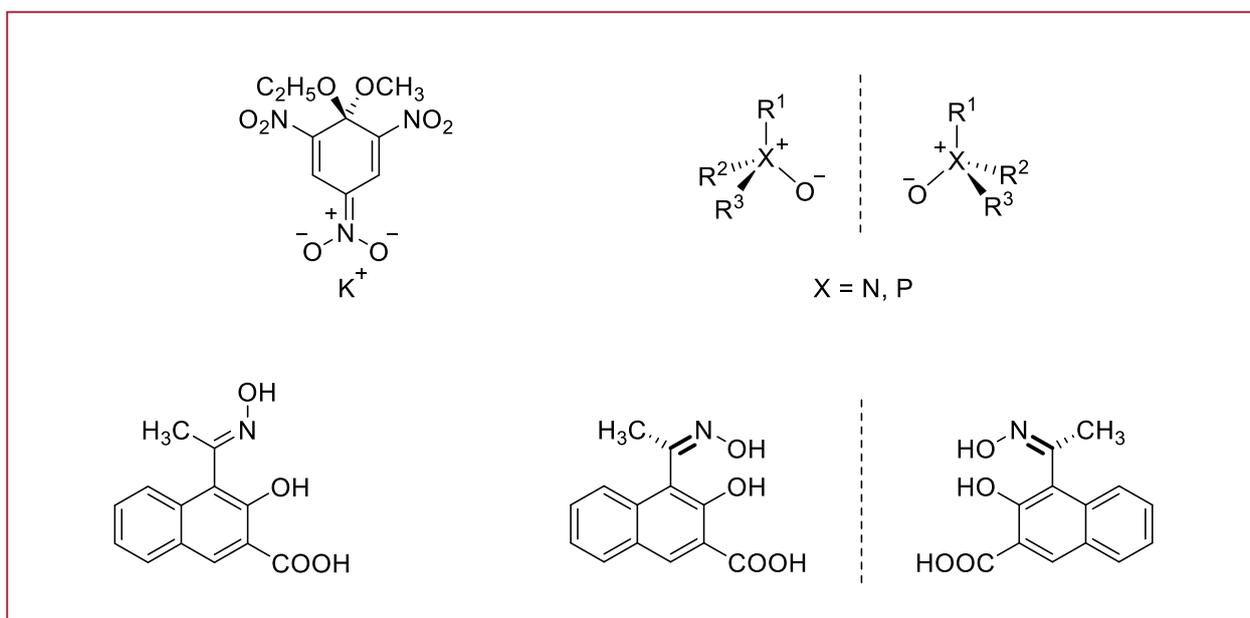


# Jakob Meisenheimer

## – Mehr als nur Komplexe –



von

Klaus-Peter Zeller\*, Felix Bächle und Peter Haiss

\* Korrespondenzautor: [kpz@uni-tuebingen.de](mailto:kpz@uni-tuebingen.de)

MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE FAKULTÄT

Chemie / Institut für Organische Chemie





# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	1
Abstract .....	2
Kurzbiographie .....	3
Wissenschaftliches Werk.....	5
1. Vorbemerkung.....	5
2. Arbeiten mit Johannes Thiele - Partialvalenztheorie .....	7
3. Aromatische und olefinische Nitroverbindungen - Meisenheimer-Komplexe .....	9
4. Oxime - Konfiguration und Beckmann-Umlagerung .....	19
5. Ammonium-Verbindungen und Aminoxide - Die Natur der „Fünften Valenz“ .....	25
6. Amine .....	33
7. Bis-diaminoethan-sarcosinkobalt(III)-dikation .....	39
8. Phosphinoxide .....	41
9. Meisenheimer Umlagerung.....	45
10. Biochemische Arbeiten.....	47
11. Grignard-Verbindungen.....	49
12. Mechanismen von Substitution und Addition.....	55
13. Schlussbetrachtung .....	63



## Zusammenfassung

Mit diesem Beitrag wird ein Überblick über das breite wissenschaftliche Werk Jakob Meisenheimers gegeben. Sein erster großer Wurf gelang ihm mit der korrekten Interpretation der Additionsprodukte zwischen Nitroaromaten und Basen (Meisenheimer-Komplexe). Ein weiterer Meilenstein war die Revision der *syn-anti*-Zuordnungen stereoisomerer Oxime und die daraus abgeleitete Erkenntnis, dass die Beckmann-Umlagerung unter Wanderung des *anti*-ständigen Restes verläuft. Mit eleganten Experimenten untermauerte Meisenheimer die Hantzsch-Wernersche Ammoniumtheorie über die Vierbindigkeit des Stickstoffs in Ammoniumverbindungen. Meisenheimer gelangen die ersten Racematspaltungen chiraler Amin- und Phosphinoxide und er erkannte früh, dass Amine eine pyramidale Struktur besitzen müssen, obwohl es nie gelungen war, unsymmetrisch substituierte *tert.* Amine in optische Antipoden zu spalten. Den Widerspruch erklärte er mit einem schnellen Hin- und Herschwingen zwischen den beiden Antipoden mit der ebenen Anordnung als Mittellage. Zahlreiche Beispiele aus der Literatur, in denen Isomeriefälle mit einem „*asymmetrischen Stickstoffatom*“ erklärt wurden, widerlegte Meisenheimer. Als „*Nebenprodukt*“ seiner Arbeiten zur Racematspaltung von *tert.* Aminoxiden entdeckte Meisenheimer die Umlagerung von Allyl/Benzyl-substituierten Aminoxiden in *O*-Allyl/Benzylhydroxylamine (Meisenheimer-Umlagerung). Auf dem damals noch jungen Gebiet der Biochemie untersuchte Meisenheimer den Chemismus der alkoholischen, Milch- und Buttersäuregärung und bearbeitete zusammen mit Buchner das Thema zellfreie Gärungsprozesse. In einer Serie zur Konstitution und Reaktivität der Grignardverbindungen gelang Meisenheimer u.a. die Aufklärung der Grignard-Reduktion, die je nach Struktur und Bedingungen mit der eigentlichen Grignard-Addition konkurrieren kann. In mechanistischen Studien zur Substitution und Addition lieferte Meisenheimer erste Erklärungen zur Waldenschen Umkehr, der *trans*-Addition von Brom an Doppelbindungen und der „*anormalen*“ Substitution an Allylverbindungen.

### Schlagworte:

Jakob Meisenheimer, Partialvalenztheorie, Konjugierte Addition, Meisenheimer-Komplexe, Oxim-Stereochemie, Beckmann-Umlagerung, Racematspaltung (Aminoxide, Phosphinoxide), Atropisomerie, Meisenheimer-Umlagerung, Zellfreie Gärungsprozesse, Grignard-Reduktion, Substitution, Waldensche Umkehr, Addition

## Abstract

This contribution delivers an overview over the wide scientific work of Jakob Meisenheimer. His first notable achievement was the correct interpretation of the adduct formed between nitro-group containing arenes and bases (Meisenheimer complexes). A further milestone was the revision of the *syn-anti* assignment of stereoisomeric oximes and the consequential realization, that in the course of the Beckmann rearrangement a migration of the residue in the *anti*-position occurs. With elegant experiments, Meisenheimer supported the ammonium theory of Hantzsch and Werner about the tetravalency of nitrogen in ammonium compounds. Meisenheimer succeeded with the first racemate separation of chiral amine oxides and phosphine oxides and he recognized early, that amines must have a pyramidal structure, although a separation of unsymmetrically substituted *tert.* amines in optical antipodes never succeeded. He explained this discrepancy by a fast inversion between the two antipodes, with a planar arrangement as the middle position. Meisenheimer disproved many examples in the literature, in which isomerism was explained by an „*asymmetrical nitrogen atom*“. As a „*by-product*“ of his work to separate the racemates of *tert.* amine oxides, Meisenheimer discovered the rearrangement of allyl/benzyl substituted amino oxides in *O*-allyl/benzylhydroxylamines (Meisenheimer rearrangement). In the, at that time, young area of biochemistry Meisenheimer investigated the chemism of the alcoholic, lactic acid and butyric fermentation and together with Buchner worked on cell-free fermentation processes. In a series on the structure and reactivity of Grignard reagents, Meisenheimer succeeded amongst other things in explaining the Grignard reduction, which depending on structure and conditions can compete with the actual Grignard addition. In mechanistic studies on substitution and addition, Meisenheimer delivered the first explanation for the Walden inversion, the *trans*-addition of bromine to double bonds and the „*abnormal*“ substitution of allyl compounds.

### Keywords:

Jakob Meisenheimer, partial valencies theory, conjugate addition, Meisenheimer complexes, oxime stereochemistry, Beckmann rearrangement, racemate resolution (amine oxides, phosphine oxides), atropisomerism, Meisenheimer rearrangement, cell-free fermentations, Grignard reduction, substitution, Walden inversion, addition reactions

## Kurzbiographie

Jakob Meisenheimer kam am 14. Juni 1876 in Griesheim am Main zur Welt. Er war bäuerlicher Herkunft. Obwohl seine Eltern das einfache Leben von Landwirten führten, ermöglichten sie Jakob ebenso wie seinem älteren Bruder Johannes (dem späteren Leipziger Zoologieprofessor) den Besuch des Realgymnasiums (1886-1888) und des städtischen Gymnasiums in Frankfurt/Main (1888-1895). Anschließend studierte er Chemie in Heidelberg und München, wo er 1898 zum Dr. phil. promoviert wurde. In München gelangte Meisenheimer in ein Umfeld, das einmalig war. Er arbeitete im Laboratorium von A. von Baeyer, seine Doktorarbeit wurde von J. Thiele betreut und im gleichen Raum arbeiteten R. Willstätter und H. Wieland. Über seine Doktorprüfung bei A. v. Baeyer ist die Anekdote überliefert, dass sie statt der vorgeschriebenen Stunde nur neun Minuten dauerte.



Quelle: Universität Greifswald

Nach seiner Doktorprüfung leistete er ein Jahr Militärdienst in Koblenz. Bis 1902 arbeitete Meisenheimer als Assistent von Thiele in München, um dann einen für viele überraschenden Wechsel zur Königlich Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin zu vollziehen. Dort habilitierte er bereits im Jahre 1904 bei E. Buchner und wurde 1909 dessen Nachfolger. Im Jahr seiner Ernennung zum Professor und Institutsdirektor heiratete Meisenheimer Elmire Thiel, die Tochter des Ministerialdirektors im Preußischen Landwirtschaftsministerium. Aus der Ehe gingen zwei Söhne und zwei Töchter hervor.

Bei Ausbruch des 1. Weltkriegs rückte er als Oberleutnant mit dem Garde-Reservekorps ins Feld (Belgien, Ostpreußen). Ab April 1915 war er Frontbeobachter beim Pionierregiment 36 (Polen, Westfront) und wurde 1917 Hauptmann und Kommandeur des Pionierbataillons 38 (Verdun, Champagne, Flandern). Er bekam das Eiserne Kreuz zweiter und erster Klasse verliehen. Nach Kriegsende wurde er auf die Professur für Chemie in Greifswald berufen und trat nach dem Tode von W. Wislicenus 1922 dessen Nachfolge als Direktor des Chemischen Instituts der Universität Tübingen an.

Am 2.12.1934 verstarb Jakob Meisenheimer in Tübingen an den Folgen einer schweren Leukämie-Erkrankung.



# Wissenschaftliches Werk

## 1. Vorbemerkung

Meisenheimer hat seine wissenschaftlichen Arbeiten zwischen 1899 und seinem Todesjahr 1934 publiziert. Letzte Arbeiten hat sein Schüler W. Theilacker 1939 posthum aus dem Nachlass herausgegeben. Um Veröffentlichungen, die teilweise 100 Jahre und länger zurückliegen, gerecht zu werden, muss man die heutigen Interpretationen zum jeweiligen Thema beim Lesen vorübergehend ausblenden und versuchen, sich in das damalige wissenschaftliche Umfeld hinein zu versetzen. In einem zweiten Schritt kann dann der Vergleich mit dem aktuellen Wissensstand erfolgen, um die Entwicklungslinien zu erkennen, die selten gradlinig verlaufen sind.

Das Studium alter Arbeiten wird durch eine andere Nomenklatur und Begrifflichkeit erschwert. Manche Begriffe sind aus dem Sprachgebrauch verschwunden, andere haben einen Bedeutungswandel hinter sich. So wurde etwa der Begriff „Radikal“ zu Meisenheimers Zeiten nicht wie heute zur Beschreibung von Spezies mit ungepaartem Elektronenspin verwendet, sondern im Sinne der um 1830 entwickelten Radikaltheorie von Liebig, Wöhler und Laurent. Danach besteht eine organische Verbindung aus mehreren Elementgruppen (z. B. Methyl, Phenyl, Benzoyl) den sog. Radikalen (abgeleitet von lat. Radix = Wurzel), die bei einer Reaktion unverändert in die neue Verbindung weitergereicht werden können. Als später derartige Gruppierungen als reaktive Zwischenstufen oder persistente Moleküle nachgewiesen werden konnten, nannte man diese konsequenterweise „Freie Radikale“, d. h. Radikale, die nicht in einem größeren Molekül eingebunden sind. Inzwischen wird das Adjektiv „frei“ vielfach weggelassen. Das was ursprünglich unter einem Radikal verstanden wurde, wird heute als Substituent oder Rest klassifiziert.

Meisenheimer hat fast sein gesamtes Werk in Liebigs Annalen der Chemie und den Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft veröffentlicht. Für diese Journale verwenden wir die Abkürzungen A. und B. Die Zeitschrift Comptes rendu heptomadaires des Séances de l'Académie de Sciences kürzen wir mit C.r. ab.



## 2. Arbeiten mit Johannes Thiele - Partialvalenztheorie

Die ersten Veröffentlichungen Meisenheimers sahen ihn als Koautor seines Doktorvaters J. Thiele, der damals nach experimentellen Bestätigungen seiner Partialvalenztheorie (siehe Exkurs) zur Erklärung der Additionsreaktionen an konjugierte Doppelbindungen suchte. <sup>[1,2]</sup> Ein besonders erwähnenswertes Beispiel ist die Synthese von 2,3-Dicyanohydrochinon durch Blausäure-Addition an *p*-Benzochinon (Abb. 2.1). <sup>[3]</sup>

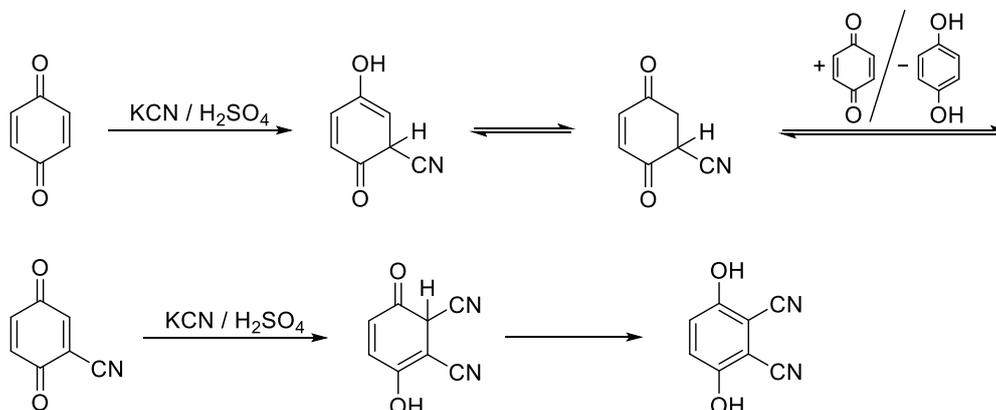
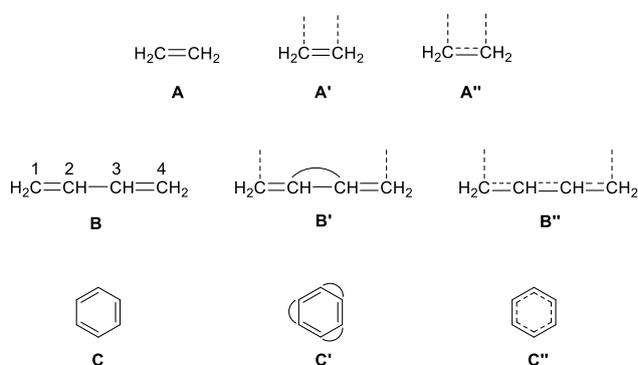


Abb. 2.1 Konjugierte Addition von Blausäure an *p*-Benzochinon.

Damit betrat Meisenheimer das Gebiet der konjugierten Additionen, was ihm bei seinen Arbeiten über Nitroaromaten und Nitroolefine von großem Nutzen werden sollte.

Die **Partialvalenzhypothese Thieles** <sup>[4]</sup> geht von dem Postulat aus, dass die Valenzkräfte bei der Bildung einer C,C-Doppelbindung (**A**) nicht vollständig in die Bindung zwischen den beiden C-Atomen einfließen, sondern an jedem Atom eine Restaffinität verbleibt, die die Additionsfreudigkeit der Alkene begründet. Die formelmäßige Beschreibung, die von Thiele verwendet wurde, ist in **A'** wiedergegeben. Die leicht modifizierte Formel **A''** bringt zum Ausdruck, dass in Folge der Restaffinitäten an den C-Atomen, die Doppelbindung eine Abschwächung erfahren muss. Um die 1,4-Additionsreaktionen des Butadiens (**B**) und anderer Systeme mit alternierenden Doppel- und Einfachbindungen (z.B.  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonyl- und Nitroverbindungen) zu erklären, nahm Thiele an, dass die Restaffinitäten an C-2 und C-3 sich gegenseitig weitgehend absättigen und so Restaffinitäten an C-1 und C-4 übrig bleiben. Er bezeichnete solche Doppelbindungen als „konjugiert“ und wählte dafür die Schreibweise **B'**. Trägt man auch hier wieder das Tatsache Rechnung, dass die postulierten Restaffinitäten an den Kettenenden zu einer Schwächung der Doppelbindungen führen muss, so gelangt man zu **B''**.



Im Gegensatz zu acyclischen konjugierten Systemen gibt es in der Kekulé'schen Benzolformel (**C**) keinen Anfang und kein Ende, d.h. die Restaffinitäten sättigen sich alle ab (**C'**), wodurch alle sechs Bindungen im Ring gleich werden, was am besten mit **C''** ausgedrückt werden kann. Im Gegensatz zur Oszillationstheorie Kekulé's erklärt diese Anschauung die Gleichwertigkeit aller C,C-Bindungen des Benzolrings nicht mit einem dynamischen Mittelungsprozess, sondern mit **einer** statischen Struktur. Damit wurde die erhöhte Stabilität und geringe Bereitschaft des Benzols zu Additionsreaktionen verständlich.

C.K. Ingold <sup>[5]</sup> sah in Thieles Hypothese einen der wichtigsten Fortschritte in der chemischen Theorie. Wenn man den Strich, der ein Symbol für eine Bindung darstellt, als Elektronenpaar definiert, so war die Partialvalenztheorie eine Vorwegnahme dessen, was später die Elektronendelokalisation in konjugierten, ungesättigten Verbindungen ausdrücken sollte. Das einzige Defizit der Thieleschen Hypothese sah Ingold in der Nichtbeteiligung „latenter“ Valenzen – nach heutiger Ausdrucksweise „*einsame bzw. nichtbindende Elektronenpaare*“ oder „*nicht vollständige Valenzschalen*“ – in der Konjugation.

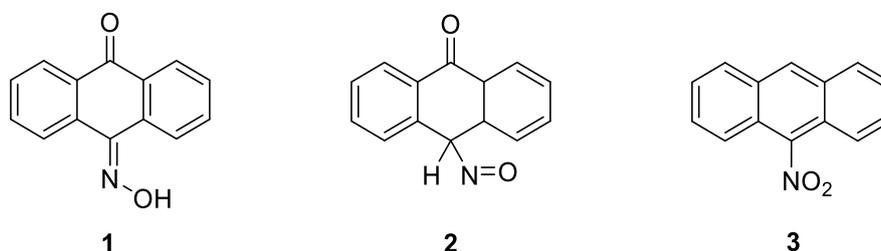
## 2. Arbeiten mit Johannes Thiele - Partialvalenztheorie

---

- [1] J. Thiele, J. Meisenheimer, *Ueber die Reduction der Dibenzalpropionsäure und der Phenylcinnamenylacrylsäure*, A. **1899**, 306, 225-240.
- [2] J. Thiele, J. Meisenheimer, *Ueber die Addition von Blausäure an Cinnamylidenmalonsäureester*, A. **1899**, 306, 247-266.
- [3] J. Thiele, J. Meisenheimer, *Ueber die Addition von Blausäure an Chinon*, B. **1900**, 33, 675-676.
- [4] J. Thiele, *Zur Kenntnis der ungesättigten Verbindungen, Theorie der ungesättigten und aromatischen Verbindungen*, A. **1899**, 306, 87-142 und die weiteren zehn nachfolgenden Publikationen im gleichen Band.
- [5] C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Sec. Ed., Cornell University Press, Ithaca and London, **1969**, S.75, 184.

### 3. Aromatische und olefinische Nitroverbindungen - Meisenheimer-Komplexe

Die ersten eigenständigen Arbeiten, mit denen Meisenheimer hervortrat, betrafen die Chemie der Nitroaromaten. Er bewies, dass das als Monoxim des Anthrachinons (**1**) beschriebene sog. Nitrosoanthron (**2**) in Wirklichkeit 9-Nitroanthracen (**3**) ist. <sup>[1]</sup>



Das „echte“ Anthrachinonmonoxim erhielt er durch Behandeln von **3** mit methanolischer Kalilauge und anschließendem Ansäuern mit Schwefelsäure. <sup>[2]</sup> Durch akribische Detailarbeit zeigte Meisenheimer, dass es sich dabei nicht um eine Wanderung eines Sauerstoff-Atoms aus der Nitrogruppe zum *p*-ständigen Kohlenstoff-Atom handelt, sondern um eine Folge abwechselnder konjugierter Additionen und Eliminierungen. Die konjugierte Addition erklärte er ganz im Sinne seines Lehrers Thiele mit dessen Partialvalenztheorie, nach der an den Enden des konjugierten Systems aus N,O-Doppelbindung und zwei C,C-Doppelbindungen Partialvalenzen übrigbleiben, die durch die Anlagerung abgesättigt werden.

In Abb. 3.1 ist diese Vorstellung vom Ablauf einer konjugierten Addition für den ersten Schritt der angesprochenen Reaktionssequenz beschrieben. Anzumerken ist, dass um 1900 herum das N-Atom der Nitrogruppe als fünfbändig aufgefasst wurde.

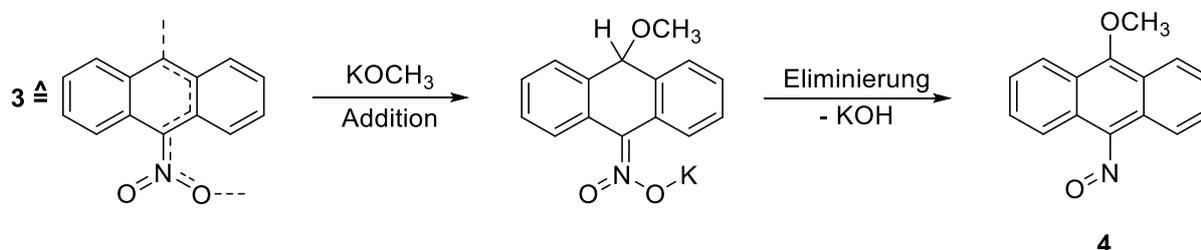


Abb. 3.1 Konjugierte Addition von  $\text{KOCH}_3$  an 9-Nitroanthracen (**3**) mit anschließender Eliminierung von  $\text{KOH}$  zu 9-Nitroso-10-methoxyanthracen (**4**) nach Meisenheimer. <sup>[2]</sup>

In Abb. 3.2 ist der gesamte Reaktionsablauf von **3** zu **1** mit allen von Meisenheimer bewiesenen Zwischenstufen so wiedergegeben, wie er in einem modernen Lehrbuch stehen könnte.

### 3. Aromatische und olefinische Nitroverbindungen - Meisenheimer-Komplexe

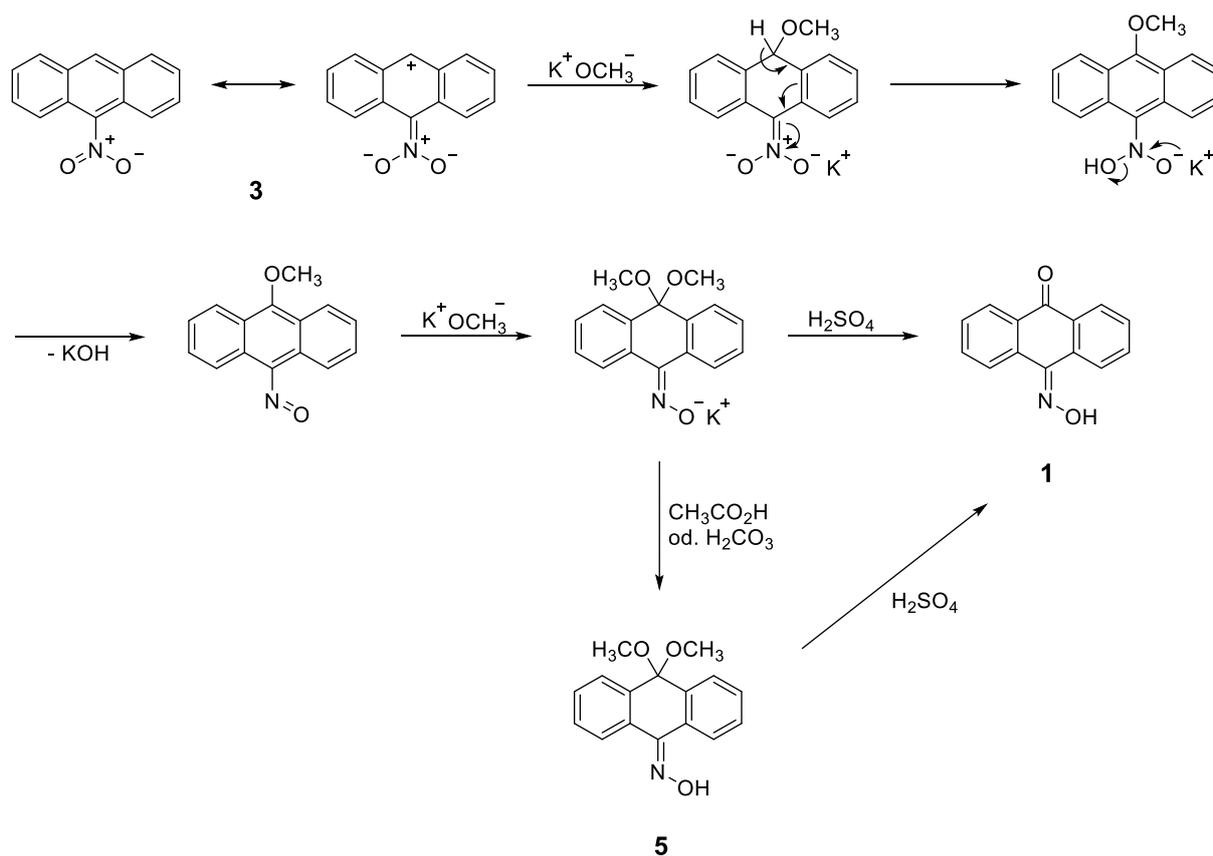


Abb. 3.2 Isomerisierung von 9-Nitroanthracen (**3**) in Anthrachinonmonoxim (**1**).

Die Reaktion gemäß Abb. 3.2 ist verallgemeinerbar, denn auf gleiche Weise wurde z.B. aus 2-Nitronaphthalin (**6**) 1,2-Naphthochinon-2-oxim erhalten (**7**) (Abb. 3.3).<sup>[3]</sup>

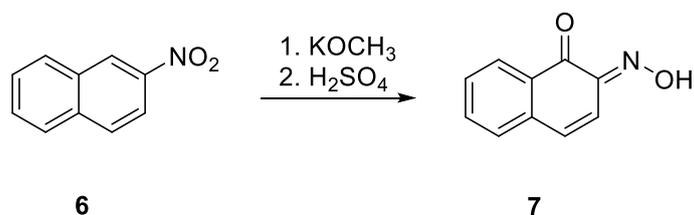


Abb. 3.3 Isomerisierung von 2-Nitronaphthalin (**6**) in 1,2-Naphthochinon-2-oxim (**7**) nach Meisenheimer.

