

## Organische Verbindungen mit schwerem Wasserstoff\*)

Von Prof. Dr. F. ADICKES, Chem. Inst. d. Universität Tübingen

Eingeg. 9. Oktober 1937

Wenn wir auch nicht mehr in der Zeit leben, wo die Darstellung neuer Körper von vornherein größten Interesses sicher war, da es galt, das Neuland der Kohlenstoffverbindungen in seiner ungeheuren Mannigfaltigkeit und Ausdehnung durch Erkundungsfahrten nach allen Richtungen kennenzulernen, so dürfte doch die Zusammenfassung dessen, was bisher auf dem Gebiet der organischen Verbindungen mit schwerem Wasserstoff erreicht wurde, lohnend sein<sup>1)</sup>. Ist doch mit dem Deuterium, das chemisch dem Wasserstoff fast gleichgesetzt werden kann, durch seine doppelt so große Masse aber, im Gegensatz zu den Isotopen schwerer Elemente, leicht kenntlich sein muß, die Möglichkeit gegeben, die Atome wenigstens eines der Hauptelemente der organischen Verbindungen gewissermaßen zu markieren und in geeigneten Fällen auf ihren Reaktionswegen zu verfolgen. Schweres Wasser steht durch die bekannte elektrolytische Herstellung in ausreichendem Maße zur Verfügung. So ist auch dem Organiker, der nicht speziell über Deuterium enthaltende Verbindungen arbeitet, eine neue Methode an die Hand gegeben, die Beachtung verdient.

Doch wie steht es mit der Erkennung dieser Markierung des Wasserstoffs in den organischen Verbindungen? Ganz so einfach ist sie nicht, denn die Prozentzahlen der Elementaranalysen werden, wie leicht auszurechnen ist, nur in günstigen Fällen so stark verändert<sup>2)</sup>, daß man bei der üblichen Fehlerbreite den Eintritt eines Deuteriumatoms mit der gewünschten Genauigkeit erkennen kann. Wir sind auf den Massenunterschied als einziges Merkmal<sup>3)</sup> angewiesen. Die Molekulargewichtsbestimmung ist natürlich viel zu ungenau, um ihn zu bestimmen. Nur das bei der Verbrennung entstehende Wasser kann uns Aufschluß geben. Nun gibt im Wasser ein Dichteunterschied von 2:1 Mill. den Gehalt von 0,001% D<sub>2</sub>O an, und mit der höchstempfindlichen Schwimmermethode<sup>4)</sup> läßt sich der Dichteunterschied mit einem Fehler von nur  $\pm 1$  auf 1 Million feststellen, was rund  $\pm 9$  Moleküle D<sub>2</sub>O auf 1 Million Wassermoleküle bedeutet. Unmöglich können wir aber für die Analysen immer so viel Substanz opfern, daß wir genügend Wasser zur direkten Prüfung erhalten. Zum Glück genügt diese außerordentliche Feinheit der Meßmethode, um den Gehalt an schwerem Wasser in der üblichen Menge von 0,15 bis 0,05 g Verbrennungswasser auch nach dem Verdünnen mit einem

\*) Aus einem Colloquium-Vortrag über Deuterium und seine organischen Verbindungen.

<sup>1)</sup> Zur Nomenklatur d. Wasserstoffisotope u. ihrer Verbindungen s. Chem. Ztrbl. 1936, I, 269.

<sup>2)</sup> Helv. chim. Acta 19, 129 [1936].

<sup>3)</sup> Der von Farkas zur Bestimmung herangezogene Unterschied in der Wärmeleitfähigkeit von D<sub>2</sub> und H<sub>2</sub> wird für den organischen Analytiker wohl nur selten in Betracht kommen und ebenso die interferometrische Bestimmung des schweren Wassers, die bei Austauschversuchen allerdings bequem zu messen erlaubt. Über P. Harteccks Wärmeleitfähigkeitsmethode (vgl. diese Ztschr. 50, 895 [1937]) ist eine Urteilsbildung aus der Literatur noch nicht möglich.

<sup>4)</sup> Literatur und neuere Methodik s. Riesenfeld u. Tobiank, Ber. dtsc. chem. Ges. 68, 1964 [1935]. Englische Forscher steigerten neuerdings die Genauigkeit noch um fast eine Zehnerpotenz. J. chem. Soc. London 1937, 1492.

Standardwasser von bekannter Dichte auf ein Volumen von 10 cm<sup>3</sup> bis auf  $\pm 0,5\%$  genau zu bestimmen. So konnte H. Erlenmeyer<sup>5)</sup> 1935 mit dieser verhältnismäßig einfachen, von ihm ausgearbeiteten Analysenmethode z. B. gerade noch entscheiden zwischen den Werten C<sub>6</sub>H<sub>4,905</sub>D<sub>1,005</sub> und C<sub>6</sub>H<sub>5,005</sub>D<sub>0,905</sub>. Handelt es sich nur um die Verfolgung des Austausches zwischen dem Wasserstoff organischer Verbindungen in Berührung mit schwerem Wasser, dann kann man natürlich aus der Zusammensetzung des abgetrennten und gereinigten Wassers die von der organischen Substanz aufgenommene Deuteriummenge viel einfacher und sehr genau nicht nur durch Dichtebestimmungen ermitteln.

Bei den Synthesen deuteriumhaltiger Verbindungen lassen sich zwei Gruppen unterscheiden. Im ersten Fall werden in fertigen organischen Verbindungen Wasserstoffatome gegen Deuterium ausgetauscht durch Mischen mit schwerem Wasser oder schwerem Wasserstoff, gegebenenfalls mit Hilfe von Katalysatoren. Es sind bis zu einem Gleichgewicht verlaufende, durch Wiederholung zu beendende Substitutionsreaktionen. Die zweite Gruppe umfaßt die übrigen bisher angewandten Methoden. Mit Hilfe von schwerem Wasser oder Deuterium werden hier vornehmlich aus wasserstofffreien oder ungesättigten oder halogenhaltigen Verbindungen deuteriumhaltige Körper durch hydrolytische Spaltung oder durch Anlagerung, Reduktion usw. aufgebaut und dann gegebenenfalls durch weitere Reaktionen verändert.

