

Sterischer Verlauf der katalytischen Hydrierung.

Von

H. A. WEIDLICH, Berlin.

Inhaltsverzeichnis.

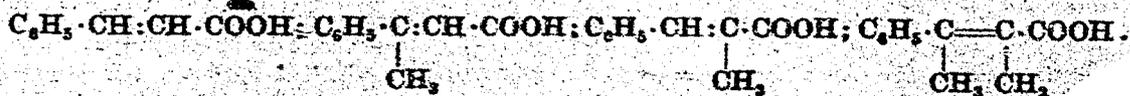
	Seite
A. Katalytische Hydrierung isolierter Mehrfachbindungen	749
1. Allgemeines	749
2. Bildung von cis-trans-isomeren Äthylenen aus Acetylenen	751
3. Bildung von cis-trans-Isomeren aus cyclischen Äthylenverbindungen ...	753
4. Bildung von racem- und meso-Formen bei der Hydrierung von Äthylenen	754
5. Die SKITASCHE Regel	755
6. Stereoisomere Hydrierungsprodukte der Sterine	759
7. Auswählende Hydrierung von Benzoin und Analogen	762
B. Katalytische Hydrierung konjugierter Mehrfachbindungen	762
1. Allgemeines	762
2. Bildung von Raumisomeren bei konjugierten CC-Doppelbindungen und aromatischen Kohlenwasserstoffen und Aminen	766
3. Bildung von Raumisomeren aus Phenolen	766
4. Bildung von Raumisomeren aus α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen	767
5. Bildung von Raumisomeren aus α, β -Diketonen	770

A. Katalytische Hydrierung isolierter Mehrfachbindungen.

1. Allgemeines.

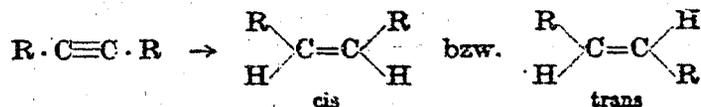
Kaum eine andere Reaktion der organischen Chemie ist so sehr durch äußere Umstände beeinflussbar wie die katalytische Hydrierung. Überaus zahlreich sind die Beobachtungen über den Einfluß der Konstitution der zu hydrierenden Substanz, des Lösungsmittels, der Temperatur, des Katalysators und seiner Darstellungsweise, des Reaktionsmediums und so fort. Alle diese Faktoren können nicht nur die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Hydrierung bestimmen, sie sind unter Umständen in der Lage, die Art des Ablaufes und damit der *Reaktionsprodukte* maßgeblich zu beeinflussen.

Die Leichtigkeit, mit der eine Substanz hydriert wird, ist in großem Umfang von ihrer Konstitution abhängig. Dabei zeigt es sich, daß ein Äthylen um so leichter hydriert wird, je weniger es substituiert ist (LEBEDEWSCHE Regel). VAVON und Mitarbeiter¹ verglichen homologe Reihen von Äthylenen und fanden eine fallende Linie mit stärkerer Verzweigung, z. B.:

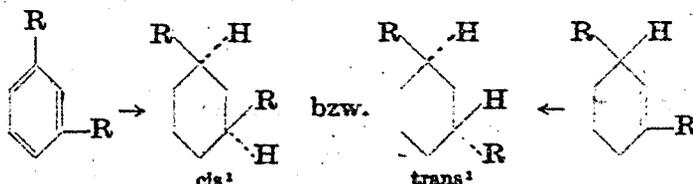


¹ C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 176, 989; 177, 401 (1923).

Theoretisch ist die Voraussetzung zur Bildung von Raumisomeren in verschiedenen Fällen gegeben. So führt z. B. die *Anlagerung von Wasserstoff an Acetylene* zu cis- oder trans-Äthylenderivaten:



Ebenfalls die *Hydrierung ungesättigter Ringsysteme* mit zwei oder mehr Substituenten führt zu verschiedenen möglichen räumlichen Anordnungen, z. B.



Dabei kann es sich um die verschiedensten Körperklassen handeln; außer C—C können auch C—O- und C—N-Mehrfachbindungen unter Bildung stereoisomerer Produkte hydriert werden. Auf Grund der Wahrscheinlichkeit könnte man in all diesen Fällen die Entstehung von Gemischen mit jeweils gleichen Teilen aller denkbaren Stereoisomeren erwarten; die Erfahrung hat aber gelehrt, daß das nur in den seltensten Fällen eintritt. Fast immer ist die Entstehung *einer* Form begünstigt, so daß sie die anderen Formen mengenmäßig überwiegt; in manchen Fällen ist sogar eine „auswählende Hydrierung“ unter alleiniger Entstehung nur einer Form beobachtet, und es sind bestimmte Voraussetzungen gefunden, um hier nach Belieben ausschließlich die eine oder andere Form entstehen zu lassen.

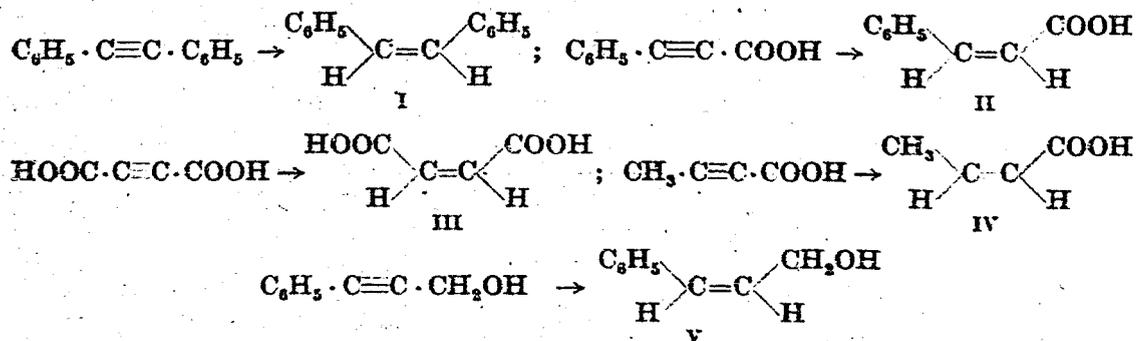
Welches von den möglichen Stereoisomeren im Verlauf der katalytischen Hydrierung gebildet wird, ist abhängig von den energetischen Verhältnissen bei der Reaktion, also von allen Faktoren, die diese beeinflussen können. *Alle Regeln über den Ablauf gelenkter katalytischer Hydrierungen gelten, sofern sie konstitutionelle Faktoren benutzen, nur insoweit, als der Energieinhalt der entstehenden Substanzen diesen konstitutionellen Einflüssen parallel läuft.* Sie stellen also keine absolut sichere Voraussage dar, lassen sich aber wohl in den meisten Fällen mit Nutzen gebrauchen.

2. Bildung von cis-trans-isomeren Äthylenen aus Acetylenen.

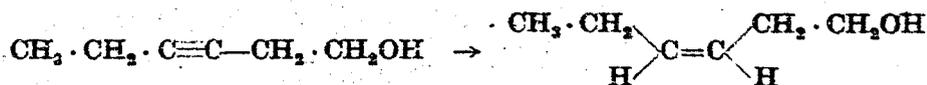
Bei der katalytischen Hydrierung *isolierter* Doppelbindungen entsteht bevorzugt das Produkt mit dem höchsten Energieinhalt, im Gegensatz zur nicht-katalytischen Reduktion, z. B. mit Natriummetall, bei der die energieärmste Form gebildet wird. Da nun zumeist die cis-Form gegenüber der trans-Form den höheren Energieinhalt besitzt, so ist es verständlich, daß die katalytische Hydrierung von substituierten Acetylenen ausschließlich oder doch ganz überwiegend zu *cis-Äthylenen* führt. Dabei müssen alle Bedingungen, die eine Umlagerung („Stereo-mutation“) während des Hydrierungsvorganges bewirken können, ausgeschlossen sein. Die Gegenwart des Katalysators erhöht während der Hydrierung die Reaktionsfähigkeit der Substanzen so, daß auch andere Reaktionen (Umlagerungen, Verseifung usw.) mit besonderer Leichtigkeit eintreten können. Dieser „reaktionsfähige Zustand“ während der Hydrierung gibt zu den meisten Unstimmigkeiten zwischen den einzelnen Bearbeitern Anlaß.

¹ In den Formelbildern bedeuten die punktierten Linien, daß die so gekennzeichneten Substituenten auf der gleichen Seite der Ringebene stehen.

BOURGUEL¹ konnte zeigen, daß bei Einhaltung genau festgelegter Reaktionsbedingungen aus Acetylenen *ausschließlich* cis-Verbindungen entstehen, während andere Bearbeiter gelegentlich daneben auch trans-Äthylene in ganz geringer Menge isolieren. Als Beispiele seien genannt die Darstellung von *Isostilben* (I) aus Tolan^{1, 2}, von *cis-Zimtsäure* (II) aus Phenylpropionsäure^{1, 3}, *Maleinsäure* (III) aus Acetylendicarbonsäure¹, *Isocrotonsäure* (IV) aus Tetrolsäure^{1, 4}, *cis-Zimt-alkohol* (V) aus Phenyl-propargylalkohol¹.



Dieses Verfahren diente auch zur Gewinnung von Naturstoffen; STOLL⁵ stellte mit seiner Hilfe den natürlichen Blätteralkohol (Hexen-3-ol-1) synthetisch dar:



Weitere Anwendung siehe z. B.⁶. Außer Palladiumkatalysatoren eignet sich für diese Halbhydrierung besonders ein Eisenkatalysator, bei dessen Verwendung die Wasserstoffaufnahme bei der Äthylenstufe stehen bleibt⁷.

Auf den starken Einfluß der Beschaffenheit des Katalysators auf die Einheitlichkeit des Hydrierungsproduktes wurde schon hingewiesen⁸; daß auch die Reaktionstemperatur den Verlauf ausschlaggebend beeinflussen kann, berichtet TAKEI⁹: bei -18° und $+100^\circ$ erhält er bei der Hydrierung des *Hexinols* die beiden möglichen Isomeren jeweils in reiner Form. Auch die Hydrierung der *Stearolsäure* ließ sich durch Temperaturunterschiede lenken: bei -20° entsteht dabei Elaidinsäure (trans-Form) und bei 100° Ölsäure (cis-Form) in guter Ausbeute⁶. Diese letzten beiden Beispiele zeigen, daß auch bei katalytischer Hydrierung einer isolierten Mehrfachbindung die energieärmere trans-Form erhalten werden kann; wieweit dies auf direktem Wege oder durch nachträgliche Umlagerung der primär gebildeten cis-Form entstanden angenommen werden kann, sei dahingestellt.

¹ Bull. Soc. chim. France (4) 45, 1067 (1929).

² C. KELBER, A. SCHWARZ: Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 1946 (1912). — F. STRAUS: Liebigs Ann. Chem. 342, 201 (1905). — E. OTT, R. SCHRÖTER: Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 624 (1927).