Meisenheimer beschäftigte sich sodann mit der Übertragung der aufgefundenen Isomerisierungssequenz auf acyclische ungesättigte Nitroverbindungen.<sup>[4]</sup> Tatsächlich konnte 1-Nitro-1,2-diphenylethen (**8**)<sup>[5]</sup> und 1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitro-2-phenylethen (**9**)<sup>[6]</sup> auf analoge Weise in das Monoxim des Benzils bzw. 4-Methoxybenzils umgewandelt werden. Wegen den acyclischen Strukturen traten hierbei jedoch Probleme bei der stereochemischen Analyse auf, die im Folgenden kurz erläutert seien.

Die ungesättigte Nitroverbindung **8** wurde durch Addition von Distickstofftetroxid an *trans*-Stilben und nachfolgender Eliminierung von salpetriger Säure erhalten. Im ersten Schritt entsteht ein Diastereomeren-Gemisch **10** aus *meso*- und *racemischen* 1,2-Dinitro-1,2-diphenylethan, das durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt werden konnte (Abb. 3.4). Allerdings konnte erst mehr als 50 Jahre später von Shechter et al. gezeigt werden, dass die höher schmelzende Verbindung das *meso*-Addukt **10** ist.<sup>[7]</sup> Für die Synthese des Nitroolefins war die Stereochemie des Additionsprodukts jedoch



### 3. Aromatische und olefinische Nitroverbindungen - Meisenheimer-Komplexe

korrekte Oxim-Stereochemie berücksichtigt, die gerade umgekehrt ist wie die in der Originalpublikation aus dem Jahre 1907 angegebene.

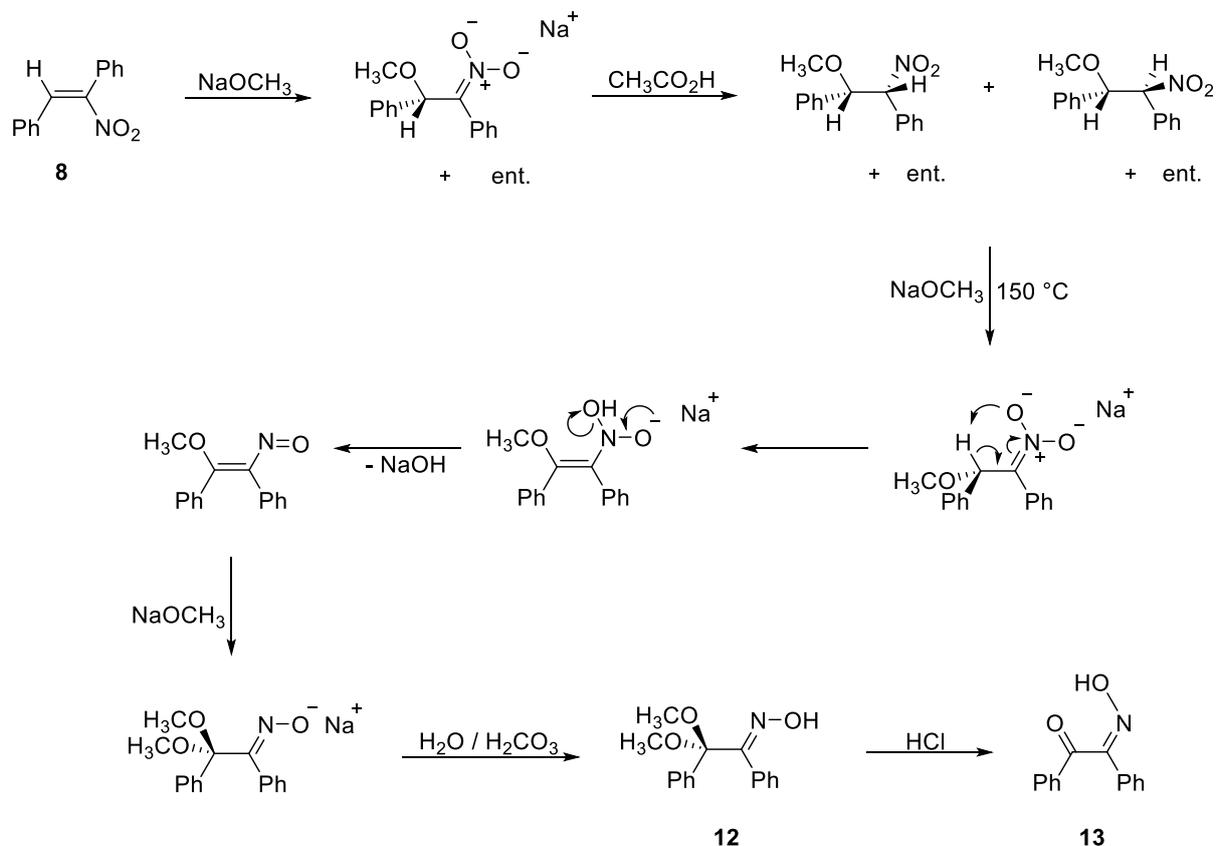


Abb. 3.5 Isomerisierung von (*Z*)-1-Nitro-1,2-diphenyl-ethen (**8**) zu *syn*-Benzilmonoxim (**13**).

Die Additionsfreudigkeit der C,C-Doppelbindung gegenüber Basen – aus heutiger Sicht sollte man besser von Nucleophilen sprechen – hatte Meisenheimer schon zuvor erkannt. 1,1,1-Trinitroethan ergibt mit Kaliummethanolat bzw. –ethanolat als Zwischenprodukt zunächst unter Eliminierung von salpetriger Säure 1,1-Dinitroethen, das anschließend das Alkoholat addiert. Die gut charakterisierten *aci*-Nitrosalze bilden beim Ansäuern 2-Alkoxy-1,1-dinitroethan (Abb. 3.6).<sup>[9,10]</sup>

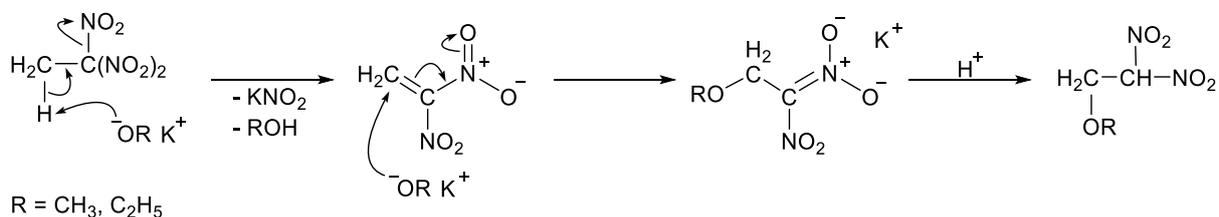


Abb. 3.6 Addition von Alkoholaten an intermediäres 1,1-Dinitroethen.

Mit Kaliumcyanid an Stelle von Kaliumalkoholat entsteht analog 2,2-Dinitropropionsäurenitril.<sup>[10]</sup> Die Struktur der Produkte bewies Meisenheimer durch eindeutige Umwandlungen zu bekannten Produkten und konnte so eine andere Auffassung vom Reaktionsablauf widerlegen.<sup>[11]</sup>

Seit 1882 gab es Berichte über die tiefgefärbten Addukte von mehrfach nitrierten Benzolderivaten mit Alkalialkoholaten. Die erste Beobachtung stammt von Hepp, der fand, dass sich 1,3,5-Trinitrobenzol in Alkalien mit tieferer Farbe löst und nach Ansäuern vollständig zurückgewonnen werden konnte.<sup>[12]</sup>

Weitere Beispiele dieser Art lieferten Lobry de Bruyn und van Lent <sup>[13]</sup>, Jackson <sup>[14]</sup> und Hantzsch <sup>[15]</sup>. Letzterem gelang es, aus dem Addukt von Kaliummethylat und Trinitrotoluol durch Ansäuern bei  $-5^{\circ}$  die freie Säure zu erhalten. Hantzsch stellte daraufhin für das Addukt die Konstitutionsformel **14** auf (Abb. 3.7).

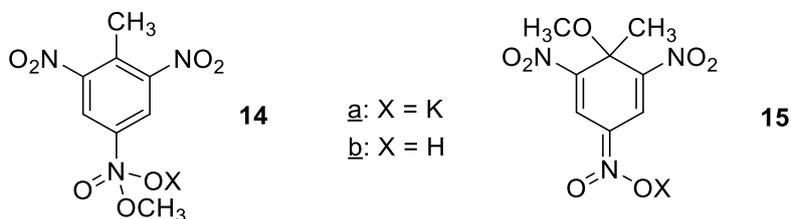


Abb. 3.7 Strukturvorschläge für das Trinitrotoluol-Addukt.

Dieser Vorschlag entsprang der Vorstellung, dass sich die Addition durch „Aufrichtung“ einer der beiden N,O-Doppelbindungen am fünfbindigen (!) Stickstoff-Atom vollzieht. Meisenheimer fand, dass sich der Hantzsch'sche Strukturvorschlag mit den meisten Eigenschaften der Addukte in Einklang bringen lässt, „*absolut nicht dagegen mit deren Farbe*“. <sup>[2]</sup> Meisenheimer übertrug seine zuvor am Verhalten des 9-Nitroanthracen gewonnenen Erkenntnisse auf die Bildung der tief gefärbten Salze mehrfach nitrierter Benzolderivate und formulierte die Addukt-Bildung als konjugierte Addition unter Bildung des Salzes **15**. Sein Hauptargument war zunächst die Farbe, denn seine Formel **15** beinhaltet einen Übergang des Benzolkerns in eine chinoiden Struktur. Unabhängig von Meisenheimer hat Jackson <sup>[16]</sup> ebenfalls chinoiden Strukturen für die Addukte vorgeschlagen. Den endgültigen Beweis erbrachte Meisenheimer mit einem rückblickend betrachtet genial einfachen Experiment. Er setzte 2,4,6-Trinitroanisol mit Kaliummethylat und 2,4,6-Trinitrophenetol mit Kaliummethylat zu den jeweiligen farbigen Komplexen um. Diesen kommt nach der Hantzsch'schen Vorstellung die Konstitution **16** bzw. **19** zu, während nach seiner Auffassung die chinoiden Strukturen **17** oder **18** bzw. **20** oder wiederum **18** in Betracht kamen (Abb. 3.8). Beim Ansäuern der farbigen Komplexe entstand – gleichgültig ob von 2,4,6-Trinitroanisol oder 2,4,6-Trinitrophenetol ausgegangen wurde – stets das gleiche Gemisch beider Pikrinsäure-Derivate.

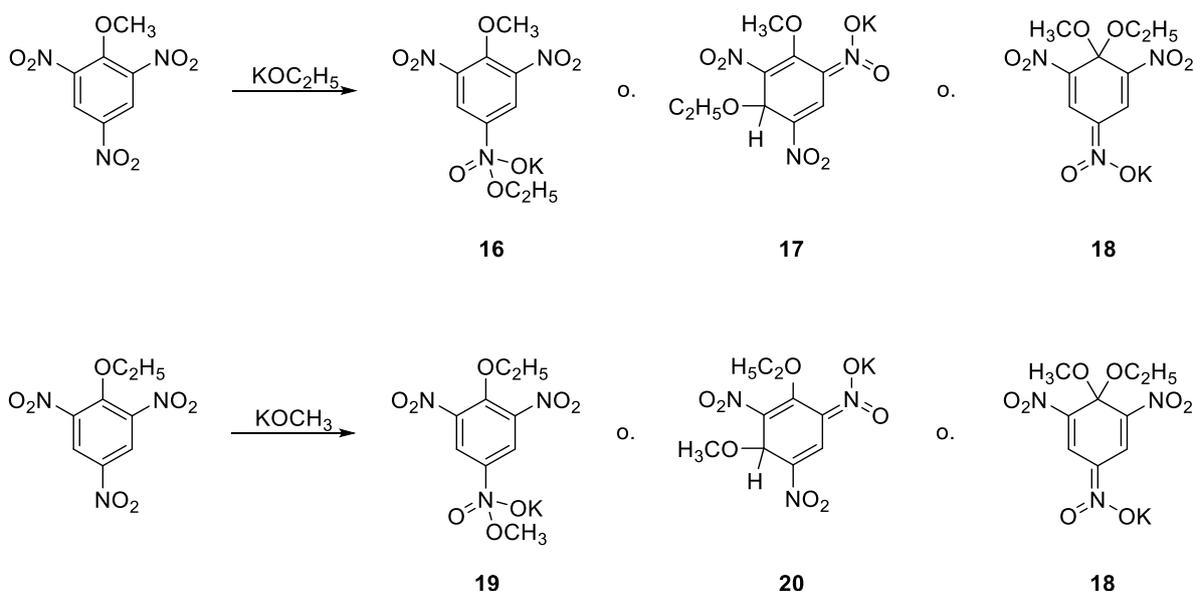


Abb. 3.8 Meisenheimers Beweis für die Konstitution der tiefroten Addukte des 2,4,6-Trinitroanisols bzw. 2,4,6-Trinitrophenetols mit Kaliummethylat bzw. Kaliummethylat.

### 3. Aromatische und olefinische Nitroverbindungen - Meisenheimer-Komplexe

Die einzige Struktur, aus der durch Säurekatalyse sowohl Methanol wie Ethanol eliminiert werden können, ist der Komplex **18** mit zwei geminal gebundenen Alkoxy-Resten. Aus **16** und **17** bzw. **19** und **20** kann jeweils nur Ethanol bzw. Methanol unter Rückbildung der reinen Ausgangsverbindung abgespalten werden.

Pikrinsäure-Derivate waren eine glückliche Wahl für dieses Experiment, denn Alkoxygruppen sind in der heutigen Ausdrucksweise mäßig nukleofuge Abgangsgruppen, wodurch die kinetische Stabilität des farbigen Komplexes erhöht wird, so dass sich eine ausreichend große Gleichgewichtskonzentration ausbilden kann. In Abb. 3.9 ist die Bildung des Komplexes **18** und seiner mit Säure bewirkten Zersetzung in moderner Schreibweise wiedergegeben.

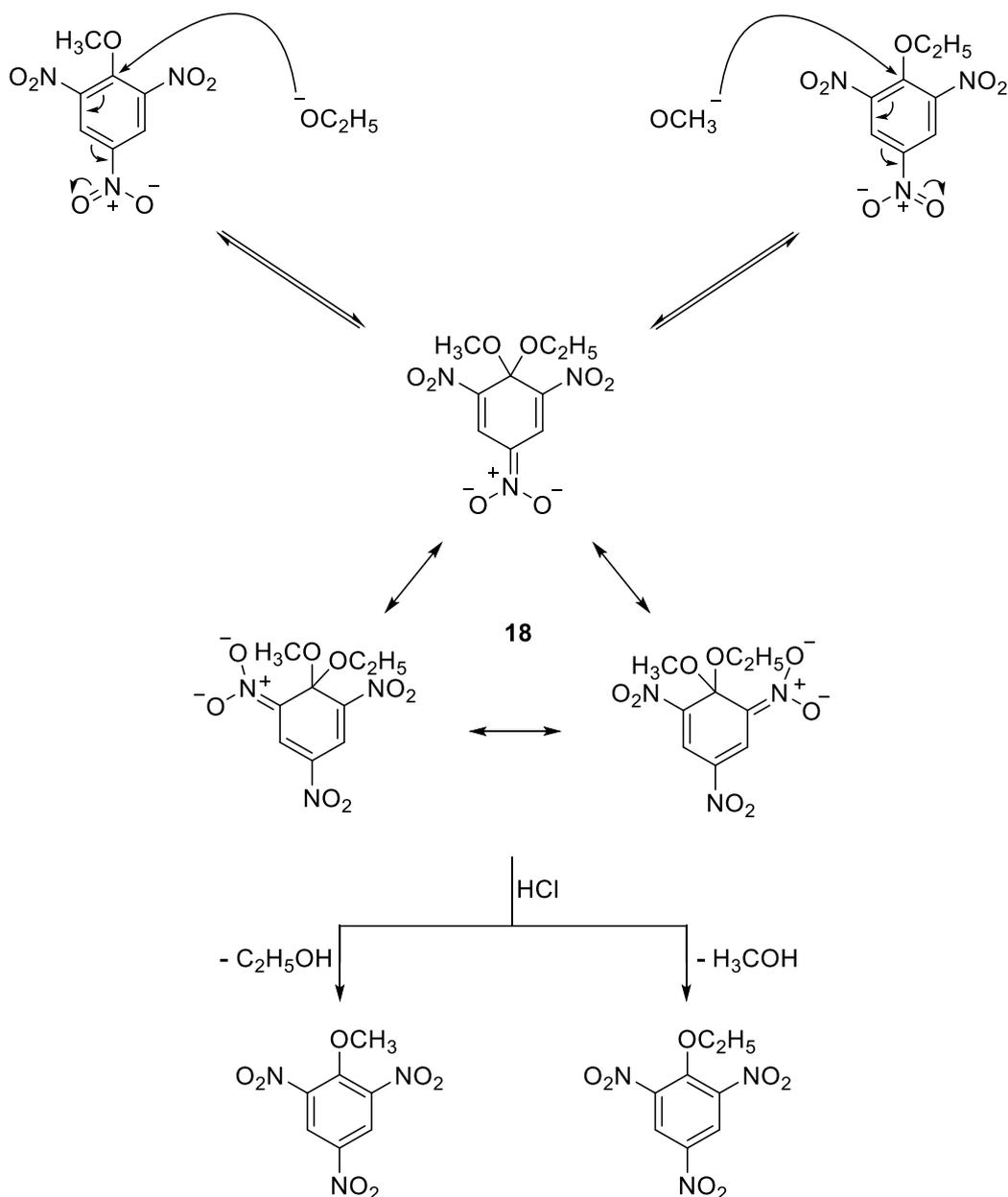


Abb. 3.9 Meisenheimers Experiment in moderner Formelschreibweise.

Die kovalenten Addukte, die durch nukleophilen Angriff von Basen auf Nitroarene und anderen elektronenarme Arene entstehen, sind beim Vorliegen besserer Abgangsgruppen kurzlebige Intermediate einer nukleophilen Aromaten-Substitution nach dem Additions-Eliminierungs-

Mechanismus ( $S_N2(Ar)$ ) und werden als Meisenheimer-Komplexe bezeichnet. Dieser Begriff hat sich bis heute in der Fach- und Lehrbuch-Literatur neben der ebenfalls häufig verwendeten Bezeichnung  $\sigma$ -Komplexe behaupten können.<sup>[17]</sup> Damit hat Meisenheimer bereits mit seinem im Alter von 26 Jahren veröffentlichten Jugendwerk seinen Namen in der Organischen Chemie verewigt.

Auch das Reduktionsverhalten der isomeren Dinitrobenzole erklärte Meisenheimer mit dem Konzept der Partialvalenzen. Das *ortho*- und das *para*-Isomere, nicht aber das *meta*-Dinitrobenzol, liefern bei der Reduktion mit Sn(II)-Verbindungen oder Hydroxylamin im alkalischen Milieu tiefgefärbte Dikalium- bzw. Dinatriumsalze.<sup>[18-20]</sup> Sie entstehen durch konjugierte Aufnahme je eines Reduktionsäquivalentes pro Nitrogruppe und sind strukturell als *o*- bzw. *p*-chinoide Bisacinitro-Salze (**21**) aufzufassen (Abb. 3.10). Wie die volumetrisch bestimmte Menge des freigesetzten Stickstoffs zeigt, ist die Umsetzung quantitativ. Im Falle der Reduktion des 1,4-Dinitrobenzols konnte das entsprechende Salz in reiner Form kristallisiert und analysiert werden. Die Salze bilden unter Abspaltung von Wasser beim vorsichtigen Ansäuern als Hauptprodukte 1-Nitroso- bzw. 4-Nitrosodinitrobenzol (Abb. 3.10). Als Nebenprodukte entstehen im Falle der *ortho*-Verbindung beim Ansäuern Nitrobenzol und 1-Nitrophenol (Abb. 3.11).

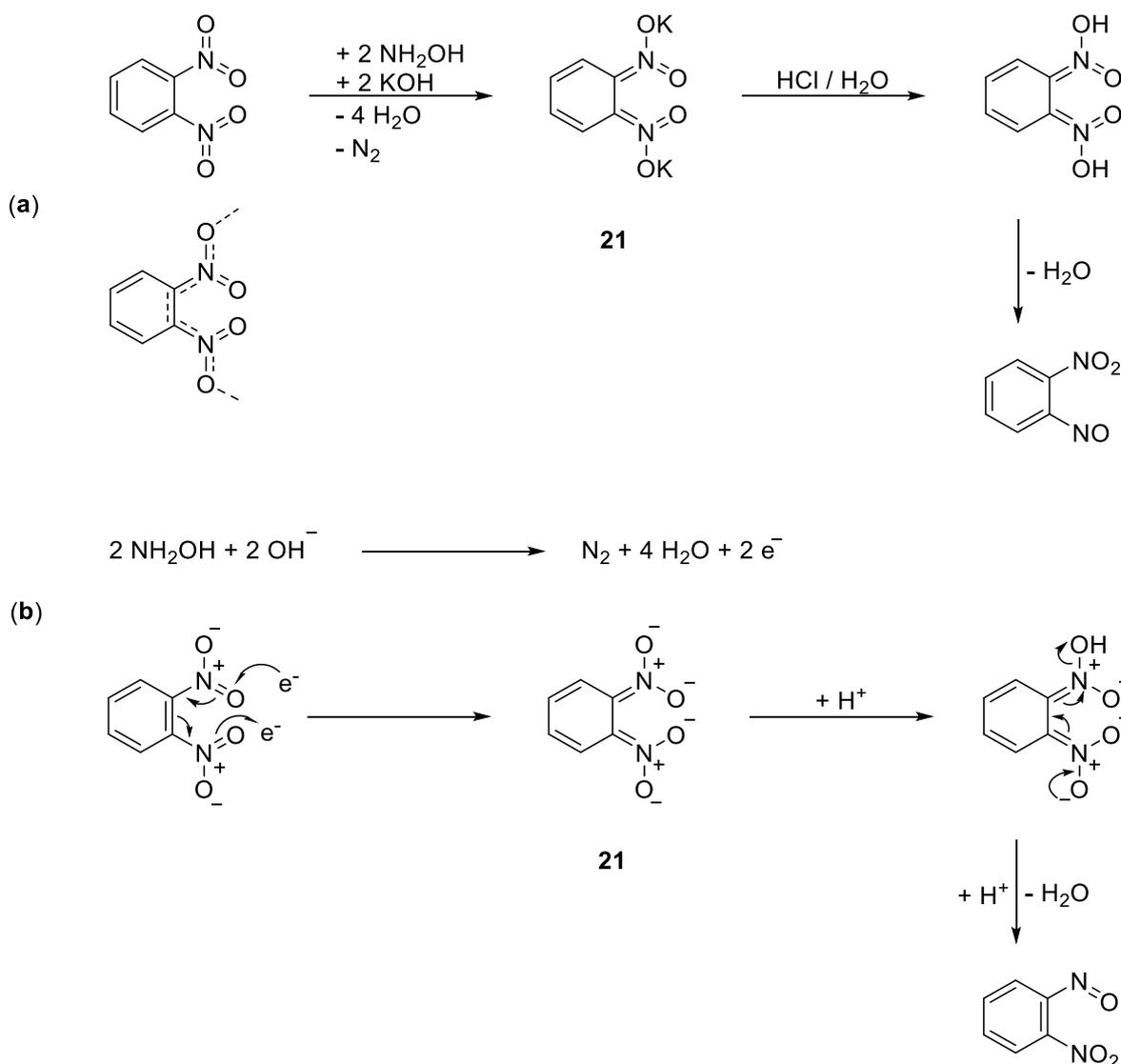


Abb. 3.10 Reduktion von 1,2-Dinitrobenzol mit Hydroxylamin gemäß der Formulierung von Meisenheimer (a). In (b) ist die konjugierte Addition von zwei Reduktionsäquivalenten in eine moderne Formelschreibweise übersetzt.

### 3. Aromatische und olefinische Nitroverbindungen - Meisenheimer-Komplexe

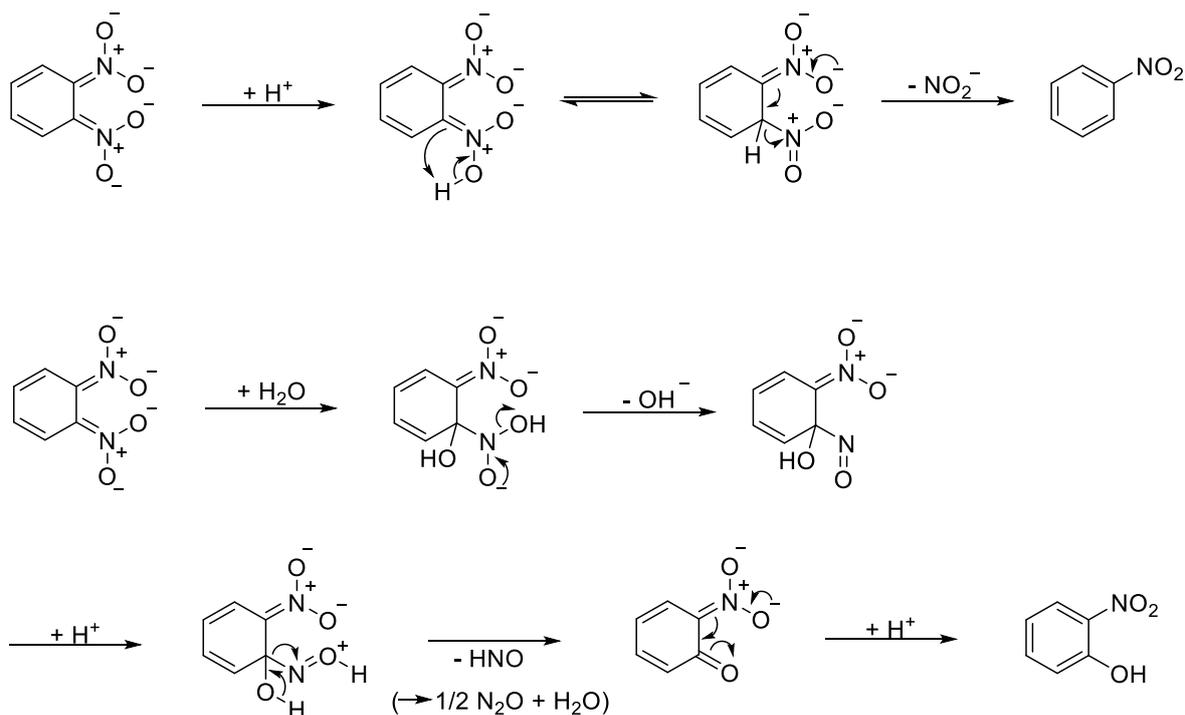


Abb. 3.11 Bildung von Nebenprodukten aus dem *ortho*-chinoiden Salz.

1,3-Dinitrobenzol verhält sich gegenüber Hydroxylamin völlig anders. Als *meta*-Verbindung kann es nicht wie das *o*- und *p*-Isomere zu einer chinoiden Struktur reduziert werden. Stattdessen erleidet es eine Substitutionsreaktion unter Bildung von 2,6-Dinitroanilin (**22**) und 1,3-Diamino-2,6-dinitrobenzol (**23**).<sup>[21]</sup> Bei Anwendung von überschüssigem Hydroxylamin wird die Reaktion ganz in Richtung **23** gedrängt. In Abb. 3.12 wird die von Meisenheimer gegebene Interpretation des Reaktionsablaufs in moderner Formelschreibweise wiedergegeben.

