

## FRIEDRICH CRAMER und HANS-JOACHIM BALDAUF

Imidoester, III<sup>1)</sup>

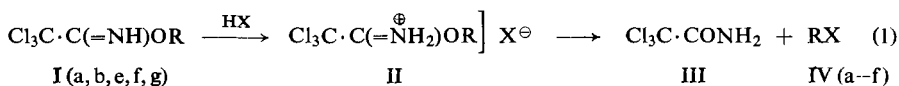
## Die Stereochemie der Pinner-Spaltung

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 20. Oktober 1958)

Der stereochemische Verlauf der Pinner-Spaltung der Trichloracetimide mit Chlorwasserstoffsäure und Carbonsäuren hängt im wesentlichen von der Natur des asymm. C-Atoms des Alkohols ab. Es werden dabei Waldensche Umkehrung, Racemisierung, Erhaltung der Konfiguration und Wagner-Meerwein-Umlagerung beobachtet. Die Reaktionen stehen in Analogie zu den bisherigen stereochemischen Untersuchungen nucleophiler Substitutionsreaktionen. Der Trichloracetimidoyl-Rest als austretende Gruppe gestattet die Durchführung von S<sub>N</sub>-Reaktionen unter vergleichsweise milden Bedingungen, so daß besonders übersichtliche Ergebnisse erzielt werden können. Mit Trichloracetonitril und Chlorwasserstoff kann man Alkohole direkt in die entsprechenden Halogenide überführen, die dann ggf. umgekehrte Konfiguration besitzen.

In der vorigen Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir beschrieben, daß die Pinner-Spaltung der *Trichlor-acetimide* (I) (Gl. 1) besonders glatt verläuft, da in diesen Imidoestern sich die Ablösung des Alkyl-Kations R mit besonderer Leichtigkeit vollzieht. Der *proto-*



I (a, b, e, f, g)

II

III

IV (a--f)

a: R = D-Octyl-(2)

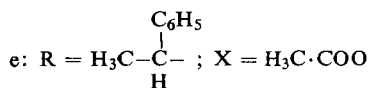
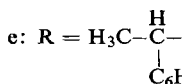
IVa: R = L-Octyl-(2); X = Cl

b: R = L-Octyl-(2)

b: R = D-Octyl-(2); X = Cl

c: R = L-Octyl-(2); X = HCOO

d: R = D-Octyl-(2); X = HCOO

f: R = H<sub>3</sub>C·CH<sub>2</sub>·C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-f: R = H<sub>3</sub>C·CH<sub>2</sub>·C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-; X = HCOOg: R = (H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>C·CH<sub>2</sub>-

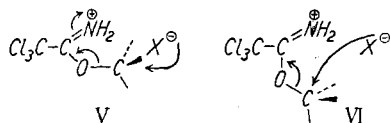
*nierte* Trichloracetimidoyl-Rest ist ein besonders stark elektronegativer Substituent, dessen elektrophiler Charakter denjenigen der Sulfonsäure-Reste bei weitem übertrifft; sogar mit Fluorwasserstoff reagieren Trichloracetimide zu Alkylfluoriden;

<sup>1)</sup> II. Mitteil.: F. CRAMER, K. PAWELZIK und F. W. LICHTENTHALER, Chem. Ber. **91**, 1555 [1958].

der Trichloracetimidoyl-Rest ist also eine der am leichtesten austretenden Gruppen<sup>2,3</sup>. Für den Ablauf der Reaktion sind drei Faktoren maßgebend:

1. Der induktive Effekt der positiv geladenen Imidiniumgruppierung
2. Der induktive Effekt der Trichlormethyl-Gruppe
3. Die irreversible Bildung des Säureamides III; die protonierte Trichloracetimid-säure (II, R = H) ist praktisch nicht existenzfähig<sup>4</sup>, da sie einen  $pK_a$ -Wert von ca.  $-1.0$  besitzen dürfte.

Die Pinner-Spaltung ist eine  $S_N$ -Reaktion, die nach unseren bisherigen Erfahrungen aus einem Ionenpaar abläuft<sup>1</sup>), wobei wir über die Geometrie der Reaktion zunächst noch keine Angaben machen konnten. In der jetzigen Mitteilung wird nun die Frage nach der Stereochemie der Pinner-Spaltung untersucht, indem Imidate optisch aktiver Alkohole mit Säuren umgesetzt werden. Im allgemeinen sind bei nucleophilen Substitutionen Mechanismus und sterischer Verlauf ziemlich unabhängig von der Natur des Säurerestes und im wesentlichen bestimmt von der Struktur des Alkylrestes<sup>3</sup>). Es war daher zu prüfen, ob die besonderen Verhältnisse der Pinner-Spaltung — nämlich extrem elektrophile austretende Gruppe und Reaktion im Ionenpaar — besondere stereochemische Charakteristika zeigten. Die Nachbarstellung des substituierenden Anions  $X^\ominus$  könnte z. B. eine besonders hohe Stereospezifität der Reaktion hervorrufen, sei es im Sinne einer Inversion (V,  $S_N2$ ) oder einer Erhaltung der Konfiguration (VI,  $S_Ni$ ) am Alkylrest.