³ C. PAAL, W. HARTMANN: Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 3930 (1909).

⁴ A. GONZÁLEZ: Chem. Zbl. 1925 I, 2547; 1926 II, 183.

⁵ M. STOLL, A. ROUVÉ: Helv. chim. Acta 21, 1542 (1938).

⁶ M. BOURGUEL: Bull. Soc. chim. France (4) 41, 1475 (1927). — M. L. SHERILL c. s.: J. Amer. chem. Soc. 59, 2134 (1937); 60, 2562 (1938). — E. FUNAKUBO: Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 832 (1941).

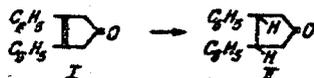
⁷ R. PAUL, G. HILAY: Bull. Soc. chim. France (5) 6, 218 (1939). — A. F. THOMPSON jr., S. B. WYATT: J. Amer. chem. Soc. 62, 2555 (1940).

⁸ E. OTT, R. SCHRÖTER: Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 624 (1927).

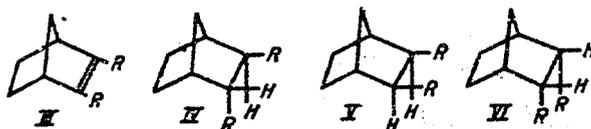
⁹ S. TAKEI, M. ŌNO, K. SĪNOSAKI: Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 950 (1940). — Siehe auch M. STOLL, A. ROUVÉ: Ebenda 73, 1358 (1940).

3. Bildung von cis-trans-Isomeren aus cyclischen Äthylenverbindungen.

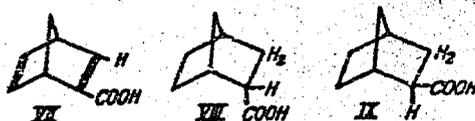
Prinzipiell die gleichen Verhältnisse wie bei Dreifachbindungen liegen vor bei Ringen mit isolierten *ditertiären* Doppelbindungen. Solche Substanzen ermöglichen bei der Hydrierung die Entstehung von cis-trans-Isomeren, je nachdem die beiden Wasserstoffatome von der gleichen oder von verschiedenen Seiten der Ringebene her addiert werden. Das Experiment zeigt, daß auch in diesem Falle die katalytische Hydrierung nur zu *cis*-Derivaten führt, und zwar weitgehend unabhängig von den Reaktionsbedingungen. So entsteht z. B. aus Diphenyl-cyclopentenon (I) cis-Diphenyl-cyclopentanon (II), gleichgültig ob in saurem oder alkalischem Medium gearbeitet wird¹.



Noch zahlreicher sind die theoretischen Möglichkeiten zur Entstehung von Isomeren in der Reihe des *Bicyclo[1,2,2]-heptens* (III). Außer einer *trans*-Form (IV) sind zwei *cis*-Formen möglich, je nachdem die beiden Substituenten aus dem durch das Molekül gebildeten Winkel heraus- [*exo*-Form (V)] oder in sie hineinragen (*endo*-Form [VI]):



Die eingehende Untersuchung der katalytischen Hydrierung dieses Systems durch ALDER² ergab, daß sie zu *cis*-Derivaten und von diesen ausschließlich zu *endo-cis*-Formen führt; die Hydrierung erfolgt also nach dem Bilde einer *exo*-Addition, d. h. die beiden Wasserstoffatome treten von der Seite der Methylenebrücke an das Molekül. Als Beispiel sei genannt die katalytische Hydrierung der *3,6-endo-Methylen-Δ-tetrahydro-phthalsäure* (III, R = COOH)^{2, 3}, die auch unter den verschiedensten Bedingungen stets nur zur *endo-cis*-Säure (VI) führt; die *trans*-Säure (IV), soweit sie sich überhaupt unter den Reaktionsprodukten nachweisen läßt, bildet sich daneben nur in ganz untergeordneter Menge. Die *exo-cis*-Säure ist in keinem Fall aufgefunden worden. Ebenfalls die Hydrierung der *2,5-endo-Methylen-Δ^{1,3}-dihydrobenzoesäure* (VII) verläuft völlig einheitlich im Sinne der *exo*-Addition des Wasserstoffs unter Bildung allein der *endo*-Säure; weder im sauren noch alkalischen Medium, weder mit kolloidalem Palladium noch Platinoxid, weder in Methanol noch Eisessiglösung konnte daneben die Entstehung der *exo*-Säure (IX) beobachtet werden.



Die Regel der *exo*-Addition gilt auch für *semi-cyclische* Doppelbindungen (siehe unten); sie läßt auch Rückschlüsse auf Substanzen unbekannter Konfiguration zu. Ihre volle Gültigkeit besitzt sie jedoch nur für das Bicyclo-[1,2,2]-heptan-System^{2, 4}.

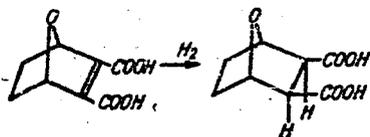
¹ H. BURTON, C. W. SHOPPEE: J. chem. Soc. [London] 1939, 569. — H. A. WEIDLICH, M. MISENER-DELIUS: Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1204 (1941).

² K. ALDER, G. STEIN: Liebigs Ann. Chem. 525, 183 (1936).

³ K. ALDER, G. STEIN: Liebigs Ann. Chem. 504, 241 (1933).

⁴ K. ALDER, H. HOLZRICHTER: Liebigs Ann. Chem. 524, 145 (1936).

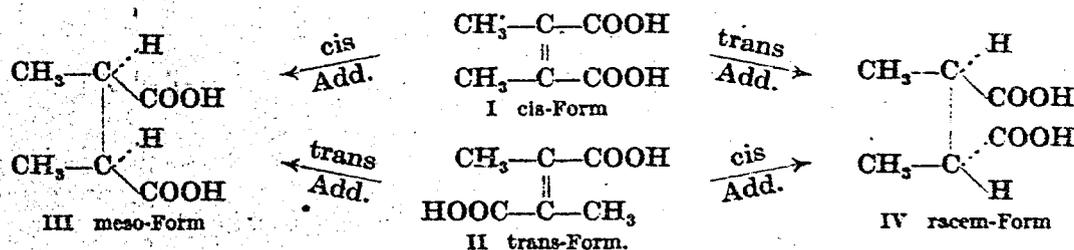
Genau entgegengesetzt sind die Verhältnisse bei den *Endoxo-Δ¹-tetrahydrophthalsäure* (X), einem Ringsystem, das sich von dem vorigen lediglich durch den Ersatz des Brücken-Methylens durch Sauerstoff unterscheidet.



Zwar tritt auch hier, der allgemeinen Regel entsprechend, nur die Bildung von *cis*-Formen ein, jedoch erfolgt die Anlagerung des Wasserstoffs von der Innenseite des Moleküls her, also im Sinne einer *endo-Addition*¹.

4. Entstehung von racem- und meso-Formen bei der Hydrierung von Äthylenen.

Äthylenverbindungen, die an den doppelt gebundenen C-Atomen je zwei verschiedene Substituenten tragen, können ebenfalls durch Hydrierung theoretisch zwei Formen bilden; für den Sonderfall, daß beide Molekülhälften gleich sind, würde das die Bildung von meso- und racem-Formen bedeuten. Formal müßten durch *cis*-Addition des Wasserstoffs an eine *cis*-Äthylenverbindung eine meso-, durch *trans*-Addition eine racem-Verbindung entstehen. Umgekehrt entsteht dann aus der *trans*-Verbindung bei *cis*-Addition die racem-, bei *trans*-Addition die meso-Form.



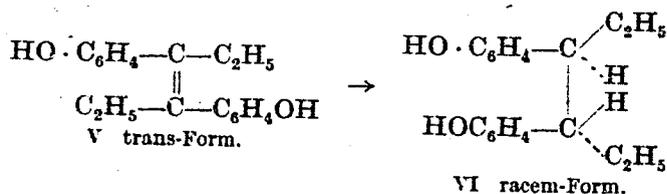
Die Untersuchung derartiger Substanzen verdanken wir vor allem OTT und in neuerer Zeit v. WESSELY. Die Hydrierung der *Dimethylmaleinsäure* (I)² als Natriumsalz mit Palladium-Tierkohle bzw. Nickel-Tierkohle ergab jedesmal 86% meso-Form (III) und 14% racem-Form der Dimethylbernsteinsäure (IV), d. h. eine bevorzugte Entstehung der energiereicheren Form. Die *Dimethylfumar-säure* (II) ergab bei der Hydrierung in saurer Lösung etwa 60% meso-Säure und 40% racem-Säure; in genau neutraler Lösung 30% meso- und 70% racem-Form. Mit Nickelkatalysator verlief die Reaktion außerordentlich langsam, wobei ausschließlich die racem-Form entstand. Ott zog daraus den Schluß, daß die Geschwindigkeit des Reaktionsablaufs für das Hydrierungsprodukt ausschlaggebend sei: je höher die Reaktionsgeschwindigkeit, desto mehr bildet sich die energiereiche, in diesem Fall also die meso-Form. Verzögerung der Reaktion führt zur energieärmeren racem-Form. Erfahrungsgemäß läßt sich eine katalytische Hydrierung nicht beliebig verzögern, ohne bei einer gewissen Grenze völlig zum Stillstand zu kommen. Im Falle der Dimethylmaleinsäure (I) wird diese Grenze schon früher erreicht, als zur bevorzugten Bildung der racem-Form (IV) nötig wäre, wodurch der geringe Prozentsatz an racem-Säure auch unter wechselnden Bedingungen erklärt wird.

¹ K. ALDER, K. H. BECKENDORF: Liebigs Ann. Chem. 595, 113 (1939).

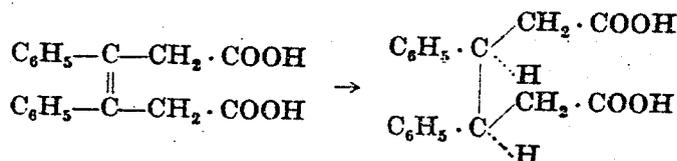
² E. OTT: Ber. deutsch. chem. Ges. 61, 2126 (1928).

Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Carboxylgruppen in diesem Beispiel in den Ablauf der Hydrierung eingreifen, so daß Verhältnisse ähnlich den α, β -ungesättigten Ketonen (S. 767) vorliegen würden. Deshalb erscheinen auch die Ergebnisse an Substanzen vom Typ der Dialkylstilbene übersichtlicher. In diesen Fällen ist wieder die ganz überwiegende Entstehung derjenigen Hydrierungsprodukte beobachtet worden, die durch eine *cis*-Addition des Wasserstoffs formuliert werden können. So ergab die Hydrierung mit Palladiummohr in Eisessig unter völlig vergleichbaren Bedingungen¹ ausgehend von

trans- α, β -Dimethylstilben	→ 98% racem-Diphenylbutan
cis- α, β -Dimethylstilben	→ 99% meso-Diphenylbutan
Diäthylstilboestrol (V)	→ 88% racem-Dioxy-Diphenylhexan (VI)
Dimethyläther des Diäthylstilboestrols	→ 97% racem-Dimethoxy-Diphenylhexan



Ein weiteres Beispiel stellt die einheitliche Hydrierung der *cis*-Dihydrodiphenylmuconsäure zur meso-Form der Diphenyladipinsäure dar², während die trans-Säure unter diesen Bedingungen nicht hydriert wird.