### I.

Wenden wir uns zuerst den Austauschreaktionen zu! Es ist ohne weiteres zu erwarten, daß Verbindungen, die im Wasser Wasserstoffionen abspalten, bei der Rückgewinnung aus Deuteriumoxyd den sauren Wasserstoff gegen Deuterium ausgetauscht haben. Gleichgewichtslage und Geschwindigkeit der Dissoziation werden natürlich anders als in gewöhnlichem Wasser sein. Die Dissoziationskonstante bei D-Essigsäure in schwerem Wasser<sup>6)</sup> beträgt z. B. ein Drittel vom Normalwert, und bei andern Säuren ist es in den meisten Fällen ähnlich. Aus leicht ersichtlichen Gründen sind die ausgetauschten Atomprozente nicht genau proportional dem Deuterium-Atomprozentgehalt des verwendeten Wassers. Benzoësäure<sup>7)</sup> bildet z. B. in Wasser mit 50 Mol.-% D<sub>2</sub>O mehr C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COOH- als C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COOD-Moleküle. Man kann Carboxyl- und Hydroxyl-Wasserstoff ohne weiteres durch mehrmaliges Behandeln mit reinem schweren Wasser in die Deuteroxylderivaten überführen. Es sind das schnell verlaufende Ionenreaktionen, auch beim alkoholischen Hydroxyl. Bei Äthanol<sup>7)</sup> war der Austausch unmeßbar schnell. Bei Mannit<sup>7)</sup> fand man bei schnellstmöglicher Prüfung des Austauschs nach weniger als 3 min, bei der Glucose<sup>8)</sup> nach 1 min den Endzustand schon erreicht. Übrigens ließ sich bez. der Gleichgewichts-

<sup>5)</sup> Vgl. diese Ztschr. 50, 896 [1937], Referat Schwarzenbach.

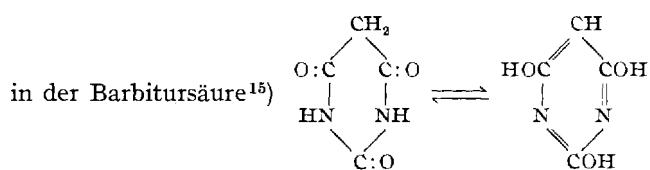
<sup>6)</sup> Erlenmeyer u. Mitarb., Helv. chim. Acta 19, 354 [1936].

<sup>7)</sup> Bonhoeffer u. Jungers, Z. physik. Chem. Abt. A. 177, 460 [1936].

<sup>8)</sup> Harada u. Titani, Bull. chem. Soc. Japan 11, 55 [1936].

lage bei 10 verschiedenen Zuckern<sup>9)</sup> kein Unterschied feststellen. Doch auch Wasserstoff am primären und sekundären Stickstoff<sup>10)</sup> muß glatt austauschbar sein, da wir ja in der Lösung organischer Basen dem Gleichgewicht beim Ammoniak  $\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} = \text{NH}_4\text{OH} = \text{NH}_4^+ + \text{OH}^-$  entsprechende Gleichgewichte haben. Bei höherer Temperatur (bei Anilinchlorhydrat z. B. bei 160°) wandert das Deuterium in den Kern. Ähnlich wird bei Pyrrol in saurer Lösung der gesamte Wasserstoff ausgetauscht.

Die Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung aliphatischer und aromatischer Körper widersteht dem Austausch im allgemeinen. Mit Recht werden wir dagegen erwarten, daß auch durch Carbonyl reaktionsfähig gemachter Wasserstoff ausgetauscht wird. Bei der Malonsäure<sup>11)</sup> z. B. werden alle 4 Wasserstoffatome durch Deuterium ersetzt. Offenbar reagiert hier die Enolform. Aceton<sup>12)</sup> tauscht in alkalischer Lösung alle sechs Wasserstoffatome und ebenso, wenn auch langsamer, in saurer Lösung, in neutraler dagegen nicht bzw. nur äußerst langsam. Während die alkalische Lösung das Keto-Enol-Gleichgewicht zur Enolseite verschiebt, ist das in saurer Lösung natürlich nicht der Fall. Die katalytische Beschleunigung beruht hier wohl auf der Anlagerung eines Deutons an den Ketonsauerstoff und Abspaltung eines Protons vom Kohlenstoff unter Übergang in die Enolform<sup>13)</sup>. — Im Nitromethan<sup>14)</sup> wird dank dem Gleichgewicht  $\text{CH}_3\text{NO}_2 \rightleftharpoons \text{CH}_2:\text{N}(\text{OH}):=\text{O}$  aller Wasserstoff durch Deuterium ersetzt, ebenso und aus analogen Gründen



Der Wasserstoff der Aldehydgruppe wird dagegen nicht ausgetauscht<sup>16)</sup>. — Beim Acetylen<sup>17)</sup> kennt man die saure Natur aus seinen Salzbildungen. Es tauscht zwar nicht in saurer oder neutraler Lösung, wohl aber in alkalischer. Sonst sind Körper mit stark acidifiziertem Wasserstoff am Kohlenstoff, die keine Enolform bilden, wie sie Arndt<sup>18)</sup> untersucht hat, bez. des Austausches mit Deuterium noch nicht geprüft.

Besonders interessant sind die Verhältnisse bei mehrwertigen Phenolen<sup>19)</sup>, da sie zu hier nur anzudeutenden Rückschlüssen auf die Bindungsverhältnisse führen. Beim Phloroglucin beobachtet man nach unmeßbar schnellem Tausch der Hydroxyl-Wasserstoff-Atome schnellen Austausch (etwa 2 h) auch des Kernwasserstoffs, da es offenbar