McELVAIN und Mitarbb.<sup>5</sup>) untersuchten die Kinetik der Spaltung verschiedener Imidsäureester-hydrochloride und schlossen daraus auf einen bimolekularen Mechanismus der Pinner-Spaltung. C. L. STEVENS und Mitarbb. konnten diesen Befund durch eine stereochemische Untersuchung bekräftigen<sup>6</sup>): D-sek. Butylacetimidat-hydrochlorid ergibt bei der Pyrolyse optisch reines L-sek. Butylchlorid.

#### 1. DARSTELLUNG VON IMIDSÄUREESTERN OPT. AKTIVER ALKOHOLE

Die Imidsäureester kann man durch alkalikatalysierte Anlagerung der opt. aktiven Alkohole an Trichloracetonitril<sup>7</sup>) in guten Ausbeuten erhalten. Um Racemisierungen zu vermeiden, haben wir die Reaktionen unter trockenem Reinststickstoff ausgeführt. Zur Untersuchung wurden klassische Beispiele der Stereochemie gewählt, nämlich n-Octanol-(2),  $\alpha$ -Phenyl-äthanol, Cholestanol-(3 $\beta$ ) und  $\Delta^5$ -Cholestenol-(3 $\beta$ ). Die Trichloracetimidate der letzteren sind schön kristallisierende Substanzen, die übrigen können leicht destilliert und in reiner Form erhalten werden. Um zu beweisen, daß während

<sup>2</sup>) C. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, G. Bell & Sons Ltd., London 1953.

<sup>3</sup>) A. STREITWIESER JR., Chem. Reviews **56**, 571 [1956].

<sup>4</sup>) Vgl. R. HUISGEN und H. BRADE, Chem. Ber. **90**, 1432 [1957].

<sup>5</sup>) S. M. McELVAIN und B. E. TATE, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2233 [1951].

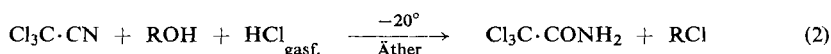
<sup>6</sup>) C. L. STEVENS, D. MORROW und J. LAWSON, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2341 [1955].

<sup>7</sup>) F. CRAMER, K. PAWELZIK und H. J. BALDAUF, Chem. Ber. **91**, 1049 [1958].

der Bildung der Imidsäureester in der alkalischen Lösung keine Racemisierung stattgefunden hatte, wurden die dargestellten Imidoester rückverseift und die Drehungen der zurückgewonnenen Alkohole mit denen der Ausgangsmaterialien identisch gefunden.

## 2. DIREKTE ÜBERFÜHRUNG VON CARBINOLEN IN HALOGENIDE UNTER UMKEHRUNG DER KONFIGURATION

Die allgemeine Darstellungsweise für Imidsäureester ist die *säure*-katalysierte Anlagerung von Alkoholen an Nitrile, die zu den Hydrochloriden der Imidate führt<sup>8)</sup>; nur im Falle des Trichloracetonitrils ist außerdem die *alkali*-katalysierte Darstellung präparativ möglich. Wenn man die HCl-katalysierte Alkohol-anlagerung an Trichloracetonitril ausführt, kommt man in der Regel direkt zu Alkylchlorid und Trichloracetamid. Dennoch müssen intermediär die entsprechenden Imidoestersalze II entstanden sein, da sonst die Bildung von Alkylhalogeniden nicht zu erklären wäre.



Die Reaktion (Gl. 2) bietet bereits eine Möglichkeit, die Stereochemie der Pinner-Spaltung zu klären: Als wir D(+)-n-Octanol-(2) bzw. L(-)-n-Octanol-(2) unter den Bedingungen der Gleichung 2 behandelten, gelangten wir in 63- bzw. 70-proz. Ausbeute zu den Halogeniden umgekehrter Konfiguration, nämlich zum L(-)-2-Chlor-octan (IV a) (100% Inversion) und zum D(+)-2-Chlor-octan (IV b) (95.6% Inversion). Der Reaktionsverlauf beweist zweierlei:

1. Es müssen sich intermediär die Imidsäureester-hydrochloride II a bzw. II b gebildet haben, welche sofort weiterreagierten.
2. Die Pinner-Spaltung (II→III) ist stereochemisch einheitlich nach dem S<sub>N</sub>2-Mechanismus verlaufen.

Die direkte Reaktion des Alkohols mit Chlorwasserstoff zum Alkylchlorid kann, ganz abgesehen vom stereochemischen Ergebnis, ausgeschlossen werden, da Octanol-(2) erst bei 100° im Bombenrohr mit HCl reagiert<sup>9)</sup>. α-Phenyl-äthanol ergab unter den gleichen Bedingungen in 70-proz. Ausbeute ein stark racemisiertes α-Phenyl-äthylchlorid mit einem Anteil von ca. 20% Inversion. Der Anteil der Inversion kann zahlenmäßig nicht genau festgelegt werden, da die Literaturangaben über den Drehwert der optisch reinen Verbindung schwanken<sup>10-12)</sup>. Hier wäre evtl. auch an eine direkte Bildung des Alkylhalogenides zu denken, da α-Phenyl-äthanol sehr leicht mit HCl in das Chlorid übergeht. Die anschließend zu beschreibenden Resultate beweisen jedoch auch hier ein intermediäres Imidoestersalz.