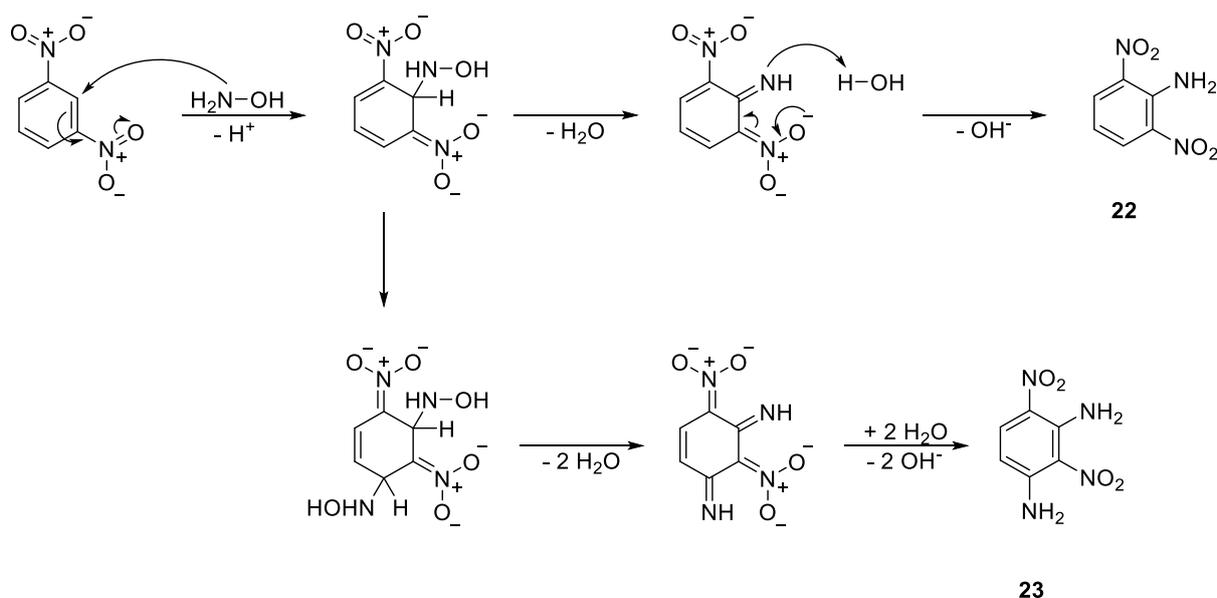


Abb. 3.12 Direkte Einführung von Aminogruppen in 1,3-Dinitrobenzol mit Hydroxylamin.

Auf analoge Weise lassen sich auch andere Nitroaromaten, z.B. 2-Nitronaphthalin zu 1-Amino-2-nitronaphthalin umsetzen. Letztlich ist auch hier die Bildung intermediärer  $\sigma$ -Komplexe der entscheidende Schritt.

Lässt man Meisenheimers Studien zur Chemie der Nitroaromaten Revue passieren, so ist man beeindruckt zu welchen Erfolgen die Partialvalenzhypothese führen konnte, obwohl sie schon wegen des unklaren Valenzbegriffs physikalisch kaum begründet war. Die verwendete Symbolik erinnert sofort an die heute oft anzutreffende Art delokalisierte  $\pi$ -Elektronensysteme in verkürzter Form abzubilden. Man kann die Thiele'sche Hypothese daher als Vorläufer der quantenmechanisch fundierten Mesomerielehre (VB-Methode) ansehen; z.B. Lit. <sup>[22]</sup>. Auch die MO-theoretisch definierten „freien Valenzen“ weisen auf den wahren Kern dieses um 1900 herum entstandenen Konzeptes hin.

- 
- [1] J. Meisenheimer, *Über Nitroanthracen*, B. **1900**, 33, 3547-3549.
- [2] J. Meisenheimer, *Über Reaktionen aromatischer Nitrokörper*, A. **1902**, 323, 205-246.
- [3] J. Meisenheimer, K. Witte, *Über die Einwirkung von methylalkoholischem Kali auf 2-Nitronaphthalin*, B. **1903**, 36, 4164-4174.
- [4] J. Meisenheimer, *Reaktionen ungesättigter Nitrokörper*, A. **1907**, 355, 249-269.
- [5] J. Meisenheimer, F. Hein, *Über 7-Nitrostilben*, A. **1907**, 355, 269-281.
- [6] J. Meisenheimer, L. Juchelson, *Über 4'-Methoxynitrostilben*, A. **1907**, 355, 281-311.
- [7] H. Shechter, J. J. Gardikes, A. H. Pagano, *Stereochemistry of Addition of Dinitrogen tetroxide to cis- and trans-Stilben*, J. Am. Chem. Soc. **1959**, 81, 5420-5423.
- [8] L. Crombie, B. S. Roughley, *Unsymmetrical Connective Olefination by Kornblum Nitro-Synthesis*, Tetrahedron **1986**, 42, 3147-3156.
- [9] J. Meisenheimer, *Ueber Dinitroäthyl-methyl-äther*, B. **1903**, 36, 434-438.
- [10] J. Meisenheimer, M. Schwarz, *Über aliphatische Polynitroverbindungen*, B. **1906**, 39, 2543-2552.
- [11] A. Hantzsch, A. Rinckenberger, *Ueber Nitroform*, B. **1899**, 32, 628-641.
- [12] P. Hepp, *Ueber Trinitroderivate des Benzols und Toluols*, A. **1882**, 215, 344-375.
- [13] C. A. Lobry de Bruyn, F. H. van Lent, *Contribution à la connaissance de corps aromatiques nitrés*, Rec. **1896**, 15, 84-91.
- [14] C. L. Jackson, W.F. Boos, *On the Colored Compounds obtained from Sodid Alcoholates and Picrylchlorides*, Am. Chem. J. **1898**, 20, 444-455.
- [15] A. Hantzsch, H. Kissel, *Ueber Derivate von Nitrosäuren und die Reactionen der Nitrokörper*, B. **1899**, 32, 3137-3148.
- [16] C. L. Jackson, F.H. Gazzolo, *On certain colored Substances Derived from Nitro Compounds*, Am. Chem. J. **1900**, 23, 376-396.
- [17] E. Buncel, *The role of Meisenheimer or  $\sigma$ -complexes in nitroarene- base interaction in: S. Patai (Ed), The Chemistry of Functional Groups Suppl. F, Part 2, Chap. 27, 1225-1260.*
- [18] J. Meisenheimer, *Zur Reduction der Dinitrobenzole*, B. **1903**, 36, 4174-4177.
- [19] J. Meisenheimer, E. Patzig, *Ueber die Reduction aromatischer o- und p-Dinitroverbindungen*, B. **1906**, 39, 2526-2532.
- [20] J. Meisenheimer, E. Hesse, *Über die Reduktion der o- und p-Dinitrotoluole*, B. **1919**, 52, 1161-1174.
- [21] J. Meisenheimer, E. Patzig, *Directe Einführung von Aminogruppen in den Kern aromatischer Nitrokörper*, B. **1906**, 39, 2533-2542.
- [22] E. Müller, *Neuere Anschauungen der Organischen Chemie*, 1. Auflage 1940, Springer-Verlag Berlin, 2. Auflage 1957.



## 4. Oxime - Konfiguration und Beckmann-Umlagerung

Über seine Arbeiten zur konjugierten Addition von Basen an Nitroaromaten und Nitroolefinen (Kapitel 3) gelangte Meisenheimer auf das Gebiet der Oxime, deren Konfigurationszuordnung zur damaligen Zeit auf einer problematischen Hypothese beruhte.

Hantzsch und Werner erklärten das Auftreten isomerer Oxime mit einer geometrischen Isomerie, die der *cis-trans* Isomerie der Olefine entspricht. <sup>[1]</sup> Die stereoisomeren Oxime geben, der Beckmann-Umlagerung unterworfen, strukturisomere Amide. Die Beckmann-Umlagerung war es auch, die fast 30 Jahre lang überwiegend zur Zuordnung der Raumformeln der isomeren Oxime herangezogen wurde. Dabei wurde die Annahme zu Grunde gelegt, dass ein intramolekularer Platztausch umso leichter erfolgen kann, je enger sich die reagierenden Gruppen im Raume benachbart sind (Abb. 4.1a). Experimentelle Tatsachen, die die Zulässigkeit dieses Postulats stützen, gab es nicht.

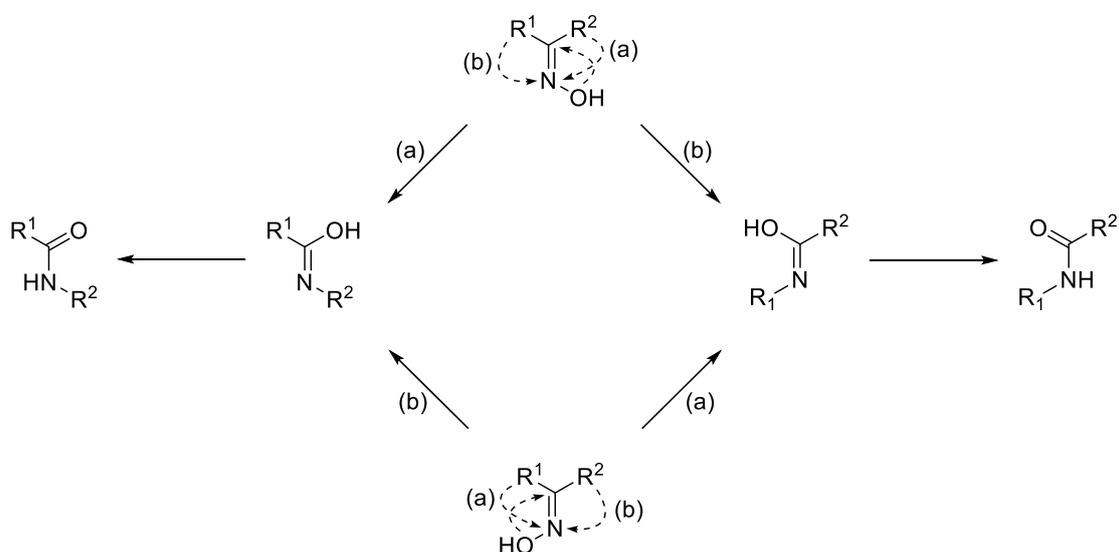


Abb. 4.1 Produktbildung bei der Beckmann-Umlagerung stereoisomerer Oxime.

(a) Bei Wanderung des zur OH-Gruppe *syn*-ständigen Restes (ursprüngliche Annahme).

(b) bei Wanderung des *anti*-ständigen Restes.

In drei fundamentalen Arbeiten unterzog Meisenheimer die Annahme über den räumlichen Ablauf der Beckmann-Umlagerung einer rigorosen experimentellen Überprüfung. Das eindeutige Ergebnis, wonach der zur OH-Gruppe *anti*-ständige Rest zum N-Atom wandert (Abb. 4.1b), bedeutete einen Paradigmenwechsel, der nicht nur eine Revision des gesamten Systems der Oxim-Konfigurationen zur Folge hatte, sondern später für alle nukleophilen 1,2-Umlagerungen Bedeutung erlangte.

In seinem ersten Beitrag zum räumlichen Ablauf der Beckmann-Umlagerung legte Meisenheimer zunächst auf eine eindeutige Weise die Stereochemie der beiden isomeren Monoxime des Benzils fest. Durch Ozonolyse des Triphenylisoxazols (**1**) muß das Benzoyl-Derivat desjenigen Benziloxims entstehen, in dem OH-Gruppe und Benzoyl-Rest eine *syn*-Beziehung zueinander haben (Verb. **3** in Abb. 4.2).

#### 4. Oxime - Konfiguration und Beckmann-Umlagerung

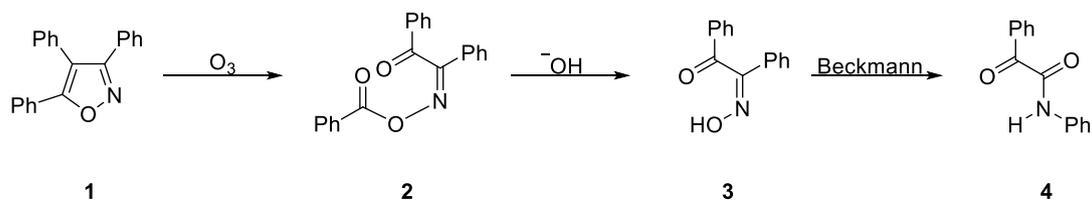


Abb. 4.2 Gezielte Synthese von *syn*-Benzilmonoxim.

Damit war erwiesen, dass das bis dahin als *anti*-Verbindung aufgefasste Monoxim *syn*-Konfiguration besitzt und, da es bei der Beckmann-Umlagerung Phenylglyoxylsäureanilid (**4**) bildet, dass der zur OH-Gruppe *anti*-ständige Phenyl-Rest wandert. Das zweite Benzilmonoxim, das entgegen der früheren Annahme die *anti*-Konfiguration **5** besitzt, zeigte beim Versuch, sein *O*-Benzoyl-Derivat **6** herzustellen, ein interessantes Verhalten. Das Benzoylierungsprodukt unterliegt bereits bei den milden Versuchsbedingungen (Benzoylchlorid, Pyridin, 0°) seiner versuchten Synthese der Beckmann-Umlagerung, die wegen des Fehlens des Hydroxyl-Wasserstoffs auf der Stufe des Isobenzamids **7** stehen bleibt (Abb. 4.3).

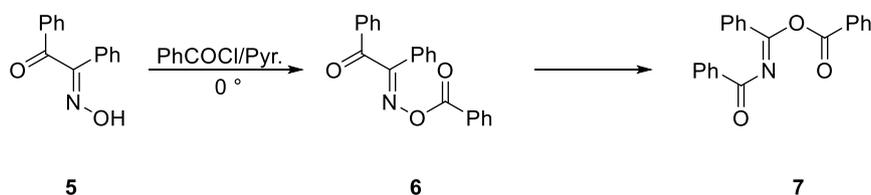


Abb. 4.3 Benzoylierung des *anti*-Benzilmonoxims.

2-Brom-5-nitroacetophenon bildet bei der Oximierung zwei stereoisomere Oxime, wobei die eine Form beim Umkristallisieren zum Teil und beim Schmelzen vollständig in die andere, stabilere Form übergeht. Dies lässt bereits vermuten, dass es sich bei der labileren Form um das *syn*-Oxim **8**, in dem sterische Hinderung vorliegt, handelt. Den Beweis erbrachte Meisenheimer durch die Überführung in das Benzoisoxazol **11** beim Behandeln mit Natronlauge (Abb. 4.3).<sup>[3]</sup> Damit wird auch die Funktion des mit Bedacht gewählten 5-Nitro-Substituenten deutlich. Bei der Reaktion handelt es sich um eine intramolekulare, über einen „Meisenheimer-Komplex“ verlaufende nucleophile Substitution durch das Anion des Oxims.

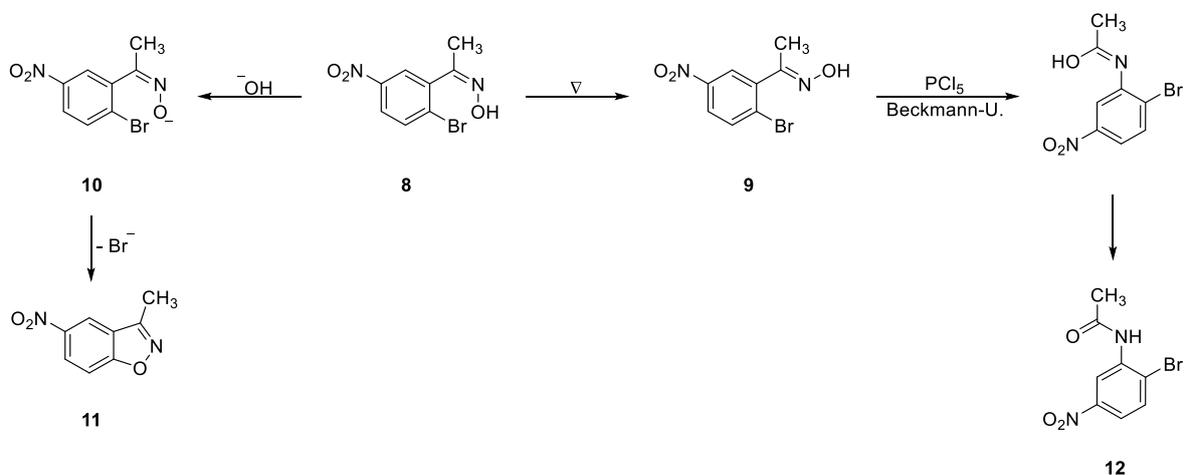


Abb. 4.4 Konfigurationsbeweis der stereoisomeren Oxime des 2-Brom-5-nitroacetophenons und Beckmann-Umlagerung des *anti*-Oxims.

Das andere stabilere Isomer muss somit das *anti*-Oxim **9** sein. Es liefert in der Beckmann-Umlagerung das Acetanilid **12**, ein weiterer unabhängiger Beweis für die Wanderung des *anti*-ständigen Restes (Abb. 4.4).

Ein weiterer von der Beckmann-Umlagerung unabhängiger Weg zur Konfigurationszuordnung stereoisomerer Oxime kann mit Fug und Recht als ein Höhepunkt im Schaffen Meisenheimers bezeichnet werden, da er den Einfallsreichtum in der Versuchsplanung und den hohen Stand der Experimentierkunst in besonderer Weise illustriert. Meisenheimer beschäftigte sich mit der von Christie und Kenner <sup>[4]</sup> entdeckten optischen Isomerie von *ortho-ortho'*-substituierten Biphenyl-Derivaten und kam unabhängig von den englischen Autoren zu der Erkenntnis, dass diese sich auf eine rein mechanische sterische Hinderung der Rotation um die C-1, C-1'-Bindung zurückführen lässt. Mit der Spaltung von 2,2'-Diamino-5,5'-dimethylbiphenyl (**13**) in optische Isomere belegte er diese Sicht mit einem Beispiel, in dem andere Wechselwirkungen zwischen den *ortho*-Substituenten nicht in Frage kamen (Abb. 4.5). <sup>[5]</sup>

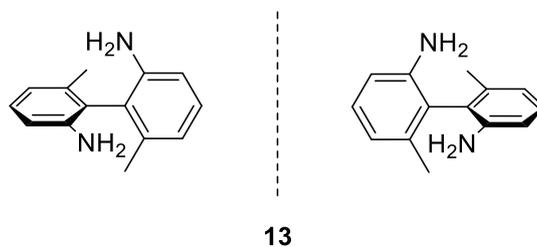


Abb. 4.5 Spiegelbildisomere des 2,2'-Diamino-5,5'-dimethyl-biphenyls (**13**) in Folge der Behinderungsisomerie (Atropisomerie).

Die neuen Erkenntnisse über die Behinderungsisomere (Atropisomerie) übertrug Meisenheimer auf die beiden Oxime der 1-Acetyl-2-hydroxy-3-naphthoesäure **14** und **15** und sagte voraus, dass das *syn*-Isomere **14** in Folge der Behinderung der Rotation um die C,C-Bindung in optische Antipoden auftrennbar sein sollte, während im *anti*-Isomeren freie Drehbarkeit vorliegen sollte. Tatsächlich ließ sich eines der beiden Oxime durch Salzbildung mit Alkaloiden in optische Antipoden trennen, die nicht unerwartet eine rasche Racemisierung zeigten. <sup>[6]</sup> Damit war die Konfiguration der beiden Oxime festgelegt. Nach Umwandlung in die Ester wurden sie jeweils der Beckmann-Umlagerung (PCl<sub>5</sub>/Ether, 0°) unterworfen. Aus dem *syn*-Oxim **14** entstand das Naphthoesäureamid **16** und aus dem *anti*-Oxim **15** das Essigsäureamid **17** (Abb. 4.6). Mit diesem grandiosen Experiment war ein weiteres Mal die *anti*-Wanderung bewiesen.

#### 4. Oxime - Konfiguration und Beckmann-Umlagerung

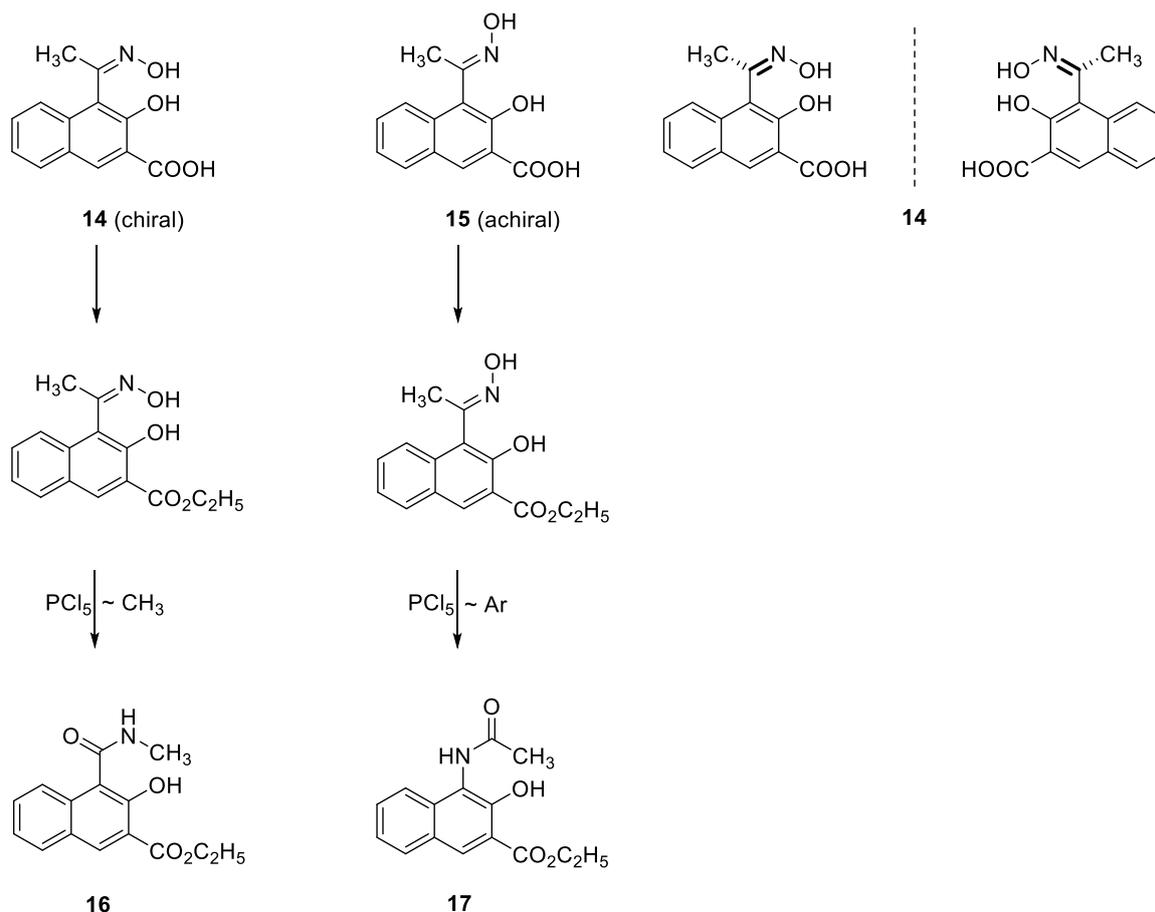


Abb. 4.6 Konfigurationsbeweis der beiden Oxime der 1-Acetyl-2-hydroxy-3-naphthoesäure und Beckmann-Umlagerung.

Eine Meisterleistung muss an dieser Stelle wenigstens erwähnt werden. Mit großem experimentellen Aufwand gelang Meisenheimer und seinen Mitarbeitern die vollständige Konfigurationszuordnung aller Monoxime und Dioxime des Benzils, <sup>[2]</sup> unsymmetrisch substituierter Benzile <sup>[7, 8]</sup> und des Campherchinons <sup>[9]</sup>. Das Thema „*Konfiguration der Oxime*“ beschäftigte Meisenheimer bis an sein Lebensende. Die letzten einschlägigen Publikationen erschienen posthum fünf Jahre nach seinem Tod. <sup>[10, 11]</sup>

Die Meisenheimersche Beweisführung der anti-Wanderung war der entscheidende Schritt hin zu unserer heutigen mechanistischen Rationalisierung der Beckmann-Umlagerung. Im ersten Schritt wird die OH-Gruppe in eine „gute“ nukleofuge Abgangsgruppe umgewandelt (z.B. durch Protonierung, Umsetzung mit  $\text{PCl}_5$ , Umwandlung in Oximester etc.). Damit sind die Voraussetzungen geschaffen für einen rückwärtigen nukleophilen Angriff des wandernden Restes an das N-Atom unter Verdrängung der Abgangsgruppe und der Bildung eines Nitrilium-Ions. Das setzt voraus, dass das  $\sigma$ -Orbital der C,C-Bindung und das  $\sigma^*$ -Orbital der aufbrechenden N,O-Bindung wechselwirken können. Die Ausrichtungen der N,O-Bindung und der Bindung zum *anti*-ständigen Rest sind hierfür optimal. Den Abschluss bildet die Addition von Wasser an die Nitrilium-Zwischenstufe, die durch Abfangreaktionen bewiesen ist, und die Tautomerisierung des Isocarbonsäureamids (Abb. 4.7a).

Wenn der Rest  $\text{R}^1$  die positive Ladung besonders gut stabilisieren kann, ist eine Variante, die in Abb. 4.7b formuliert ist, möglich. Dann kann  $\text{R}^1$  als Carbenium- oder im Falle von  $\text{R}^1 = \text{R-CO}$  als Acylium-Ion freigesetzt werden und sich anschließend an das simultan gebildete Nitril addieren.

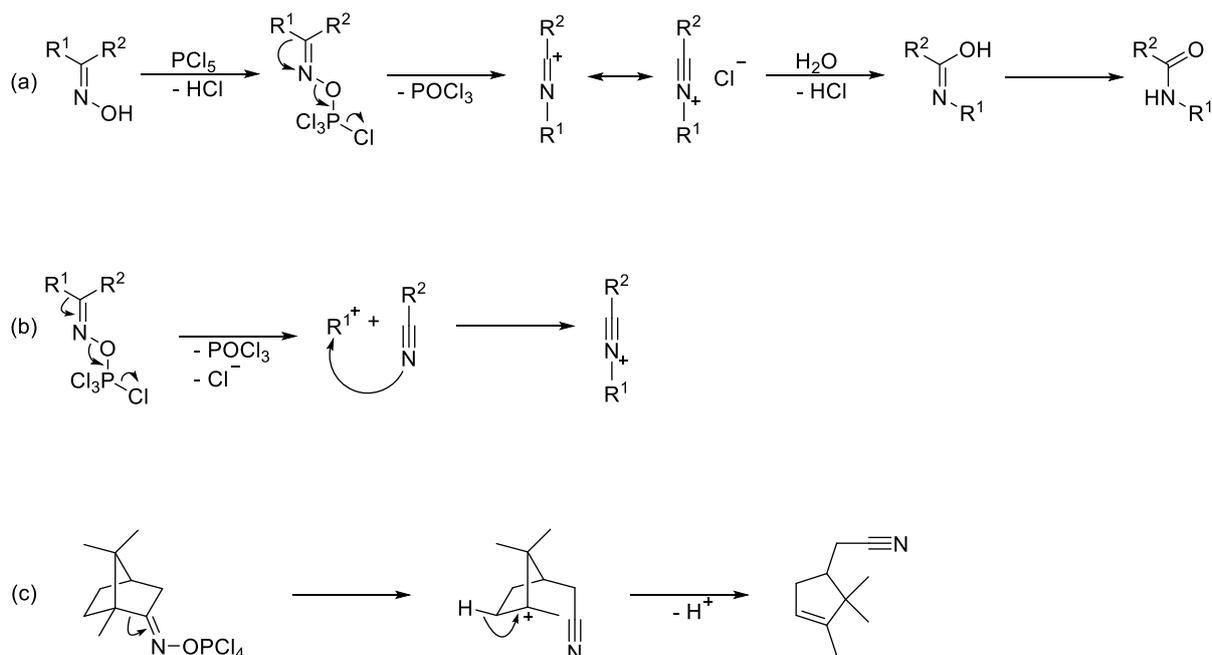


Abb. 4.7 Mechanismen der Beckmann-Umlagerung.

Dabei bildet sich ebenfalls ein Nitrilium-Ion, so dass normalerweise Verlauf 4.7a und 4.7b zum selben Ergebnis führen. Durch geeignete Kreuzungsexperimente sind beide Möglichkeiten aber unterscheidbar. In Sonderfällen kann die sog. Beckmann-Umlagerung zweiter Art oder besser Beckmann-Fragmentierung aber auch zu unerwarteten Produkten führen (Abb. 4.7c).