im Gleichgewicht steht mit der schon von der Trioximbildung hier bekannten Triketonform. — Pyrogallol<sup>20)</sup> ersetzt die 3 Kernwasserstoffatome langsam, und zwar in 3 Geschwindigkeitsstufen. Dasselbe ist beim Natriumgallat zu beobachten, bei dem die 3. Stufe natürlich wegfällt. Daraus ist auf nicht fluktuierende, mit gewöhnlichen Bindungen alternierende Doppelbindungen zu schließen und auf ein Gleichgewicht mit der Monoketoform. Nur selten klappt das Doppelbindungssystem um. (Mittlere Verweilzeit um 400 h.) — Dies wird bestätigt beim Resorcin und Orcin. Bei Resorcin werden 2 Deuteriumatome mit meßbarer Geschwindigkeit in den Kern eingeführt, die letzten zwei aber nur außerordentlich langsam. — Bei Hydrochinon werden alle 4 Kernwasserstoffatome nur äußerst langsam und mit gleicher Geschwindigkeit durch Deuterium ersetzt, so daß hier keine Keto-Enol-Umwandlung möglich zu sein scheint. — Phenol<sup>20)</sup> selbst nimmt auch unter ziemlich extremen Bedingungen (bei 100° in 17 Tagen) nur äußerst wenig Deuterium in den Kern auf. Alkalizusatz beschleunigt die Aufnahme. Offenbar kommt aber nur o- und p-Kernwasserstoff zum Tausch, da 2,4,6-Trichlorphenol kein Deuterium aufnahm, ebensowenig veräthertes Phenol<sup>20)</sup>.

Vom Standpunkt des Analytikers ergibt sich aus all diesen Beobachtungen, daß man mit Hilfe des Deuteriums auf neue Weise aktiven Wasserstoff<sup>21)</sup> bestimmen kann. Dabei bekommt man aber unter Umständen andere Werte als nach Zerewitjoff. Doch kann gerade dieser Unterschied bei unbekannten Körpern eine wertvolle Hilfe zur Konstitutionsbestimmung bilden.

Ein Maß dafür, „wieviel lieber“<sup>22)</sup> ein D-Atom an ein Kohlenstoff-, Stickstoff- oder Sauerstoffatom einer aliphatischen oder aromatischen Verbindung als an den Sauerstoff des Wassers gebunden ist, hat man in dem nach Einstellung des Austauschgleichgewichtes gemessenen Verteilungsquotienten<sup>23)</sup>  $D/\text{H}$  i. d. organ. Verb.  $D/\text{H}$  im Wasser. Man findet ihn bei Benzoesäure = 1, Phenol = 1,07, Benzylalkohol = 1,1, Zucker = 1,1, Anilin = 1,11, Pyrrol = 0,88, Aceton = 0,7<sup>24)</sup>.

Diese recht übersichtlichen Verhältnisse werden ganz anders, wenn wir bei den Austauschreaktionen Katalysatoren zu Hilfe nehmen. Es ist dann nicht mehr abzusehen, welche Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung noch stabil und dem Austausch unzugänglich bleibt. Man kann z. B. nicht einmal aus trideuterio-essigsaurer Barium mit gewöhnlicher starker Schwefelsäure die Säure in Freiheit setzen, ohne daß sofort ein Teil der Deuteriumatome ausgetauscht wird<sup>25)</sup>. Es sind also nicht nur Katalysatoren wie Nickel oder Platin, deren Wirksamkeit von vornherein anzunehmen ist, sondern auch vielfach Stoffe katalytisch wirksam, von denen man es nicht geglaubt hätte. Weitere Beispiele für katalysierten Austausch von Wasserstoff

<sup>9)</sup> Hamille u. Freudenberg, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1427 [1935].

<sup>10)</sup> Z. B. Sluckaja, Scherschewer u. Brodsky, Acta physicochim. USSR **6**, 441 [1937]; Harada u. Titani, Bull. chem. Soc. Japan **11**, 465, 554 [1936] u. **12**, 107 [1937]; Ogawa, ebenda **11**, 367 [1936].

<sup>11)</sup> Münzberg, Z. physik. Chem. Abt. B. **31**, 18 [1936].

<sup>12)</sup> Haldorf, Anderson, Bates u. Swisher, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1663 [1935]; Schwarz u. Steiner, Z. physik. Chem. Abt. B. **25**, 155 [1934]; Klar, ebenda, Abt. B. **26**, 335 [1934]; Reitz, ebenda, Abt. A. **179**, 125 [1937]. — Aceton-d<sub>6</sub> wurde auch aus Essigsäure-d<sub>4</sub> über das Bariumsalz gewonnen. Engler, ebenda, Abt. B. **32**, 471 [1936].

<sup>13)</sup> Bonhoeffer u. Reitz, Z. physik. Chem. Abt. A. **179**, 146 [1937].

<sup>14)</sup> Reitz, ebenda, Abt. A. **176**, 363 [1936].

<sup>15)</sup> Erlenmeyer u. Mitarb., Helv. chim. Acta **19**, 354 [1936].

<sup>16)</sup> Bonhoeffer u. Wirtz, Z. physik. Chem. Abt. B. **32**, 108 [1936]; Harada u. Titani, Bull. chem. Soc. Japan **11**, 465 [1936].

<sup>17)</sup> Reyerson u. Yuster, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1426 [1934], **57**, 779 [1935].

<sup>18)</sup> Liebigs Ann. Chem. **499**, 228 [1932], **521**, 95 [1935].

<sup>19)</sup> Münzberg, Z. physik. Chem. Abt. B. **33**, 23, 39 [1936]. Bez. Phloroglucin s. auch Erlenmeyer, Epprecht u. Lobeck, Helv. chim. Acta **19**, 543 [1936].

<sup>20)</sup> Small u. Wolfenden, J. chem. Soc. London **1936**, 1811.

<sup>21)</sup> Erlenmeyer, Epprecht, Lobeck u. Gärtnner, Helv. chim. Acta **19**, 354, 543 [1936].

<sup>22)</sup> Abschätzung des Gleichgewichtes von Austauschreaktionen mit Deuterium. Wirtz, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **43**, 662 [1937]; Z. physik. Chem. Abt. B. **34**, 133 [1936].

<sup>23)</sup> Z. B. Harada u. Titani, Bull. chem. Soc. Japan **11**, 465 [1936]; Hamill u. Freudenberg, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1427 [1935]; Sluckaja, Scherschewer u. Brodsky, Acta physicochim. USSR **6**, 441 [1937]; Klar, Z. physik. Chem. Abt. B. **26**, 335 [1934]; Haldorf, Anderson, Bates, Swisher, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1663 [1935].