Die Reaktion bietet eine einfache und schonende Möglichkeit der Überführung von Alkoholen in die entsprechenden Halogenide. Bei Dialkylcarbinolen verläuft sie unter

<sup>8)</sup> A. PINNER, Die Imidoäther und ihre Derivate, Verlag Oppenheimer, Berlin 1892.

<sup>9)</sup> R. H. PICKARD und J. KENYON, J. chem. Soc. [London] **99**, 69 [1911].

<sup>10)</sup> W. R. BRASEN, W. C. CHAMBERS und C. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. **79**, 881 [1957];  $[\alpha]_D$ : 96.4°.

<sup>11)</sup> R. L. BURWELL JR., A. D. SHIELDS und H. HART, J. Amer. chem. Soc. **76**, 908 [1954];  $[\alpha]_D$ : 109°.

<sup>12)</sup> Vgl. auch D. J. CRAM, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2152 [1952];  $[\alpha]_D$ : 126°.

Waldenscher Umkehrung. Genauere Aussagen lassen sich jedoch treffen, wenn man die Imidoester vor der Pinner-Spaltung isoliert.

### 3. DIE REAKTION VON ALKYL-TRICHLORACETIMIDATEN MIT CARBONSÄUREN

Die Überführung eines Alkohols in seinen Antipoden ist zum ersten Male von C. A. MCKENZIE und G. W. CLOUGH<sup>13)</sup> beschrieben worden; er führte  $\alpha$ -Phenyl-äthanol mit Thionylchlorid in das Chlorid gleicher Konfiguration über und setzte danach mit wäßrigem Alkali um. Den gleichen Alkohol führten J. KENYON und Mitarbb.<sup>14)</sup> in den Antipoden über. H. PHILLIPS beschreibt eine Umwandlung von Methyl-benzyl-carbinol in seinen Antipoden<sup>15)</sup>. Für sek. Octanol scheint zur Inversion die Reaktion des *p*-Toluolsulfonsäureesters mit Kaliumacetat am besten geeignet zu sein<sup>16,17)</sup>. Ähnliche Reaktionen sind für eine Reihe weiterer Alkohole beschrieben, z. B. für sek. Butanol<sup>18)</sup>, *cis*- und *trans*-2-Methyl-cyclohexanol<sup>19)</sup> und Menthol<sup>17)</sup>.

Trichloracetimide können mit Carbonsäuren zu Estern umgesetzt werden<sup>1)</sup> (Gl. 1, X = R'·COO), wodurch nunmehr die Möglichkeit gegeben war, direkt aus den Imidoestern opt. aktiver Alkohole die Carbonsäureester umgekehrter Konfiguration zu erhalten. D(+)-Octyl-(2)-trichloracetimidat (Ia) reagierte mit wasserfreier Ameisensäure bei 40° in 5 Stdn. zu L(+)-Octyl-(2)-formiat (IVc) von 83% opt. Reinheit. Das Experiment mit dem Antipoden lieferte ein zu 92% opt. reines D(-)-Octyl-(2)-formiat (IVd). Die Reaktion mit Salzsäure verlief jedoch, im Gegensatz zu der unter 2. beschriebenen, unter gleichzeitiger Eliminierung; wir isolierten bei beiden Antipoden ca. 20% Octen-(2), welches auf Grund seiner IR-Bande bei 966/cm (C—H, out-of-plane, *trans*), im wesentlichen als *trans*-Octen-(2) angesprochen werden muß.

D(+)-[ $\alpha$ -Phenyl-äthyl]-trichloracetimidat (Ie) reagierte mit Essigsäure bei 50° in 1 Stde. zu einem L(-)-[ $\alpha$ -Phenyl-äthyl]-acetat (IVe)<sup>20)</sup>, welches zu 87% racemisiert war. Eine Racemisierung etwa gleichen Ausmaßes erhält man bei der Acetolyse des  $\alpha$ -Phenyl-äthylchlorides<sup>21)</sup>. Wegen der Stabilität des Carboniumions verläuft also hier die Reaktion weitgehend nach S<sub>N</sub>1, der Anteil der Racemisierung ist sogar größer als bei der direkten Methode (s. Abschn. 2). Styrol wurde nicht beobachtet. Mit Pikrinsäure erhielten wir [ $\alpha$ -Phenyl-äthyl]-pikrat, wobei beim Zusammengeben der Komponenten kurzfristig eine intensive, orangebraune Farbe auftrat (Absorptionsmaximum 450m $\mu$ ), die wir auf Grund von Vergleichsmessungen des Imidates in konz. Schwefelsäure dem solvatisierten Phenyläthyl-Carboniumion zuschreiben.

Tert. Amyl-trichloracetimidat (If) ergab mit Ameisensäure 30% tert. Amylformiat (IVf) neben Trimethyläthylen („Amylen“). Versuchte man hingegen das isomere Neopentyl-trichloracetimidat (Ig) mit Ameisensäure oder Essigsäure zu spalten, so trat auch bei höheren Temperaturen und nach längerer Zeit keine merkliche Reaktion

<sup>13)</sup> J. chem. Soc. [London] **103**, 687 [1913].