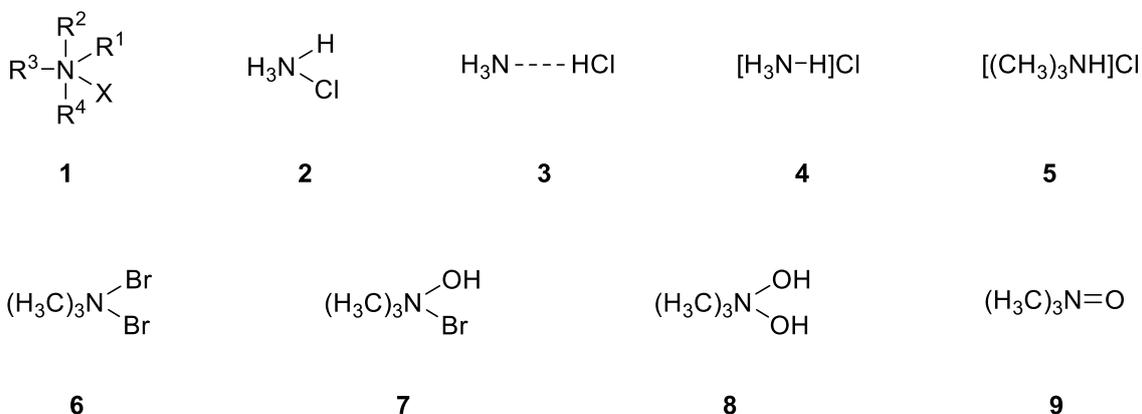
- 
- [1] A. Hantzsch, A. Werner, *Über die räumliche Anordnungen der Atome in stickstoffhaltigen Molekülen*, B. **1890**, 23, 11-30.
- [2] J. Meisenheimer, *Zur Kenntnis der Beckmann'schen Umlagerung*, B. **1921**, 54, 3205-3213.
- [3] J. Meisenheimer, P. Zimmermann, U. v. Kummer, *Über die Konfiguration der Benzophenon-, Acetophenon- und Benzaldoxime*, A. **1926**, 446, 295-228.
- [4] G. H. Christie, J. Kenner, *The Molecular Configurations of Polynuclear Aromatic Compounds, Part I, The Resolution of  $\gamma$ -6:6'-Dinitro- and 4:6:4':6'-Tetranitrodiphenic Acids into Optically Active Components*, J. Chem. Soc. (Trans) **1922**, 121, 614-620.
- [5] J. Meisenheimer, M. Höring, *Zur Stereochemie des Diphenyls*, B. **1927**, 60, 1425-1433 Weiteres Beispiel: J. Meisenheimer, O. Beißwenger, *Über optisch aktive Dinaphthylcarbonsäure*, B. **1932**, 65, 32-42.
- [6] J. Meisenheimer, W. Theilacker, O. Beißwenger, *Ein neuer Beweis für die Hantzsch-Wernersche Theorie und für die Konfiguration der Oxime*, A. **1932**, 495, 249-283.
- [7] J. Meisenheimer; H. Lange, W. Lamparter, *Über die Oxime des p-Methoxybenzils*, A. **1925**, 444, 94-112.
- [8] J. Meisenheimer, O. Beißwenger, H. O. Kauffmann, U. v. Kummer, J. Link, *Über die Oxime der drei Methylbenzile*, A. **1929**, 468, 202-258.
- [9] J. Meisenheimer, W. Theilacker, *Über die Konfiguration der Campherchinonoxime*, A. **1932**, 493, 33-36.
- [10] J. Meisenheimer, N. Campbell, *Zur Kenntnis der Beckmannschen Umlagerung*, 11. Mitteilung A. **1939**, 539, 93-95.
- [11] J. Meisenheimer, G. Gaiser, *Zur Frage der Konstitution der Oxime*, A. **1939**, 539, 95-99.



## 5. Ammonium-Verbindungen und Aminoxide - Die Natur der „Fünften Valenz“

Als Meisenheimer sich mit der Konstitution und Stereochemie der Ammonium-Salze zu befassen begann, war es bereits gelungen, Ammonium-Verbindungen mit vier verschiedenen Alkyl- bzw. Arylgruppen (**1**) in optische Antipoden zu spalten. Le Bel konnte durch Kultivierung von *Penicillium Glaucum* in Lösungen von Isobutylpropylphenylmethylammoniumchlorid optische Aktivität erzeugen.<sup>[1]</sup> Pope<sup>[2]</sup> und Wedekind<sup>[3]</sup> spalteten weitere racemische Ammonium-Verbindungen über die Salze mit optisch aktiven Säuren (d-Weinsäure, d-3-Bromcampher-8-sulfonsäure) durch fraktionierte Kristallisation in die optischen Antipoden. Die Ammonium-Verbindungen wurden damals als Derivate des fünfwertigen Stickstoffs (**1**) aufgefasst und ihre Chiralität – ein Begriff, der damals noch nicht geprägt war – mit einer schraubenförmigen Anordnung der fünf Substituenten erklärt. Das würde aber erwarten lassen, dass auch dann, wenn zwei der Substituenten  $R^1 - R^4$  identisch sind, eine Auftrennung in optische Isomere möglich sein sollte. Hauptsächlich durch Arbeiten von Jones<sup>[4]</sup> wurde jedoch bald klar, dass alle fünf Rest ( $R^1 - R^4$  und X) verschieden sein müssen, um molekulare Asymmetrie hervorzurufen. Dieser experimentelle Befund musste zu Zweifeln an der Gleichartigkeit der fünf Valenzen des sog. fünfwertigen N-Atoms führen (Abb. 5.1).

Parallel zu den Arbeiten über asymmetrische Ammonium-Verbindungen entwickelten Werner<sup>[5]</sup> und Hantzsch<sup>[6]</sup> eine neue „Ammoniumtheorie“. Werner stellte etwa für das Anlagerungsprodukt von HCl an  $NH_3$  der damals gebräuchlichen „Valenzformel“ **2** die „Koordinationsformel“ **3** entgegen. Diese erscheint uns heute als Übergangszustand für die Protonierung von Ammoniak durch HCl. Hantzsch ging noch einen Schritt weiter und formulierte Ammoniumchlorid und Trimethylammoniumchlorid als **4** und **5**.



$R^1 - R^4 = \text{Alkyl, Aryl}$   
 $X = \text{„Säureradikal“}$

Abb. 5.1 Schreibweisen für Ammoniumverbindungen um 1900.

Zu diesem Ergebnis brachten ihn u.a. Leitfähigkeitsmessungen und das chemische Verhalten des Additionsproduktes von Brom an Trimethylamin. Bei Gültigkeit der klassischen Valenzformel **6** sollte mit Kaliumhydroxid über die Substitutionsprodukte **7** und **8** Trimethylaminoxid (**9**) entstehen. Stattdessen wird Trimethylamin, Kaliumbromid und Hypobromige Säure gebildet. Er zog daraus den Schluss, dass diese Tatsachen nicht mit den „gewöhnlichen Ammoniumformeln“ erklärt werden können, wohl aber durch die Annahme, dass der Stickstoff der Ammonium-Salze nicht fünfbändig ist, sondern beim Übergang der Amine in Ammonium-Salze nur eine vierte Valenz betätigt wird und das

## 5. Ammonium-Verbindungen und Aminoxide - Die Natur der „Fünften Valenz“

„Säureradikal“ (Anion) nicht von einer fünften Valenz des Stickstoffs gebunden wird, sondern sich in der Bindungssphäre eines oder aller vier der mit dem Stickstoff zum Ammonium zusammengetretenen Gruppen befindet. Den Reaktionsablauf formulierte Hantzsch wie in Abb. 5.2a wiedergegeben. Abb. 5.2b zeigt dafür die moderne Übersetzung.

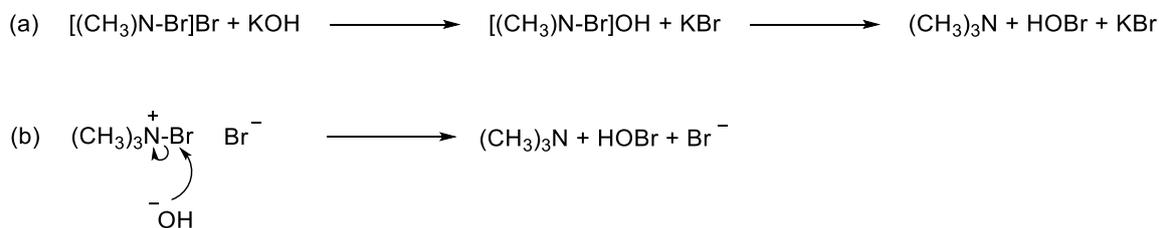


Abb. 5.2 Bildung von Trimethylamin und Hypobromige Säure aus Trimethylamindibromid und KOH. (a) Formulierung von Hantzsch. (b) Moderne Schreibweise.

Mitten in der Debatte über die Asymmetrie des fünfwertigen Stickstoffs berichtete Meisenheimer erstmals über die Spaltung asymmetrisch substituierter Aminoxide in optische Isomere. <sup>[7,8]</sup> Das erste Beispiel betraf die Spaltung des *N*-Ethyl-*N*-methylanilinoxids (**10**) mit Hilfe der 3-Bromcampher-8-sulfonsäure bzw. d-Weinsäure (Abb. 5.3), dem er mit Ethyl-methyl-2-naphthylaminoxid (**13**) und *N*-Methyltetrahydrochinolin (**14**) zwei weitere Beispiele an die Seite stellte. <sup>[8]</sup> Schließlich gelang mit der Auftrennung des Allyl-ethyl-methylaminoxids (**15**) und des Benzyl-ethyl-methylaminoxids (**16**) der gleiche Nachweis bei rein aliphatisch substituierten Aminoxiden. <sup>[9]</sup> Damit war erwiesen, dass pentavalente Stickstoff-Verbindungen in optische Isomere spaltbar sind, obwohl zwei der fünf Reste identisch sind. Allerdings handelt es sich bei den Aminoxiden bzw. deren Hydraten bei den identischen Resten um ein doppelt gebundenes O-Atom bzw. zwei OH-Gruppen und nicht um Alkyl/Aryl-Gruppen. Im Falle zweier identischer Alkyl- bzw. Arylreste konnte, wie bereits erwähnt, keine molekulare Asymmetrie nachgewiesen werden.

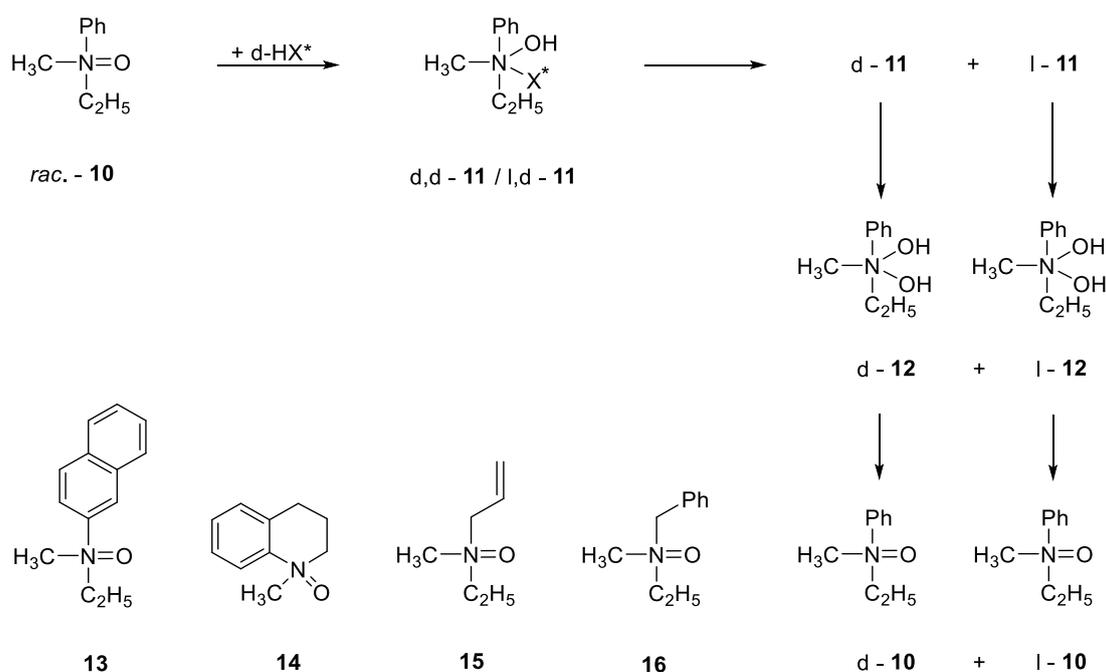


Abb. 5.3 Optisch aktive Aminoxide (alte Schreibweise mit pentavalentem N-Atom). X\* = d-3-Bromcampher-8-sulfonat bzw. d-Tatrat.

Für uns Heutige ist es nicht einfach, die Vorstellungen unserer Altvorderen zur räumlichen Ausrichtung der Valenzen des sog. fünfwertigen Stickstoffs in den Ammonium-Verbindungen nach zu vollziehen. Es ist nicht möglich, fünf Reste so um ein zentrales N-Atom anzuordnen, dass alle fünf Bindungen räumlich gleich ausgerichtet sind. Eine Übersicht zu den vor 1900 entwickelten Modellen findet man in Lit <sup>[10]</sup>.

Meisenheimer setzt sich in seiner ersten Publikation zu diesem Thema mit einem ursprünglich von van't Hoff ins Spiel gebrachten Modell auseinander. Nach diesem befindet sich das N-Atom in der Mitte eines Würfels und betätigt zwei Valenzen in Richtung zu zwei diametral gegenüberliegenden Würfecken (Valenzen 4,5). Die drei anderen Valenzen sind zu einer dieser Valenzen (Valenz 4 in Abb. 5.4) symmetrisch angeordnet, und zwar in der Weise, dass sie jeweils zu Würfecken gerichtet sind, die durch eine Würfelkante mit der Würfecke, die als Ausgangspunkt dient, verbunden sind. Die Valenzen 1-3 unterscheiden sich also in ihrer Anordnung von 4 und 5. Dieses Modell entstand aus der Vorstellung heraus, dass im Amin, von dem ausgegangen wird, die drei Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  und das zentrale N-Atom in einer Ebene angeordnet sind. Bei der Salzbildung kommen die Reste  $R^4$ , und X hinzu. Unter dem Einfluss des Säurerestes X soll das N-Atom etwas aus der Ebene, die es zuvor mit  $R^1$ - $R^3$  bildete, herausgezogen werden.

Bei Verschiedenheit sämtlicher Reste ergäbe dieses Modell vier Stellungsisomere, die alle in zwei enantiomorphen Formen existieren müssen, also insgesamt acht Isomere. Werden zwei der fünf Reste identisch, so bleibt die Zahl der Isomeriemöglichkeiten unverändert, wenn die identischen Reste an die zueinander diametral ausgerichteten Valenzen 4,5 gebunden sind. Das wäre z.B. der Fall bei den Hydraten der Aminoxide *tert.* Amine mit drei verschiedenen Substituenten. Die Zahl der Isomeriemöglichkeiten reduziert sich auf drei Stellungsisomere, von denen eines spaltbar sein sollte, wenn zwei der Reste  $R^1$ - $R^3$  identisch werden. Da die große Zahl der Isomeriemöglichkeiten, die das Modell vorhersagt, experimentell nie bestätigt werden konnte, verwarf Meisenheimer diese Vorstellungen.

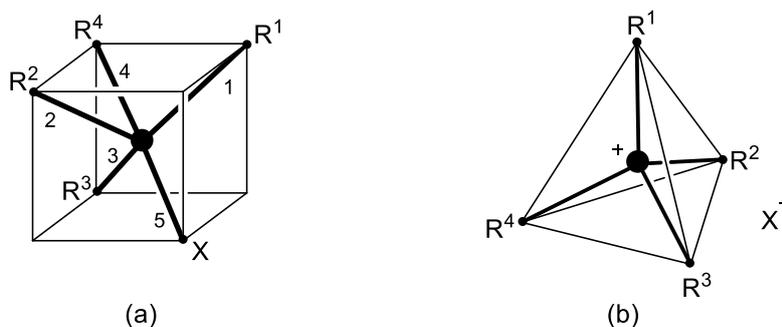


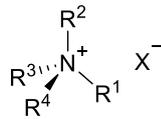
Abb. 5.4 (a) Ursprüngliches Stereomodell für das fünfwertige N-Atom in Ammoniumverbindungen (J.H. van't Hoff, Die Lagerung der Atome im Raume, 1. und 2. Auflage 1877 und 1894) (b) Tetraedermodell mit vierbindigem N-Atom. (3. Auflage 1908).

Dagegen sah er alle experimentellen Befunde bestätigt, wenn die Hantzsch-Werner'sche Theorie der Konstitution der Ammonium-Salze Anwendung findet und zugleich die von van't Hoff in einer späteren Auflage seines epochalen Lehrbuchs zur Stereochemie postulierte Übertragung des Tetraeder-Modells auf das Stickstoff-Atom in Ammonium-Verbindungen übernommen wird: „Diese Auffassung erklärt alle beim fünfwertigen Stickstoff aufgefundenen Isomeriefälle und verlangt auch keine weiteren“. <sup>[7]</sup>

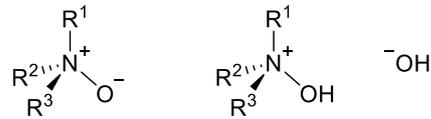
Nach langem Ringen fand damit das Auftreten molekularer Asymmetrie in den Ammonium-Verbindungen die Erklärung, die noch heute Bestand hat. (Abb. 5.5). Die strittige fünfte Valenz, die den

## 5. Ammonium-Verbindungen und Aminoxide - Die Natur der „Fünften Valenz“

Autoren experimentell und intellektuell viel abverlangt hat, entpuppte sich am Ende als eine ionische Beziehung.



Le Bel, Pope, Wedekind:  
 $R^1 \neq R^2 \neq R^3 \neq R^4$  chiral



Meisenheimer:  
 $R^1 \neq R^2 \neq R^3$  chiral

Jones:  
 $R^1 = R^2$  nicht chiral

Abb. 5.5 Molekulare Asymmetrie der von Le Bel, Pope, Wedekind und Meisenheimer untersuchten Ammonium-Derivate. Abgebildet ist jeweils eine enantiomere Form.

Im Lichte der neuen Ammonium-Theorie wurden früher mit dem pentavalenten Stickstoff-Atom begründete Isomeriefälle unhaltbar. So erklärte etwa Aschan <sup>[11]</sup> die beiden Formen der Bis-ammonium-Verbindungen **17**, die er glaubte isoliert und charakterisiert zu haben, mit dem Vorliegen der beiden geometrischen Isomere **17 a** und **b** (Abb. 5.6). Durch sorgfältige Nacharbeitung mit vielen Reinigungsoperationen bewies Meisenheimer die Identität der auf zwei unabhängigen Synthesewegen erhaltenen Produkte. <sup>[12]</sup>

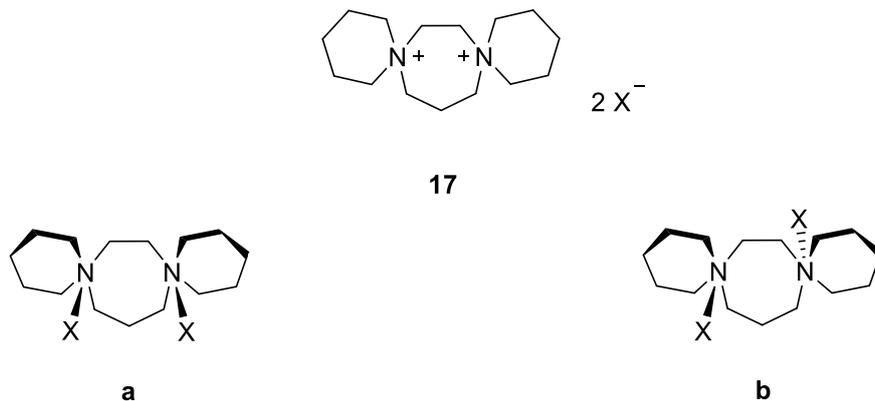


Abb. 5.6 Aschans vermeintliche Stereoisomere der Bis-ammonium-Verbindung **17** (system. Name: 6,9-Diazoniodispiro[5.2.5.3]heptadecan-dihalogenid).

In diesem Zusammenhang muss noch ein genial einfaches Experiment Meisenheimers, das unzweideutig die Andersartigkeit der sog. fünften Valenz des N-Atoms der Ammonium-Verbindungen beweist, erwähnt werden. <sup>[13]</sup> Trimethylaminoxid ergibt mit Iodmethan ein Methoiodid, das mit Natronlauge zu einer Base **A** weiterreagiert. Aus dem Hydrochlorid des Aminoxids wird mit Natriummethoxid Produkt **B** erhalten. Nach alter Vorstellung (Abb. 5.7) müsste es sich beim jeweils ersten Schritt um eine Addition an die NO-Doppelbindung handeln und beim zweiten um eine Substitution. **A** und **B** müssten identisch sein.

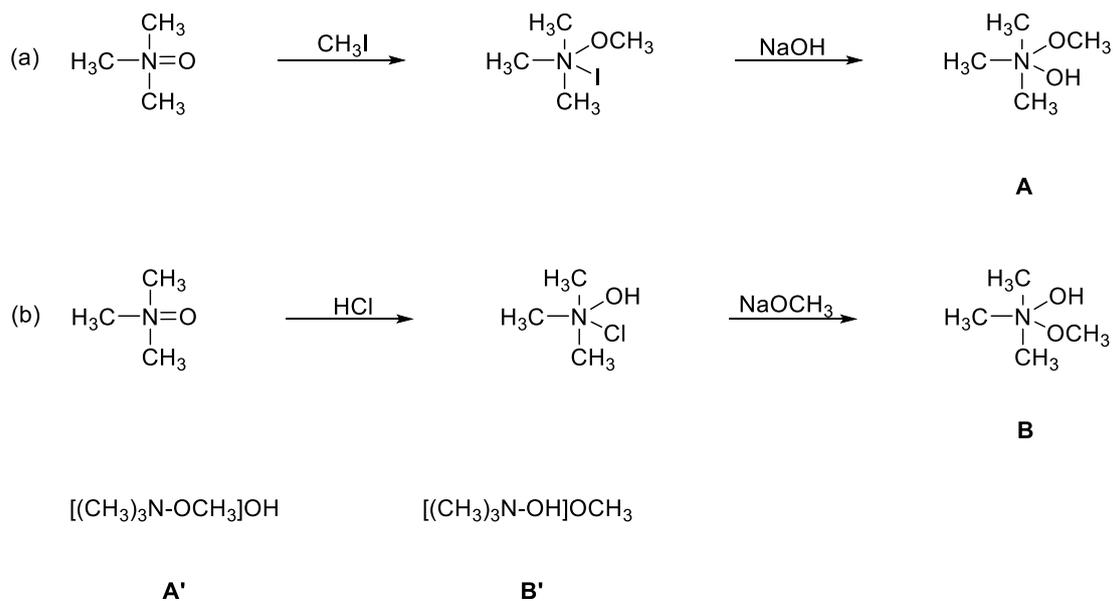


Abb. 5.7 Vermeintliche Additionsreaktionen an die „NO-Doppelbindung“ von Trimethylaminoxid.

Die beiden Produkte **A** und **B** zeigen jedoch ein völlig unterschiedliches Verhalten bei der Thermolyse. **A** zerfällt in Formaldehyd, Trimethylamin und Wasser. **B** ergibt Methanol und Trimethylaminoxid. Konsequenterweise formulierte Meisenheimer die beiden Produkte als **A'** und **B'** und unterschied zwischen vier „normalen“ Bindungen zum N-Atom und einer fünften ionischen Bindung. Im Aminoxid liegt keine echte Doppelbindung, sondern eine semipolare Bindung vor. Abb. 5.8 zeigt eine Wiedergabe des historischen Schlüsselexperiments in heutiger Schreibweise.

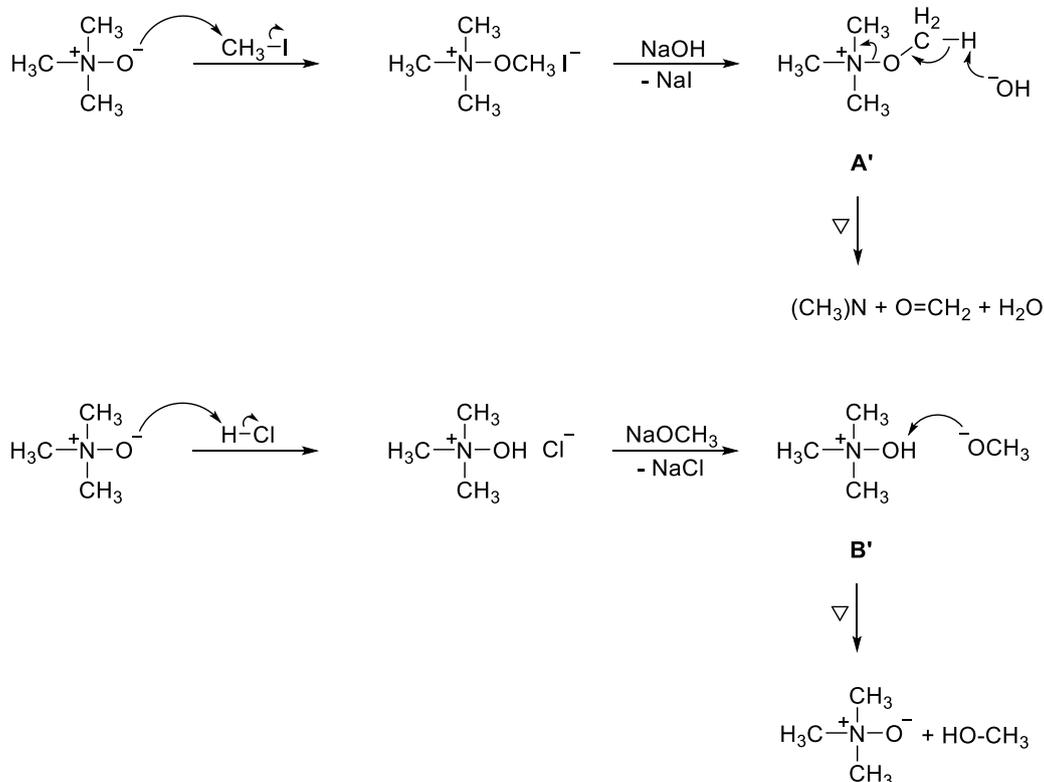


Abb. 5.8 Moderne Wiedergabe des Beweises der Vierbindigkeit des N-Atoms in Ammonium-Verbindungen.