<sup>24)</sup> Auf das Studium der Aufnahme von Deuterium in der Lösung organischer Körper in O-Deuterio-Äthanol mit und ohne Katalysatorzusatz kann hier nicht eingegangen werden. Kharasch, Brown u. McNab, J. org. Chemistry **2**, 36 [1937].

<sup>25)</sup> Dadieu u. Engler, Naturwiss. **24**, 318 [1936]. Über Austausch von aliphatischen Substanzen auf diesem Wege s. a. Ingold, Raisin u. Wilson, J. chem. Soc. London **1936**, 1637, und Schönheimer, Rittenberg u. Keston, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1765 [1937].

und Deuterium sind: Methan<sup>26)</sup> im Gemisch mit Deuteriumgas am Nickelkatalysator oder bei der Anwesenheit von angeregten Quecksilberatomen; Äthylen, bei höheren Temperaturen (120—150°) am Kupfer<sup>27)</sup>, Nickel<sup>28)</sup> oder Eisenkatalysator<sup>29)</sup> mit HD oder D<sub>2</sub>, wobei Äthan noch inaktiv bleibt. Man konnte hier am aktiven Nickelkatalysator<sup>30)</sup> erkennen, daß zuerst die Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung aktiviert wird bei etwa 138°. Es geht die Reaktion C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> + D<sub>2</sub> → C<sub>2</sub>H<sub>x</sub>D<sub>y</sub> (x + y = 6) vor sich, die bei mehrmaligem Behandeln mit reinem Deuterium zu reinem Äthan-d<sub>6</sub> führt. Die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, deren Aktivierung sich durch die Reaktion C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> + H<sub>2</sub> = 2CH<sub>4</sub> zu erkennen gibt, wird erst über 150° gelöst. Auch die Reaktion von Methan, Äthan, Propan und Butan mit Deuteriumatomen<sup>31)</sup> wurde untersucht, wobei Äthan und die höheren Kohlenwasserstoffe zum Teil schon bei niedriger Temperatur gespalten werden, während der Austausch erst bei hoher Temperatur erfolgt. Da bei der Spaltungsreaktion Methan mit hohem Deuteriumgehalt entsteht, muß man beim Methylradikal einen leichteren Austausch annehmen als beim Methan selbst. — Chloroform<sup>32)</sup> tauscht sein Wasserstoffatom in Berührung mit schwerem Wasser bei Alkalianwesenheit bei 100°, aber erst in mehreren Tagen.

Daß die Katalysatoren so stark auf die Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen wirken, ist manchmal sehr von Vorteil. So gibt es verschiedene Wege, um Hexa-deutero-Benzol herzustellen. Die eigentlich in die zweite Gruppe gehörende Synthese aus Acetylen-d<sub>2</sub>, das außer durch Austausch auch aus Calciumcarbid und schwerem Wasser erhältlich ist, ist zwar über Tellurdioxyd im Stickstoffstrom bei 650° auch im Laboratorium verhältnismäßig leicht auszuführen<sup>33)</sup>. (Hierbei entsteht auch Naphthalin-d<sub>8</sub> in kleiner Menge.) Aber viel angenehmer ist es doch, den vollkommenen Austausch des Benzolwasserstoffs einfach durch mehrmaliges Behandeln mit 85%iger schwerer Schwefelsäure herbeizuführen<sup>34)</sup>. Man kann auch das Benzol mit Chlordeuterium (hergestellt aus D<sub>2</sub>O + SOCl<sub>2</sub>) bei Anwesenheit von Aluminiumchlorid<sup>35)</sup> behandeln. Endlich kann man am Nickel- oder Platinkatalysator auch aus Benzoldampf und Deuterium oder schwerem Wasserdampf Benzol-d<sub>6</sub> herstellen<sup>36)</sup>. Der Austausch geht über die verschiedenen Substitutionsstufen, was sich im Absorptionsspektrum bemerkbar macht. Nach einer starken Verwaschung infolge der jedem Wasserstoffersatz entsprechenden Linienverschiebung wird das Spektrum erst bei reinem Benzol-d<sub>6</sub> wieder klar. Wir sehen also, daß die Stabilität der Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung von den Organikern i. allg. wohl überschätzt wurde. Lassen

<sup>26)</sup> Taylor, Morikawa u. Benedict, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1445 [1936], **57**, 383 [1935] und J. chem. Physics **5**, 212 [1937]; Farkas u. Melville, Proc. Roy. Soc., London, Ser. A **157**, 623 [1936].

<sup>27)</sup> Wheeler u. Pease, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1665 [1936] (daneben auch ohne Katalysator in homogener Reaktion).

<sup>28)</sup> A. u. L. Farkas u. Rideal, Proc. Roy. Soc., London, Ser. A **146**, 630 [1934].

<sup>29)</sup> Klar, Z. physik. Chem. Abt. A. **174**, 1 [1935].

<sup>30)</sup> Taylor, Morikawa u. Benedict, J. Amer. chem. Soc. **57**, 2735 [1935], **58**, 1795 [1936].

<sup>31)</sup> Steacie u. Phillips, J. chem. Physics **4**, 461 [1936] u. Canad. J. Res. **15**, Sekt. B 264 [1937]; Trenner, Morikawa u. Taylor, J. chem. Physics **5**, 203 [1937].

<sup>32)</sup> Horiuti u. Sakamoto, Bull. chem. Soc. Japan **11**, 627 [1936].

<sup>33)</sup> Clemo u. McQuillen, J. chem. Soc. London **1935**, 851, 1325. Analog dem Patent der I. G. Farbenindustrie A.-G. D. R. P. 547080, Chem. Ztbl. 1932, I, 3113.

<sup>34)</sup> Ingold, Raisin u. Wilson, Nature, London **134**, 734 [1934].

<sup>35)</sup> Klit u. Langseth, Z. physik. Chem. Abt. A. **176**, 65 [1936].

<sup>36)</sup> Horiuti u. Polanyi, Nature, London **134**, 377 [1934]; Trans. Faraday Soc. **30**, 663 [1934]. — Bowman, Benedict u. Taylor, J. Amer. chem. Soc. **57**, 960 [1935]. — A. u. L. Farkas, Trans. Faraday Soc. **33**, 827 [1937].

wir z. B. ein Benzol- oder Essigsäuremolekül aus Versehen in eine Schwefelsäureflasche fallen und fischen es so schnell wie möglich wieder heraus, dann bringt es uns gleich wildfremde Wasserstoffatome mit!