<sup>14)</sup> J. KENYON, H. PHILLIPS und F. M. H. TAYLOR, J. chem. Soc. [London] **1933**, 173.

<sup>15)</sup> H. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] **123** I, 44 [1923].

<sup>16)</sup> H. HOUSSA, J. KENYON und H. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] **1929** II, 1700.

<sup>17)</sup> H. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] **127**, 2552 [1925].

<sup>18)</sup> J. KENYON, H. PHILLIPS und V. P. PITTMAN, J. chem. Soc. [London] **1935**, 1072.

<sup>19)</sup> G. A. C. GOUGH, H. HUNTER und J. KENYON, J. chem. Soc. [London] **1926**, 2052.

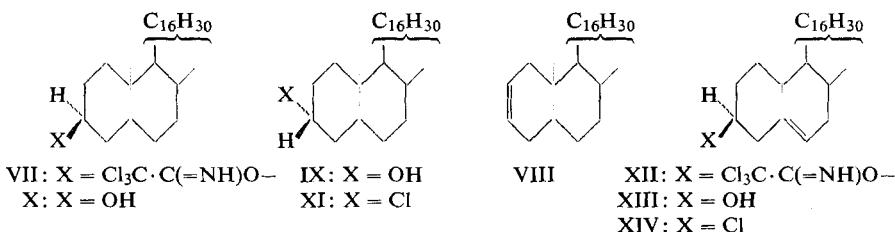
<sup>20)</sup> K. MISLOW und J. BRENNER, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2318 [1953].

<sup>21)</sup> J. STEIGMAN und L. P. HAMMETT, J. Amer. chem. Soc. **59**, 2536 [1937].

ein; zwar erwärmte sich die Lösung beim Zusammenfügen der Komponenten infolge der Bildung des Imidoestersalzes II, dieses ist aber völlig stabil. Dies steht in Einklang mit den bisherigen Befunden, wonach am primären C-Atom des Neopentylrestes wegen der sterischen Abschirmung keine  $S_N2$ -Reaktionen eintreten können<sup>22)</sup>. Wir konnten deshalb auch Neopentyl-trichloracetimidat-hydrochlorid aus dem Nitril, Alkohol und Salzsäure direkt darstellen. Dieses ging erst bei 150° unter Wagner-Meerwein-Umlagerung in tert. Amylchlorid und Trimethyläthylen über<sup>23)</sup>; Neopentylchlorid wurde, wenn überhaupt, nur in Spuren gefunden. Auch das Hydrochlorid des [ $\beta$ , $\beta$ , $\beta$ -Trichlor-äthyl]-trichloracetimidates ist ein stabiles Salz<sup>24)</sup>; die Raumerfüllungen der Methyl- und Chlor-Gruppen sind sehr ähnlich.

#### 4. SPALTUNG VON 3-TRICHLORACETIMIDOYL-STEROIDEN

Bei der Acetolyse von [Cholestanol-(3 $\beta$ )]-trichloracetimidat (VII) trat neben Eliminierung vornehmlich Inversion ein, und wir erhielten nach direkter alkalischer Verseifung des Reaktionsproduktes ein Gemisch von Cholesten-(2) (VIII), Cholestanol-(3 $\alpha$ ) (IX) und Cholestanol-(3 $\beta$ ) (X) im Verhältnis 5:5:1. Dieses Ergebnis entspricht früheren Untersuchungen, wonach die Substitution am C-Atom 3 des Sterin-Gerüsts



vornehmlich unter Waldenscher Umkehrung verläuft<sup>25–27)</sup>; unsere Reaktionsbedingungen sind jedoch vergleichsweise milder, und der Anteil an Inversion ist dementsprechend höher. VII ergab mit Chlorwasserstoff in 75-proz. Ausbeute reines 3 $\alpha$ -Chlorcholestan (XI). Wegen der milden Reaktionsbedingungen wurden hier keine Eliminierungsprodukte beobachtet. [ $\Delta^5$ -Cholestenol-(3 $\beta$ )]-trichloracetimidat (Cholesterin-trichloracetimidat) (XII) lieferte bei den gleichen Reaktionen in 90-proz. Ausbeute die reinen  $\beta$ -Verbindungen XIII und XIV; Eliminierungen wurden nicht beobachtet. Die Erhaltung der 3 $\beta$ -Konfiguration wird durch die benachbarte, homoallylständige Doppelbindung erklärt<sup>28)</sup>. Die in anderen Fällen beobachteten 3.5-Cyclo-Substitu-

<sup>22)</sup> P. D. BARTLETT und L. J. ROSEN, J. Amer. chem. Soc. **64**, 543 [1942].

<sup>23)</sup> Vgl. I. DOSTROVSKY und E. D. HUGHES, J. chem. Soc. [London] **1946**, 157.

<sup>24)</sup> Versuch von J. KUPPER, Dissertat. Univ. Heidelberg 1958.

<sup>25)</sup> R. E. MARKER, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1755 [1935]; R. E. MARKER, F. C. WHITMORE und O. KAMM, ebenda **57**, 2358 [1935].

<sup>26)</sup> C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. [London] **1946**, 1138.