## 5. Ammonium-Verbindungen und Aminoxide - Die Natur der „Fünften Valenz“

Ebenfalls im Jahre 1913 lieferte Meisenheimer einen weiteren Beleg für die Unhaltbarkeit des fünfbindigen N-Atoms. <sup>[14]</sup> Willstätter und Iglauer hatten bei Abbauprobungen tert. Amine mit Hypochloriger Säure Dialkylchloramine erhalten und formulierten die Reaktion gemäß Abb. 5.9a. <sup>[15]</sup>

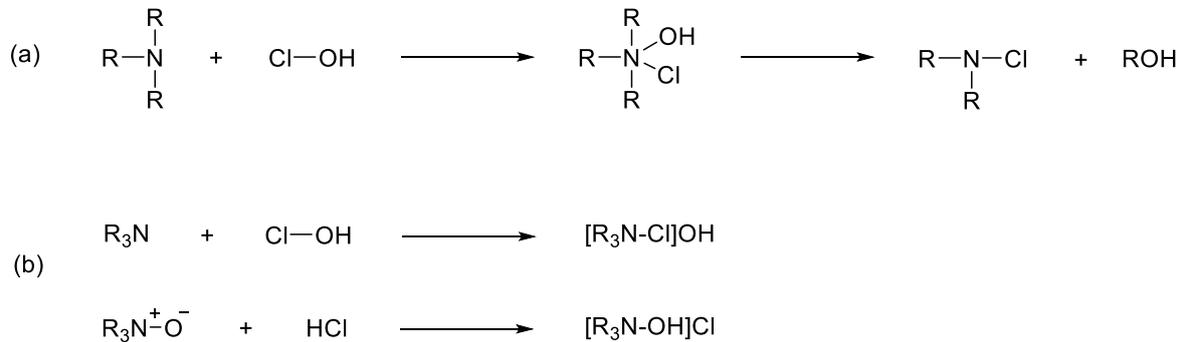
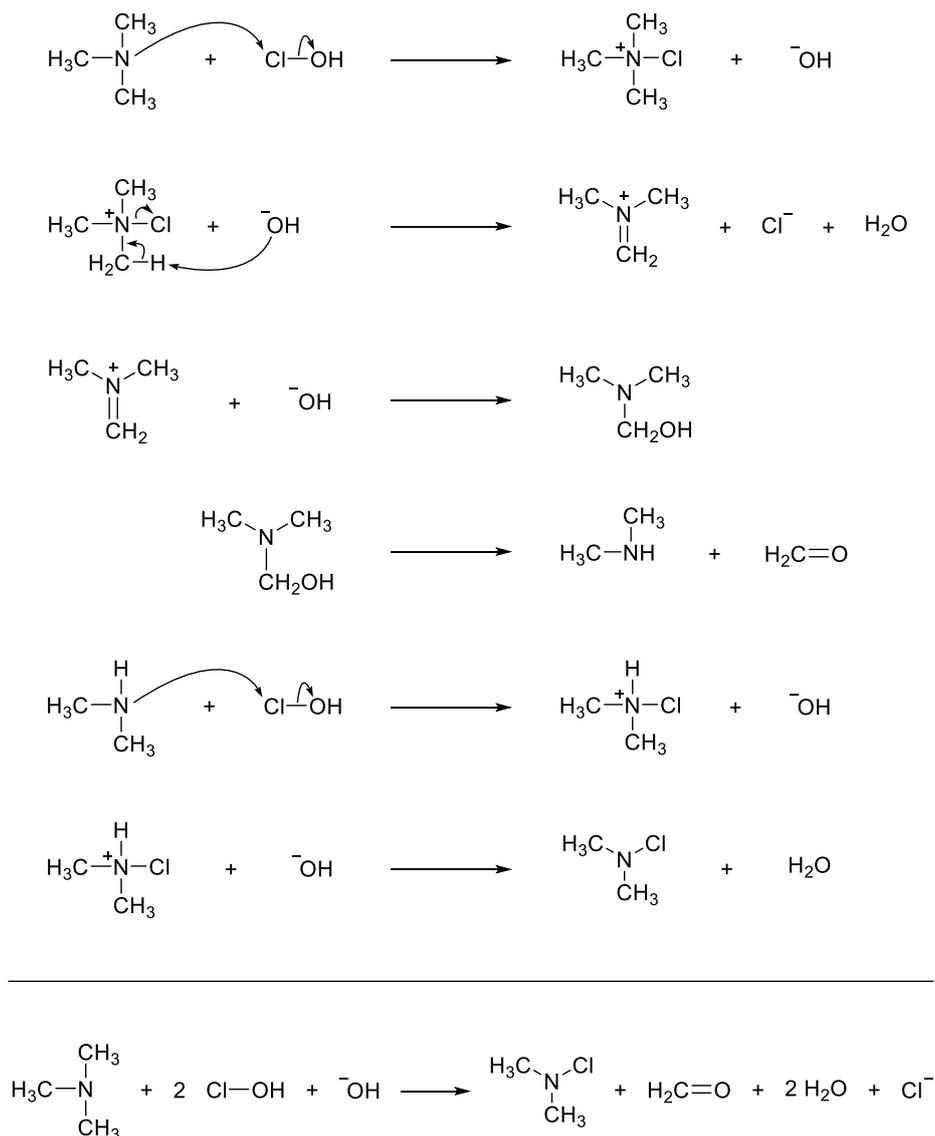


Abb. 5.9 Dealkylierung tert. Amine mit Hypochloriger Säure nach Willstätter und Iglauer (a); Salzisomerie der Addukte  $\text{R}_3\text{N}(\text{OH})\text{Cl}$  (b).

Da das postulierte Zwischenprodukt mit fünfbindigem N-Atom identisch sein müsste mit dem Hydrochlorid des betreffenden Aminoxids, letzteres aber nicht in Dialkylamin und Alkohol zerfällt, verwarf Meisenheimer diesen Reaktionsablauf. Die Anwendung der Ammoniumtheorie von Hantzsch und Werner deckt auf, dass die Additionsprodukte aus einem tert. Amin und Hypochloriger Säure und aus einem tert. Aminoxid und Salzsäure zueinander im Verhältnis einer Salzisomerie stehen (Abb. 5.9b).

Außerdem fand Meisenheimer heraus, dass der abgetrennte Alkylrest nicht, wie von Willstätter angenommen, als Alkohol sondern als Aldehyd vorliegt. Unter Einbeziehung aller experimentellen Fakten umfasst die von Willstätter und Iglauer beschriebene Abbaureaktion tert. Amine zwei wesentliche Abschnitte; u.z. zunächst die oxidative Dealkylierung zu einem sekundären Amin und dann die Substitution des H-Atoms durch ein Chloratom. Abb. 5.10 zeigt die einzelnen Reaktionsschritte am Beispiel des Trimethylamins.

Abb. 5.10 Oxidative Dealkylierung *tert.* Amine mit Hypochloriger Säure.

[1] J.-A. Le Bel, *Sur la dyssymétrie et la création du pouvoir rotatoire dans les dérivés du chlorure d'ammonium*, C.r. **1891**, 112, 724-726.

J.-A. Le Bel, *Asymmetrischer Stickstoff*, B. **1900**, 33, 1003-1006.

[2] W. J. Pope, S.J. Peachey, *Sur de nouveaux composés asymétriques de l'azote obtenus par synthèse et doués du pouvoir rotatoire*, C.r. **1899**, 129, 767-768.

W. J. Pope, S.J. Peachey, *Asymmetric Optically Active Nitrogen Compounds, Dextro- and Laevo- $\alpha$ -benzyl-Phenylallylmethylammonium Iodides and Bromides*, J. Chem.Soc. Trans. **1899**, 75, 1127-1131.

W. J. Pope, A. W. Harvey, *Optically Active Nitrogen Compounds and their Bearing on the Valency of Nitrogen, d- and L- $\alpha$ -Benzylphenylallylmethylammonium Salts*, J.Chem.Soc. **1901**, 74, 828-841.

[3] E. Wedekind, *Beiträge zur Kenntnis des asymmetrischen Stickstoffs*, B. **1905**, 38, 1838-1844.

[4] H. O. Jones, *A Study of the Isomerism and Optical Activity of Quinquevalent Nitrogen Compounds*, J. Chem. Soc. **1903**, 83, 1400-1421.

- [5] A. Werner, *Über Haupt- und Nebenvalenzen und die Constitution der Ammoniumverbindungen*, A. **1902**, 322, 261-296; *Über die Constitution der Oxoniumsalze*, **1902**, 322, 296-347.
- [6] A. Hantzsch, W. Graf, *Über Additionsprodukte tertiärer Amine*, B. **1905**, 38, 2161-2164.
- [7] J. Meisenheimer, *Eine neue Art von Asymmetrie beim Stickstoffatom*, B. **1908**, 3966-3976.
- [8] J. Meisenheimer, *Optisch aktive Aminoxide*, A. **1911**, 383, 117-155.
- [9] J. Meisenheimer, *Optisch aktive Aminoxyde*, III. Mitt., A. **1922**, 428, 252-285. *Eine Zusammenstellung aller untersuchten optisch aktiven Aminoxide: J. Meisenheimer, H. Glawe, H. Greeske, A. Schorning, E. Vieweg*, A. **1926**, 449, 188-213.
- [10] J. Meisenheimer, W. Theilacker, *Stereochemie des Stickstoffs in: K. Freudenberg (Herausg.) Stereochemie, Eine Zusammenfassung der Ergebnisse, Grundlagen und Probleme*, Deuticke Leipzig u. Wien **1933**, S. 1128 ff.
- [11] O. Aschan, *Über das fünfwertige Stickstoffatom I. Ein neuer Fall von Stereochemie beim dem pentavalenten Stickstoff*, Z. Physikal. Chem. **1903**, 46, 293-322.
- [12] J. Meisenheimer, E. Stratmann, W. Theilacker, *Zur Frage der Existenz überzähliger Isomeren in der Stickstoff-Chemie*, B. **1932**, 65, 418-424.
- [13] J. Meisenheimer, *Über die Ungleichartigkeit der fünf Valenzen des Stickstoffs*, Ann. **1913**, 397, 273-300.
- [14] J. Meisenheimer, *Über die Einwirkung von unterchloriger Säure auf tertiäre Amine*, B. **1913**, 46, 1148-1161.
- [15] R. Willstätter, F. Iglauer, *Ueber die Einwirkung unterchloriger Säure auf tertiäre Amine*, B. **1900**, 33, 1636-1641.

## 6. Amine

Meisenheimer kam sehr früh zur Überzeugung, dass die drei Valenzen des N-Atoms im Ammoniak und den Aminen pyramidal ausgerichtet sind und lieferte dafür mit der Synthese von Chinuclidin (**4**) einen indirekten Beweis (Abb. 6.1).<sup>[1]</sup>

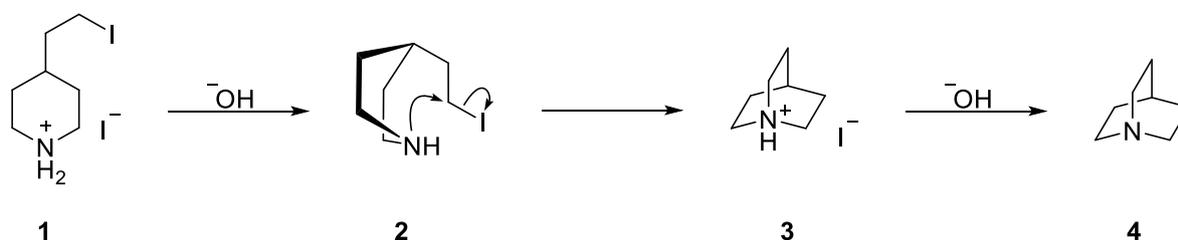


Abb. 6.1 Chinuclidin-Synthese.

Die Leichtigkeit mit der die aus 4-(2-Iodethyl)-piperidiniumiodid (**1**) freigesetzte Base intramolekular zu Chinuclidiniumiodid **3** reagiert und die hohe Stabilität des freien Chinuclidins (**4**), in dem die drei Valenzen des Stickstoffs unmöglich in einer Ebene liegen können, machten ihn zu einem frühen Verfechter der pyramidalen Struktur.

Allerdings scheiterten alle Versuche asymmetrisch substituierte *tert.* Amine in optische Isomere zu spalten. In Abb. 6.2a sind die *tert.* Amine aufgeführt, die Meisenheimer über die 3-Bromcampher-8-sulfonate in die Antipoden zu spalten versuchte.<sup>[2]</sup>

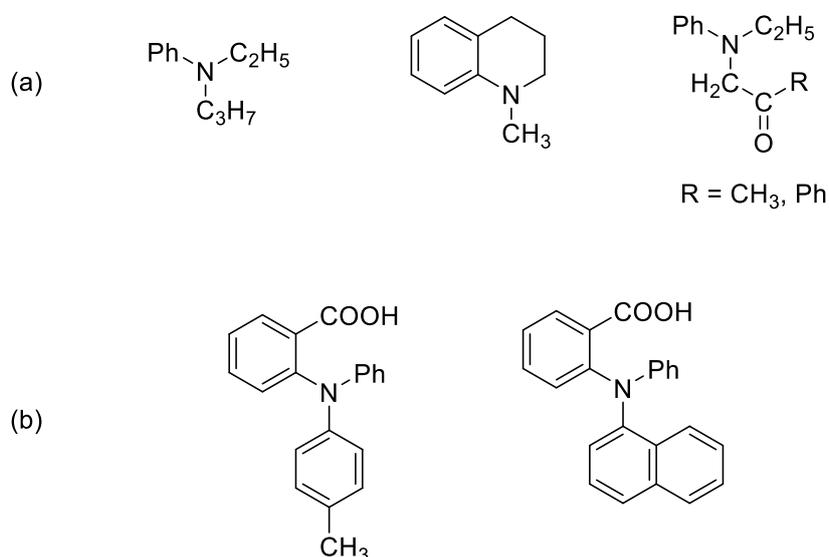


Abb. 6.2 Auf Racemat- Spaltung untersuchte basische (a) und nicht basische (b) *tert.* Amine.

Bei den Beispielen der Reihe (a) werden die unsymmetrisch substituierten Amine in quartäre Ammonium-Salze überführt (Abb. 6.3). Da unsymmetrisch substituierte quartäre Ammonium-Salze spaltbar sind (s.o.), muss es verwundert haben, dass in diesen Fällen kein Anzeichen einer Spaltbarkeit gefunden werden konnte. Meisenheimer erklärte den Misserfolg damit, „*dass die Salze, wenn einer der Reste ein H-Atom ist, leicht in ihre Komponenten, tert. Amin und Säure, dissoziieren (Abb. 6.3) und sich daher beim Lösen und Umkristallisieren mit großer Geschwindigkeit racemisieren*“. Damit unterstellte er implizit, dass *tert.* Amine generell einem Racemisierungsprozess unterliegen.

## 6. Amine



HX\* = d-3-Brom-8-camphersulfonsäure

Abb. 6.3 Dissoziationsgleichgewicht der Ammonium-Salze unsymmetrisch substituierter *tert.* Amine mit opt. aktiven Säuren.

In einem klug ausgewählten Experiment wurden unsymmetrisch substituierte Triarylamine in die Untersuchung einbezogen (Abb. 6.2b). Hier ist das N-Atom kaum noch basisch, so dass optisch aktive Säuren zur Racematspaltung ausschieden. Um Spaltversuche mit Alkaloiden durchführen zu können, musste als salzbildende Gruppe eine Carboxy-Gruppe eingeführt werden, womit zugleich sichergestellt ist, dass am N-Atom bei der Salzbildung keine strukturellen Veränderungen vorgenommen werden. Entsprechende Versuche mit den in Abb. 6.2b abgebildeten Anthranilsäure-Derivaten ergaben nur unspaltbare Salze.

Wie vereinbarte Meisenheimer die Nichtspaltbarkeit der Verbindungen des dreiwertigen Stickstoffs mit seiner Überzeugung, dass die drei Reste pyramidal angeordnet sind? Dazu zitieren wir aus Lit. <sup>[2]</sup> wörtlich: „Dieser Widerspruch lässt sich vermeiden, wenn man annimmt, dass die ebene Anordnung, auf die aus der Nichtspaltbarkeit geschlossen ist, nur eine Mittellage darstellt, um welche die Atome im Ammoniak und den Aminen ständig hin- und herschwingen. Die beiden stumpfen Tetraeder, die das Amin Nabc bei nicht ebener Lagerung zu bilden vermag und die zueinander im Verhältnis von Bild und Spiegelbild stehen, gehen dann unablässig ineinander über, es erfolgt also fortgesetzte Racemisation und eine Spaltung ist nicht durchführbar.“

Inzwischen gehört die Inversion am dreibindigen N-Atom zu den am besten untersuchten intramolekularen dynamischen Prozessen und zum festen Wissensschatz jedes Chemiestudenten.

Bis in die zwanziger Jahre des 20. Jahrhunderts hinein finden sich in der Literatur Beispiele, in denen Isomeriefälle mit dem Vorliegen eines sog. asymmetrischen N-Atoms erklärt wurden.

Freund und Kessler erhielten bei der Umsetzung von *N*-Methylcholiniumiodid mit Grignard-Reagenzien Additionsprodukte, die sie in 1-Methyl-2-alkyl/aryl-tetrahydrochinolin umwandelten. <sup>[3]</sup> Die Endprodukte der Reaktionsfolge konnten sie in zwei Verbindungen trennen, die sie für Isomere hielten. Die Isomerie erklärten sie mit der gleichzeitigen Anwesenheit eines asymmetrisch substituierten C- und N-Atoms. Konfigurationsstabilität am Stickstoff vorausgesetzt, sollten die Tetrahydrochinoline **5**, nach heutiger Terminologie, zwei diastereomere Enantiomerenpaare bilden (Abb. 6.4). Meisenheimer et al. widerlegten diese Interpretation in dem sie nachwiesen, dass das Additionsprodukt der Grignard-Reaktion bei der Destillation unter Normaldruck teilweise Methan eliminiert. Am Ende der Reaktionsfolge standen daher nicht zwei Stereoisomere der Konstitution **5**, sondern das vermeintliche zweite Stereoisomere erwies sich als homologes Tetrahydrochinolin **6**. <sup>[4, 5]</sup>

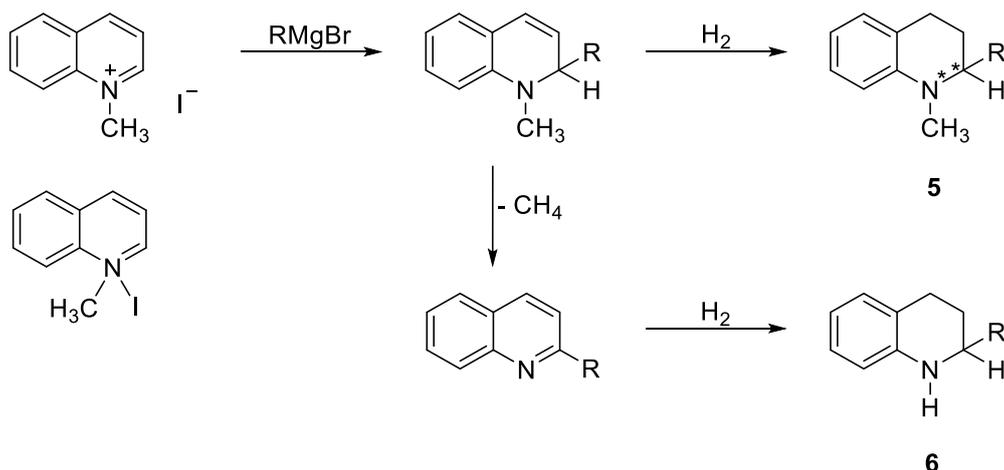


Abb. 6.4 Umsetzung von *N*-Methylchinoliniumiodid (in der Originaltit. mit fünfbindigem N-Atom formuliert) zu 1-Methyl-2-alkyl/aryltetrahydrochinolinen.

K. v. Auwers erhielt bei der Acylierung von Indazol zwei Isomere, für deren Zustandekommen er die Stereochemie des dreiwertigen Stickstoffs verantwortlich machte. Für das Indazol waren damals die beiden konkurrierenden „Symbole“ **7** und **8** im Gebrauch (Abb. 6.5). Heute wissen wir, dass im Indazol ein Tautomerie-Gleichgewicht zwischen **8** und **9** vorliegt. Von der tricyclischen Formel **7** leitete v. Auwers die geometrischen Isomere **10** und **11** zur Beschreibung der isomeren Acylierungsprodukte ab.<sup>[6]</sup> Meisenheimer argumentierte, dass es sich bei den isomeren Acylinidazolen um Stellungsisomere handeln muss.<sup>[7]</sup> Die tatsächliche Zuordnung der beiden Isomeren wurde in einer ganzen Serie von Veröffentlichungen über einen längeren Zeitraum kontrovers diskutiert, bis das 3-Isomere **14** ausgeschlossen werden konnte und die 1- und 2- Acylinidazole (**12**, **13**) als richtig erkannt wurden.<sup>[8,9]</sup> (Lit.-Übersicht s.<sup>[10]</sup>).

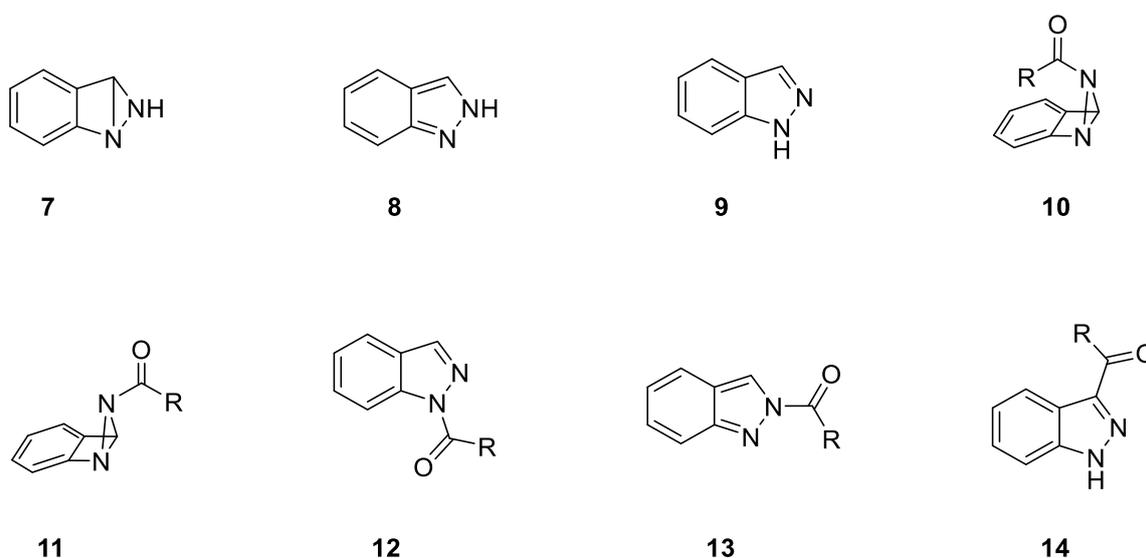


Abb. 6.5 Indazol und seine Monoacylierungsprodukte.

Mit einem besonders interessanten Fall aus der Alkaloid-Chemie bekräftigte Meisenheimer seine Schlussfolgerung, „dass das gesättigte dreiwertige Stickstoffatom, wenn es nicht in einem mehrfachen Ringsystem in besonderer Weise verkettet ist, nie oder jedenfalls nur in Ausnahmefällen das Auftreten von Stereoisomeren veranlassen kann“.

## 6. Amine

Tanret isolierte aus der Wurzelrinde des Granatapfelbaums neben dem Hauptalkaloid Pseudopelletierin drei weitere Alkaloide, die er als Pelletierin, Isopelletierin und Methylisopelletierin bezeichnete. <sup>[11]</sup> Es dauerte mehr als 50 Jahre bis die richtigen Strukturen dieser Verbindungen feststanden. In einer umfangreichen Serie von Veröffentlichungen ordnete Hess den drei Naturstoffen die Konstitution **1-3** zu (Abb. 6.6).

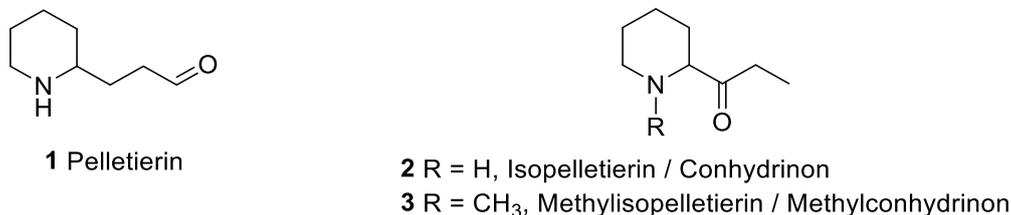


Abb. 6.6 Strukturvorschläge von Hess, die von Meisenheimer widerlegt wurden.

Demnach sollten Isopelletierin bzw. *N*-Methylisopelletierin konstitutionell mit dem Oxidationsprodukt des Conhydrins bzw. *N*-Methylconhydrins identisch sein. Da sich Isopelletierin und Conhydrinon bzw. Methylisopelletierin und Methylconhydrinon jedoch als verschieden erwiesen, postulierte Hess ein asymmetrisches N-Atom, das im Zusammenspiel mit dem Asymmetriezentrum an C-2 des Piperidin-Rings jeweils zu zwei in heutiger Terminologie diastereomeren Enantiomerenpaaren führen sollte. <sup>[12]</sup>

Meisenheimer sah Schwachpunkte im Hess'schen Konstitutionsbeweis und wies in einer eindeutigen Synthese (Abb. 6.7a) nach, dass der Piperidin-Ring des sog. Isopelletierins in  $\alpha$ -Stellung einen 2-Oxopropyl-Substituenden besitzt. Damit war auch das vermeintliche Stereoisomerenpaar Conhydrinon/ Isopelletierin als Konstitutionsisomerenpaar enttarnt. <sup>[13]</sup>

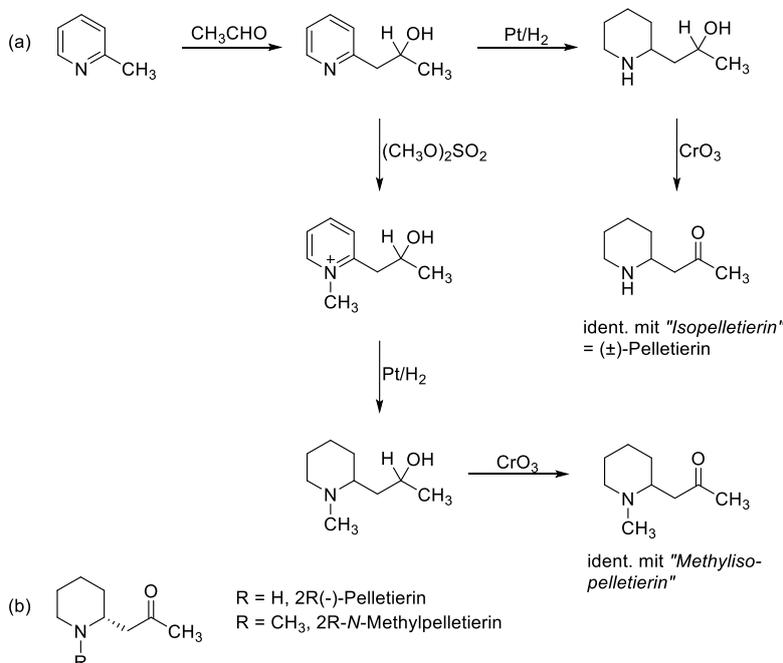


Abb. 6.7 (a) Meisenheimers Strukturbeweis des „Isopelletierins“ und „*N*-Methylisopelletierins“.

(b) 2R-Pelletierin und 2R-*N*-Methylpelletierin.

Die Bezeichnung Isopelletierin ist heute obsolet, denn es besitzt dieselbe Konstitution wie Pelletierin (Abb. 6.7b). Das biosynthetisch gebildete 2R-Pelletierin bzw. 2R-Methylpelletierin racemisiert bei der

Alkaloidextraktion teilweise. Bei der anschließenden Fällung kristalliner Alkaloidsalze entstehen nebeneinander die Salze der optisch aktiven Verbindung und die Salze der racemischen Verbindung, die sich in ihren Löslichkeiten und Schmelzpunkten unterscheiden.

Die vage Hoffnung, dass bei Ersatz eines Restes in *tert.* Aminen durch eine Hydroxylgruppe das Durchschwingen soweit verlangsamt sein könnte, dass Spiegelbild-Isomere nachweisbar werden, erfüllte sich nicht. Auch unsymmetrisch substituierte Hydroxylamine erwiesen sich als unspaltbar. <sup>[14]</sup>

In einer posthum aus dem Nachlass erschienenen Veröffentlichung geht hervor, dass Meisenheimer die Hoffnung hegte, die Inversion am trivalenten N-Atom zu unterdrücken, wenn dieses im stark gespannten Aziridin-Ring festgelegt ist. <sup>[15]</sup> Die Frage, ob Aziridine mit asymmetrisch substituiertem N-Atom spaltbar sind oder nicht, konnte damals wegen experimenteller Schwierigkeiten nicht entschieden werden. Jahrzehnte später zeigten Tieftemperatur-NMR-Messungen, dass die Inversionsbarrieren einfacher alkylierter Aziridine so niedrig sind, dass eine Isomerentrennung bei Raumtemperatur aussichtslos ist. <sup>[16]</sup> Das ändert sich erst mit der Einführung eines Chlor- oder Fluorsubstituenten am N-Atom. Die ersten stabilen Aziridin-Invertomere wurden 1968 mitgeteilt (Abb. 6.8). <sup>[17]</sup>

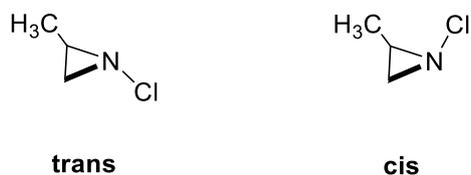


Abb. 6.8 Diastereomere 1-Chlor-2-methylaziridine.