Während verschiedene Bearbeiter durch Änderung des Katalysators und der Reaktionsbedingungen statt der racem-Form die meso-Form erhielten^{3, 4}, konnte v. WESSELY dies nicht bestätigen. Es scheint danach auch im Falle der ditertiären Äthylenbindung die Hydrierung nach dem Bilde der *cis*-Addition des Wasserstoffs zu verlaufen, wobei dann unter Umständen sekundäre Umlagerungen zu uneinheitlichen Reaktionsprodukten führen können.

5. Die SKITASche Regel.

Nach dem bisher Gesagten mag die Regel von der *cis*-Addition des Wasserstoffs an isolierte Doppelbindungen bei der katalytischen Hydrierung allen praktischen Anforderungen genügend erscheinen. Sowohl aus Acetylenen wie aus Äthylenen mit ditertiärer Doppelbindung entstehen ganz überwiegend, wenn nicht ausschließlich Produkte, die sich sterisch durch eine *cis*-Addition ableiten lassen. Wesentlich zahlreicher jedoch sind die Fälle, bei denen durch die Annahme einer *cis*-Addition keine Aussage über die Konfiguration des Hydrierungsproduktes getroffen werden kann. Das ist dann stets der Fall, wenn bei der Hydrierung nicht an jedem Ende der Doppelbindung ein Asymmetriezentrum geschaffen wird, ein zweites Asymmetriezentrum jedoch an anderer Stelle schon vorhanden ist.

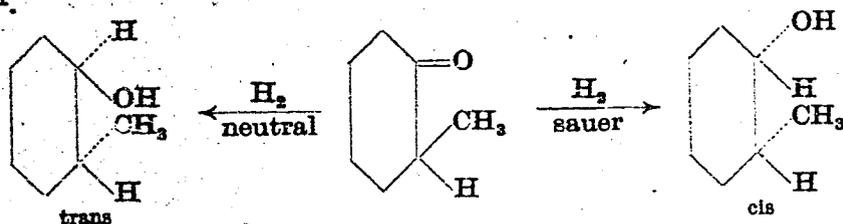
¹ F. v. WESSELY, H. WELLEBA: Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 778 (1941).

² E. BESCHKE, G. KÖHRES, L. STOLL: Liebigs Ann. Chem. 391, 140 (1912).

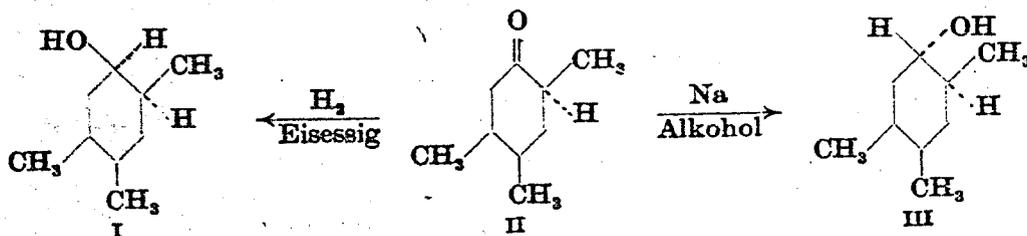
³ Siehe Anm. 2, S. 754.

⁴ E. C. DODDS, L. GOLBERG, W. LAWSON, Sir R. ROBINSON: Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B 127, 140 (1939).

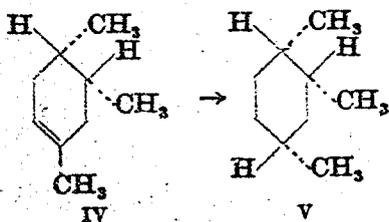
Der einfachste Fall dieser Art liegt bei cyclischen Verbindungen vor, die außer zumindest einem Substituenten eine semicyclische Doppelbindung besitzen, gleichgültig, ob dies eine C—C-, C—O- oder C—N-Doppelbindung ist. Charakteristisch ist hierbei die oft ganz eindeutige Lenkung des Additionsverlaufes durch das *Reaktionsmedium*, worauf besonders SKITA hinwies. So entstehen aus den drei isomeren Methylcyclohexanonon bei der katalytischen Reduktion in saurer Lösung die cis-, in neutraler bzw. alkalischer Lösung die trans-Formen der Carbinole¹.



Beim Vorliegen mehrerer Substituenten bezieht sich die Bezeichnung cis mit Sicherheit nur auf den dem neuen Asymmetriezentrum benachbarten. Die relative Konfiguration der übrigen ändert sich während der katalytischen Hydrierung nicht. So entsteht bei der Hydrierung des *Trimethyl-cyclohexanons* (II) in Eisessig ausschließlich das cis-Carbinol (I), bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol dagegen das trans-Carbinol (III)².



Ebenso tritt bei der Hydrierung des *cis-Trimethylcyclohexens* (IV) in saurer Lösung die dritte Methylgruppe auf die gleiche Seite wie die beiden anderen unter Bildung von 1°2°4°-Trimethylcyclohexan³ (V).



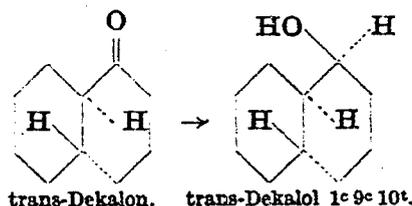
Als ein weiteres Beispiel sei die katalytische Hydrierung des *trans-α-Dekalons* nach SKITA in saurem Medium⁴ angeführt. Hierbei entsteht nur ein *trans-Dekalol*, dem die 1°9°10°-Konfiguration zugewiesen werden konnte; die Hydroxylgruppe steht also in cis zum benachbarten Substituenten.

¹ A. SKITA: Liebigs Ann. Chem. 481, 1 (1923).

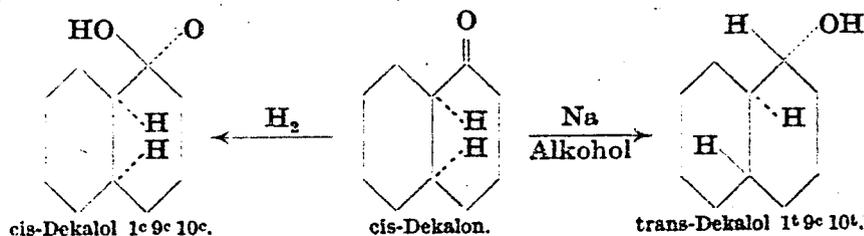
² A. SKITA: Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 1792 (1920).

³ A. SKITA, A. SCHNECK: Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 144 (1922). — Um die verschiedenen stereoisomeren Formen kürzer bezeichnen zu können, wird einem Vorschlag von SKITA zufolge [Liebigs Ann. Chem. 427, 267 (1922)] der Zahl, welche die Stellung des Substituenten bezeichnet, die Bezeichnung cis mit einem kleinen c und die Bezeichnung trans mit einem kleinen t hinzugefügt. Es ist dann nur nötig, einen Substituenten als Bezugssystem zu wählen.

⁴ W. HÜCKEL, O. NEUNHOEFFER, A. GERCKE, E. FRANK: Liebigs Ann. Chem. 477, 150 (1930).



Ebenso entsteht bei der katalytischen Hydrierung von *cis*- α -Dekalon quantitativ ein *cis*- α -Dekalol der Konfiguration 1^c 9^c 10^c. Aus dem gleichen *cis*- α -Dekalon entsteht dagegen bei der Reduktion mit Natrium in Alkohol unter Konfigurationsänderung ein *trans*-Dekalol (1^c 9^c 10^t)¹.

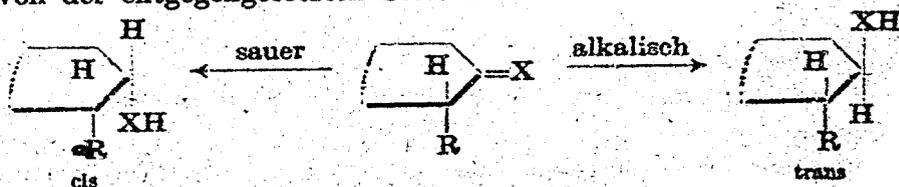


Diese Befunde, vor allem gemeinsam mit den Beobachtungen bei der katalytischen Hydrierung von aromatischen Verbindungen (S. 765) führten zur Aufstellung der SKITASchen Regel², deren Anwendbarkeit sich oft bewiesen hat:

„Besteht die Möglichkeit, einen ungesättigten cyclischen Stoff durch Hydrierung in stereoisomere Polymethylene umzuwandeln, so entstehen — falls nicht besonders labile Konfigurationen gebildet werden — bei der Reduktion in saurer Lösung vorwiegend die cis- und bei der Reduktion in neutralen und alkalischen Medien vorwiegend die trans-Modifikation der Polymethylene.“

Diese Regel ist für aromatische wie hydroaromatische Verbindungen aufgestellt und geprüft worden. Zunächst betrachten wir sie nur in ihrer Anwendung aus Substanzen mit isolierten Doppelbindungen; die Besprechung der Aromaten erfolgt später (S. 765).

Um den Anwendungsbereich dieser Regel abzugrenzen, ist es nützlich, nochmals an die Regel von der *cis*-Addition des Wasserstoffs bei katalytischen Hydrierungen zu erinnern. Ein Fall, wie z. B. die Hydrierung des Diphenylcyclopentenons, die in saurem und alkalischem Medium ausschließlich zur *cis*-Form führt (S. 753), wäre mit der SKITASchen Regel nicht in Einklang zu bringen. Diese Schwierigkeiten treten aber nicht auf, wenn man diese Regel auf die Fälle begrenzt, bei der die Entstehung der *cis*- bzw. *trans*-Form jeweils durch *cis*-Addition des Wasserstoffs entstanden gedacht werden können; also beispielsweise auf die Reduktion semi-cyclischer Doppelbindungen, wie im Falle des Methylcyclohexanons (siehe oben). Die Regel würde danach eine Aussage darüber machen, von welcher Seite der Molekülebene aus die Addition des Wasserstoffs erfolgt. In alkalischer Lösung sollte dann der Wasserstoff von der Seite des schon aus der Molekülebene herausragenden Substituenten, in saurer Lösung von der entgegengesetzten Seite herantreten.