Diese glatte Austauschbarkeit mit Katalysatorenhilfe kann unter Umständen auch lästig sein. Man möchte etwa Benzoësäure-d<sub>5</sub> darstellen<sup>37)</sup> aus Benzol-d<sub>6</sub>, Aluminiumchlorid und Harnstoffchlorid, und erwartet Benzamid-d<sub>5</sub> zu erhalten! Die Untersuchung aber zeigt, daß nur noch 3 Deuteriumatome in unbekannten Stellungen oder statistischer Verteilung im Molekül verblieben sind. Auch mit Phenylisocyanat, Benzol-d<sub>6</sub> und Aluminiumchlorid erhält man wohl C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, bei der Kalischmelze tritt aber fast vollständiger Austausch ein. Ein anderer Weg dagegen: der Umsatz von Phenyl-d<sub>6</sub>-Magnesiumbromid mit Kohlendioxyd führt zu der gewünschten Benzoësäure-d<sub>5</sub>.

## II.

Die zwölf Substitutionsprodukte des Benzols<sup>38)</sup> mit 1—6 Deuteriumatomen kann man auf dem Wege des Austausches mit Katalysatorhilfe natürlich nicht herstellen. Die einzelnen Stufen entstehen nebeneinander, und man weiß nicht, welche Plätze die weiteren Deuteriumatome einnehmen. Es dürfte sich um eine statistische Verteilung handeln. Mit der Synthese dieser teilweise substituierten Benzole bekannter Konstitution begeben wir uns in die zweite, **nicht durch einfachen Austausch** bewirkte Gruppe der Synthesen deuteriumhaltiger organischer Verbindungen.

Es werden die Calciumsalze der entsprechenden Benzolcarbonsäure mit Calciumdeuteroxyd erhitzt, wobei Deuterium an die Stelle der als Calciumcarbonat abgespaltenen Carboxylgruppe tritt. So wurden bisher Mono-deuteriobenzol<sup>39)</sup>, o-Dideuteriobenzol<sup>40)</sup>, sym. Tri-deuteriobenzol<sup>41)</sup> und Hexadeuteriobenzol<sup>42)</sup> hergestellt. Ein anderer Weg führt über die Grignard-Verbindungen. Monodeuteriumbenzol wird z. B. durch Zersetzung von Phenylmagnesiumbromid mit Deuteriumoxyd gewonnen<sup>43)</sup>. Und Redlich u. Stricks<sup>44)</sup> ziehen auch bei der Darstellung von o-, p- und m-Dideuteriobenzol die Zersetzung der aus den Dibrom- bzw. Dijodbenzolen hergestellten Grignard-Verbindungen mit schwerem Wasser vor. Will man die Nitrokörper<sup>45)</sup> der aromatischen „Kohlen-deuteride“ herstellen, so muß man Deuteriosalpetersäure und Dideuterioschwefelsäure verwenden, sonst würde natürlich wieder Deuterium gegen Wasserstoff ausgetauscht.

Die soeben erwähnte Art der Benützung der Grignard-Verbindungen führt uns zu einer Gruppe von Synthesen, die dadurch, daß man bei bekannten hydrolytischen Reaktionen statt Wasser schweres Wasser nimmt, ohne weiteres ermöglicht und charakterisiert werden. So gibt z. B. Aluminiumcarbid in Benzol mit schwerem Wasser langsam, aber doch vollständig Methan-d<sub>4</sub><sup>46)</sup>. Die Geschwindigkeit gegenüber dem Umsatz mit gewöhnlichem Wasser ist allgemein geringer, hier etwa im Verhältnis

<sup>37)</sup> Erlenmeyer u. Mitarb., Helv. chim. Acta **19**, 336, 546, 793 [1936].

<sup>38)</sup> Über den Einfluß von Substituenten am Benzolkern bei solchem Austausch und die Wirksamkeit verschiedener Säuren s. Ingold, Raisin u. Wilson, J. chem. Soc. London **1936**, 1637.

<sup>39)</sup> Morita u. Titani, Bull. chem. Soc. Japan **10**, 557 [1935].

<sup>40)</sup> Redlich u. Stricks, Mh. Chem. **68**, 47 [1936].

<sup>41)</sup> Weldon u. Wilson, Nature, London **137**, 70 [1936].

<sup>42)</sup> Erlenmeyer, Helv. chim. Acta **18**, 1464 [1935], **19**, 336 [1936].

<sup>43)</sup> Angus, Leckie, Bailey, Raisin, Gleave, Wilson u. Ingold, Nature, London **135**, 1033 [1935].

<sup>44)</sup> Mh. Chem. **68**, 374 [1937] u. **67**, 213 [1936].

<sup>45)</sup> Clemo u. McQuillen, J. chem. Soc. London **1935**, 851, 1325.

<sup>46)</sup> Urey u. Price, J. chem. Physics **2**, 300 [1934].

23:1. — Mit Calciumcarbid erhält man, wie schon erwähnt, Acetylen-d<sub>2</sub><sup>47)</sup> (wobei mit nicht ganz reinem D<sub>2</sub>O auch HC:CD entsteht).

Aus schwerem Acetylen wurde mit Quecksilbersulfat, Phosphorsäure und schwerem Wasser Acet-d<sub>3</sub>-aldehyd-d<sup>48)</sup> und Deuterio-Paraldehyd, andererseits durch Anlagerung von Chlor sym. Dideuterio-Tetrachloräthan<sup>49)</sup> hergestellt. — Methylmagnesiumjodid ergibt mit Deuteriumoxyd Monodeuterio-Methan<sup>50)</sup>. Chloral bzw. Bromal kann mit schwerer Kalilauge oder Calciumdeuteroxyd in Deuterio-Chloroform bzw. Bromoform<sup>51)</sup> übergeführt werden, wodurch die hydrolytische Spaltung als Reaktionsweg bestätigt wird. — Aus Kohlenstoffoxyd läßt sich durch Anlagerung von schwerem Wasser Tetradeuterio-Malonsäure<sup>52)</sup> gewinnen, die man aber, wie erwähnt, dank ihrer Enolform einfacher durch Austausch erhält. Durch Kohlendioxydabsplaltung kommt man von ihr zur Essigsäure-d<sub>4</sub>. — Ebenfalls durch Decarboxylierung ließ sich aus Äthan-tetracarbonsäure bei 150° in schwerem Wasser Bernstein- $\alpha,\alpha'$ -d<sub>2</sub>-säure-d<sub>2</sub><sup>5</sup>) gewinnen. Endlich werden schwere Säuren (Deuterium in der Carboxylgruppe) außer durch Austausch auch aus den Säurechloriden mit schwerem Wasser gewonnen.

