

**326. Erwin Ott und Karl Krämer¹⁾:
Zur Kenntnis der Waldenschen Umkehrung (III. Mitteil.).**

[Aus d. Laborat. für organ. Chemie d. Techn. Hochschule Stuttgart.]

(Eingegangen am 19. Juli 1935.)

In den vorangehenden Mitteilungen ist der Einfluß der Reaktionsgeschwindigkeit beim Austausch der Aminogruppe gegen die Hydroxylgruppe durch Diazotierung auf die optischen Umkehrungs-Erscheinungen untersucht worden. Diese Reaktion hatte den Vorteil, sich in homogenem System abzuspielen, so daß die aus dem Massenwirkungsgesetz gefolgerte Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Anwendung wasser-freier Lösungsmittel direkt durch die Beobachtung der Reaktionszeiten kontrolliert werden konnte. Im folgenden wird der Austausch tertiär gebundenen Halogens am *asymm.* Kohlenstoffatom durch Wasserstoff im Hinblick auf die Auswirkung einer Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeiten auf die optischen Umkehrungs-Erscheinungen einer Prüfung unterzogen. Hierbei können die bei den Additions-Reaktionen des Wasserstoffs an die doppelte und vor allem die dreifache Kohlenstoffbindung gemachten Erfahrungen über die Reaktionsgeschwindigkeit, mit der nur im heterogenen System anwendbare Reduktionsverfahren Wasserstoff anlagern, wiederum mit Erfolg verwendet werden. Es zeigt sich dabei, daß auch bei der Halogen-Substitution die katalytische Methode mit großer Reaktionsgeschwindigkeit arbeitet und dadurch wieder im Gegensatz zu der mit erheblich kleinerer Reaktionsgeschwindigkeit arbeitenden Reduktionsmethode Zinkstaub-Eisessig steht. Im Hinblick auf die optischen Umkehrungs-Erscheinungen kommt das mit großer Deutlichkeit dadurch zum Ausdruck, daß beim Ersatz des Chloratoms der optisch aktiven Phenyl-methylchlor-essigsäure durch Wasserstoff auf katalytischem Wege die entstehende Phenyl-methyl-essigsäure (Hydratropasäure) die umgekehrte Drehungsrichtung zeigt, während die Substitution bei der Anwendung von Zinkstaub-Eisessig ohne Änderung der Drehungsrichtung erfolgt. Auch bei diesen Substitutions-Reaktionen ist, wie in der I. Mitteilung, die Racemisierung die Hauptreaktion. Die katalytische Hydrierung mit Palladium-Tierkohle erfolgt in Eisessig-Lösung mit größerer Reaktionsgeschwindigkeit als in Äther.

Auch die sehr verschiedene Reaktionsgeschwindigkeit, mit der Racemverbindungen im Gegensatz zu ihren aktiven Formen unter den gleichen Versuchs-Bedingungen mit demselben Reagens in Reaktion treten, konnte im Lauf der vorliegenden Untersuchung wiederum mit großer Deutlichkeit beobachtet werden²⁾. So reagiert die Racemverbindung der Phenyl-methyl-oxy-essigsäure (Atrolactinsäure) mit sehr viel größerer Reaktionsgeschwindigkeit mit Thionylchlorid als ihre beiden optisch aktiven Formen für sich allein, während beim Ersatz des Chloratoms der Phenyl-methylchlor-essigsäure durch Wasserstoff die Racemverbindung auch in verdünnter Lösung sehr viel langsamer in Reaktion tritt als die optisch aktiven Formen. Diese immer wiederholte Feststellung der Existenz und des in energetischer Hinsicht stark abweichenden Verhaltens der Racemverbindungen auch in

¹⁾ Karl Krämer, Ersatz von Halogen durch Wasserstoff am tertiären *asymm.* Kohlenstoffatom, Dissertat., Stuttgart 1935.

²⁾ Frühere Beobachtungen, B. **61**, 2129 [1928], ferner R. Wegler, A. **498**, 67 [1932].

verdünnten Lösungen erscheint für die Erklärung der optischen Umkehrungs-Erscheinungen auf energetischer Grundlage von grundsätzlicher Bedeutung, wie in der voranstehenden II. Mitteilung bereits ausgeführt worden ist.

Beschreibung der Versuche.

