußte die Racemisation über eine Verbindung hinweg verlaufen, bei der diese Asymmetrie aufgehoben wurde. In Frage