Selbstverständlich ist in zahlreichen Fällen die Möglichkeit der Hydrierung mit schwerem Wasserstoff in Gasform sowohl wie in statu nascendi benutzt worden. So läßt sich Methan-d<sub>4</sub><sup>54)</sup> aus Kohlendioxyd am Nickelkatalysator bei 310° gewinnen. — Isobutenal- und Isopentenal-diäthylacetal konnten mit reinem Deuterium und Platinoxyd als Katalysator zu Isobutanal- $\alpha$ ,  $\beta$ -d<sub>2</sub>- und Isopentanal- $\alpha$ ,  $\beta$ -d<sub>2</sub>-diäthylacetal deuteriert werden<sup>55)</sup>, um daraus Dideuterio-Valin und Dideuterio-Leucin herzustellen. Allerdings fehlten am Ende der Operationen bei ersterem 25%, bei letzterem 6% des berechneten Deuteriumgehaltes. —  $\alpha$ -Trideuterio-Essigsäure (und aus ihr Acetyl-d<sub>3</sub>-cholin) wurde auch aus Trichloressigsäure mit Kaliumamalgam in schwerem Wasser dargestellt<sup>56)</sup>. Mono-, Di- und Trideuterio-Methan<sup>57)</sup> sind in schwerem Wasser mittels Aluminiumamalgam aus den entsprechenden Jodmethanen gewonnen worden. Und Hexadeuterio-Bernsteinsäure<sup>58)</sup> konnte aus acetylendicarbonsaurem Kalium mit Natriumamalgam in schwerem Wasser gewonnen werden. Weitere Beispiele finden sich bei der Besprechung der optischen Aktivität bei Deuteriumverbindungen.

### III.

Nach diesem Überblick über die Möglichkeiten der Synthese seien nun einige Beispiele dafür angeführt, wie

<sup>47)</sup> Randall u. Barker, Physic. Rev. [2] 45, 124 [1934].

<sup>48)</sup> Zannett u. Sickmann, J. Amer. chem. Soc. 57, 2735 [1935].

<sup>49)</sup> Breuer, J. Amer. chem. Soc. 58, 1289 [1936]. Auch cis- und trans-Dideuterio-dichlor-äthylen sind auf ihr Schwingungsspektrum hin untersucht. Trumpy, Nature, London 135, 764 [1935].

<sup>50)</sup> Benedict, Morikawa, Barnes u. Taylor, J. chem. Physics 5, 1 [1937].

<sup>51)</sup> Breuer, J. Amer. chem. Soc. 57, 2236 [1935]; Redlich u. Mitarb. Mh. Chem. 67, 203, 328 [1936]; Truchet, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 202, 1997 [1936].

<sup>52)</sup> Wilson, J. chem. Soc. London 1935, 492.

<sup>53)</sup> Erlenmeyer, Schoenauer u. Sämann, Helv. chim. Acta 19, 1376 [1936].

<sup>54)</sup> Wood u. Urey, J. chem. Physics 4, 402 [1936]; Morikawa, Benedict u. Taylor, ebenda 5, 212 [1937].

<sup>55)</sup> Adams u. Kinney, J. Amer. chem. Soc. 59, 897 [1937].

<sup>56)</sup> Erlenmeyer u. Lobeck, Helv. chim. Acta 20, 142 [1937].

<sup>57)</sup> Wood u. Urey, J. chem. Physics 4, 402 [1936].

<sup>58)</sup> Halford u. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 58, 736 [1936].

die Verwendung des Deuteriums bei dem **Stadium der Reaktionsverläufe** zum Ziel führen kann. Sehr interessantes in dieser Richtung brachten elektrolytische Synthesen in schwerem Wasser von Hölemann u. Clusius<sup>59)</sup>. Bekanntlich entstehen bei der Entladung der Essigsäureionen an der Anode Kohlendioxyd und Äthan. Auch in schwerem Wasser wird reines Äthan<sup>60)</sup> entwickelt. Es findet also kein Tausch von Wasserstoff gegen Deuterium statt. Ebenso entsteht in Umkehrung des Versuches aus schwerer Essigsäure und gewöhnlichem Wasser nur Äthan-d<sub>6</sub>. — Die Propionsäure<sup>61)</sup> bildet bei der Elektrolyse Äthylen und Wasserstoff. Es fragt sich, wo der Wasserstoff abgespalten wird, was unter Zuhilfenahme des Deuteriums in eleganter Weise zu beantworten war. Es wurde einerseits  $\beta$ -Trideuterio-Propionsäure CD<sub>3</sub>·CH<sub>2</sub>·COOH hergestellt, die aus CD<sub>3</sub>·COOK und H<sub>2</sub>C(COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COOK durch Zusammenelektrolyseren als Ester CD<sub>3</sub>·CH<sub>2</sub>·COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> zu erhalten war. Andererseits war  $\alpha$ -Dideuterio-Propionsäure CH<sub>3</sub>·CD<sub>2</sub>·COOD notwendig, leicht zu erhalten durch Einwirkung von schwerem Wasser auf Methylmalonsäure zweimal 8 h bei 55° und darauffolgende Decarboxylierung. Und nun ergab die Elektrolyse dieser beiden verschiedenen Propionsäuren beidemal das gleiche  $\alpha,\alpha'$ -Dideuterio-Äthylen, und zwar wieder unabhängig vom Isotopengehalt des Wassers, in dem elektrolysiert wurde. Es wird der Wasserstoff also von der Methylgruppe abgespalten, und irgendein Austausch mit dem Wasser findet nicht statt. Die Möglichkeit der Abspaltung aus der Methylengruppe ist eindeutig ausgeschlossen.