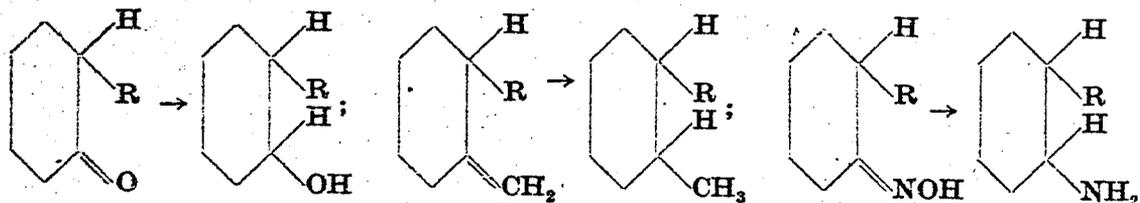


¹ W. HÜCKEL: Liebigs Ann. Chem. 441, 29 (1925).

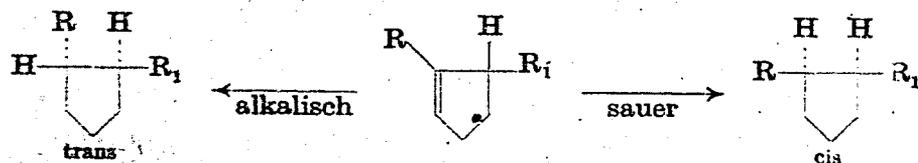
² A. SKITA: Liebigs Ann. Chem. 481, 15 (1923).

Man hätte sich danach etwa vorzustellen, daß die durch das Reaktionsmedium induzierte Polarität des zu hydrierenden Moleküls für den Anlagerungssinn des Wasserstoffs entscheidend ist. Die Regel gewinnt dadurch nicht nur an Anschaulichkeit, sie befindet sich damit auch nicht mehr im Widerspruch zu irgendwelchen experimentellen Ergebnissen.

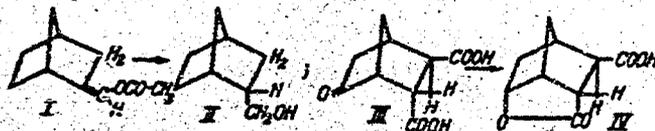
So betrachtet besitzt die SKITASche Regel größte Anwendbarkeit. Sie gilt für die Mehrzahl der Fälle, bei denen eine Doppelbindung hydriert wird, die zur Bildung eines zweiten Asymmetriezentrums neben einem schon ursprünglich vorhandenen führt. Einige derartige Typen mit *semicyclischer* Doppelbindung seien hier angeführt¹.



Es ist hierbei nicht nötig, daß die beiden Substituenten orthoständig sind, auch entferntere folgen der Regel, die auch für *cyclische* Doppelbindungen, selbst in Fünfringen, Gültigkeit besitzt².



Wir dürfen dabei annehmen, daß das saure bzw. alkalische Reaktionsmedium den polaren Charakter entscheidend und in entgegengesetztem Sinne beeinflusst. Die Wirkung des Reaktionsmediums wird in diesen Fällen um so deutlicher sein, je weniger das Ausgangsmaterial eine ausgesprochene Polarität besitzt. Ist jedoch eine solche in starkem Maße vorhanden, so wird diese den Anlagerungssinn bestimmen und der Einfluß des Reaktionsmediums nicht mehr zur Geltung kommen; die SKITASche Regel wird dann keine Gültigkeit mehr besitzen. Das zeigen besonders klar die Verhältnisse in der von ALDER und STEIN untersuchten Bicyclo-[1,2,2]-hepten-Reihe. Durch genaue Konfigurationsermittlung gelang es hier nicht nur, die *cis*-Addition des Wasserstoffs zu beweisen, sondern darüber hinaus auch den Anlagerungssinn als ausschließliche *exo*-Addition, d. h. von der Außenseite des durch das Molekül gebildeten Winkels, unabhängig von den Reaktionsbedingungen³. So führte die katalytische Hydrierung des Enolacetats (I) zum endo-Alkohol (II), die der Ketosäure (III) zum Lacton (IV). Ein durch endo-Addition gebildeter Alkohol wäre zur Lactonbildung nicht befähigt gewesen:



Die gleiche Gesetzmäßigkeit gilt auch für die Hydrierung der *Oximgruppe*; die Polarität des Moleküls weist der Addition ihre Richtung an. Dadurch wird

¹ A. SKITA: Liebigs Ann. Chem. 427, 255 (1922); 431, 1 (1923); Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 1804 (1920); 56, 1014, 2234 (1923); 64, 2878 (1931).

² H. A. WEIDLICH, M. MEYER-DELIUS: Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1195 (1941).

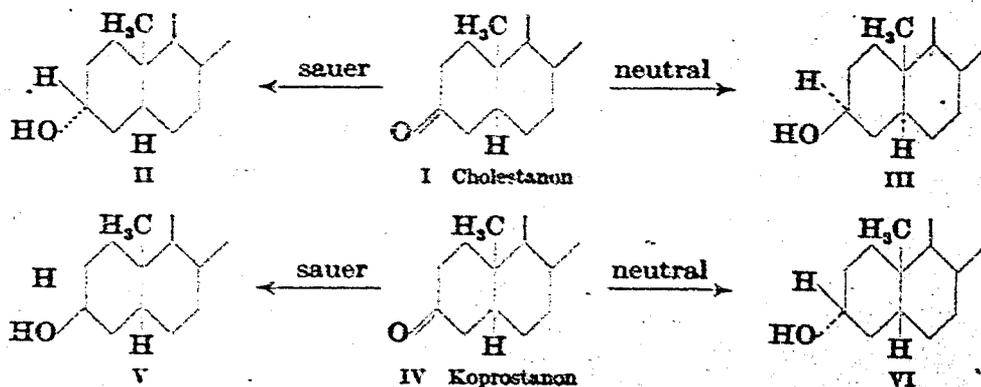
³ K. ALDER, G. STEIN: Liebigs Ann. Chem. 525, 183 (1936).

verständlich, warum bei der katalytischen Hydrierung in der Campherreihe statt eines Gemisches stets einheitliche Formen erhalten werden; als Beispiele seien genannt: Camphen \rightarrow Isocamphan¹; Fenchon \rightarrow β -Fenchol²; d-Fenchonoxim \rightarrow Fenchylamin³; Campher \rightarrow Isoborneol⁴; epi-Campher \rightarrow epi-Isoborneol⁵.

Es wurde schon oben (S. 754) darauf hingewiesen, daß der Ersatz der Methylendurch eine Sauerstoffbrücke den polaren Charakter und damit den Anlagerungssinn gerade ins Gegenteil verkehrt.

6. Stereoisomere Hydrierungsprodukte der Sterine.

Besonders eingehend untersucht sind die Konfigurationen von Hydrierungsprodukten in der Reihe der Sterine und ihrer Abbauprodukte. Auch bei diesen kompliziert gebauten Molekülen bestätigten sich die gleichen Regelmäßigkeiten, die wir an einfachen Modellen schon kennenlernten. Die Anwendung der SKITASchen Regel ist hierbei jedoch nur so weit berechtigt, als sie für verschiedene Reaktionsmedien verschiedene Stereoisomere voraussagt. Die Bezeichnung cis oder trans ist hierbei nur mit Bezugnahme auf einen bestimmten Substituenten möglich; man wählt allgemein hierzu die Methylgruppe am C₁₀ des Sterinskelets⁶. Der richtende Einfluß auf den Anlagerungssinn wird jedoch nicht von dieser Gruppe, sondern vom gesamten kompliziert gebauten Molekül ausgehen. Nur so ist es verständlich, daß bei der Hydrierung des *Cholestanons* (I) (trans-Dekalin-Typus) in saurer Lösung das epi-Dihydrocholesterin (II) (OH : CH₃ in trans), in neutraler oder alkalischer Lösung Dihydrocholesterin (III) (OH : CH₃ in cis) entsteht. Beim *Koprostanon* (IV) (cis-Dekalintypus) jedoch sind die Verhältnisse umgekehrt: in saurer Lösung entsteht Koprosterin (V) (OH : CH₃ in cis), in neutraler oder alkalischer Lösung epi-Koprosterin (VI) (OH : CH₃ in trans)⁷.



Ebenso entstehen bei der partiellen Hydrierung der *Dehydro-desoxycholeensäure* je nach dem Reaktionsmedium zwei stereoisomere Carbinole, deren Bezeichnung als cis- bzw. trans-Form aus Gründen der Analogie zum Koprostanon, nicht aber auf Grund der SKITASchen Regel berechtigt ist⁸.

¹ M. LIPP: Liebigs Ann. Chem. 382, 283 (1911).

² H. SCHMIDT, F. SCHULZ: Chem. Zbl. 1936 I, 350.

³ K. ALDER, G. STEIN: Liebigs Ann. Chem. 525, 224 (1936).

⁴ G. VAVON, P. PEIGNIER: Bull. Soc. chim. France (4) 39, 924 (1926).

⁵ M. LIPP, E. BUND: Ber. deutsch. chem. Ges. 68, 249 (1935).

⁶ S. SCHORNHEIMER, E. A. EVANS: J. biol. Chemistry 114, 567 (1936).

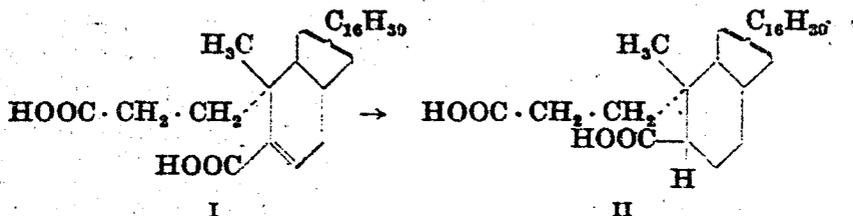
⁷ G. VAVON, B. JAKUBOWICZ: Bull. Soc. chim. France (4) 53, 581 (1933).

H. GRASSHOF: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 225, 197 (1934). — L. RUZICKA,

H. BRÜNGGER, E. LICHTENBERGER, J. MEYER: Helv. chim. Acta 17, 1407 (1934).

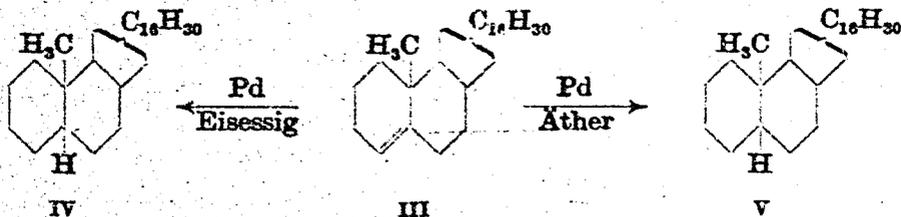
⁸ K. KYOGOKU: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 246, 99 (1937).

Als Beispiel für die Tatsache, daß die cis-trans-Voraussage der SKITASchen Regel der größeren richtenden Kraft des Gesamtmoleküls gelegentlich weichen muß, sei ferner die Hydrierung der sogenannten **DIELSSÄURE** (I) mit Platin in Eisessig angeführt, bei der ausschließlich die trans-Form (II) entsteht¹.