<sup>27)</sup> Vgl. auch E. H. RODD, Chemistry of Carbon Compounds, Bd. IIB, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1956, S. 765 ff; s. auch I. c. 2), S. 391.

<sup>28)</sup> C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. [London] **1946**, 1147; S. WINSTEIN und R. ADAMS, J. Amer. chem. Soc. **70**, 838 [1948]; S. WINSTEIN und A. H. SCHLESINGER, ebenda **70**, 3528 [1948]; C. W. SHOPPEE und D. F. WILLIAMS, J. chem. Soc. [London] **1955**, 686.

tionsprodukte<sup>29)</sup> können hier nicht auftreten, da sie in saurer Lösung in die Cholesterinderivate umgelagert werden.

Die Arbeit wurde unterstützt von der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE durch Sachbeihilfen, und von der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK durch Gaben von Chemikalien.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### 1. Darstellung der Imidsäureester

a) *Neopentyl-trichloracetimidat*: 300 mg Natrium wurden in 17.6 g (0.2 Mol) *Neopentanol* in 30 ccm Äther unter Erwärmen aufgelöst. Dann ließ man 22 ccm (0.22 Mol) *Trichloracetoneitril* so zutropfen, daß das Reaktionsgemisch in schwaches Sieden geriet. Anschließend wurde die bei 85–87°/14 Torr siedende Fraktion herausdestilliert. Sdp.<sub>11</sub> 84–85°, Ausb. 42.0 g (90.3 % d. Th.).  $n_D^{20}$  1.4587.

$C_7H_{12}Cl_3NO$  (232.5) Ber. N 6.01 Gef. N 5.86

b) *L(-)-n-Octyl-(2)-trichloracetimidat (Ib)* und *D(+)-n-Octyl-(2)-trichloracetimidat (Ia)*: In einem 100-ccm-Dreihalskolben wurden 16.2 g (0.125 Mol) *L(-)-n-Octanol-(2)* ( $d_4^{20}$  0.8230,  $[\alpha]_D^{20}$ : -9.76°; 99.2-proz. opt. rein) in 40 ccm Äther vorgelegt. Unter trockenem Reinstickstoff – 2 bis 3 Blasen pro Sekunde – wurden 0.8 g Natrium in dem Alkohol gelöst. Danach ließ man 15 ccm (0.150 Mol) *Trichloracetoneitril* unter starkem Rühren zutropfen; die Temperatur wurde durch Kühlen auf 25–30° (Thermometer in der Flüssigkeit!) gehalten. Nach beendeter Zutropfung wurde noch 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit einer äther. Lösung von Eisessig neutralisiert. Nach Abdestillieren des Äthers und Fraktionieren erhielt man 29.4 g (85.5 % d. Th.) des Esters. Sdp.<sub>0.1</sub> 74°,  $n_D^{20}$  1.4628,  $\alpha_D^{20}$ : -18.88°,  $d_4^{20}$  1.1219,  $[\alpha]_D^{20}$ : -16.82°.

Auf die gleiche Weise wurde *D(+)-n-Octanol-(2)* umgesetzt. Ausgangsmaterial  $[\alpha]_D^{20}$ : +9.92°, 100-proz. opt. rein. Ausb. 39.5 g (72 % d. Th.), Sdp.<sub>0.1</sub> 75°,  $n_D^{20}$  1.4628,  $d_4^{20}$  1.1217,  $\alpha_D^{20}$ : +19.39°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +17.28°. Zur Prüfung auf die optische Reinheit des Esters wurden 11 g eines Esters von  $[\alpha]_D^{20}$ : +16.59° in 25 ccm Methanol gelöst und 1 Stde. mit 3.5 g NaOH in 7 ccm Wasser unter Rückfluß verseift. Nach Aufarbeiten erhielt man ein Octanol vom Sdp.<sub>12</sub> 73°;  $n_D^{20}$  1.4263,  $[\alpha]_D^{20}$ : +9.83°, während das Ausgangsmaterial  $n_D^{20}$  1.4262 und  $[\alpha]_D^{20}$ : +9.73° zeigte.

c) *D(+)-[α-Phenyl-äthyl]-trichloracetimidat (Ie)*: Die Lösung von 11.8 g (0.095 Mol) *D(+)-α-Phenyl-äthanol* (Sdp.<sub>11</sub> 94°;  $n_D^{20}$  1.5278;  $\alpha_D^{25}$ : +39.10°; 91.2-proz. opt. rein) in 10 ccm Äther wurde vorgelegt und unter trockenem Reinstickstoff 0.2 g Natrium darin aufgelöst. Dann ließ man bei 40° die Lösung von 11 ccm (0.110 Mol) *Trichloracetoneitril* in 5 ccm Äther während 30 Min. zutropfen. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Imidoester ohne vorherige Neutralisation bei 80°/0.01 Torr abdestilliert. Ausb. 22.1 g (83.5 % d. Th.), Sdp.<sub>0.01</sub> 78°, Schmp. 35°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +60.0° ( $c = 2, l = 1$ , in Benzol).