Eine früher von McKenzie aufgestellte Hypothese, nach der die Racemisierung der Mandelsäure über die Enolform führen sollte, konnte Erlenmeyer<sup>61)</sup> mit Hilfe des Deuteriums widerlegen. Wir wissen, daß bei Enolen der Hydroxylwasserstoff in Berührung mit schwerem Wasser durch Deuterium ersetzt wird. 1-Mandelsäure nimmt aber auch bei 140° in 51 h, wobei Racemisierung eintritt, nur zwei Deuteriumatome auf, nämlich in der Hydroxyl- und Carboxylgruppe. Sie kann also nicht über eine Enolform racemisiert werden. Nur bei Alkalizusatz tritt offenbar neben der Racemisierung noch Enbildung ein, und demzufolge werden etwas über 2 Deuteriumatome aufgenommen.

Dagegen erfolgt die Racemisierung von d-Phenyl-bromessigsäure-1-mentylester, wie derselbe Autor<sup>62)</sup> durch die Untersuchung in O-Deuterio-äthylalkohol feststellte, offenbar über die Esterenolform C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CBr:C(OH)(OR), denn es wurde dabei etwa ein Atom Wasserstoff ausgetauscht.

Bei der alkoholischen Gärung konnten allerdings keine Schlüsse gezogen werden aus der Tatsache, daß in schwerem Wasser als Reaktionsprodukt ein Tetradeuterio-Äthanol CH<sub>2</sub>D·CD<sub>2</sub>OD entsteht<sup>63)</sup>.

Auch die Frage nach der Zwischenbildung von Radikalen wird sich manches Mal auf dem neuen Weg entscheiden lassen. So schloß Erlenmeyer<sup>64)</sup> das Auftreten von Phenylradikalen bei der thermischen Zersetzung des Diphenylperoxyds durch den Befund aus, daß trotz 7 atü Deuterium das entstehende Diphenyl deuteriumfrei war.

<sup>59)</sup> Z. physik. Chem. Abt. B. 35, 261 [1937]; Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 819 [1937].

<sup>60)</sup> Bestätigt von Erlenmeyer u. Schoenauer, Helv. chim. Acta 20, 222 [1937].

<sup>61)</sup> Mit Schenkel u. Epprecht, Helv. chim. Acta 19, 1053 [1936].

<sup>62)</sup> Ebenda 20, 367 [1937].

<sup>63)</sup> Reitz, Z. physik. Chem. Abt. A. 175, 257 [1936].

<sup>64)</sup> Helv. chim. Acta 20, 1015 [1937].

Da die Maleinsäure-Fumarsäure-Umwandlung durch Wasserstoffionen beschleunigt wird, konnte man an eine vorübergehende Anlagerung eines Protons an die Doppelbindung im Grenzzustand der Elektronenverteilung denken. Dann wäre bei der Ausführung in schwerem Wasser aber Deuteriumhaltigkeit der Säure nach der Umwandlung zu erwarten gewesen, da bei der Wiederabspaltung Proton- und Deutonabspaltung in ähnlichen Anteilen erfolgen mußte. Horrex<sup>65)</sup> fand keine Deuteriumaufnahme an der Doppelbindung, wodurch dieser Reaktionsweg ausgeschlossen ist.

Als letztes Beispiel sei die Untersuchung der nicht enzymatischen Cannizzaroschen Reaktion durch Bonhoeffer u. Fredenhagen<sup>66)</sup> genannt, die für diesen Fall den Verlauf als Dehydrierung eines hydratisierten Aldehydmoleküls durch ein zweites Aldehydmolekül, wie es der Dehydrierungstheorie Wielands entspräche, ausschließen konnten. Denn bei der Reaktion in schwerem Wasser bleibt der entstehende Benzylalkohol frei von an Kohlenstoff gebundenem Deuterium. Es muß also der Aldehydwasserstoff direkt oder über irgendeine Zwischenverbindung von einem auf das andere Molekül übertragen werden.

#### IV.

Es bleibt nun noch zum Schluß ein hochinteressantes Problem zu behandeln: wie ist es mit der **optischen Aktivität** bei deuteriumhaltigen Verbindungen? Gelten hier Wasserstoff und Deuterium als gleiche oder ungleiche Substituenten? Die Arbeiten über diese Frage lassen sich in zwei Gruppen einteilen, je nachdem, ob sie dem Typus RR'C(C<sub>x</sub>H<sub>y</sub>)(C<sub>x</sub>D<sub>y</sub>) oder dem Typus RR'CHD gelten. Den Untersuchungen steht aber offenbar eine doppelte Schwierigkeit entgegen, da einerseits die zu erwartende Drehung nur gering sein kann, andererseits die physikalischen Eigenschaften der zur Trennung benutzten Diastereomeren eben wegen des geringen Unterschiedes von Wasserstoff und Deuterium sich nur wenig unterscheiden und so die Isomerentrennung in Frage stellen werden. Der Ersatz des Wasserstoffs in einer optisch-aktiven Verbindung dagegen beeinflußt die Drehung deutlich. So fanden Young u. Porter<sup>67)</sup> bei  $\alpha$ -Phenyl-äthylamin nach dem Austausch des Aminowasserstoffatoms eine um 4% des Gesamtwertes erniedrigte Drehung. Und dieselben Autoren<sup>68)</sup> bestätigten dies beim Methyl-hexyl-deuterio-carbinol, das nach Acetylieren und Verseifen in schwerem Wasser mit der Deuteroxylgruppe etwas geringere Drehung als vorher und als nach der Rückwandlung auf dem analogen Wege zeigte. Desgleichen fanden Erlenmeyer u. Schenkel<sup>69)</sup> beim Vergleich der 1-Mandel-O-d-säure-d und der Phenylmethyl-O-d-säure-d mit den entsprechenden nur Wasserstoff enthaltenden Verbindungen das Verhältnis der spezifischen Drehungen  $[\alpha]_{D}^{H_2O} : [\alpha]_{D}^{D_2O}$  zu 1,046 und 1,032 bei einer Differenz der abgelesenen Winkel von 1,25° bzw. 0,73°.