An die Stelle einer voraussagenden Deutung des Reaktionsproduktes muß in solchen Fällen allein die Empirie treten. Danach ergibt sich in der Reihe der Sterine in analogen Fällen die ausschließliche Bildung von trans-Säuren bei der katalytischen Hydrierung unter den angegebenen Bedingungen, also der trans-Dihydro-DIELSSÄURE (II) aus DIELSSÄURE¹ oder der Allo-Lithobiliansäure aus *Lithobiliansäure*².

Eine Lenkung des sterischen Verlaufs durch das Reaktionsmedium ist, wie schon gesagt, um so leichter, je geringer die vom Molekül selbst ausgehenden richtenden Kräfte sind. Mit ihrer Zunahme wird es immer schwieriger, bestimmte stereoisomere Formen zu erzwingen. Es gelingt dies z. B. noch beim *Pseudo-Cholesten* (III), das bei der sauren Hydrierung Cholestan (IV), in neutraler Lösung dagegen Koprostan (V) bildet^{1, 3}. Schon 1916 wies in diesem Zusammenhang WINDAUS auf die mögliche Rolle des Lösungsmittels, der Temperatur und der Art des Katalysators für den sterischen Verlauf der Reduktion hin³:



In anderen Fällen führt die katalytische Hydrierung auch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nur zu einer bevorzugten Form. So ergaben Sterine, bei denen die Doppelbindung die gleiche Lage hat wie im Cholesten (Δ^6 -Verbindungen), Derivate des *trans-Dekalins*; z. B. entsteht aus *Cholesterin* bei der Hydrierung in Äther und Essigsäure Cholestanol⁴, aus *Acetoxy-bisnorcholensäure* unter den gleichen Bedingungen Acetoxy-bisnor-allo-cholansäure⁵ oder aus *Pregnenolon* ein Gemisch der isomeren Allo-pregnandiole⁶. Der erste Fall, bei dem neben dem als Hauptprodukt anfallenden trans-Derivat auch geringere Mengen des cis-Produktes isoliert wurden, ist die Hydrierung des *Androstenolonacetats* (VII) mit Platinoxid in Eisessig⁷.

¹ A. WINDAUS: Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 179 (1916).

² A. WINDAUS: Liebigs Ann. Chem. 447, 255 (1926).

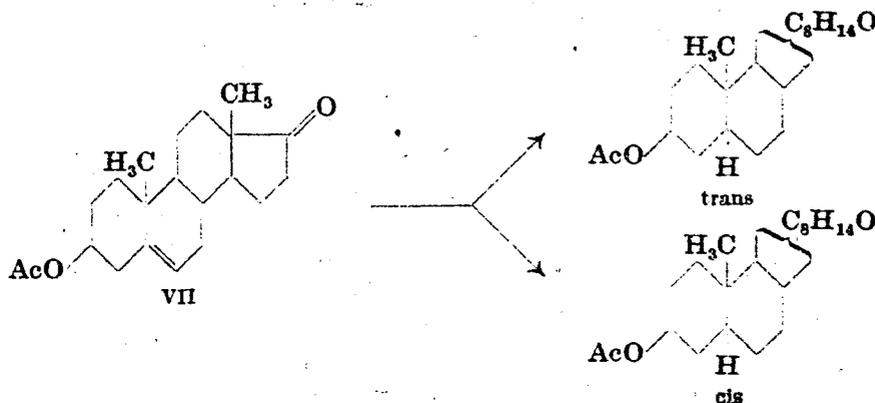
³ A. WINDAUS: Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 1727 (1916).

⁴ R. WILLSTÄTTER, E. W. MAYER: Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 2199 (1908).

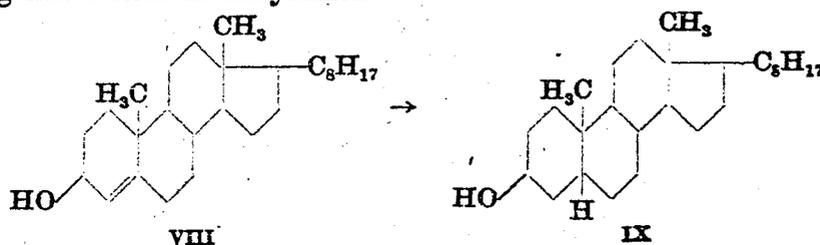
⁵ E. FERNHOLZ: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 507, 128 (1933).

⁶ A. BUTENANDT, G. FLEISCHER: Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 2094 (1935).

⁷ T. REICHSTEIN, A. LARDON: Helv. chim. Acta 24, 955 (1941).

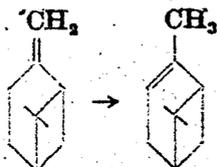


Sterine, deren Doppelbindung die Lage wie im Pseudo-Cholesten einnimmt (Δ^4 -Verbindungen), scheinen bei der Hydrierung bevorzugt *cis*-Dekalinderivate zu liefern. So entsteht aus *Allo-cholesterin* (VIII) Koprosterin (IX) bei der Hydrierung mit Platin in Amylalkohol¹:

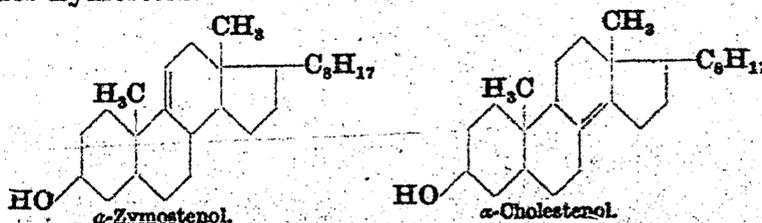


Die Tatsache, daß bei verschiedener Lage der Doppelbindung andere Hydrierungsprodukte bevorzugt entstehen, macht die Sicherheit einer Reaktionsdeutung von der Gewißheit abhängig, daß unter den Bedingungen der Reaktion, vor allem unter dem Einfluß des Katalysators, keine Verschiebung der Doppelbindung innerhalb des Moleküls eingetreten ist. Andernfalls wäre womöglich diese Anlaß zu andersartigen Hydrierungsprodukten. Solche Umlagerungen wurden mehrfach beobachtet und müssen eventuell auch hier in Rechnung gestellt werden.

Als Beispiel sei genannt die glatte Verschiebung der Doppelbindung im β -Pinen durch wasserstoffgesättigten Palladiumkatalysator, wobei α -Pinen entsteht²,



oder die Verlagerung der Doppelbindung im α -Zymostenol unter der Einwirkung des Platinkatalysators zu α -Cholestenol³. Diese Wanderung der Doppelbindung läßt zwei Asymmetriezentren verschwinden und eines neu entstehen, es sind also tiefgreifende Veränderungen, die als Nebenreaktionen bei der katalytischen Hydrierung des Zymosterins ablaufen.



¹ S. SCHOENHEIMER, E. A. EVANS: J. biol. Chemistry 114, 567 (1936).

² F. RICHTER, W. WOLFF: Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1733 (1926).

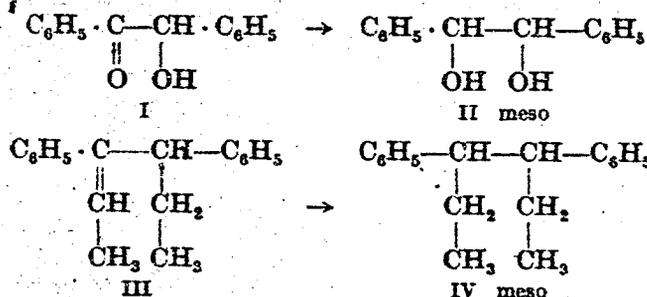
³ H. WIELAND, F. RATH, W. BENEND: Liebigs Ann. Chem. 548, 19 (1941).

Gleichartige Beobachtungen wurden am *Fungisterin* gemacht¹, das beim Schütteln mit Platinoxid in Eisessig sich glatt in α -Ergostenol umlagert. Diese Reaktion tritt in Äther oder Essigester nicht ein. Auch *Cholesterin* kann sich unter dem Einfluß von Nickelkatalysator bei höherer Temperatur umlagern zu einem Gemisch von Cholestanon und Koprostanon. Hieraus erklärt sich das Entstehen aller vier möglichen isomeren gesättigten Carbinole bei der Hydrierung mit Nickel bei 180°².

7. Auswählende Hydrierung von Benzoin und Analogem.

Wenn wir stets stereochemische Deutungen für den Reaktionsablauf benutzt haben, so geschah dies vor allem, um die Anschaulichkeit der Vorgänge bei der Hydrierung zu bewahren und damit eine praktische Anwendung der aufgestellten Regeln zu erleichtern und ihre Grenzen zu zeigen. Wie schon in der Einleitung betont, sind aber die Gesetzmäßigkeiten keine stereochemischen, sondern *energetische*³. Die Regeln sind also nur insoweit anwendbar, als energetische und stereochemische Eigenschaften im gleichen Sinne wirken. Allgemeingültigkeit kann man aber dem Grundsatz zumessen, wonach bei der katalytischen Hydrierung isolierter Doppelbindungen stets das Produkt mit dem höchsten, unter den Hydrierungsbedingungen beständigen Energieinhalt entsteht.

So ist es durchaus den Erwartungen entsprechend, wenn auch in Fällen, die von der SKITASchen Regel nicht erfaßt werden, bei denen aber weitgehend ähnliche Verhältnisse vorliegen, eine auswählende Hydrierung zu energiereichsten Formen eintritt. Dem S. 758 angeführten disubstituierten Cyclopenten entsprechen so z. B. das *Benzoin* (I), dessen katalytische Hydrierung ausschließlich zur Mesoform, dem Hydrobenzoin, führt (II)⁴, und das Gemisch der beiden cis-trans-isomeren *Dimethoxy-diphenyl-hexylene* (III), die bei der Hydrierung mit Palladiummohr in Eisessig den Dimethyläther des meso-Dioxy-Diphenylhexans (IV) ergeben⁵.



B. Katalytische Hydrierung konjugierter Mehrfachbindungen.

1. Allgemeines.

Während Systeme konjugierter Kohlenstoff-Doppelbindungen bei der Verwendung von Amalgam ganz überwiegend an den beiden Enden der Konjugation reduziert werden^{6, 7, 8}, verläuft die katalytische Hydrierung anders. Nach

¹ H. WIELAND, G. COUTELLE: Liebigs Ann. Chem. 543, 270 (1941).

² A. WINDAUS: Ber. deutsch. chem. Ges. 49, 1724 (1916).

³ E. OTT, R. SCHRÖTER: Ber. deutsch. chem. Ges. 60, 624 (1927).

⁴ J. S. BUCK, S. S. JENKINS: J. Amer. chem. Soc. 51, 2163 (1929).

⁵ F. v. WESSELY, H. WELLEBA: Ber. deutsch. chem. Ges. 74, 778 (1941).

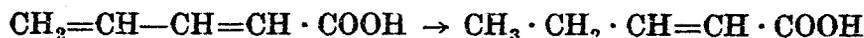
⁶ G. VAYON, M. JAKEŠ: Bull. Soc. chim. France (4) 41, 81, 1598 (1927).