Meisenheimer hat in seinen Veröffentlichungen mehrfach darauf hingewiesen, dass die Einbindung eines trivalenten N-Atoms in ein starres Korsett geeignet wäre, um in Spiegelbild-Isomere spaltbare Amine zu erhalten. Tatsächlich ist es 1944 gelungen, die Trögersche Base (Abb. 6.9) mittels Chromatographie mit Milchzucker als chiraler Phase in die Enantiomere zu spalten. <sup>[18]</sup>

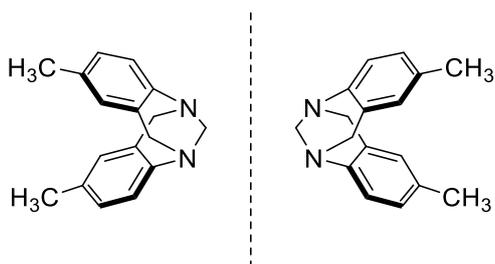


Abb. 6.9 Optische Antipoden der Trögerschen Base.

- 
- [1] J. Meisenheimer, *Über Chinuclidine*, A. **1920**, 420, 190-239.
- [2] J. Meisenheimer, L. Angermann, O. Finn, E. Vieweg, *Versuche zur Darstellung optisch aktiver Verbindungen des dreiwertigen Stickstoffs (v. Mitt. Zur Stereochemie des gesättigten dreiwertigen Stickstoffs)*, B. **1924**, 57, 1744-1759.
- [3] M. Freund, E. Kessler, *Einwirkung von Organomagnesiumverbindungen auf Chinolinjodmethylat, Ein Beitrag zur Stereochemie stickstoffhaltiger Verbindungen*, J. pr.Chem. [Neue Folge] **1918**, 98, 233-254.

- [4] J. Meisenheimer, M. Schütze, *Über die Einwirkung von Propylmagnesiumbromid auf Chinolin-jodmethylat. Ein Beitrag zur Stereochemie des dreiwertigen Stickstoffs*, B. **1923**, 56, 1353-1370.
- [5] J. Meisenheimer, E. Stotz, K. Bauer, *Über die Einwirkung von Isobutyl- und Phenylmagnesiumhalogeniden auf Chinolinium-jodmethylat*, B. **1925**, 58, 2320-2335.
- [6] K. v. Auwers, M. Düesberg, *Über Struktur und Stereo-Isomerie bei Indazol-Derivaten und die Konstitution der Indazole*, B. **1920**, 53, 1179-1232.
- [7] J. Meisenheimer, A. Diedrich, *Über die isomeren Acyl-indazole von K. v. Auwers*, B. **1924**, 57, 1723-1730.
- [8] K. v. Auwers, *Die Konstitution der stabilen und labilen Acyl-indazolen*, B. **1925**, 58, 2081-2088.
- [9] J. Meisenheimer, O. Senn, *Über Acyl-indazole*, B. **1926**, 59, 199-202.
- [10] R. C. Elderfield in: R. C. Elderfield, (Ed.), *Heterocyclic Compounds*, J. Wiley & Sons, New York **1957**, Vol. 5. Chap.3, S. 182-187.
- [11] Übersicht: G. Heß, P. Haiss, D. Wistuba, H.-U. Siehl, S. Berger, D. Sicker, K.-P. Zeller, *Pseudopelletierin, Vom Granatapfelbaum zum Cyclooctatetraen*, Chem. i. u. Zeit **2016**, 34-43.
- [12] K. Hess, R. Grau, *Neue Umwandlungen von Conhydrin und Methylisopelletierin, V. Mitt. Zur Frage des asymmetrischen dreiwertigen Stickstoffatoms*, A. **1925**, 441, 101-137.
- [13] J. Meisenheimer, E. Mahler, *Über das Methyl-isopelletierin, VIII. Mitt. Zur Stereochemie des gesättigten dreiwertigen Stickstoffs*, A. **1928**, 462, 301-316.
- [14] J. Meisenheimer, H. Denner, *Versuche zur Spaltung substituierter Hydroxylamine in optisch aktive Isomere*, B. **1932**, 65, 1799-1807.
- [15] J. Meisenheimer, L.-H. Chou, *Versuche zur Spaltung substituierter cyclischer Äthylenimine in optisch aktive Isomere*, A. **1939**, 539, 70-77.
- [16] A. Loewenstein, J. F. Neumer, J. D. Roberts, *The Activation Energy of Inversion in Substituted 1-Methylaziridines (N-Methylethyleneimines) Measured by Nuclear Magnetic Resonance Technique*, J. Am. Chem. Soc. **1960**, 82, 3599-3601.
- [17] S. J. Brois, *Aziridines XII Isolation of a Stable Nitrogen Pyramid*, J. Am. Chem. Soc. **1968**, 90, 508-509.
- [18] V. Prelog, P. Wieland, *Über die Spaltung der Trögerschen Base in Optische Antipoden, ein Beitrag zur Stereochemie des dreiwertigen Stickstoffs*, Helv. Chim. Acta **1944**, 27, 1127-1134.

## 7. Bis-diaminoethan-sarcosinkobalt(III)-dikation

Aus der Tatsache, dass unsymmetrisch substituierte Amine in der Regel nicht in optische Antipoden spaltbar sind, wohl aber Ammoniumsalze, wenn sich vier verschiedene Reste am N-Atom befinden, folgerte Meisenheimer, dass das gleiche auch für Amin-Liganden in Metallkomplexen gelten muss. Auch hier liegt ein vierfach koordiniertes N-Atom vor, welches, geht man von sekundären Aminen aus, vier verschiedene Reste trägt. Die Realisierung dieses Konzeptes gestaltete sich sehr schwierig. Zahlreiche Versuche spaltbare Cr(III)- und Co(III)-Komplexe, die sekundäre Amine als Liganden aufweisen, herzustellen, scheiterten. Erst durch Einsatz von Sarcosin (*N*-Methylglycin) als zweizähnigem Komplex-Ligand gelang die Synthese eines Co(III)-Komplexes, in dem das Vorliegen eines chiralen Zentrums am N-Atom nachgewiesen werden konnte.<sup>[1]</sup>

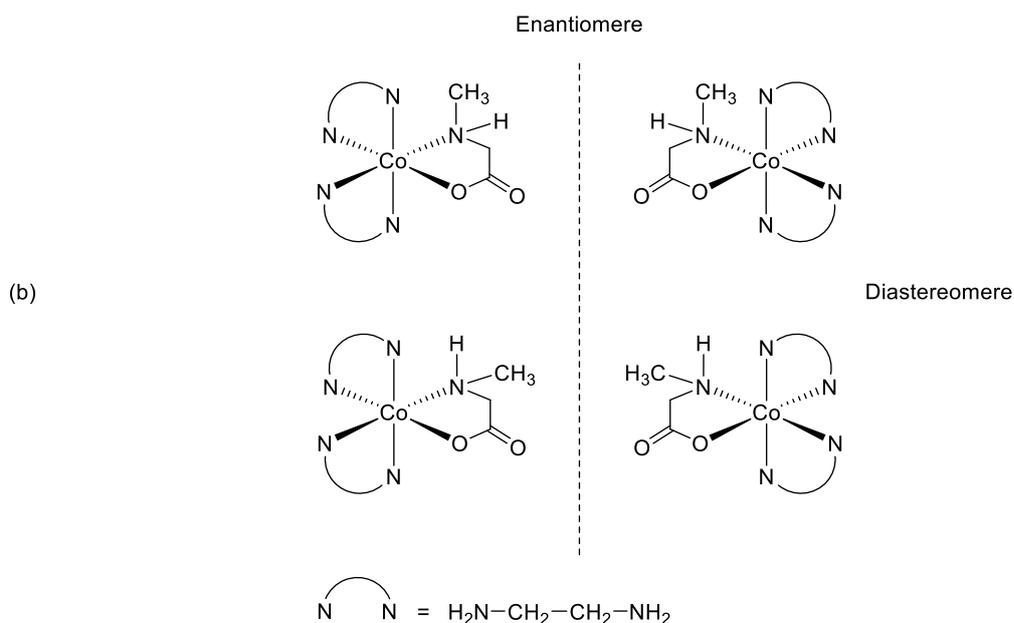
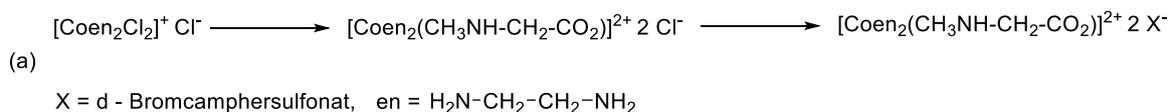


Abb. 7.1 Synthese des Co(III)-Sarcosin-Komplexes (a), der aus zwei diastereomeren Enantiomeren-Paaren besteht (b). Gezeigt ist das zweifach positiv geladene komplexe Kation ohne Gegenionen.

Ausgangspunkt ist der Komplex *cis*-[Co(en)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl, der ein Chiralitätszentrum am Co-Atom besitzt. Daran ändert sich nichts, wenn die beiden koordinativ gebundenen Cl-Atome durch das Anion des Sarcosins ersetzt werden. Durch das Hinzukommen eines Chiralitätszentrums am N-Atom des eingebauten Sarcosinians müssten zwei diastereomere Enantiomeren-Paare resultieren (Abb. 7.1). Nach Austausch der Gegenionen durch  $\alpha$ -Bromcamphersulfonat gelang es, die beiden Diastereomeren durch Kristallisation zu trennen. Durch weitere Kristallisationsversuche konnte schließlich eines der diastereomen Salze in die Spiegelbild-Isomere getrennt werden, von denen eines und zwar ein stark rechtsdrehendes in reiner Form erhalten wurde. Damit war der Nachweis gelungen, dass der Amino-Stickstoff des Sarcosins im Komplex tetraedrisch vorliegt und ein Asymmetriezentrum bildet.

## 7. Bis-diaminoethan-sarcosinkobalt(III)-dikation

Das gewonnene reine Enantiomere ist in kristalliner Form stabil. In Lösung vermindert sich sein Drehwert und erreicht innerhalb von 24h als Endwert ein Drehvermögen, das dem diastereomeren Enantiomeren-Paar entspricht; d.h. die Aminogruppe des Sarcosin-Liganden ist schwach genug an das Zentralatom koordiniert, um in Lösung Racemisierung am N-Atom zu ermöglichen, so dass am Schluss die optische Aktivität des reinen Kobalt-Komplexes übrigbleibt.

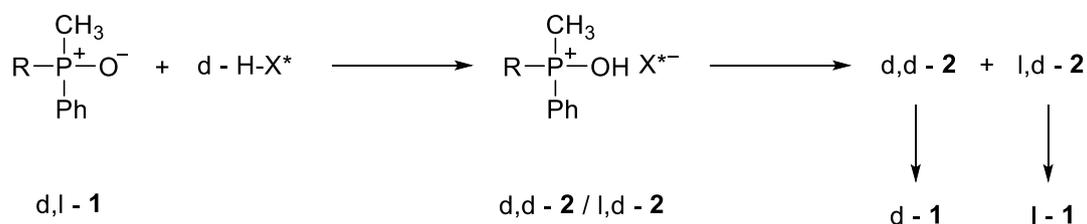
---

[1] J. Meisenheimer, L. Angermann, H. Holsten, E. Kiderlen, *Über Komplexverbindungen des Chroms und Kobalts mit aliphatischen und aromatischen Aminen*, A. **1924**, 438, 217-278.

## 8. Phosphinoxide

Die P,O-Bindung in den Phosphinoxiden ist ca. doppelt so stark wie die N,O-Bindung in Aminoxiden, so dass sich beide Stoffklassen trotz der formalen Ähnlichkeit in ihren chemischen Eigenschaften sehr unterscheiden. Als Element der dritten Periode ist der Phosphor nicht an die Oktettregel gebunden. Prinzipiell kann daher in den Phosphinoxiden eine P,O-Doppelbindung vom  $d_{\pi}-p_{\pi}$ -Typ vorliegen. Dies würde auch die im Vergleich zu den Aminoxiden sehr geringe Basizität erklären. Allerdings ist die Beteiligung von d-Orbitalen an Doppelbindungen mit Nichtmetallen heute wieder umstritten. Auf die Frage, ob sich unsymmetrisch substituierte Phosphinoxide in Spiegelbild-Isomere spalten lassen, haben die obigen Überlegungen keine Auswirkung.

Im Anschluss an die gelungene Spaltung der Aminoxide in optisch aktive Formen hat Meisenheimer bereits 1911 mit dem Ethyl-methyl-phenylphosphinoxid (**1a**) den ersten Fall einer optisch aktiven Phosphorverbindung beschrieben <sup>[1]</sup>, dem später mit dem Benzyl-methyl-phenylphosphinoxid (**1b**) ein weiteres Beispiel folgte (Abb. 8.1). <sup>[2]</sup>



**a:** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **b:** R = Ph-CH<sub>2</sub>; X\* = d-Bromcamphersulfonat bzw. d-Camphersulfonat

Abb. 8.1 Spaltung racemischer Phosphinoxide.

Wegen der geringen Basizität der Phosphinoxide kamen zur Bildung der diastereomeren Salze nur starke, optisch aktive Säuren in Betracht (Camphersulfonsäuren). Die Trennung der diastereomeren Salze durch fraktionierte Kristallisation erforderte ein Höchstmaß an Geduld. Erst nach jahrelangem Stehenlassen konnten Impfkristalle, in denen ein diastereomeres Salz angereichert war, gewonnen werden. In den folgenden Versuchen konnte durch Animpfen von Lösungen des diastereomeren Gemisches, das aus dem racemischen Phosphinoxid mit Camphersulfonsäure hergestellt wurde, eine zügige Trennung erzielt werden. Mit dem Nachweis, dass Hydroxyphosphonium-Ionen mit drei verschiedenen Substituenten chiral sind, bestand kein Zweifel mehr, dass dies generell für Phosphonium-Ionen mit vier unterschiedlichen Resten zutrifft. Dennoch gelang es Meisenheimer ebenso wie früheren Bearbeitern nicht, unsymmetrisch substituierte Phosphonium-Salze in optische Antipoden zu zerlegen. <sup>[2]</sup> Dies beruht aber ausschließlich auf experimentellen Hürden, die mit den damaligen Mitteln nicht überwindbar waren.

Die von Meisenheimer beschriebenen optisch aktiven Phosphinoxide blieben für eine längere Zeit die einzigen Phosphorverbindungen, deren optische Aktivität auf einem asymmetrisch substituierten Phosphoratom beruht. Nach dem Startschuss durch Meisenheimers Pioniertat nahm die Stereochemie der Phosphorverbindungen nur zögerlich Fahrt auf. Erst im Jahre 1959 wurde über das erste optisch aktive quarternäre Phosphonium-Salz berichtet. <sup>[3]</sup> Kurze Zeit später warteten Horner und Mitarb. mit der Entdeckung auf, dass *tert.* Phosphine in optisch aktiver Form gewonnen werden konnten. <sup>[4]</sup> Eine



derjenige, der am meisten Neigung hat, sich mit dem vom Sauerstoffatom abgestoßenen, positiv geladenen Wasserstoffion zu vereinigen.“ (Abb. 8.3b). Die Ausdehnung dieser Überlegung auf die Pinakolin-Umlagerung führte zu einem interessanten Postulat, mit dem die bevorzugte Wanderung von Phenyl- gegenüber Alkylgruppen verständlich wurde. Meisenheimer nahm an, „daß die Phenylgruppe zunächst durch die an ihr verfügbare Partialvalenz zu dem benachbarten, vorübergehend dreiwertigen Glykol-Kohlenstoffatom in Beziehung tritt“ (A). Mit etwas Phantasie können wir in dieser Aussage die Vorwegnahme eines Phenonium-Intermediates (B) (Abb. 8.4) sehen.

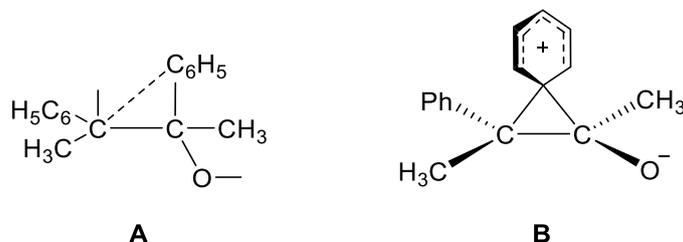


Abb. 8.4 Zwischenstufen der Pinakolin-Umlagerung. Die Striche am C- und O-Atom in A bedeuten, im Sinne der damaligen Vorstellungen, nicht besetzte Valenzen.

- 
- [1] J. Meisenheimer, L. Lichtenstadt, *Über optisch-aktive Verbindungen des Phosphors*, B. **1911**, 44, 356-359.
- [2] J. Meisenheimer, J. Casper, M. Höring, W. Lauter, L. Lichtenstadt, W. Samuel, *Optisch-aktive Phosphinoxide*, A, **1926**, 449, 213-248.
- [3] K.F. Kumli, W. E. McEwen, C. A. Vander Werf, *The resolution of a Non-Heterocyclic Quarternary Phosphonium Iodide*, J. Am. Chem. Soc. **1959**, 81, 248-249.
- [4] L. Horner, H. Winkler, A. Rapp, A. Mentrup, H. Hoffmann, P. Beck, *Phosphororganische Verbindungen. Optisch aktive Phosphine aus optisch Aktiven Quartären Phosphonium-Salzen*, Tetrahedron Lett. **1961**, 161-166.
- [5] L. D. Quin, *A Guide to Organophosphorous Chemistry*, Chap. 9 Optically Active Organophosphorous Compounds, Wiley-Interscience **2000**.
- [6] A. Michaelis, H. v. Soden, *Über Triphenylphosphin und einige Derivate desselben*, A. **1885**, 229, 295-334.

## 8. Phosphin oxide

## 9. Meisenheimer Umlagerung

Im Zuge seiner Arbeiten zur Spaltbarkeit tert. Aminoxide in optische Isomere stieß Meisenheimer auf die heute nach ihm benannte Umlagerungsreaktion. <sup>[1]</sup> Nach Freisetzung von *N*-Allyl-*N*-methylanilin-*N*-oxid aus seinem Hydrochlorid mit Natronlauge scheidet sich beim Einleiten von Wasserdampf aus der wässrigen Lösung ein Wasserdampf-flüchtiges Öl ab, das durch sorgfältige Abbaureaktionen als *O*-Allyl-*N*-methylphenylhydroxylamin erkannt wurde (Abb. 9.1a).

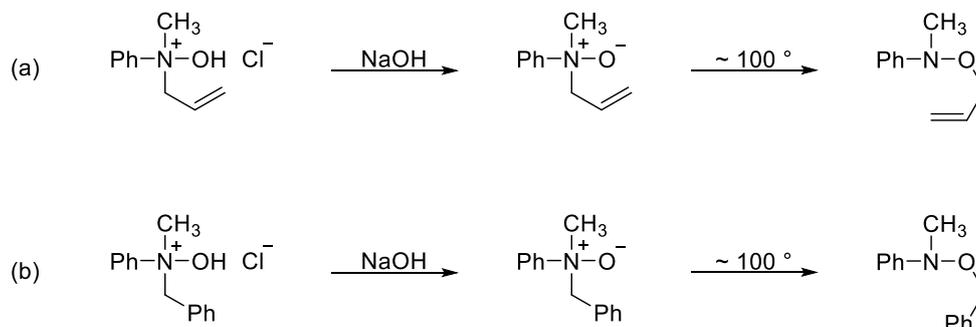


Abb. 9.1 Meisenheimer-Umlagerung von Allyl-(a) und Benzylaminoxiden (b).

Als wanderungsfähig erwies sich zunächst nur die Allylgruppe <sup>[2]</sup>, d.h. Alkyl- und Phenylreste werden nicht vom N- zum O-Atom verlagert. Meisenheimer sah darin einen weiteren Beleg für die „außergewöhnliche Beweglichkeit“ des Allylrestes und verwies u.a. auf die wenige Jahre zuvor von Claisen beschriebene Umlagerung von *O*-Allylethern. Eine ähnliche Fähigkeit unterstellte Meisenheimer dem Benzylrest und belegte dies mit der Umlagerung von Benzyl-methylphenylaminoxid zum *O*-Benzyl-*N*-methyl-phenylhydroxylamin (Abb. 9.1b).

Meisenheimer ging davon aus, dass wie im Falle der Benzylverbindung auch bei der Allylwanderung das selbe C-Atom, das zuvor an das N-Atom gebunden war, nun am O-Atom angedockt hat. Nach heutiger Begrifflichkeit sah er die Isomerisierung also als [1,2]-Umlagerung an. Ein halbes Jahrhundert später wurden die Umlagerungen von *N*-Allylaminoxiden zu *O*-Allyl-hydroxylaminen als Beispiele für eine pericyclische [2,3]-sigmatrope Umlagerung gedeutet, die im Gegensatz zur [1,2]-Variante thermisch erlaubt ist (Abb. 9.2).

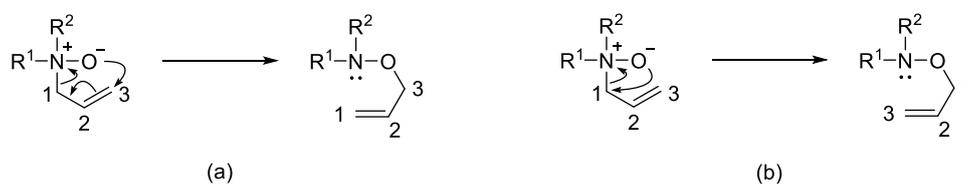


Abb. 9.2 [2,3]-sigmatrope Umlagerung (a) versus [1,2]-sigmatrope Umlagerung (b).

Wenn dieser Mechanismus generelle Gültigkeit besitzen sollte, müsste allerdings die entsprechende Benzylwanderung zu einem anderen Produkt führen (Abb. 9.3).

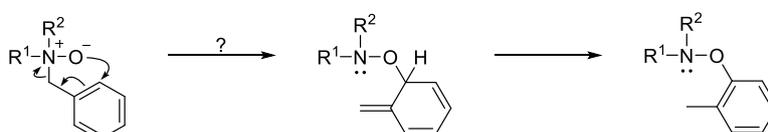


Abb. 9.3 Meisenheimer-Umlagerung von Benzyl-aminoxiden gemäß einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung.

## 9. Meisenheimer Umlagerung

Tatsächlich entstehen jedoch *O*-Benzylprodukte entsprechend der Reaktionsgleichung 9.1a, allerdings nicht im Sinne einer pericyclischen [1,2]-sigmatropen Wanderung sondern nach einem durch Homolyse der benzylichen Bindung eingeleitetem intermolekularem Mechanismus, der durch Analyse der Nebenprodukte und Kreuz-Kopplungs-Experimente gestützt wird (Abb. 9.4).<sup>[3]</sup>

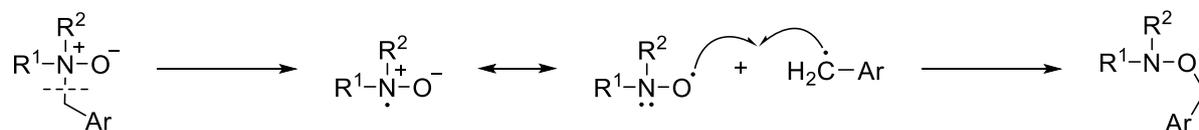


Abb. 9.4 Intermolekularer Mechanismus für die Umlagerung von Benzylaminoxiden.

Ob die Allylwanderungen als echte pericyclische Reaktionen intramolekular ablaufen oder ebenfalls dem intermolekularen Dissoziations-Rekombinations-Mechanismus folgen, ist schwer zu entscheiden. Das *N,N*-Dimethyl-3-(*trans*-1-phenyl-butenyl)aminoxid ist ein Beispiel, wo je nach Bedingung das [2,3]- oder das [1,2]-Umlagerungsprodukt erhalten wird (Abb. 9.5).<sup>[4]</sup>

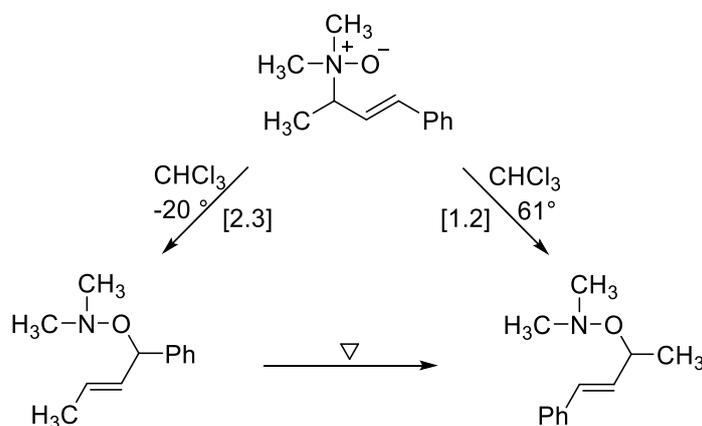


Abb. 9.5 Meisenheimer- Umlagerung von *N,N*-Dimethyl-3-(*trans*-1-phenylbutenyl)aminoxid.

[1] J. Meisenheimer, *Über eine eigenartige Umlagerung des Methyl-allyl-anilin-N-oxyds*, B. **1919**, 52, 1667-1677.

[2] J. Meisenheimer, H. Greeske, A. Willmersdorf, *Über das Verhalten von Allyl- und Benzyl-amin-oxyden gegen Natronlauge*, B. **1922**, 55, 512-532.

[3] N. Castagnoli, J. C. Graig, A. P. Melikian, S. K. Roy, *Amine-N-Oxide Rearrangements, Mechanism and Products of Thermolysis*, Tetrahedron **1970**, 26, 4319-4327.

[4] Y. Yamamoto, J. Oda, Y. Inouge, *Self-Immolative Asymmetric Synthesis II. Transfer of Chirality from Tetrahedral Carbon to Trigonal Carbon in Chiral Amine Oxide Rearrangements*, J. Org. Chem. **1976**, 41, 303-306.

## 10. Biochemische Arbeiten

Als Meisenheimer 1902 an die im Jahre 1881 gegründete Landwirtschaftliche Hochschule in Berlin wechselte, traf er auf Eduard Buchner, der während seiner Tätigkeit als Professor für Analytische und Pharmazeutische Chemie in Tübingen (1893- 1895) die fundamentale Entdeckung publiziert hatte, dass die alkoholische Gärung nicht an lebende Zellen gebunden ist. <sup>[1]</sup> Als Assistent von Buchner, der 1907 mit dem Nobelpreis geehrt wurde, musste Meisenheimer in der noch wenig entwickelten Biochemie Fuß fassen.

An den nachfolgenden Arbeiten aus Buchners Laboratorium zur rein enzymatischen, mit dem Presssaft zerstörter Hefezellen durchgeführten alkoholischen Gärung war Meisenheimer beteiligt. <sup>[2]</sup>

Die Untersuchungen zum Chemismus der alkoholischen Gärung führten zunächst zu dem irrigen Schluss, dass Milchsäure als Zwischenprodukt auftritt. <sup>[3]</sup> Nachdem die weiteren Untersuchungen zeigten, dass die nachgewiesene Milchsäure in keinem Zusammenhang mit der enzymatischen Umwandlung von Traubenzucker in Alkohol steht, musste diese Ansicht revidiert werden. <sup>[4]</sup> Stattdessen gerieten die Triosen Glycerinaldehyd und Dihydroxyaceton ins Blickfeld.