Was nun die Frage der optischen Aktivität bei dem erstgenannten Typus von Verbindungen betrifft, so stellten zwar Clemo u. McQuillen<sup>70)</sup> Phenyl-phenyl-d<sub>5</sub>-methylamin her und konnten die Base als d- bzw. l-Tartrat spalten. Sie finden für die d- und l-Oxalate  $[\alpha]_{D}^{17} = +2,2$  bzw. -2,5, für die freien Basen  $[\alpha]_{D}^{17} = +5,0$  bzw. -5,7.

<sup>65)</sup> Trans. Faraday Soc. **32**, 570 [1936].

<sup>66)</sup> Naturwiss. **25**, 459 [1937].

<sup>67)</sup> J. Amer. chem. Soc. **59**, 1437 [1937].

<sup>68)</sup> Ebenda **59**, 328 [1937].

<sup>69)</sup> Helv. chim. Acta **19**, 1199 [1936].

<sup>70)</sup> J. chem. Soc. London **1936**, 808.

Dies ist aber die einzige positive Angabe. Dagegen gelang es Erlenmeyer<sup>71)</sup> nicht, eine optisch aktive Phenyl-phenyl-d<sub>5</sub>-essigsäure aus optisch aktiver Phenyl-brom-essigsäure mit Zink und Benzol-d<sub>6</sub> herzustellen oder das erhaltene Produkt mittels Morphin zu spalten. Ferner gehört die Untersuchung des Methyl-methyl-d-phenyl-methans durch Burwell, Hummel u. Wallis<sup>72)</sup> hierher, das die Autoren über die Grignard-Verbindungen von d-Methyl-brommethyl-phenyl-methan herstellen und das ebenfalls nur eine fast noch in der Fehlergrenze liegende Drehung von  $[\alpha]_{D}^{25} = +0,019$  zeigte. Mc Grew u. Adams<sup>73)</sup> endlich deuterierten aktives Äthyl-äthynyl-carbinol ( $[\alpha]_{D}^{25} = -15,25^{\circ}$ ) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>·CH(OH)·C:CH in Essigester mit Platinkatalysator zu Äthyl-äthyl-d<sub>4</sub>-carbinol, das innerhalb  $\pm 0,01^{\circ}$  keine Drehung zeigte.

Dafür, daß beim zweiten Typus RR'CHD auch bei den stark drehenden Campherderivaten keine Aktivität auftritt, sprechen die Ergebnisse von Billmann, Jensen u. Bak<sup>74)</sup> bei Camphan-d, das aus Bornylchlorid über die Grignard-Verbindung hergestellt wurde. Zwei weitere Beispiele brachten Arbeiten von Adams durch Anlagerung von reinem Deuterium an ungesättigte Verbindungen in Lösung mittels Platinkatalysator. Er stellte nämlich aus 1-Bornyl Camphan-2,3-d<sub>2</sub><sup>75)</sup> her, das aber dieselbe, offenbar auf einer minimalen Verunreinigung beruhende Drehung von +0,02° zeigte wie ein durch Hydrierung entstandenes Camphan (Meßgenauigkeit  $\pm 0,01^{\circ}$ ). Ferner deuterierte Adams<sup>76)</sup> Maleinsäure- und Fumarsäureester. Kochpunkt, Dichten und Brechungsindizes der erhaltenen Verbindungen waren gleich. Mit Strychnin war bei den Säuren keine Trennung in Antipoden zu vollziehen. Auch war die Drehung dieser Dideuterio-Bernsteinsäure mit verschiedenen optisch aktiven Alkaloiden gleich der der betreffenden Salze mit einer Tetraideuterio-Bernsteinsäure, die aus Acetylendicarbonsäure mit Deuterium hergestellt wurde. Weiterhin hat Erlenmeyer<sup>77)</sup> Zimtsäure mit Joddeuterium (Al<sub>2</sub>S<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O → D<sub>2</sub>S und D<sub>2</sub>S + J in D<sub>2</sub>O → DJ) zu  $\alpha, \beta$ -Dideuterio-hydrozimtsäure deuteriert, wodurch zwei optisch aktive Kohlenstoffatome entstehen müßten. Er hat dabei durch Wiederdehydrierung, Abbau zur Benzoësäure und Isotopenanalyse der drei Verbindungen die Zusammensetzung seiner Hydrozimtsäure zu C<sub>6</sub>H<sub>2,18</sub>D<sub>2,82</sub>C<sub>2</sub>H<sub>1,62</sub>D<sub>2,38</sub>·COOH festgestellt. Aber auch hier zeigten die Strychininsalze der Säuren keine Drehung über die Fehlergrenze hinaus. Endlich reduzierten Coppock u. Partridge<sup>78)</sup>  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -methyl-allylalkohol einerseits mit Wasserstoff, andererseits mit Deuterium. Im letzten Fall mußten drei asymmetrische Kohlenstoffatome, im ersten jedoch nur eines entstehen: CH<sub>3</sub>·CHOH·CHD:CHD C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Man erhält aber dieselben Drehungswerte und nach der Oxydation ein inaktives Keton.

Der hiermit gegebene Überblick über die bis jetzt bekannten organischen Verbindungen mit schwerem Wasserstoff zeigt, daß auch, abgesehen von der überragenden Bedeutung dieser Verbindungen für die Erforschung der Schwingungsspektren und abgesehen von den für den physiologischen Chemiker hochinteressanten Ergebnissen (Gebiete, die hier absichtlich ganz beiseite gelassen wurden), auf dem Boden der reinen organischen Chemie schon eine Fülle bedeutungsvoller Beobachtungen vorliegt.

[A. 6.]

<sup>71)</sup> Helv. chim. Acta **19**, 1169 [1936].

<sup>72)</sup> J. org. Chemistry **1**, 332 [1936].

<sup>73)</sup> J. Amer. chem. Soc. **59**, 1497 [1937].

<sup>74)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1947 [1936].

<sup>75)</sup> Leffler u. Adams, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1555 [1936].

<sup>76)</sup> J. Amer. chem. Soc. **58**, 804, 1551 [1936].

<sup>77)</sup> Helv. chim. Acta **19**, 331 [1936].

<sup>78)</sup> Nature, London **137**, 907 [1936].