⁷ R. KUHN, A. WINTERSTEIN: Helv. chim. Acta 11, 126 (1928).

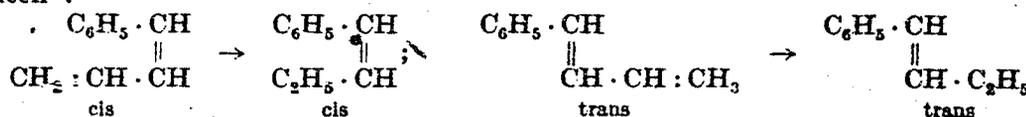
⁸ R. WILSTÄTTER, F. SEITZ, E. BUMM: Ber. deutsch. chem. Ges. 61, 871 (1928).

den bisherigen Untersuchungen entstehen dabei, ohne daß Zwischenprodukte faßbar sind, die völlig gesättigten Substanzen; zur Deutung wird angenommen, daß entweder alle Doppelbindungen gleichzeitig abgesättigt werden oder daß die zunächst entstehenden partiell hydrierten Körper schneller weiter reagieren als das Ausgangsmaterial. Zum Beispiel wird nach Verbrauch von einem Mol Wasserstoff auf ein Mol einer Verbindung mit zwei konjugierten Doppelbindungen das Ausgangsmaterial zu 50% unverändert zurückgewonnen, während die andere Hälfte schon völlig hydriert ist, ein Bild, wie man es auch von der Hydrierung des Benzols kennt, wobei es ebenfalls nicht gelingt, Di- oder Tetrahydroprodukte zu fassen^{1, 2, 3}.

Sind die konjugierten Doppelbindungen infolge verschiedenartiger Substitution nicht gleichwertig, so ergeben sich Unterschiede in der Absättigungsgeschwindigkeit, die es erlauben, erst eine Doppelbindung völlig zu hydrieren, bevor die nächste angegriffen wird. Hierbei zeigt es sich ganz eindeutig, daß jede einzelne Doppelbindung durch 1,2-Addition abgesättigt wird, und zwar eine solche, die außerdem mit einer Phenyl- oder einer Carboxylgruppe konjugiert ist, schwerer als andere. So gelingt z. B. die Hydrierung der *Vinylacrylsäure* zur α, β -ungesättigten Pentensäure⁴

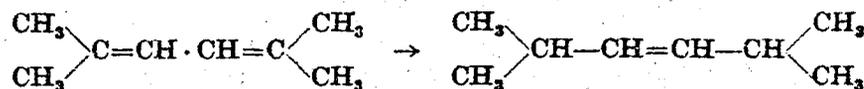


und der beiden cis-trans-isomeren Phenylbutadiene zum cis- bzw. trans-Phenylbuten⁴:



Dieser letzte Versuch beweist auch, daß tatsächlich nur die eine Doppelbindung angegriffen wird und nicht etwa nach einer 1,4-Addition die Doppelbindung sich aus der Δ^2 - in die begünstigte Δ^1 -Stellung verlagert, da sonst aus beiden Isomeren das gleiche Endprodukt entstanden wäre.

Nicht in Übereinstimmung mit dem bisher Gesagten stehen Angaben, wonach auch bei völlig symmetrischen Molekülen eine stufenweise katalytische Hydrierung beobachtet wurde. So zeigt z. B. die Hydrierungskurve des *Diisocrotyls* nach Verbrauch von einem Mol Wasserstoff einen Knick, woraus auf eine 1,4-Addition geschlossen werden kann⁵.



Für einen unterschiedlichen Reaktionsablauf, der bald 1,2-, bald 1,4-Addition eintreten läßt, wird die *Alterung des Katalysators* verantwortlich gemacht⁶. Im allgemeinen werden Verbindungen mit konjugierten Doppelbindungen langsamer katalytisch hydriert als solche mit einfachen oder isolierten Doppelbindungen⁷. Ist eine Dreifachbindung mit einer Doppelbindung konjugiert, so wird erstere zunächst zur Doppelbindung abgesättigt; aus *Vinylacetylen* entsteht z. B. zuerst Butadien⁸.

¹ Siehe Anm. 6 und 7, S. 762. ² C. PAAL: Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2221 (1912).

³ C. COURTOT: Ann. Chimie (9) 5, 85 (1916).

⁴ I. E. MUŠKAT, B. KNAPP: Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 779 (1931).

⁵ S. LEBEDEV, A. JAKUBTSCHIK: J. chem. Soc. [London] 1928, 823.

⁶ E. H. FARMER, R. A. E. GALLEY: Nature 131, 60 (1923).

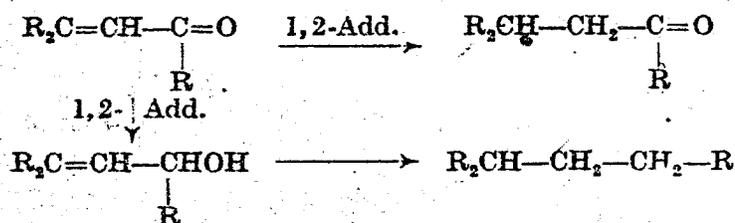
⁷ G. VAVON, M. JAKŠ: C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 183, 299 (1926); Bull. Soc. chim. France (4) 41, 81 (1927).

⁸ S. LEBEDEV, A. I. GULJAJEWA, A. A. WASSILJEV: Chem. Zbl. 1926 II, 1521.

Auch für die katalytische Hydrierung von α,β -ungesättigten Ketonen wurde von ADAMS¹ eine 1,2-Addition an die Kohlenstoffdoppelbindung bei Verwendung von Platinkatalysator in Eisessiglösung nachgewiesen. Danach entsteht zuerst das gesättigte Keton, das bei weiterer Hydrierung in das Carbinol übergeht. Die experimentellen Befunde lassen sich hiermit nicht immer in Einklang bringen. Die Entstehung von Hydrierungsprodukten, bei denen außer der Doppelbindung auch die CO-Gruppe bis zur CH₂-Gruppe reduziert ist, neben dem gesättigten Keton, das unter den Reaktionsbedingungen selbst nicht angegriffen wurde², sowie die Tatsache, daß der Reaktionsverlauf weitgehend vom Reaktionsmedium abhängig ist, führten WEIDLICH³ zur Aufstellung einer Faustregel, nach der sowohl 1,2-Addition an die C—C- oder C—O-Doppelbindung wie auch 1,4-Addition über das gesamte konjugierte System möglich ist. Die Regel lautet:

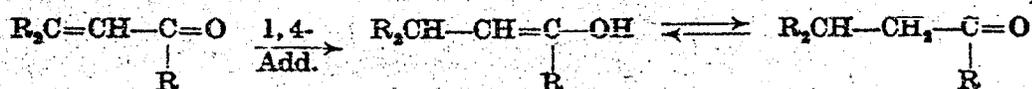
„Die Reaktionsprodukte einer katalytischen Hydrierung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen im sauren Medium lassen sich durch 1,2-Addition an die CO- oder an die CC-Doppelbindung deuten, in alkalischem Medium dagegen durch eine 1,4-Addition über das konjugierte System.“

Diese Regel ist imstande, die Reaktionsprodukte bei der Hydrierung in verschiedenen Medien voraussehen zu lassen; nach ihr ist im sauren Medium die Entstehung von gesättigten Kohlenwasserstoffen neben den gesättigten Ketonen zu deuten, ohne daß letzteres als Zwischenprodukt fungierte.



Die Annahme dieser zwei getrennten Reaktionswege macht verständlich, daß schon nach Verbrauch von einem Mol Wasserstoff ein Gemisch von Kohlenwasserstoff, gesättigtem Keton und unverändertem Ausgangsmaterial vorliegen kann und daß beim Stillstand der Wasserstoffaufnahme neben dem gesättigten Kohlenwasserstoff noch gesättigtes Keton vorhanden ist. In welchem Verhältnis beide Wege beschritten werden, bestimmt vor allem die Natur des Ausgangsmaterials.

Die Reaktionsprodukte in alkalischer Lösung deutet die Regel durch 1,4-Addition des Wasserstoffs; es entsteht zunächst ein Enol, das sich in das gesättigte Keton umlagert, womit die Reaktion zum Stillstand kommt. Die Entstehung von Produkten, bei denen auch die Carbonylgruppe reduziert ist, wird also vermieden:



Befunde bei der katalytischen Hydrierung von Phenolen, wobei neben gesättigten Carbinolen auch gesättigte Ketone und Kohlenwasserstoffe entstehen,

¹ J. W. KERN, R. L. SHRINER, R. ADAMS: J. Amer. chem. Soc. 47, 1147 (1925).

² A. KAUFMANN, R. RADOSIEWICZ: Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 680 (1916). — K. FREUDENBERG: Ebenda 53, 1426 (1920); 55, 2130 (1923). — F. STRAUS, H. GRINDEL: Liebigs Ann. Chem. 439, 276 (1924).

³ H. A. WEIDLICH, M. MEYER-DELIUS: Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1195 (1941).

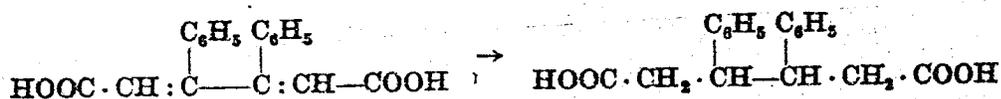
lassen trotz anderer Deutung¹ vermuten, daß hierbei ein gleichartiger Mechanismus vorliegt. Ihre Besprechung soll deshalb gemeinsam mit den ungesättigten Ketonen erfolgen. Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen kann also eine gewisse Bevorzugung bei der Entstehung bestimmter Produkte erreicht werden. Inwieweit solche Vorgänge auch an der Bildung von raumisomeren Verbindungen beteiligt sein können, soll später gezeigt werden.

Für die katalytische Hydrierung von α -Diketonen ist die Addition des Wasserstoffs in 1,4-Stellung bewiesen. Es entstehen *Endiole*, die gegen weitere Hydrierung beständig sind, sich aber meist leicht in α -Oxyketone umlagern; ihre intermediäre Bildung ist durch die Isolierung der Diacetate bei der Hydrierung in Gegenwart von Essigsäureanhydrid bewiesen. Haften am Diketon große Reste, so nimmt die Stabilität der Endiole so stark zu, daß sie leicht zu isolieren sind².



2. Entstehung von Raumisomeren bei der Hydrierung von konjugierten CC-Doppelbindungen und aromatischen Kohlenwasserstoffen und Aminen.