Nachdem die alkoholische Gärung durch Hefezellen als Ergebnis eines zwar vom Organismus produzierten, in seiner Wirkung jedoch von dessen Lebenstätigkeit unabhängigen Enzyms erkannt war, lag die Vermutung nahe, dass dies auch für durch bestimmte Bakterien (Spaltpilze) ausgelöste Gärprozesse gilt. Tatsächlich konnten Buchner und Meisenheimer diese Annahme für die Umwandlung von Glucose in Milchsäure (Milchsäuregärung) und von Alkohol in Essigsäure (Essigsäuregärung) experimentell bestätigen. <sup>[5,6]</sup>

Buchner und Meisenheimer untersuchten ferner den mikrobiellen Abbau von Kohlehydraten in Buttersäure. <sup>[7]</sup> Mit ihrer Deutung, dass z.B. aus Glucose zunächst ein C<sub>3</sub>-Körper entsteht, der unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung eine C<sub>2</sub>-Zwischenstufe bildet, aus der dann die Buttersäure (C<sub>4</sub>) aufgebaut wird, lagen sie im Prinzip richtig. Nach heutigem Kenntnisstand wird die Sequenz Glucose → Pyruvat → Acetyl-CoA → Acetacetyl-CoA → 3-Hydroxybutyryl-CoA → Crotonyl-CoA → Butyryl-CoA → Butyrylphosphat → Butyrat durchlaufen. Auch ihr Befund, dass je nach Bedingungen und Bakterienart die Buttersäure enzymatisch zu Butanol, Aceton und Propanol weiterverarbeitet wird, erwies sich als richtig, denn neutrophile Buttersäure-Bakterien machen dadurch die pH-Absenkung rückgängig. Eine Zeit lang wurde die Butanol-Gärung sogar zur Produktion dieser Lösungsmittel technisch angewendet („Lösungsmittelgärung“) und ist damit ein frühes Beispiel für die Produktion von Chemikalien aus nachwachsenden Rohstoffen.

Für das Brauereiwesen waren Untersuchungen Meisenheimers zur Steigerung des Gehaltes des Enzyms Invertase in ober- und untergäriger Bierhefe von Bedeutung. <sup>[8]</sup>

In einem groß angelegten Projekt hat Meisenheimer die stickstoffhaltigen Produkte aus der autolytischen und sauren Zersetzung von Hefezellen (Aminosäuren, Diaminosäuren, Purine) qualitativ und quantitativ analysiert. <sup>[9]</sup> Angesichts der aus heutiger Sicht bescheidenen analytischen Methoden, die damals zur Verfügung standen, muss der Aufwand, der für diese Untersuchungen nötig war, immens gewesen sein. Dies wird auch darin deutlich, dass die beiden Veröffentlichungen, in denen die Ergebnisse zusammengefasst sind, ganze 100 Textseiten beanspruchen. Ein wichtiges Ergebnis dieser aufwändigen Arbeit war der erstmalige Nachweis von Glucosamin, dem Hydrolyseprodukt des Chitins,

## 10. Biochemische Arbeiten

in den Zellrückständen. Damit war erwiesen, dass in den Zellwänden von Hefezellen wie bei anderen Pilzen Chitin enthalten ist.

- 
- [1] E. Buchner, *Alkoholische Gärung ohne Hefezellen*, B. **1897**, 30, 117-124; B. **1899**, 32, 2086-2094.
  - [2] J. Meisenheimer, *Neue Versuche mit Hefepresssaft*, Z. physiol. Chem. **1903**, 37, 518-526.
  - [3] E. Buchner, J. Meisenheimer, *Die chemischen Vorgänge bei der alkoholischen Gärung, I. Mitteilung*, B. **1904**, 37, 417-428; II. Mitteilung **1905**, 38, 620-630; III. Mitteilung **1906**, 39, 3201-3218.
  - [4] E. Buchner, J. Meisenheimer, *Die chemischen Vorgänge bei der alkoholischen Gärung, IV. Mitteilung*, B. **1910**, 43, 1773-1795; V. Mitteilung, B. **1912**, 45, 1633-1643.
  - [5] E. Buchner, J. Meisenheimer, *Enzyme bei Spaltpilzgärungen*, B. **1903**, 36, 634-638.
  - [6] E. Buchner, J. Meisenheimer, *Über die Milchsäuregärung*, A. **1906**, 349, 125-139.
  - [7] E. Buchner, J. Meisenheimer, *Über Buttersäuregärung*, B. **1908**, 41, 1410-1407.
  - [8] J. Meisenheimer, S. Gambarjan, L. Semper, *Reinigung von Invertasepräparaten durch Behandlung mit Säuren (I. Mitt. Über Invertasen)*, Biochem. Z. **1914**, 54, 108-121; *Anreicherung des Invertasegehalts lebender Hefe (II. Mitt. Über Invertasen)*, Biochem. Z. **1914**, 54, 122-154; *Einfluß der Temperatur auf den Invertasegehalt der Hefe*, Biochem. Z. **1914**, 67, 364-381.
  - [9] J. Meisenheimer, *Die Stickstoffhaltigen Bestandteile der Hefe*, Z. physiol. Chem. **1919**, 104, 229-283; **1921**, 114, 205-249.

## 11. Grignard-Verbindungen

Die Grignard-Verbindungen gehören zu den wichtigsten Reagenzien im Repertoire der Synthesechemie. Ihre Bildungsweise aus Organohalogen-Verbindungen und metallischem Magnesium, ihre Struktur und Reaktionen mit funktionellen Gruppen sind seit der Erstbeschreibung im Jahre 1899 bis heute Gegenstand der Forschung. Die übliche Lehrbuchwiedergabe als R-MgX ist weit von der Wahrheit entfernt.

Meisenheimer hat sich in den 1920er Jahren mit den Reaktionen und der Struktur der Organomagnesium-Verbindungen beschäftigt.<sup>[1-6]</sup> Angesichts der vielen Arbeitskreise, die sich damals und in den folgenden Jahrzehnten mit dieser Thematik auseinandersetzten sind seine Beiträge etwas untergegangen und haben im Vergleich zu seinen anderen Arbeitsgebieten weniger Beachtung gefunden.<sup>[7]</sup> Dabei kam Meisenheimer schon damals zu Schlussfolgerungen, die noch heute Bestand haben.

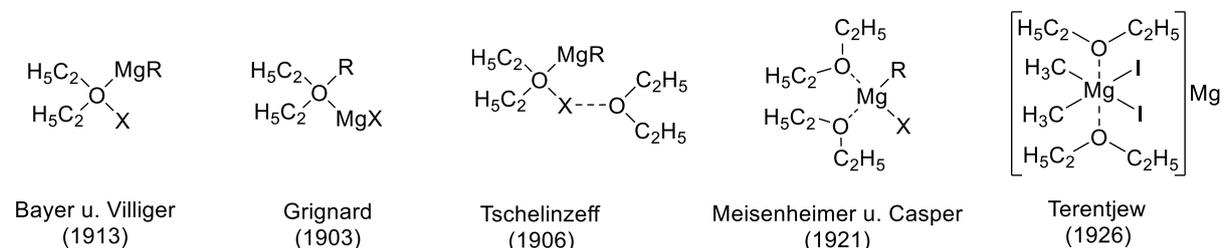


Abb. 11.1 Vorschläge zur Konstitution der Organomagnesiumhalogenide in Ether. Die für uns befremdlich wirkende Konstitutionsformel von Baeyer u. Villiger repräsentiert ein Oxoniumsalz  $[(C_2H_5)_2OMgR]^+X^-$ . Wie bei allen Oniumverbindungen (z. B. Ammoniumsalzen) wurde um 1900 nicht zwischen einer Atom- und einer Ionenbindung unterschieden.

Die Frage, wie die Organomagnesiumhalogenide in etherischer Lösung vorliegen, hat zu zahlreichen Strukturvorschlägen geführt. Einige davon sind in Abb. 11.1 wiedergegeben. Die meisten Formulierungen fand Meisenheimer für ungeeignet, das chemische Verhalten der Grignard-Verbindungen zu erklären. Er betrachtete die organischen Magnesiumverbindungen als Komplexverbindungen mit Magnesium als Zentralatom der Koordinationszahl 4, in denen Alkylgruppen und das Halogen durch Hauptvalenzen und zwei Moleküle Ether durch Nebervalenzen an das Magnesium gebunden sind.<sup>[1]</sup> Die Zusammensetzung des Komplexes wurde aus sorgfältigen Analysen und ebullioskopische Molekulargewichtsmessungen hergeleitet.<sup>[5]</sup> Mit dieser Konstitution erklärte er die Grignard-Reaktionen z. B. mit Aceton auf folgende Weise.<sup>[1]</sup> Die stärker komplexierende Carbonylverbindung verdrängt zunächst ein Ethermolekül aus dem Komplex. Dann treten innerhalb des Komplexes Bindungsverschiebungen ein: „Die Nebervalenz-Bindung zwischen Carbonyl-Sauerstoff und Magnesium wird zur Hauptvalenz; das auf diese Weise von dem Sauerstoff aus seiner Bindung an das Magnesium herausgestoßene Alkylradikal tritt an die gleichzeitig am Carbonyl-Kohlenstoffatom frei werdende Hauptvalenz...“ (Abb. 11.2a).

## 11. Grignard-Verbindungen

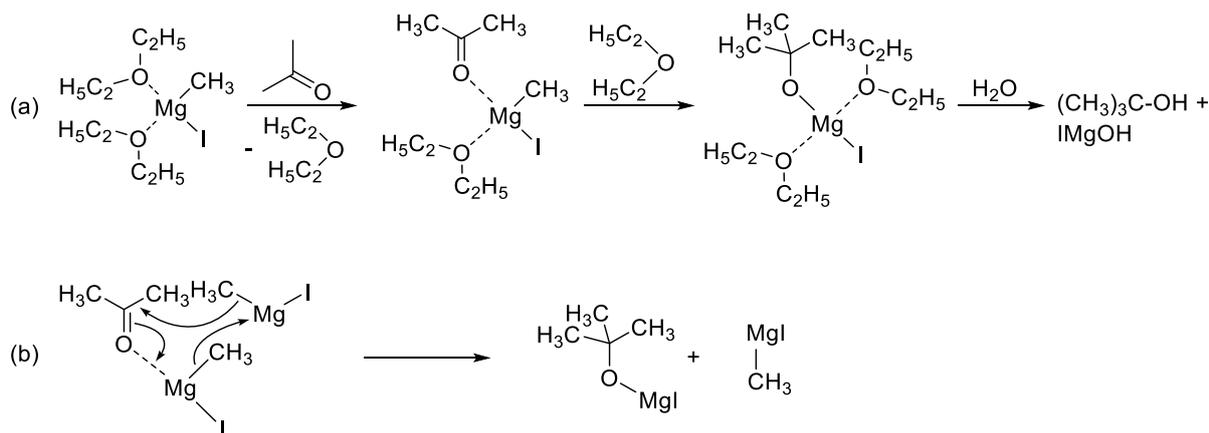


Abb. 11.2 Meisenheimers Formulierung der Umsetzung von Aceton mit Methylmagnesiumiodid (a). Termolekularer Mechanismus mit sechsgliedrigem Übergangszustand (b); aus Gründen der Übersichtlichkeit sind in (b) die Ether-Liganden weggelassen.

In dem von Meisenheimer vorgeschlagenem Mechanismus erfolgt eine Übertragung der Methylgruppe über einen viergliedrigen Übergangszustand. Heute wird durch Einbau eines weiteren Moleküls  $\text{RMgX}$ , das im Prinzip auch durch  $\text{MgX}_2$  ersetzt sein kann, auch ein termolekularer Mechanismus mit sechsgliedrigem Übergangszustand diskutiert (Abb. 11.2b).<sup>[9]</sup>

Mit seiner Konstitutionsformel für die Organomagnesium-Verbindungen konnte Meisenheimer das zuvor unverständliche Verhalten der Allylhalogenide bei der Reaktion mit Magnesium erklären. Pro Mol Allylhalogenid werden nur 0,5 Grammatom Mg aufgelöst und es entsteht ein Niederschlag aus  $\text{MgX}_2 \cdot 2\text{Ether}$ . Das gesamte Allylbromid wird in Diallyl (1,5-Hexadien) umgewandelt. Die große Beweglichkeit der Halogene in den Allylhalogeniden ließ Meisenheimer vermuten, dass aus der primär gebildeten Allylmagnesium-Verbindung ein Molekül Ether sofort durch ein weiteres Molekül Allylbromid verdrängt wird. Im nächsten Schritt koordiniert das Br-Atom vollständig an das zentrale Magnesium und der Allylrest dissoziiert ab. Am Ende vereinigt sich der abgetrennte und der am Mg-Atom gebundene Allylrest (Abb. 11.3, Weg I,  $\text{R} = \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ ). Mit dieser Interpretation stimmt überein, dass Allylhalogenide allgemein mit Grignard-Reagenzien ( $\text{R} = \text{Alkyl, Aryl}$ ) entsprechende Produkte ergeben.<sup>[1, 8]</sup>

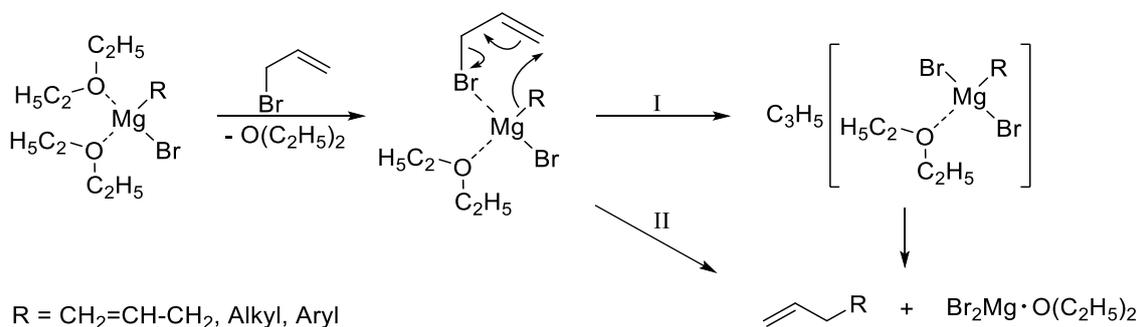


Abb. 11.3 Umsetzung von Allyl-, Alkyl- und Arylmagnesiumhalogeniden mit Allylhalogeniden.

Aus heutiger Sicht könnte die Abtrennung der Allylgruppe und die Vereinigung mit R auch synchron erfolgen (Abb. 11.3, Weg II).

Die moderne Strukturchemie<sup>[7]</sup> hat die Existenz der von Meisenheimer vorgeschlagenen Konstitution der Organomagnesiumhalogenide prinzipiell bestätigt. Kristallographische Untersuchungen an

Kristallen, die aus Grignard-Lösungen gezogen wurden, haben für  $C_6H_5MgBr \cdot 2\text{Ether}$ ,  $C_2H_5MgBr \cdot 2\text{Ether}$  und andere Beispiele diskrete monomere Strukturen mit leicht verzerrter Tetraedergeometrie für den festen Zustand bewiesen. Aus Lösungen von Ethylmagnesiumbromid in Diisopropylether kristallisiert dagegen ein Dimeres aus, in dem zwei Mg-Atome über zwei Br-Atome verbrückt sind. Durch Variation von R, X, dem solvatisierenden Lösungsmittel und der Konzentration konnte eine Vielzahl weiterer Struktur motive im kristallinen Zustand erhalten werden. Welchen Anteil Monomere, Dimere und höhere Aggregate mit Koordinationszahlen von vier bis sechs in den jeweiligen Grignard-Lösungen haben, kann daraus natürlich nicht geschlossen werden. NMR-Messungen<sup>[10]</sup> haben zudem gezeigt, dass dem Schlenk-Gleichgewicht<sup>[11]</sup> (Abb. 11.4) große Bedeutung zukommt.

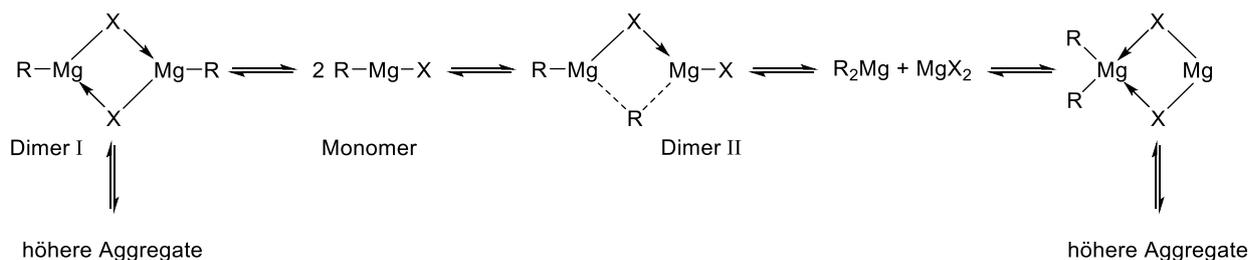


Abb. 11.4 Schlenk-Gleichgewicht in Grignard-Lösungen; aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit sind die zusätzlich an den Mg-Atomen koordinierten Solvent-Moleküle weggelassen.

So verwirrend die Zahl der in Lösungen von Grignard-Verbindungen möglichen Spezies auch sein mag, für die Synthesechemie zählt, dass sich die Gesamtheit aller Strukturen so verhält, wie es mit der „Abkürzung“  $\text{RMgX}$ , in der ein negativ polarisierter Rest R vorhanden ist, ausgedrückt wird.

Neben der Bildung von *sek.* bzw. *tert.* Magnesiumalkoholaten (normale Grignard-Reaktion) bei der Umsetzung von Grignard-Reagenzien mit Aldehyden bzw. Ketonen, interessierte sich Meisenheimer auch für das Auftreten von Nebenprodukten, die entweder bei der Herstellung der Reagenzien, der Einwirkung von Luftsauerstoff oder durch Parallel- bzw. Folgereaktionen zur eigentlichen Grignard-Reaktion entstehen können.

Einen Fall, nämlich die Bildung von Diallyl bei der Reaktion von Allylbromid mit Magnesium, haben wir bereits behandelt. Vielfach werden bei Grignard-Reaktionen Alkohole als Reduktionsprodukte der eingesetzten Carbonylverbindungen gebildet. Die Ansichten über das Entstehen von Reduktionsprodukten waren sehr kontrovers und haben eine hitzige Diskussion ausgelöst. Meisenheimer hat dazu zwei Arbeiten verfasst, in denen er sich mit den in der Literatur (zit. in<sup>[2, 3]</sup>) gegebenen Interpretationen auseinandersetzte.

Die Reaktion von Ethylmagnesiumbromid mit Benzaldehyd ergibt neben 1-Phenylpropanol (Grignard-Addition) Benzylalkohol (Grignard-Reduktion). Bei überschüssigem Grignard-Reagenz wird fast kein Reduktionsprodukt gebildet, bei überschüssigem Aldehyd entsteht es dagegen als Hauptprodukt. Die Aufklärung des Reaktionsgeschehens gelang erst, als Propiophenon als weiteres Reaktionsprodukt nachgewiesen wurde.<sup>[3]</sup> Die schlüssige Erklärung Meisenheimers bestand darin, dass ein Molekül Benzaldehyd an das primär entstandene Magnesiumsalz des 1-Phenylpropanols angelagert wird und im entstandenen Komplex die Redox-Reaktion stattfindet (Abb. 11.5).

## 11. Grignard-Verbindungen

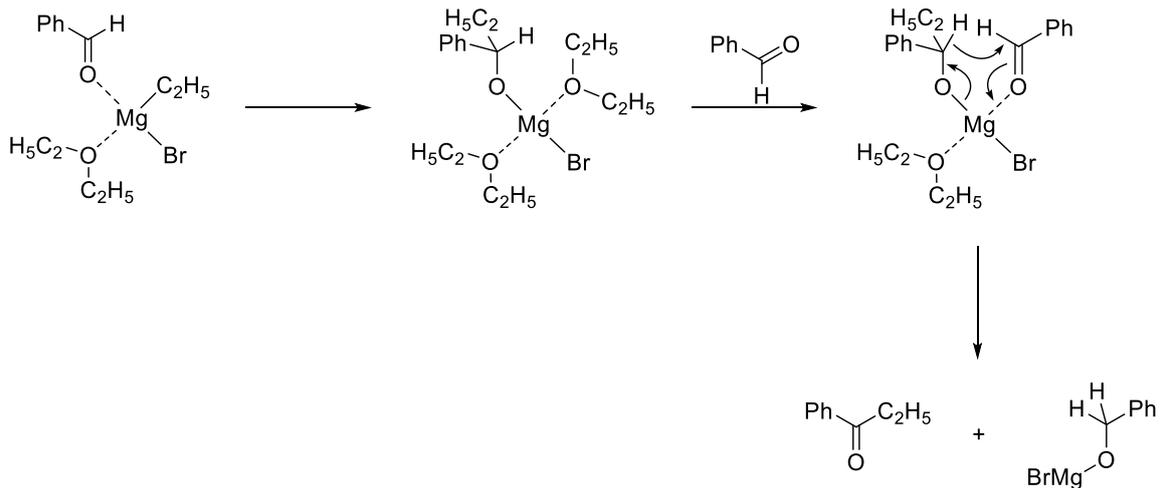


Abb. 11.5 Grignard-Reduktion bei der Umsetzung von Ethylmagnesiumbromid mit Benzaldehyd.

Davon zu unterscheiden sind jene Fälle, in denen Alkylmagnesiumhalogenide mit sterisch anspruchsvollen Alkylresten zum Einsatz kommen. Hier entstehen die Reduktionsprodukte durch Übertragung eines H-Atoms an Stelle der gesamten Alkylgruppe auf den Carbonyl-Kohlenstoff. Als komplementäres Oxidationsprodukt wird ein Alken gebildet (Abb. 11.6).<sup>[3]</sup> Heute wird argumentiert, dass Organomagnesiumhalogenide mit sperrigen Alkylresten (z.B. Isobutyl) deshalb keine normale Grignard-Addition zeigen, weil keine zwei RMgX-Einheiten in den Übergangszustand (Abb. 11.2b) hineinpassen.

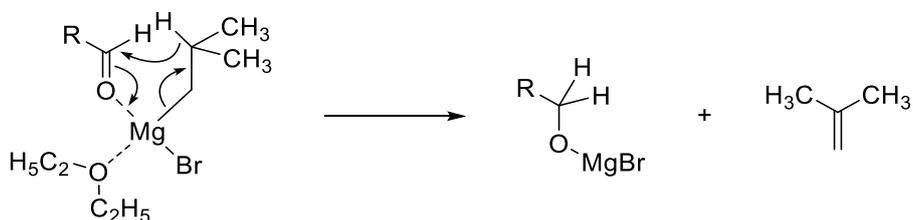


Abb. 11.6 Grignard-Reduktion mit sterisch anspruchsvollen Grignard-Reagenzien. R = Alkyl od. Aryl.

Als Meisenheimer begann sich mit den komplizierten Verhältnissen bei der Autoxidation von Grignard-Reagenzien zu befassen<sup>[6]</sup>, war bereits bekannt, dass Alkylmagnesiumchloride und -bromide mit O<sub>2</sub> Alkohole bilden (Lit. Zit. in<sup>[6]</sup>). Dies wurde sogar präparativ ausgenützt, um Alkohole in der Borneol-Reihe zu synthetisieren. Phenylmagnesiumbromid reagiert mit Sauerstoff u.a. zu Phenol, Benzol, Biphenyl und überraschenderweise Ethanol und 1-Phenylethanol.<sup>[12]</sup> Meisenheimer dehnte die Untersuchung auf Phenylmagnesiumiodid aus und erhielt als Hauptprodukte Iodbenzol, Phenol, 1-Phenylethanol und Benzol. Das in manchen Versuchen ebenfalls beobachtete Biphenyl entsteht nach den Analysen Meisenheimers bereits bei der Bereitung der Grignard-Lösungen gemäß einer Wurtz-Fittig-Reaktion.

Die überraschende Bildung von 1-Phenylethanol lässt sich nur verstehen, wenn der Diethylether der Grignard-Lösung eine oxidative Spaltung- möglicherweise über Etherperoxide- in Acetaldehyd und Ethanol erleidet und der Aldehyd mit unverändertem Phenylmagnesiumhalogenid zum Magnesiumsalz des 1-Phenylethanol weiterreagiert. Das gleichfalls anfallende Benzol entsteht durch protolytische Einwirkung des Ethanol auf das Phenylmagnesiumhalogenid.

- 
- [1] J. Meisenheimer, J. Casper, *Über die Konstitution der Grignardschen Magnesiumverbindungen*, B. **1921**, 54, 1655-1665.
- [2] J. Meisenheimer, *Über die Konstitution der Grignardschen Magnesiumverbindungen II*, A. **1925**, 442, 180-210.
- [3] J. Meisenheimer, *Über die Konstitution der Grignardschen Magnesiumverbindungen III*, A. **1926**, 446, 76-86.
- [4] J. Meisenheimer, *Zur Kenntnis der Grignardschen Reaktion*, B. **1928**, 61, 708-720.
- [5] J. Meisenheimer, W. Schlichenmaier, *Über das Molekulargewicht und die Konstitution der Grignardschen Magnesiumverbindungen*, B. **1928**, 61, 720-729.
- [6] J. Meisenheimer, W. Schlichenmaier, *Über die Autoxydation der Grignardschen Magnesiumverbindungen*, B. **1928**, 61, 2029-2043.
- [7] J.T.B.H. Jastrezebski, J. Boersma, G. van Koten, *Structural Organomagnesium Chemistry in: Z. Rappoport, I. Marek (Eds.), The Chemistry of Organomagnesium Compounds, Part1*, J. Wiley & Sons, Chichester **2008**, S. 1-100.
- [8] J. Meisenheimer, E. Piper, H. Wange, *Über Ätherate der Magnesium-halogenide*, Z. Anorg. Allg. Chem. **1925**, 147, 331-344.
- [9] S. Yamabe, S. Yamazaki, *Theoretical Studies of the Addition of RMgX to Carbonyl Compounds in: ref [7]*, S. 369-402.
- [10] P.J. Heard, *NMR of Organomagnesium Compounds in: ref [7]*, S. 131-154.
- [11] W. Schlenk, W. Schlenk jun., *Über die Konstitution der Grignardschen Magnesiumverbindungen*, B. **1929**, 62, 920-924. *Bei unseren Recherchen zum Kenntnisstand über die Grignard-Reaktion zu Beginn des 20. Jahrhunderts sind wir darauf gestoßen, dass es einen Vorläufer gibt. Abegg hat dieses Gleichgewicht bereits 1905 vorgeschlagen: R. Abegg, Zur Theorie der Grignard'schen Reactionen*, B. **1905**, 38, 4112-4116.
- [12] H. Wuyts, *Sur la formation de peroxydes dans l'oxydation des organo-magnésiens*, C. r. **1909**, 148, 930-931.



## 12. Mechanismen von Substitution und Addition

Genau genommen haben viele der in den vorigen Kapiteln diskutierten Arbeiten Meisenheimers eine mechanistische Stoßrichtung. Heinrich Wieland hat dies in geradezu poetische Worte gefasst, als er in seinem Nachruf schrieb: *„Die Lust und Freude am Experiment war bei Meisenheimer stets beherrscht von dem Drang, in das innere Wesen der chemischen Reaktionen einzudringen“*. Durch geistreichen Einsatz der damaligen Methoden der Organischen Chemie konnte Meisenheimer für die weitere Entwicklung des Faches fundamentale Erfolge erzielen. Meilensteine sind die Strukturaufklärung der nach ihm benannten  $\sigma$ -Komplexe und die Richtigstellung des sterischen Verlaufs der Beckmann-Umlagerung. Meisenheimer erkannte als einer der ersten Organiker das Potential, das in der von der Physikalischen Chemie entwickelten Reaktionskinetik steckte und versuchte in seinen letzten Lebensjahren, mit deren Einsatz, Einblicke in grundlegende Prozesse bei Substitutions- und Additionsreaktionen zu gewinnen.

Meisenheimer veröffentlichte 1927 eine theoretische Arbeit <sup>[1]</sup> in der er u.a. den Versuch unternahm, die Waldensche Umkehr bei Substitutionsreaktionen aliphatischer Halogenverbindungen zu erklären. Am Beispiel des Paares Methan/Chlormethan diskutierte er zunächst die Veränderungen, die sich für die ideale Tetraedergeometrie des Methans ergeben müssen, wenn ein H-Atom durch das größere und negativere Chloratom ersetzt wird. Die im Vergleich zur C,H-Bindung längere C,Cl-Bindung hat Auswirkungen auf die Bindungswinkel zwischen den H-Atomen. Durch die Anwesenheit des Cl-Atoms verändert sich das Wechselspiel zwischen anziehenden und abstoßenden Kräften in der Weise, dass die HCH-Winkel stumpfer werden ( $> 109^{\circ}28'$ ).