Die Darstellung der Phenyl-methyl-oxy-essigsäure (Atrolactinsäure) aus Acetophenon und Blausäure geschah unter Anlehnung an die Vorschrift von K. Freudenberg³⁾, die Spaltung der Säure in optische Antipoden mit Hilfe von (+)- und (—)-Phenyl-äthylamin nach Smith⁴⁾; einzelne Abweichungen, die eine Verbesserung der Ausbeuten ermöglichen, sind aus der Dissertation von K. Krämer zu ersehen. Die Drehung betrug $[\alpha]_D^{22} = +50.9^{\circ}$ in wäßriger Lösung, $c = 1.97$, beim Antipoden -50.2° .

Vergleichende Chlorierung von *racem.* und optisch aktiver Phenyl-methyl-oxy-essigsäure.

Beide Säuren waren aus Wasser umkrystallisiert und in fein gepulvertem Zustand 6 Wochen im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet worden. Je 1 g wurde mit 5 g Thionylchlorid bei 20° behandelt, wobei die *racem.* Säure nach 8 Min. in Lösung gegangen war, während beide optischen Antipoden erst nach 1 Stde. 35 Min. gelöst waren.

Für die präparative Darstellung wurde nur das 3-fache Gewicht an Thionylchlorid verwendet. Die Ausbeute an Chlor-säure erreichte bei der Racemverbindung 40—45% der theoretisch möglichen Menge an Rohprodukt, bei den aktiven Formen dagegen nur 20—25%. Sehr zahlreiche Versuche zur Verbesserung dieses wenig befriedigenden Ergebnisses verliefen ergebnislos. Die erhaltenen Rohprodukte wurden aus Petroläther (Sdp. $30-50^{\circ}$) bis zur Erreichung der physikalischen Konstanten umkrystallisiert. Die Racemform hatte den Schmp. 75° , die optischen Antipoden den Schmp. $70-71^{\circ}$. Letztere wiesen in Benzol-Lösung bei $c = 2.42$ die Drehung $[\alpha]_D^{20} = +20.21^{\circ}$ und -21.3° auf⁵⁾.

Katalytische Hydrierung der Phenyl-methyl-chlor-essigsäuren.

Als Katalysator kam nur Palladium-Tierkohle in Frage. Platin, auf Platin-Tierkohle niedergeschlagen, reduzierte zugleich den Benzolkern, ohne daß sich eine stufenweise Reduktion unter primärer Herausnahme des Chlors hätte erkennen lassen, Nickel-Tierkohle erwies sich als unwirksam zur Reduktion in Äther. Wasser kam als Lösungsmittel nicht in Frage, weil das tertiäre Halogen sich als zu leicht austauschbar erwies. Bei den verwendeten Lösungsmitteln erfolgte die Reduktion in Eisessig in viel kürzerer Zeit als in wasser-freiem Äther, die verschiedene Reaktionsgeschwindigkeit wirkte sich bei den optisch aktiven Säuren in deutlich erkennbarer Weise auf die Größe der Drehung der erhaltenen Phenyl-methyl-essigsäure (Hydratopasäure) aus.

³⁾ K. Freudenberg, A. **501**, 214 [1932].

⁴⁾ Smith, Journ. prakt. Chem. [2] **84**, 740 [1911]; vergl. auch Mc. Kenzie u. Clough, Journ. chem. Soc. London **97**, 1018 [1910].

⁵⁾ Mc. Kenzie, Journ. chem. Soc. London **97**, 1021, 2564 [1910], konnte die Höchstdrehung von $\pm 26^{\circ}$ erreichen.