Die Entstehung von *Raumisomeren* bei der Hydrierung von konjugierten CC-Doppelbindungen ist in manchen Fällen möglich und gelegentlich auch beschrieben. Ein einheitlich auswählender Reaktionsablauf wurde dabei, wohl wegen der Möglichkeit verschiedener Additionsweisen nebeneinander, nicht beobachtet. So entsteht z. B. aus Diphenylmuconsaurem Natrium bei der katalytischen Hydrierung mit Palladiumkolloid ein Gemisch von je etwa 50% meso- und racem-Form der *Diphenyladipinsäure*³:



Auch in der Reihe der substituierten *Benzole* ist eine völlig einheitliche Lenkung nicht erreicht worden, wohl aber je nach den Reaktionsbedingungen eine Beeinflussung der relativen Mengenverhältnisse an cis- bzw. trans-Formen. So entstehen aus den isomeren *Xylenen* jeweils Gemische von cis- und trans-Dimethylcyclohexanen; in Mineralsaurer Lösung nimmt der Anteil der cis-Form zu. Beim Cymol wie beim Pseudocumol entsteht bevorzugt die cis-Form⁴. Auch bei substituierten *Anilinen* kann man die gleiche Beobachtung machen; aus den isomeren Xylidinen entstehen Isomerengemische; in denen bei Verwendung Mineralsaurer Lösungen die cis-Form überwiegt⁵. Dagegen scheint die Verwendung von acetylierten Aminen eine einheitliche Lenkung zuzulassen; aus den Acetoluidinen entsteht bei der Hydrierung in Mineralsaurem Medium ausschließlich die cis-Modifikation, in neutraler wässriger Lösung dagegen die trans-Form⁶.

¹ A. SKITA: Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1792 (1920); 56, 2234 (1923); Liebigs Ann. Chem. 431, 1 (1923).

² R. B. THOMPSON: J. Amer. chem. Soc. 61, 1281 (1939). — R. C. FUSON, J. CORSE, C. H. MCKEEVER: J. Amer. chem. Soc. 61, 2010 (1939). — Vgl. auch H. RUTZ, F. MÜLLER: Helv. chim. Acta 24, 1093 (1941).

³ E. BESCHKE, G. KÖHRES, L. STOLL: Liebigs Ann. Chem. 391, 140 (1912).

⁴ A. SKITA, A. SCHNECK: Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 144 (1922).

⁵ A. SKITA: Liebigs Ann. Chem. 427, 255 (1922); Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1792 (1920); 56, 2234 (1923).

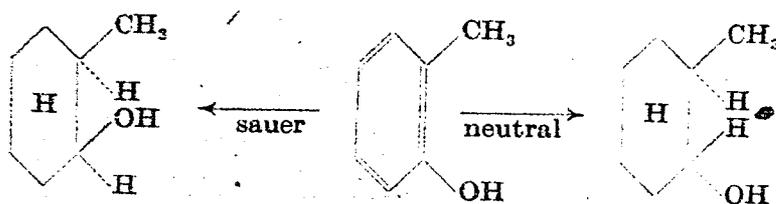
⁶ A. SKITA: Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1014 (1923).

SKITA, dem wir die gründliche Untersuchung der katalytischen Hydrierung von cyclischen Verbindungen zu raumisomeren Formen verdanken, sagt hierzu¹: „Während bei der Hydrierung der aromatischen Kohlenwasserstoffe und der Aniline selbst in stark saurer Lösung bei 70° und 3 Atm. Wasserstoff-Überdruck noch so viel trans-Form gebildet wird, daß letztere neben der cis-Form leicht rein erhalten werden kann, verlief unter diesen Bedingungen die Hydrierung bei anderen Körperklassen, zu denen auch die Kresole und Methyleyclohexanone gehören, derart, daß oft nur die cis-Modifikationen in reiner Form abgetrennt werden konnten.“

Die Perhydrierung des *Naphthalins* kann zu zwei isomeren Dekalinen führen; hierbei entsteht zunächst das energiereichere cis-Dekalin, das bei der Verwendung von Platinmohr nach WILLSTÄTTER das einzige Reaktionsprodukt ist². Auch mit Osmium-Katalysator bei 90—100°³ oder bei der Druckhydrierung des *Tetralins* bei 91 at und 80—160°⁴ entsteht bevorzugt die cis-Form. Bei noch höheren Temperaturen jedoch nimmt die Menge der trans-Modifikation immer mehr zu; der Grund liegt in der sekundären Umlagerung des cis-Dekalins in Gegenwart des Katalysators⁵; in Gegenwart von MoS₃ z. B. ist die Umwandlung bei 360—370° vollkommen, während reines cis-Dekalin allein auch bei dieser Temperatur sich nicht verändert⁶.

3. Bildung von Raumisomeren aus Phenolen.

Über die katalytische Hydrierung der substituierten Cyclohexanone und die Anwendung der SKITASchen Regel hierauf ist schon früher (S. 757) gesprochen worden. Auch für die substituierten *Phenole* hat sie Gültigkeit; auch hier entstehen bei der Hydrierung in saurer Lösung die cis- und in neutralem und alkalischem Medium die trans-Modifikationen bevorzugt. So werden bei der Hydrierung der isomeren *Kresole* mit kolloidalem Platin in saurer Lösung bei 70° ausschließlich die cis-Cyclohexanole, in kalter neutraler Lösung dagegen die drei trans-Verbindungen gebildet. Bei Bedingungen, die zwischen diesen Extremen liegen, entstehen Gemische von cis- und trans-Isomeren neben geringen Mengen von Hexahydro-toluol⁷.



In gleicher Weise entsteht aus isomeren *Xylenolen* und aus asymmetrischem *Pseudocumenol* in saurer Lösung stets das entsprechende cis-Carbinol (cis bezogen auf den der OH-Gruppe nächsten Substituenten), daneben aber noch 20—40% des entsprechenden gesättigten Kohlenwasserstoffs⁸.

¹ A. SKITA, W. FAUST: Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2878 (1931).

² R. WILLSTÄTTER, F. SEITZ: Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 683 (1924).

³ N. D. ZELINSKY, M. B. TUROWA-POLLAK: Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 2865 (1929).

⁴ J. KAGEHIRA: Chem. Zbl. 1932 I, 1353.

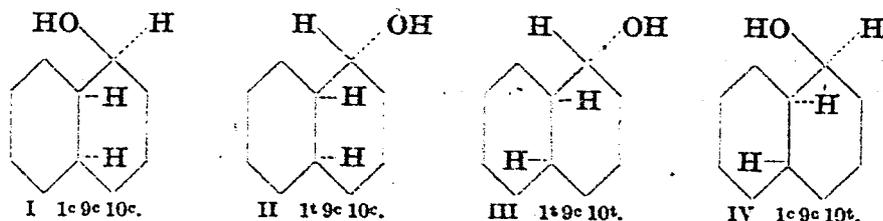
⁵ H. J. WATERMAN, J. F. CLAUSEN, A. J. TULLENERS: Recueil Trav. chim. Pays-Bas 53, 821 (1934).

⁶ E. I. PROKOPETZ: Chem. Zbl. 1935 I, 1642.

⁷ A. SKITA: Liebigs Ann. Chem. 431, 1 (1923).

⁸ A. SKITA: Liebigs Ann. Chem. 427, 255 (1922); Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1792 (1920); 56, 2234 (1923).

Bei der Hydrierung *mehrkerniger Phenole* ergeben sich weitere Isomeriemöglichkeiten; so sind z. B. aus ar. α -Tetralol vier Stereoisomere denkbar, die alle bekannt sind:



Die Hydrierung des ar. α -Tetralols mit Platinmohr in Eisessig führt praktisch völlig zur Modifikation I ($1^\circ 9^c 10^c$)¹. Auch mit *kolloidalem* Platin entsteht größtenteils die gleiche Verbindung². Geht man bei der Hydrierung vom α -Naphthol aus und führt die Reduktion im Rührautoklaven bei $180\text{--}210^\circ$ und $60\text{--}80$ at durch, so erhält man ein Gemisch der beiden trans-Dekalole III und IV mit α -Dekalon, etwas ar. α -Tetralol, Dekalin und Tetralin; die Kohlenwasserstoffe machen dabei über die Hälfte des Gemisches aus. Die Zusammensetzung der Reaktionsprodukte wird also nicht unerheblich beeinflusst vom Wasserstoffdruck, der Temperatur und der Katalysatormenge, eine Beobachtung, die auch SKITA³ machte und die ihn zur Aufstellung eines zweiten Satzes führte, der die gleichen Folgerungen enthält, die OTT⁴ bei der Hydrierung der Äthylene (S. 754) zog:

„Besteht die Möglichkeit, einen ungesättigten cyclischen Stoff durch Wasserstoffanlagerung in raumisomere Verbindungen umzuwandeln, so entsteht im allgemeinen von der energiereicheren Modifikation um so mehr, je größer die Hydrierungsgeschwindigkeit ist.“

4. Bildung von Raumisomeren aus α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen.

Diese Befunde, zusammen mit der interessanten Beobachtung, daß bei der katalytischen Hydrierung von Kresolen in neutraler Lösung bei 80° die Wasserstoffaufnahme bei 2 Mol zum Stillstand kommt, wobei neben etwas trans-Methylcyclohexanol 80% Methylcyclohexanon entsteht⁵, zeigen so viele Parallelen zu den α, β -ungesättigten Ketonen (S. 764), daß analoge Deutungen wie dort nahe liegen. Nach den Anschauungen von WEIDLICH⁶ sollen dabei verschiedene Reaktionsabläufe möglich sein, die jeweils in saurer oder alkalischer Lösung bevorzugt sind. Der Zusatz von Alkali verlangsamt im allgemeinen die Wasserstoffaufnahme stark, während durch Säuren die Geschwindigkeit gesteigert wird. Während in saurer Lösung neben den gesättigten Ketonen auch gesättigte Kohlenwasserstoffe entstehen, was auch für die substituierten Phenole beobachtet wurde (siehe oben), kommt bei Ausschluß von H-Ionen die Wasserstoffaufnahme nach der Bildung des gesättigten Ketons praktisch zum Stillstand, da dieses wesentlich langsamer weiter hydriert wird, ebenfalls in Übereinstimmung mit Beobachtungen am Kresol.

Über diese Parallelen hinaus will aber die WEIDLICHsche Faustregel (S. 764) auch Aussagen über den sterischen Ablauf der Wasserstoffanlagerung an ditertiäre

¹ W. HÜCKEL: Liebigs Ann. Chem. 441, 28 (1925).

² W. HÜCKEL, R. DANNEEL, A. GROSS, H. NAAB: Liebigs Ann. Chem. 502, 99 (1933).

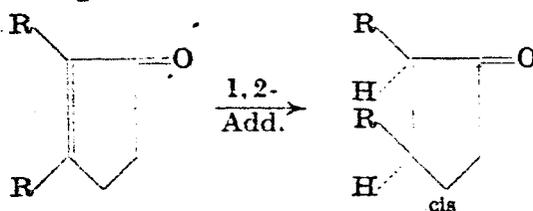
³ A. SKITA, W. FAUST: Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2878 (1931).

⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 624 (1927).