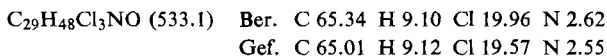
$C_{10}H_{10}Cl_3NO$  (266.6) Ber. C 45.07 H 3.79 N 5.26 Gef. C 45.32 H 3.95 N 5.22

d) *L(-)-Menthyl-trichloracetimidat*: Unter trockenem Reinstickstoff wurden 0.3 g Natrium in der Lösung von 23.4 g *L(-)-Menthol* in 15 ccm Äther aufgelöst. Bei 45° ließ man 16 ccm *Trichloracetoneitril* zutropfen. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde das Lösungsmittel abgedampft und direkt destilliert. Ausb. 35.6 g (79.1 % d. Th.), Sdp.<sub>0.01</sub> 86°, Schmp. 13°,  $n_D^{20}$  1.4890,  $\alpha_D^{25}$ : -85.13°.

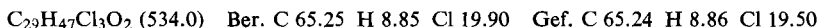
$C_{12}H_{20}Cl_3NO$  (300.7) Ber. C 48.00 H 6.69 N 4.67 Gef. C 48.17 H 6.86 N 4.56

<sup>29)</sup> E. S. WALLIS, E. FERNHOLZ und F. T. GEPHART, J. Amer. chem. Soc. 59, 137 [1937]; E. G. FORD, P. CHAKRAVORTY und E. S. WALLIS, ebenda 60, 413 [1938].

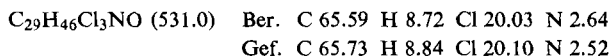
e) [*Cholestanol-(3 $\beta$ )*]-trichloracetimidat (VII): Unter trockenem Reinstickstoff wurden 3.88 g *Cholestanol-(3 $\beta$ )* in 50ccm Äther gelöst und mit 0.1 g Natrium bis zur Auflösung des Metalles erwärmt. Das Alkoholat fiel als voluminöser Niederschlag aus. Unter kräftigem Rühren wurden 3ccm *Trichloracetoneitril* rasch zugegeben. Nach Beendigung der exothermen Reaktion kristallisierte bei 0° der Imidoester aus. Ausb. 3.53 g (66% d. Th.), Schmp. 163–164° (aus Aceton),  $[\alpha]_D^{25}$ : +8.6° ( $c = 1.16$ , in Chlfm.):



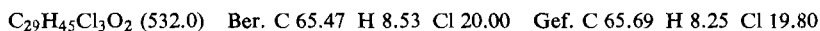
*Saure Hydrolyse*: 400 mg der Substanz wurden in 10ccm Tetrahydrofuran, 10ccm Wasser und 2ccm konz. Salzsäure 15 Min. unter Rückfluß erwärmt. Nach Eingießen in Wasser und Umkristallisieren aus Aceton wurde [*Cholestanol-(3 $\beta$ )*]-trichloracetat isoliert. Schmp. 145 bis 146°.



f) [ $\Delta^5$ -*Cholestenol-(3 $\beta$ )*]-trichloracetimidat (XII): Darstellung wie unter e) beschrieben. Ausb. 5.50 g (52% d. Th.). Schmp. 162–163° (aus Methylacetat),  $[\alpha]_D^{25}$ : –6.8° ( $c = 1.467$ , in Chlfm.).



Saure Hydrolyse wie unter e): Schmp. 154° (aus Aceton).



## 2. Direkte Überführung von Carbinolen in Halogenide

a) *D*(+)-*Octylchlorid*-(2) (IVb): 10ccm *L*(–)-*Octanol*-(2) ( $[\alpha]_D^{20}$ : –9.29°, 94.4-proz. opt. rein) wurden mit 12.5ccm *Trichloracetoneitril* und 10ccm Äther auf –15° abgekühlt und ein trockener *Chlorwasserstoff*-Strom eingeleitet. Nach kurzer Zeit begann sich *Trichloracetamid* abzuscheiden. Nach 12 Stdn. wurde abgesaugt und der Niederschlag mit wenig kaltem Äther gewaschen. 8.0 g (78.5% d. Th.) *Trichloracetamid*. Aus dem Äther wurden 6.5 g (70.0% d. Th.) *D*(+)-*Octylchlorid*-(2) (IVb) isoliert. Sdp.<sub>12</sub> 55°,  $n_D^{20}$  1.4266,  $[\alpha]_D^{20}$ : +30.43°; opt. Reinh. 90.3%; Inversion 95.6%.

b) *L*(–)-*Octylchlorid*-(2) (IVa) Reaktionsverlauf wie bei 2a), eingesetzter Alkohol  $[\alpha]_D^{20}$ : +9.84°; 96.3-proz. opt. rein. Ausb. an *Trichloracetamid* 9.9 g (96.6% d. Th.). Ausb. an *L*(–)-*Octylchlorid*-(2) (IVa) 5.8 g (62.5% d. Th.); Sdp.<sub>12</sub> 55°,  $n_D^{20}$  1.4267,  $[\alpha]_D^{20}$ : –35.5°; opt. Reinh. 96.4%; Inversion 100%.

c) *α*-*Phenyl-äthylchlorid*: In eine Mischung von 10ccm *Trichloracetoneitril* und 10ccm Äther wurde bei –15° trockener *Chlorwasserstoff* eingeleitet. Danach ließ man unter weiterem Einleiten von HCl 6.1 g *L*(–)-*α*-*Phenyl-äthanol* in 10ccm Äther langsam zutropfen (Sdp.<sub>12</sub> 96°;  $n_D^{25}$  1.5240;  $\alpha_D^{25}$ : –43.8°; 100-proz. opt. rein). Nach 1 Stde. trübte sich die Lösung. Nach 12 Stdn. wurde das *Trichloracetamid* (7.0 g, 86.5% d. Th.) abgesaugt. Aus der Ätherphase wurde das *α*-*Phenyl-äthylchlorid* isoliert. Ausb. 4.9 g (70% d. Th.),  $n_D^{25}$  1.5248;  $\alpha_D^{25}$ : +22.65°.