Ein Zusatz von Salzsäure zur Eisessig-Lösung wirkt entsprechend dem Massenwirkungs-Gesetz als Reaktions-Verzögerer, die Drehung der erhaltenen Hydratropasäure fiel bei diesem Versuch (6) sogar unter den in Äther-Lösung erhaltenen Wert von 7.3° , obwohl bei diesem Versuch ein nicht mit Luft-Sauerstoff in Berührung gekommener Katalysator verwendet worden war, der nach den früheren Beobachtungen⁶⁾ weit aktiver ist und daher mit größerer Reaktionsgeschwindigkeit arbeitet. Bei allen Versuchen wurden 1.86 g ($\frac{1}{100}$ Mol) Phenyl-methyl-chlor-essigsäure in 50 ccm Lösungsmittel mit 0.123 g Pd auf 1 g Tierkohle als Katalysator hydriert. Bei allen Versuchen, mit Ausnahme von 6, wurde der Katalysator, nach dem Niederschlagen des Palladiums auf der Tierkohle durch Schütteln der Palladiumchlorür-Lösung mit der Kohle in Wasserstoff-Atmosphäre⁷⁾, abfiltriert, mit Methanol und Äther ausgewaschen und sofort wieder in die Birne eingefüllt. Die mitaufgenommenen Reaktionszeiten lassen erkennen, um wieviel langsamer die Hydrierung der racem. Säure gegenüber den aktiven Formen erfolgt, und daß die Reaktionsgeschwindigkeit in Eisessig wesentlich größer als in Äther ist. Bei der Versuchs-Temperatur von 23.5° und 737 mm Druck ist die erforderliche Wasserstoff-Menge 235 ccm.

Versuch 1: Racem. Säure, Lösungsmittel: Äther. Reaktionszeiten: 15 ccm in 5', 20 ccm in 15', 33 ccm in 25', 63 ccm in 55', 123 ccm in 255', 138 ccm in 355', 143 ccm in 455', 238 ccm in 21 Stdn. Gesamtzeit: 21 Stdn., bei einem Parallelversuch 20.5 Stdn.

Versuch 2: Racem. Säure, Lösungsmittel: Eisessig. Reaktionszeiten: 34 ccm in 5', 52 ccm in 10', 104 ccm in 45'. 150 ccm in 110', 177 ccm in 170', 202 ccm in 230', 212 ccm in 285', 222 ccm in 478', 237 ccm in 8 Stdn. 58 Min. Gesamtzeit: 8 Stdn. 58 Min.

Versuch 3: Racem. Säure, Lösungsmittel: Essigester. Gesamtzeit 17 Stdn.

Versuch 4: (—)-Säure, Lösungsmittel: Eisessig. Reaktionszeiten: 90 ccm in 5', 150 ccm in 10', 188 ccm in 15', 202 ccm in 20', 210 ccm in 25', 210 ccm in 55'. Gesamtzeit: 25 Min. Drehung im 1-dm-Mikro-rohr + 10.6° , daraus $[\alpha]_D^{20} = +9.14^{\circ}$. (Dichte der Hydratropasäure 1.1, Sdp.₁₆ 152°)⁸⁾.

Versuch 5: (—)-Säure, Lösungsmittel: Äther. Reaktionszeiten: 50 ccm in 5', 75 ccm in 10', 185 ccm in 75', 210 ccm in 130', 215 ccm in 140', 220 ccm in 160'. Gesamtzeit: 2 Stdn. 40 Min. Drehung der Hydratropasäure im 1-dm-Mikro-rohr + 8.04° , daraus $[\alpha]_D^{20} = +7.3^{\circ}$.

Versuch 6: (+)-Säure, Lösungsmittel: Eisessig + Salzsäure. Katalysator sauerstoff-frei. 206 mg PdCl₂, Gehalt 59,7% Pd., entspr. 123 mg Pd, werden in 20 ccm Eisessig suspendiert und mit 1 ccm rauchend. Salzsäure auf 15 ccm abgedampft. Nach nochmaliger Zugabe von 1 ccm Salzsäure und Abdampfen auf 10 ccm ist alles PdCl₂ in Lösung gegangen. Die Lösung wird mit 10 ccm Eisessig in die 1 g Tierkohle enthaltende, mit Wasserstoff gefüllte Schüttelbirne gespült und das Palladium durch Schütteln auf der Kohle niedergeschlagen. Alsdann wurden 1.5 g Säure (statt 1.86 bei den vorstehenden Versuchen) durch den Tropftrichter zugegeben, wobei die Lösung mit Eisessig auf 50 ccm aufgefüllt wurde. Reaktionszeiten: 80 ccm in 7', 105 ccm in 12', 130 ccm in 17', 180 ccm in 42', 192 ccm in 57' (ber. Wasserstoff-Menge 188 ccm, bei 20° , 740 mm). Gesamtzeit: 57 Min. Drehung der Hydratropasäure im 1-dm-Mikro-rohr -7.6° , daraus $[\alpha]_D^{20} = -7.0^{\circ}$.