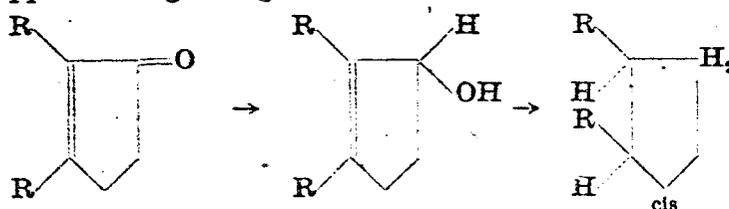
⁵ Siehe Anm. 7, S. 766.

⁶ H. A. WEIDLICH, M. MEYER-DELIUS: Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1195 (1941).

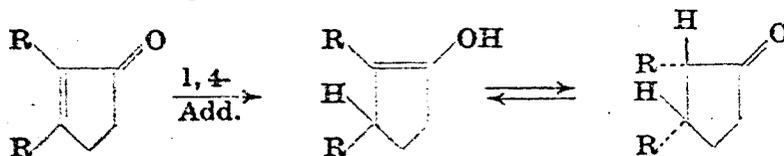
Doppelbindungen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen treffen. Wie schon auf S. 753 gezeigt, entstehen bei der Hydrierung *isolierter* Doppelbindungen cis-Verbindungen; das gleiche gilt entsprechend für jede 1,2-Addition, wie sie ja in *saurer Lösung* auch bei α,β -ungesättigten Ketonen angenommen wird. Das dabei entstehende gesättigte Keton muß also die cis-Konfiguration besitzen:



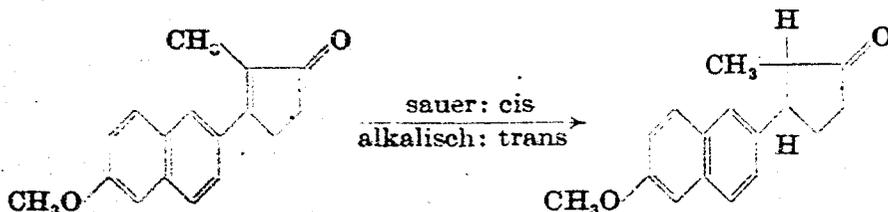
Auch dem daneben möglichen Kohlenwasserstoff muß cis-Konfiguration zukommen, da ja die Absättigung durch 1,2-Addition des Wasserstoffs an die ditertiäre Doppelbindung erfolgt:



Anders im Falle einer Hydrierung in neutralem oder besser in **alkalischem Medium**: Hierbei entsteht unter 1,4-Addition des Wasserstoffs ein Enol, das sich zum Keton tautomerisiert und erst bei dieser Umlagerung eine sterische Wahl trifft, die dann zugunsten der energieärmeren, also der trans-Form, fällt:



Als Beispiele hierfür seien die Hydrierung des Methyl-methoxynaphthylcyclopentenons und anderer Cyclopentenonderivate genannt¹:

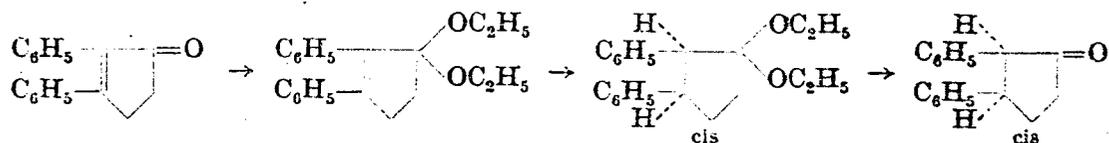


Die Faustregel gilt nur für den Fall einer beiderseits substituierten Doppelbindung; wie anfangs gezeigt, sind solche Doppelbindungen nur schwer, gelegentlich überhaupt nicht katalytisch abzusättigen, wenn sie isoliert sind, d. h. eine 1,2-Addition des Wasserstoffs an sie ist sehr erschwert. (In Konjugation mit einer Carbonylgruppe lassen sie sich glatt hydrieren, ein Beweis dafür, daß die CO-Gruppe an der Reaktion teilhat.) Die in saurem Medium geforderte 1,2-Addition bei α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen unter Bildung des cis-Ketons kann daher gelegentlich ebenfalls so gehemmt sein, daß die Reaktion einen anderen Weg nehmen muß; das ist z. B. der Fall, wenn die Doppelbindung sich zwischen zwei Phenylan befindet². Hierbei ist die Addition an die Carbonylgruppe

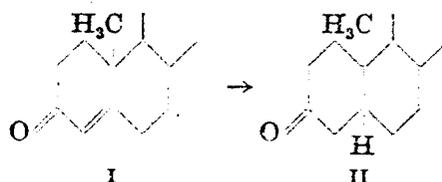
¹ Siehe Anm. 6, S. 767.

² H. A. WEIDLICH, M. MEYER-DELIUS: Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1213 (1941).

begünstigt; man kann in gewissem Umfang die gewünschte Reaktion erzwingen, indem man die Carbonylgruppe reversibel blockiert, z. B. durch Acetalisierung:



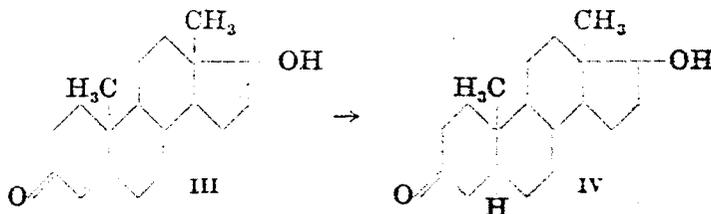
Neben den Fällen, für die die Regel von SKITA oder von WEIDLICH Aussagen machen können, gibt es kompliziertere Fälle bei der Hydrierung α,β -ungesättigter Ketone, bei denen raumisomere Produkte entstehen, über die sich keine Voraussagen machen lassen. Beispiele hierfür bietet vor allem das Gebiet der Sterinketone. So liefert die Hydrierung des *Cholestenons* (I) mit Palladium in Äther glatt *Koprostanon* (II), also ein Derivat des *cis*-*Dekalins*¹.



Ebenso entsteht aus *Diketo-cholensäure* mit Palladium in Methanol in der Hauptsache die *cis*-Form der *Diketo-cholensäure*².

In einer Zahl von Beispielen wurde jedoch gezeigt, daß bei anderen ungesättigten Sterinketonen keine so eindeutig auswählende Hydrierung stattfindet. Es entstehen dann Gemische von *cis*- und *trans*-Formen, wobei bald die eine, bald die andere überwiegt. Als Beispiele seien genannt die katalytische Hydrierung der *Oxo-bisnorcholensäure* (*cis* : *trans* = 2 : 1)³, des *Progesterons* (*cis* : *trans* = 1 : 2,5)⁴ und des *Corticosteronacetats* (*cis* : *trans* = 3 : 1)⁵.

Schließlich wurden aber auch eine Anzahl von Fällen bekannt, bei denen nur die *trans*-Modifikation bei der katalytischen Hydrierung isoliert werden konnte. So bei der Hydrierung des *Testosterons* (III) zum *Androstanolon* (IV)⁶:



ferner bei der Hydrierung des *Androstendions*⁶, des *Adrenosterons*⁷, des *Corticosterons*⁸, der *Diketo-ätiocolensäure*⁹ oder des *Cholestendions* unter verschiedenen Bedingungen¹⁰. Diese verschiedenartigen Ergebnisse bei der Reduktion weit-

¹ H. GRASSHOF: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 223, 250 (1934). — L. RUZICKA, H. BRÜNGGER, E. EICHENBERGER, J. MEYER: Helv. chim. Acta 17, 1407 (1934).

² J. SAWLEWICZ, T. REICHSTEIN: Helv. chim. Acta 20, 992 (1937).

³ A. BUTENANDT, L. MAMOLI: Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1854 (1935).

⁴ A. BUTENANDT, G. FLEISCHER: Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 2094 (1935).

⁵ A. WETTSTEIN, F. HUNZIKER: Helv. chim. Acta 23, 764 (1940).

⁶ A. BUTENANDT, K. TSCHERNING, G. HANISCH: Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 2097 (1935).

⁷ M. STEIGER, T. REICHSTEIN: Helv. chim. Acta 20, 817 (1937).

⁸ M. STEIGER, T. REICHSTEIN: Helv. chim. Acta 21, 161 (1938).

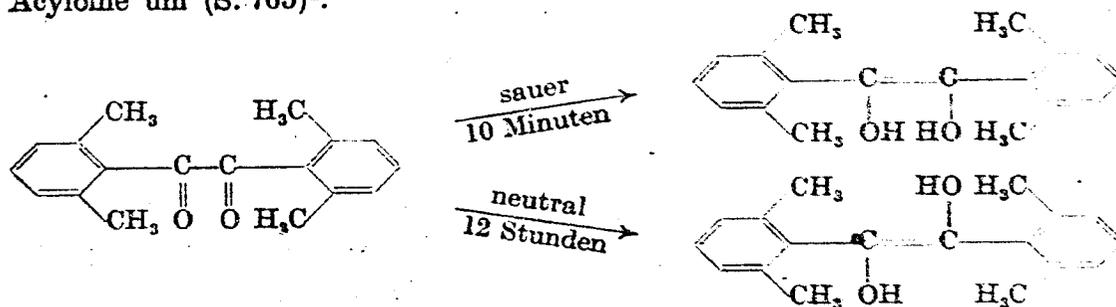
⁹ H. L. MASON, W. M. HOEHN, B. F. MCKENZIE, E. C. KENDALL: J. biol. Chemistry 120, 719 (1937). — M. STEIGER, T. REICHSTEIN: Helv. chim. Acta 21, 828 (1938).

¹⁰ H. BRETSCHNEIDER: Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1361 (1941).

gehend ähnlich gebauter Substanzen läßt also keinerlei sichere Voraussagen über die sterische Zuordnung der Hydrierungsprodukte treffen, die jeweils erst experimentell festgelegt werden muß.

5. Bildung von Raumisomeren aus α, β -Diketonen.

Schließlich besteht auch bei der Hydrierung von zwei miteinander konjugierten Carbonylgruppen die Möglichkeit zur Bildung von Raumisomeren. So erhält man aus substituierten *Benzilen* die entsprechenden *Stilbendiole*, die bei Verwendung von Platinoxidkatalysator im Alkohol und Eisessig bei rascher Reaktion in der *cis*-Form, ohne Säurezusatz dagegen bei langsamer Hydrierung in der *trans*-Form erhalten werden. Diese stereoisomeren Endiole sind nur bei größeren Resten beständig, sonst lagern sie sich bald in die entsprechenden Acyloine um (S. 765)¹.



Dieses Beispiel lehrt wieder die Gültigkeit der Regel, wonach bei rasch ablaufenden katalytischen Hydrierungen stets das energiereichste, unter den gegebenen Bedingungen beständige Raumisomere besteht, während die energieärmeren Formen ihre Bildung einer langsamer ablaufenden Reaktion verdanken.

¹ R. C. Fuson c. s.: J. Amer. chem. Soc. 62, 600, 2091 (1940); 63, 1500 (1941).