## 3. Reaktion von Alkyl-trichloracetimidaten mit Carbonsäuren

a) *L*(+)-*n*-*Octyl*-(2)-*formiat* (IVc) und *trans*-*Octen*-(2): 34.4 g *D*(+)-*n*-*Octyl*-(2)-*trichloracetimidat* (Ia) ( $[\alpha]_D^{20}$ : +17.28°, 100-proz. opt. rein) ließ man bei 40° unter starkem Rühren während 1½ Stdn. in 11.5 g wasserfr. *Ameisensäure* eintropfen. Nach 10 Min. wurde die Lösung einphasig, und nach 30 Min. begann *Trichloracetamid* auszukristallisieren. Dann

wurde noch 5 Stdn. bei 40° und 12 Stdn. bei 0° gehalten und das *Trichloracetamid* (15.5g, 76.5% d. Th.) abgesaugt. Die Ätherphase wurde neutral gewaschen und destilliert.

Frakt. 1: Sdp.<sub>14</sub> 29–32°; 3.0g *Octen-(2)*, entfärbt Brom;  $n_D^{20}$  1.4143.

Frakt. 2: Sdp.<sub>12</sub> 69°; 8.3g (42% d. Th.) *IVc*,  $n_D^{20}$  1.4147,  $[\alpha]_D^{20}$ : +3.46°, opt. Reinh. 83.3%, Inversion 83.3%.

b) *D(-)-n-Octyl-(2)-formiat (IVd)*: Wie unter 3a) aus *L(-)-n-Octyl-(2)-trichloracetimidat (Ib)* ( $[\alpha]_D^{20}$ : -16.82°, 99-proz. opt. rein).

Frakt. 1: Sdp.<sub>14</sub> 28–30°; 1.8g (16.1% d. Th.) *Octen-(2)*.

Frakt. 2: Sdp.<sub>12</sub> 69–70°; Ausb. 2.7g (39% d. Th.) *IVd*,  $[\alpha]_D^{20}$ : -3.80°, opt. Reinheit 91.3%, Inversion 92%.

c) [ $\alpha$ -Phenyl-äthyl]-acetat (*IVe*): 10.0g *D(+)-[\alpha-Phenyl-äthyl]-trichloracetimidat (Ie)* ( $\alpha_D^{25}$ : +75.2°, 91.2-proz. opt. rein) ließ man bei 50° innerhalb von 45 Min. unter Rühren in 5.0g Eisessig eintropfen. Nach 25 Min. begann Trichloracetamid auszukristallisieren; die Kristallisation wurde durch Zugabe von 5ccm Äther und Stehenlassen im Eisschrank vervollständigt. Das *Trichloracetamid* (4.2g, 69% d. Th.) wurde abgesaugt, das Filtrat neutral gewaschen und destilliert. Sdp.<sub>13</sub> 101–102°; Ausb. 4.7g *IVe*;  $n_D^{25}$  1.4932;  $\alpha_D^{25}$ : -14.87° (entspräche einer Drehung von -16.31° bei 100-proz. opt. reinem Ausgangsmaterial); 87% Racemisierung.

d) *DL-[\alpha-Phenyl-äthyl]-pikrat*: 13.4g *DL-[\alpha-Phenyl-äthyl]-trichloracetimidat* ließ man innerhalb 1 Stde. bei 40° einer Lösung von 11.5g *Pikrinsäure* in 45ccm Benzol zutropfen. Nach 1 Stde. wurde abgekühlt und das krist. *Trichloracetamid* abgesaugt. Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt, mit Äther aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet und aus wenig Äther umkristallisiert. Schmp. 79–80°.

$C_{14}H_{11}N_3O_7$  (333.0) Ber. C 50.46 H 3.3 N 12.6 Gef. C 50.56 H 3.6 N 12.5

e) *tert. Amylformiat (IVf)*: 23.2g *tert. Amyl-trichloracetimidat* ließ man während 1½ Stdn. bei 40° in 9.2g wasserfr. *Ameisensäure* eintropfen. Bei der üblichen Aufarbeitung wurden 12.5g (77.2% d. Th.) *Trichloracetamid* und 3.2g (28% d. Th.) *tert. Amylformiat* vom Sdp. 112° isoliert.

f) *Neopentyl-trichloracetimidat-hydrochlorid und seine Pyrolyse*: In eine Mischung von 8.8g *Neopentanol*, 10ccm *Trichloracetnitril* und 100ccm Äther wurde bei -15° 4 Stdn. trockener *Chlorwasserstoff* eingeleitet. Nach Abdampfen des Äthers i. Vak. kristallisierte das Salz des *Imidoesters* in farblosen Nadeln.