⁶⁾ B. 60, 627 (vergl. Anmerk. 14) [1927].

⁷⁾ Apparatur vergl. Abbild. B. 60, 632 [1927].

⁸⁾ Nach Beobachtungen von R. Wegler im hiesigen Laboratorium hat optisch reine Hydratropasäure die Drehung $[\alpha]_D^{20} = +89.7^{\circ}$.

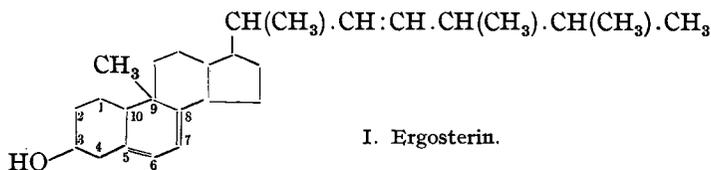
Reduktion der Phenyl-methyl-chlor-essigsäure mit Zinkstaub in Eisessig.

1.86 g (—)-Säure werden in 50 ccm Eisessig gelöst und unter starkem Rühren allmählich durch Zugabe von 6.5 g Zinkstaub reduziert, wobei die Temperatur von 20° auf 35° steigt. Das ausgeschiedene Zinkacetat wird abgesaugt und mit Eisessig gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit verd. Schwefelsäure aufgenommen und die Lösung ausgeäthert. Es werden 0.75 g Hydratropasäure vom Sdp.₁₆ 152° erhalten, die im 1-dm-Mikro-rohr —6,27° drehte, woraus sich $[\alpha]_D^{18} = -5.7^{\circ}$ berechnet. Es ist also im Gegensatz zu den Reduktionsversuchen auf katalytischem Wege hier keine Umkehrung der Drehungs-Richtung des Ausgangsmaterials eingetreten.

327. Otto Schmidt: Die inneren Energie-Verhältnisse organischer Substanzen, VIII. Mitteil.: Die Bildung von Vitamin A und die Doppelbindungs-Regel¹⁾.

(Eingegangen am 12. Juli 1935.)

In der VI. Mitteilung²⁾ wurde bereits der Hinweis von Lettré³⁾ angeführt, daß die photochemische Umwandlung des Ergosterins, bei der, wie Windaus⁴⁾, Hess⁵⁾ und Rosenheim⁶⁾ gezeigt haben, Vitamin D entsteht, sehr wahrscheinlich durch Spaltung in Stellung 9.10 gemäß der Doppelbindungs-Regel erfolgt:



Die Bindung 9.10 ist gemäß der Doppelbindungs-Regel sowohl durch die Doppelbindung 5.6 wie 7.8 geschwächt und daher besonders gefährdet^{6a)}.

Ein ganz analoger Fall liegt bei der Bildung von Vitamin A aus β -Carotin vor: dem β -Carotin kommt nach P. Karrer und R. Kuhn⁷⁾ folgende Konstitution zu:

¹⁾ Otto Schmidt, B. **67**, 1870 [1934]; Ztschr. physikal. Chem. (A) **159**, 344 [1932].

²⁾ Otto Schmidt, B. **68**, 795 [1935].

³⁾ H. Lettré, Angew. Chem. **48**, 152 [1935]; A. **511**, 280 [1935].

⁴⁾ A. Windaus, H. H. Inhoffen u. S. v. Reichel, A. **510**, 248—259 [1934].

⁵⁾ z. B. A. F. Hess u. J. M. Lewis, Journ. Amer. med. Associat. **99**, 647—653 [1932] u. viele andere.

⁶⁾ O. Rosenheim u. H. King, Journ. Soc. chem. Ind. **53**, 196—200 [1934].

^{6a)} Gleichzeitig ist die Reaktions-Möglichkeit: Bildung eines Benzolringes durch die Anwesenheit des quaternären C-Atoms in 9 verhindert.

⁷⁾ P. Karrer, Helv. chim. Acta **13**, 1084 [1930]; Arch. Science biol. **18**, 30—39 [1933]; R. Kuhn, B. **66**, 429 [1933], vergl. Literatur-Übersicht von K. Funke, Pharmaz. Monatsh. **14**, 100—109 [1933].