Unter einem schwachen Stickstoffstrom wurde die Substanz auf 150° erwärmt und das Destillat in einer Falle bei -70° aufgefangen.

Frakt. 1: Sdp.<sub>760</sub> 35–38°, 1.5g (21.4% d. Th.) *Trimethyläthylen*, entfärbt Brom in der Kälte momentan.

Frakt. 2: Sdp.<sub>760</sub> 84°, 6.2g (58.5% d. Th.)  $C_5$ -Chloride,  $n_D^{20}$  1.4049 (*tert. Amylchlorid* 1.4049, *Neopentylchlorid* 1.4042). Nach dem IR-Spektrum handelt es sich um *tert. Amylchlorid* mit wenig *Neopentylchlorid*.

#### 4. Reaktionen von Trichloracetimidoyl-Steroiden

a) *Acetolyse von [Cholestanol-(3 $\beta$ )]-trichloracetimidat (VII)*: 533mg VII wurden in 6ccm Eisessig 3 Stdn. auf 120° erwärmt, anschließend in Äther aufgenommen, gewaschen und der Äther verdampft. Der Rückstand wurde in 7ccm 4-proz. methanol. Kaliumhydroxyd 3 Stdn. unter Rückfluß verseift. Nach Zugabe von Wasser wurde das Methanol abgedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wurde gewaschen und eingedampft, wobei ein krist. Rückstand hinterblieb, der in wenig Pentan aufgeschlämmt und über 7g



Aluminiumoxyd (Akt.-St. III—IV) chromatographiert wurde. Es wurden jeweils 25ccm Eluat aufgefangen.

Frakt. 1: Pentan, 93 mg *Cholesten-(2)* (VIII) vom Schmp. 67—68°.

Frakt. 2—4: Pentan, leer

Frakt. 5: Pentan/Benzol (4:1), 15.2 mg *Cholestanol-(3a)* (IX) vom Schmp. 179°.

Frakt. 6: Pentan/Benzol (1:1), 78.5 mg *Cholestanol-(3a)* (IX) vom Schmp. 180°.

Frakt. 7: Pentan/Benzol (1:1), 6.7 mg Gemisch von IX und X vom Schmp. 120°.

Frakt. 8: Pentan/Benzol (1:1), 11.3 mg *Cholestanol-(3β)* (X) vom Schmp. 140°.

b) *3α-Chlor-cholestan* (XI): 533 mg [*Cholestanol-(3β)*]-trichloracetimidat (VII) wurden unter Stickstoff in 20ccm Äther gelöst und *Chlorwasserstoff* eingeleitet. Nach wenigen Minuten fiel das Hydrochlorid aus, nach 2 Stdn. war die Lösung unter weiterem Einleiten von Chlorwasserstoff wieder klar. Es wurde noch 2 Stdn. unter Rückfluß erwärmt, 50ccm Äther zugefügt, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographieren wie oben mit Pentan ergab 320 mg (79% d. Th.) *3α-Chlor-cholestan* (XI) vom Schmp. 95°. Keine Depression im Gemisch mit authent. Material.

c) *Acetolyse von [Δ<sup>5</sup>-Cholestanol-(3β)]-trichloracetimidat* (XII): Ausführung wie unter 4a). Nach Abdampfen des Äthers verblieb das *Cholesterin* (XIII) direkt kristallin. Schmp. 146 bis 148° (aus Methanol), Ausb. 346 mg (90% d. Th.).

d) *3β-Chlor-Δ<sup>5</sup>-cholesten* (XIV): Ausführung wie unter 4b). Chromatographie war nicht notwendig. Nach dem Umkristallisieren aus 3ccm Aceton 362 mg (89% d. Th.) XIV vom Schmp. 95°. Keine Depression im Gemisch mit authent. Material.

## FRIEDRICH CRAMER und WOLFRAM DIETSCHKE

Über Einschlußverbindungen, XV<sup>1)</sup>

### Spaltung von Racematen mit Cyclodextrinen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 20. Oktober 1958)

Die Bildung von Einschlußverbindungen der Cyclodextrine verläuft stereospezifisch, so daß Racemate teilweise in die Antipoden getrennt werden können; die Aktivierung liegt zwischen 3 und 12%. Innerhalb einer bestimmten sterischen Reihe werden die Verbindungen gleicher absoluter Konfiguration bevorzugt eingeschlossen. Der Temperaturkoeffizient der Aktivierung wird für einen Fall diskutiert.

Einschlußverbindungen bilden sich aus, wenn Moleküle räumlich in geeigneter Weise aneinandergesetzt oder ineinander eingepaßt werden können; die Bindekräfte zwischen den Partnern sind jedoch nur schwach und in der Größenordnung der van-der-Waalschen Kräfte. Es wird daher eine möglichst große Anzahl dieser schwa-

1) a) XIII. Mittel.: F. CRAMER und F. M. HENGLEIN, Chem. Ber. **91**, 308 [1958].

b) XIV. Mittel.: A. LÜTTRINGHAUS, F. CRAMER, H. PRINZBACH und F. M. HENGLEIN, Liebigs Ann. Chem. **613**, 185 [1958].