Den Ersatz des Chloratoms in Chlormethan durch eine Hydroxylgruppe bei Einwirkung von Kalilauge gliederte Meisenheimer in drei Phasen (Abb. 12.1). Im ersten Schritt wird KOH angelagert, u.z. nicht an das Zentralatom, sondern über das Kaliumion an das elektronegative Cl-Atom (Abb. 12.1a). Da das Chloratom einen Bruchteil seiner „Affinität“ zur Anlagerung von  $K^+$  verbraucht, ist das zentrale Kohlenstoffatom nicht mehr vollständig gesättigt. Es besitzt einen „freien Affinitätsrest“, der nun seinerseits in der zweiten Phase zur Anlagerung von KOH einlädt. Dadurch, dass das negative Chlor durch die Anlagerung des  $K^+$  vom Kohlenstoff weggezogen wird, verstärkt sich dessen positiver Charakter und das zweite KOH wird über das negative Hydroxid-Ion angelagert. Die Inversion erklärt Meisenheimer mit folgenden Worten: *„Bei einem so streng polaren Vorgang, ..., wird die Wahrscheinlichkeit, dass die zweite Anlagerung gegenüber dem zu ersetzenden Chloratom erfolgt, noch weiter dadurch erhöht, dass der negative Sauerstoff vom gleichfalls negativen Chlor abgestoßen wird ...“*.

Wir würden heute, um den von Meisenheimer gemeinten Ablauf zu beschreiben, mit Partialladungen an Stelle von Affinitätsresten argumentieren. Wenn wir zudem die Anlagerung von  $K^+$  an das Chloratom allgemein durch Solvatation ersetzen, also nicht nur die Wechselwirkung mit Kationen, sondern auch mit dipolaren und protischen Solventien ins Auge fassen und schließlich noch die beiden Anlagerungsschritte gleichzeitig geschehen lassen, dann sind wir zwanglos bei der  $S_N2$ -Substitution angekommen (Abb. 12.1b).

Mit seinem Gedankengang hat Meisenheimer eine Erklärung für die bei optisch aktiven Substraten beobachtete Inversion am Zentralatom geliefert, führt aber mit einem resignativen Unterton auch aus, dass seine vorgestellte Ansicht keine Vorhersagen gestattet, ob bei einer bestimmten Umsetzung Waldensche Umkehr eintritt oder nicht.



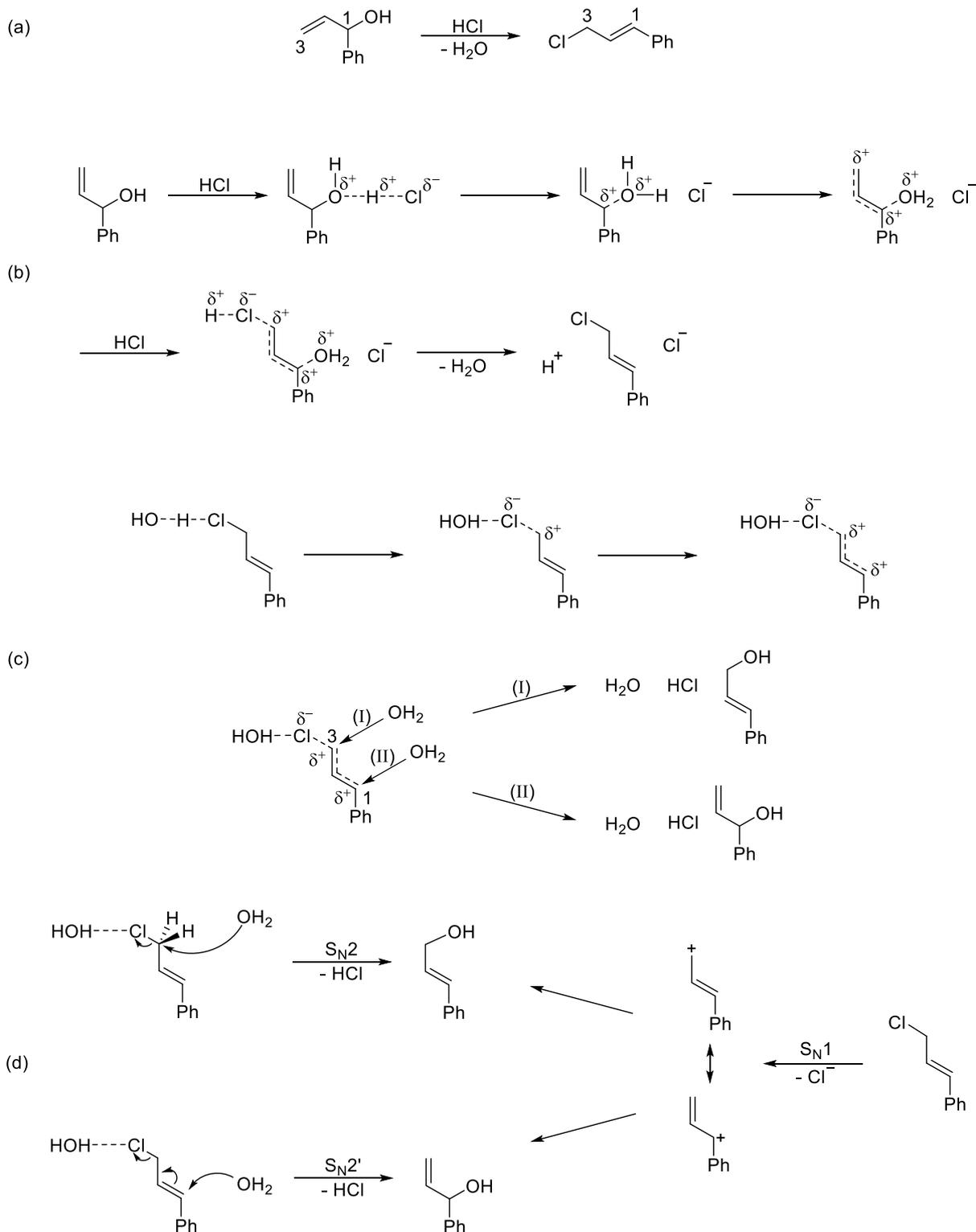


Abb. 12.2 Beispiel für eine unter Verschiebung der Doppelbindung verlaufende Substitution an Allylkoholen (a) und deren Interpretation durch Meisenheimer (b). Gleichzeitige Bildung umgelagerter und nicht umgelagerter Produkte nach Meisenheimer (c).  $S_N2$ -,  $S_N2'$ - und  $S_N1$ -Mechanismus (d).

Auch hier soll, folgt man Meisenheimer, zunächst ein Anlagerungsprodukt entstehen, in dem das positive Wasserstoffion des Chlorwasserstoffs an den Sauerstoff der Hydroxylgruppe koordiniert ist. Dadurch wird die C-O-Bindung gelockert und das dabei entstehende Elektronendefizit am C-Atom durch die Doppelbindung teilweise ausgeglichen. In Abb. 12.2b werden die Vorstellungen

## 12. Mechanismen von Substitution und Addition

Meisenheimers zum besseren Verständnis für heutige Leser in etwas modifizierter Form wiedergegeben. An Stelle unscharfer Begriffe wie „Restaffinität“ bringen wir den Sachverhalt mit Partialladungen zum Ausdruck.

Die Umkehrung der in Abb. 12.2b zusammengefassten Reaktion durch Hydrolyse führt allerdings nicht zur vollständigen Rückbildung des Ausgangsalkohols, sondern liefert hauptsächlich Zimtalkohol, d.h. die OH-Gruppe bindet überwiegend an das C-Atom von dem sich Chlorid ablöst (Weg I, Abb. 12.2c). Zur Erklärung führt Meisenheimer aus, dass die durch ein H<sub>2</sub>O Molekül eingeleitete Ablösung von Chlorid „Restaffinitäten“ (Partialladungen) in Position 3 und 1 kreierte, letztere aber durch die Phenylgruppe weitgehend abgesättigt sind, wodurch das zweite Molekül Wasser veranlasst wird, sich überwiegend an Position 3 anzulagern.

Im Grunde genommen ist die von Meisenheimer gelieferte Erklärung für die unter Verschiebung der Doppelbindung verlaufenden Substitutionsreaktionen an Allylverbindungen eine Vorwegnahme dessen, was wir heute als S<sub>N</sub>2'-Mechanismus bezeichnen. Die in Abb. 12.2c skizzierte Bildung von zwei Substitutionsprodukten könnte dann aus heutiger Sicht mit der Konkurrenz zwischen der S<sub>N</sub>2'- und der S<sub>N</sub>2-Reaktion verstanden werden (Abb. 12.2d). Als alternative Deutung bietet sich hier der S<sub>N</sub>1-Prozess an, der über ein stabilisiertes Allyl-Kation abläuft.

In einer groß angelegten Untersuchungsreihe, die Meisenheimer zusammen mit J. Link publizierte <sup>[2]</sup>, versucht er, seine theoretische Deutung der „normalen“ und „anormalen“ Substitution an Allylverbindungen experimentell zu untermauern. Später folgte eine weitere Arbeit, in der die Abhängigkeit der Substitutionsreaktionen von der Natur des Reagenzes, dem Lösungsmittel und katalytischen Einflüssen reaktionskinetisch studiert wurden. <sup>[3]</sup> In dieser in seinem Todesjahr erschienen Veröffentlichung verwendet Meisenheimer am Beispiel der Umsetzung von Cinnamylchlorid mit Kaliumacetat in Essigsäure zum ersten Mal „Lewis-Formeln“ zur mechanistischen Rationalisierung (Abb. 12.3).

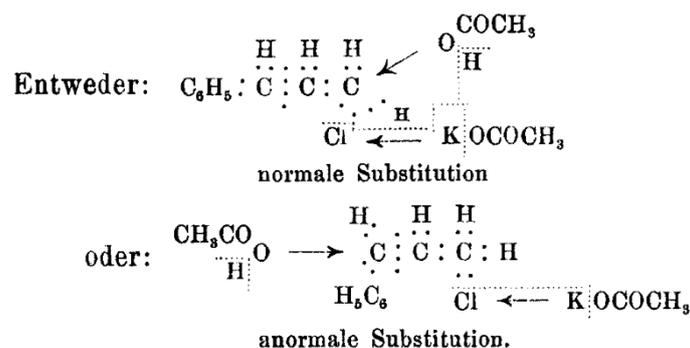


Abb. 12.3 Faksimile entnommen Lit. <sup>[3]</sup> (S. 75).

Mit reaktionskinetischen Methoden versuchte Meisenheimer Einblick in die Abläufe bei der Substitution des Chloratoms in aromatischen Säurechloriden durch Benzyl- und Allylalkohole zu gewinnen. Ausgehend von der Beobachtung, dass Benzylalkohol bei der Umsetzung mit 4-Nitrobenzoylchlorid in siedendem Ether in glatter Reaktion den entsprechenden Ester bildete, während 1-Phenyl-propanol unter gleichen Bedingungen nur 20-30% Esterbildung zeigte und der Rest in 1-Chlor-1-phenylpropan umgewandelt wurde, ersann Meisenheimer eine kinetische Methode zur Modellierung der Abläufe. <sup>[4]</sup> Die ursprüngliche Ansicht, dass es sich um zwei parallel ablaufende Konkurrenzreaktionen des sekundären Alkohols mit Säurechlorid handelt, erwies sich als falsch.

In Abb. 12.4 sind die ins Auge gefassten, beteiligten Reaktionsgleichungen zusammengefasst. Die experimentell bestimmten Konzentrationsänderungen der beteiligten Stoffe, konnte Meisenheimer mit einem Differentialgleichungssystem simulieren, das die Bildung des Esters, des Chlorkohlenwasserstoffs und der Carbonsäure, sowie die Abnahme der beiden Ausgangsprodukte richtig wiedergab. Insbesondere beschreibt das Modell das Durchschreiten eines Ausbeutemaximums (ca. 30%) für den Ester. Der Chlorkohlenwasserstoff entsteht gemäß den Gleichungen (2) und (3).

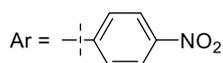
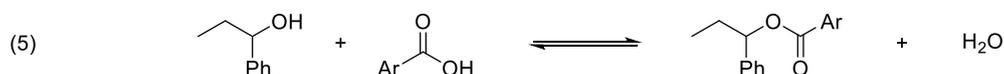
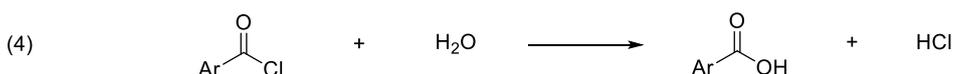
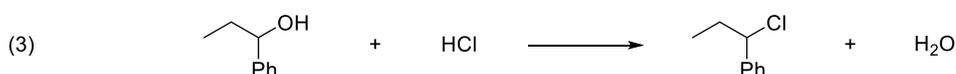
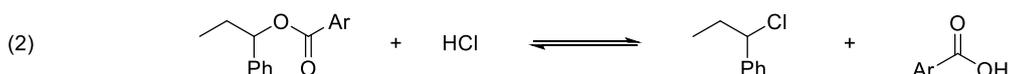
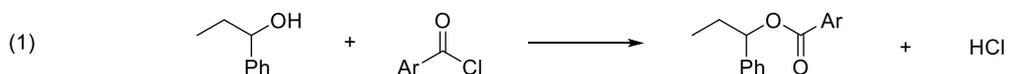


Abb. 12.4 Mögliche Reaktionen bei der Umsetzung des 1-Phenylpentanols mit 4-Nitrobenzoylchlorid. Die praktische Irreversibilität von (1), (3) und (4) wurde durch unabhängige Experimente bewiesen.

Der Ersatz der Phenylgruppe durch den Vinylrest führt zu 1-Vinylpentanol, das im Prinzip bei der Esterbildung mit 4-Nitrobenzoylchlorid das gleiche Reaktionsverhalten zeigt. Allerdings liegt hier das Ausbeutemaximum für den Ester fast doppelt so hoch und es entstehen wegen der Allylverschiebung zwei Chlorsubstitutionsprodukte des eingesetzten Alkohols. Die analoge Umsetzung des 1-Phenylallylalkohols ergibt mit Cinnamylchlorid (Hauptprodukt) und Cinnamyl-4-nitrobenzoat nur Produkte, die unter gleichzeitiger Allylumlagerung entstehen (Abb. 12.5).

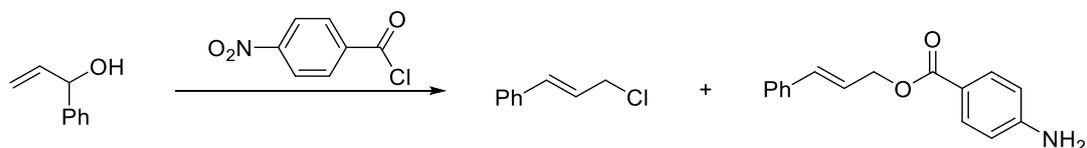


Abb. 12.5 Umsetzung von 1-Phenylallylalkohol mit 4-Nitrobenzoylchlorid.

## 12. Mechanismen von Substitution und Addition

Die Umlagerung des intermediär auftretenden 1-Phenylallyl-4-nitrobenzoats (Abb. 12.6) in den isomeren Ester des Zimtalkohols wurde in einer weiteren Arbeit ausführlich untersucht.<sup>[5]</sup> Der zeitliche Fortschritt der Umlagerung wurde mit Hilfe des Schmelzdiagramms aus dem Schmelzpunkt der Umlagerungsgemische ermittelt.

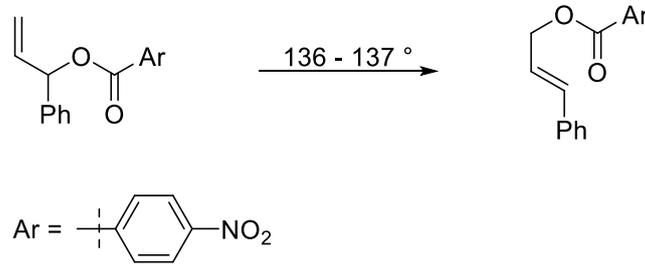


Abb. 12.6 Thermische Allylumlagerung.

Wie sich aus der mathematischen Auswertung der zeitlichen Konzentrationsänderungen ergibt, verläuft die Umlagerung ohne Lösungsmittel zunächst monomolekular und erfährt beim Fortschreiten eine autokatalytische Beschleunigung. Für Letzteres ist die geringe Menge als Zersetzungsprodukt gebildete 4-Nitrobenzoesäure verantwortlich. Der gleiche Effekt kann auch mit von vornherein zugesetzter Säure erzielt werden.

Bei der monomolekularen Reaktion könnte es sich um eine pericyclische (I) oder um eine über ein Radikalpaar (II) verlaufende Umlagerung handeln (Abb. 12.7a). Abb. 12.7b zeigt einen Vorschlag für die katalysierte Reaktion.

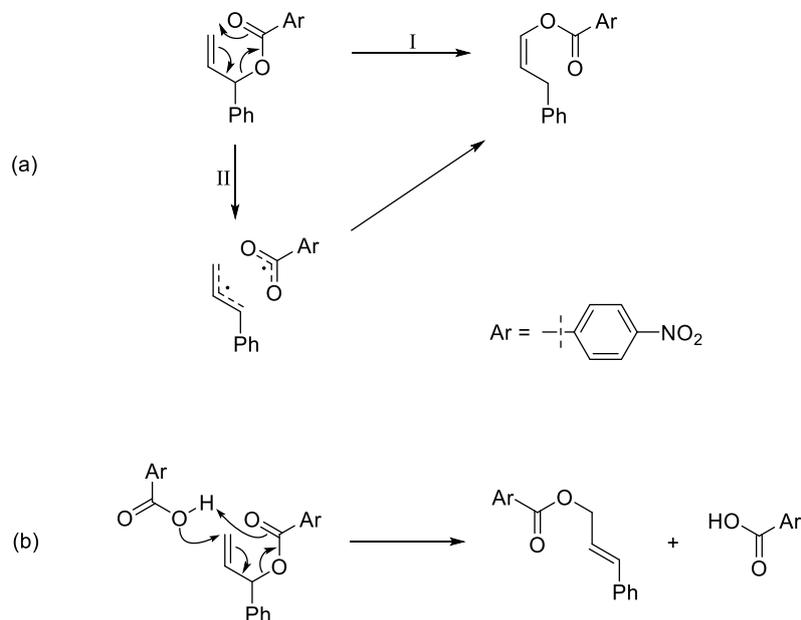


Abb. 12.7 Mögliche Mechanismen für den monomolekularen (a) und autokatalytischen Reaktionsbeitrag (b).

Kinetische Messungen in verschiedenen Lösungsmitteln zeigten, dass die autokatalytische Reaktionsbeschleunigung in Lösung allenfalls eine untergeordnete Rolle spielt.

In seiner theoretischen Arbeit „Über Substitution und Addition“<sup>[1]</sup> unterbreitet Meisenheimer auch einen Vorschlag zum Verständnis der Addition von Brom an die Doppelbindung von Alkenen. Die einfachste Erklärung, wonach gleichzeitig eine Bindung der C,C-Doppelbindung und die Einfachbindung

zwischen den Bromatomen gelöst wird, war unhaltbar geworden, denn ein solcher Prozess müsste im Sinne einer *cis*-Addition ablaufen (Abb. 12.8a). Dazu steht im Widerspruch, dass einfache, prochirale Alkene in den meisten Fällen die *trans*-Additionsprodukte ergeben. Basierend auf dem Postulat Thieles, dass die beiden C-Atome einer Doppelbindung Partialvalenzen tragen, schlug Meisenheimer vor, dass sich zunächst ein Brommolekül an eine dieser Partialvalenzen anlagert. Durch die Aufnahme des Broms an einem C-Atom wird die „Restaffinität“ an dem anderen C-Atom verstärkt, so dass sofort ein zweites Brommolekül angelagert werden kann, wobei dieser zweite Additionsschritt prinzipiell im Sinne einer *cis*- wie einer *trans*-Addition erfolgen kann (Abb. 12.8b). Meisenheimers Gedankengang bietet also - ähnlich wie sein Vorschlag zur Waldenschen Umkehr - eine Erklärung für die Möglichkeit der *trans*-Addition, gestattet aber keine Vorhersage über den tatsächlichen Ablauf einer Additionsreaktion.

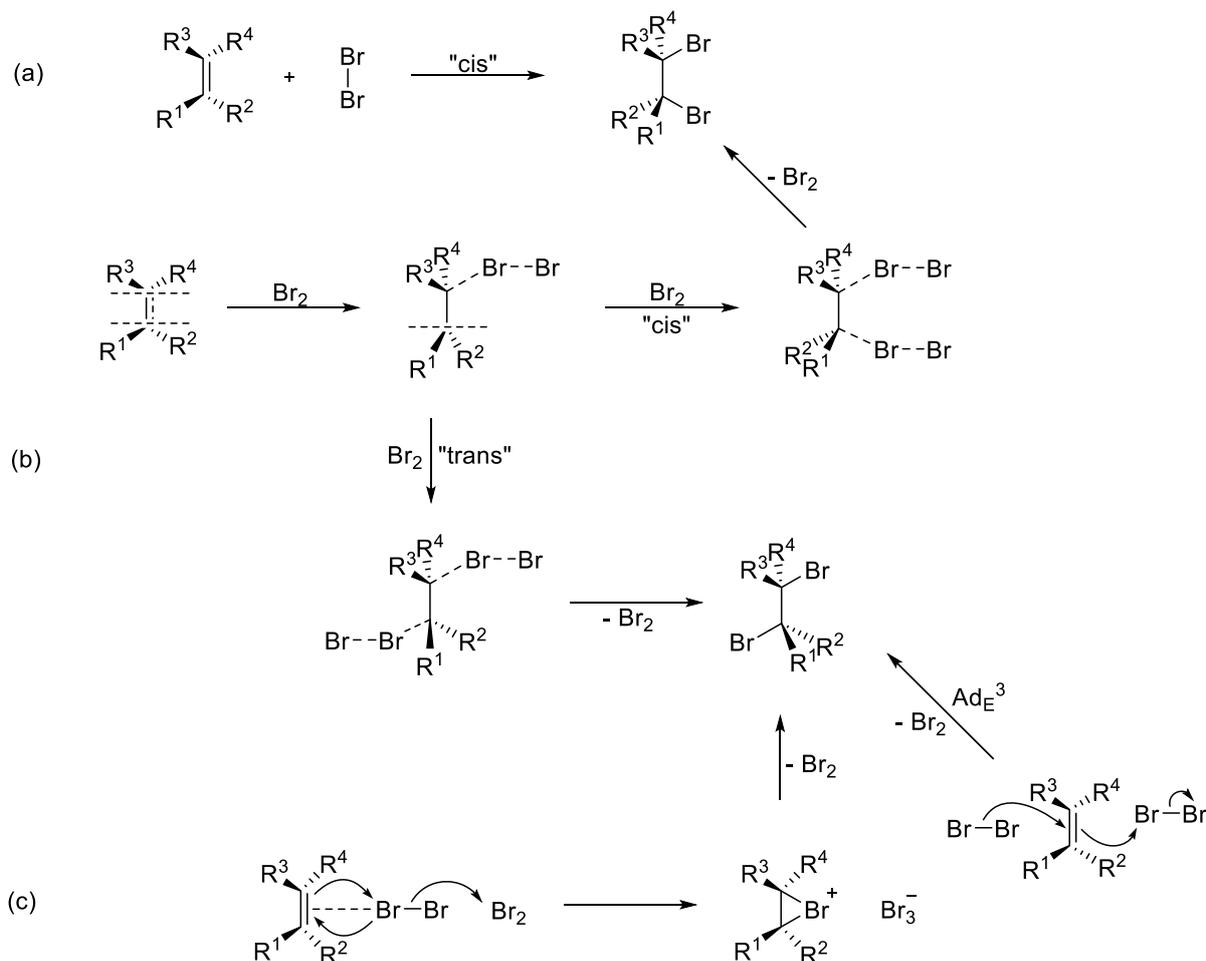


Abb. 12.8 Alte Sichtweise der Bromaddition an Alkene (a), Meisenheimers Vorschlag zum Verständnis der *trans*-Addition (b) und deren heutige Erklärungen (c).

Kinetische Messungen zeigen, dass bei höheren Bromkonzentrationen ein zweites  $Br_2$ -Molekül an der Addition beteiligt sein kann. Doch wird dies heute eher als Mitwirkung bei der Bildung der Bromonium-Zwischenstufe interpretiert, mit der die *trans*-Addition zwangsläufig wird (Abb. 12.8c). Allerdings wird auch ein termolekularer Mechanismus ( $Ad_E^3$ ) diskutiert, der Ähnlichkeit zum Vorschlag Meisenheimers aus dem Jahre 1927 aufweist. <sup>[1]</sup> Auch die in manchen Fällen beobachtete *cis*-Addition findet heute eine plausible Erklärung. <sup>[6]</sup>

## 12. Mechanismen von Substitution und Addition

Seine reaktionskinetischen Untersuchungen führten Meisenheimer zu dem Schluss, dass der eigentlichen Reaktion die Bildung von Assoziaten vorgelagert ist. Um die Assoziatbildung zwischen den reagierenden Molekülen mit Hilfe der Kryoskopie erfassen zu können, mussten in umfangreichen Versuchsreihen zunächst die Eigenassoziation der gelösten Stoffe und des jeweiligen Lösungsmittels sowie die Solvatation der gelösten Stoffe bestimmt werden. <sup>[7]</sup>

Mit der in den letzten Lebensjahren angepackten Arbeitsreihe zu reaktionsmechanistischen Fragestellungen hat Meisenheimer große Aufmerksamkeit bei seinen Zeitgenossen erregt. <sup>[8]</sup> Viele mögen sich verwundert die Augen gerieben haben, als sie in den „*Annalen*“ Differentialgleichungen zur kinetischen Analyse erblickten. Die mit großer Meisterschaft praktizierte Hinzuziehung von Methoden der Physikalischen Chemie durch einen ausgeprägten Organiker der v. Baeyer-Thieleschen Schule dokumentiert in besonderer Weise Meisenheimers geistige Beweglichkeit und seinen Überblick über die gesamte zeitgenössische Chemie. Leider sind die in den veröffentlichten Arbeiten angekündigten Fortsetzungen durch seinen frühen Tod nicht zu Stande gekommen, so dass das letzte Projekt Meisenheimers unvollendet bleiben musste. Wir können nur ahnen, wie weit sich Meisenheimer bei den aufgeworfenen Fragestellungen dem heutigen Kenntnisstand bereits damals angenähert hätte.

- 
- [1] J. Meisenheimer, *Über Substitution und Addition*, A. **1927**, 456, 126-151.
- [2] J. Meisenheimer, J. Link, *Über die Verschiebung in der Allyl-Gruppe*, A. **1930**, 479, 211-217.
- [3] J. Meisenheimer, G. Beutter, *Zur Kenntnis der Verschiebung in der Allylgruppe*, A. **1934**, 508, 58-80.
- [4] J. Meisenheimer, W. Schmidt, *Über Veresterungen mit p-Nitrobenzoylchlorid*, A. **1929**, 475, 157-182.
- [5] J. Meisenheimer, W. Schmidt, G. Schäfer, *Über die Geschwindigkeit der Umlagerung von Vinylphenyl-carbinolestern*, A. **1933**, 501, 131-150.
- [6] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition*, Hoboken, New Jersey 2007, S. 999 ff.
- [7] J. Meisenheimer, O. Dorner, *Assoziationen in Lösung*, A. **1930**, 482, 130-160.
- [8] H. Wieland, *Jakob Meisenheimer †*, Z. Elektrochem. Angew. Physikal. Chem. **1935**, 41, 817-902.

### 13. Schlussbetrachtung

In der von uns getroffenen Einteilung der Meisenheimerschen Arbeitsfelder konnten nicht alle Publikationen untergebracht werden. Der Vollständigkeit halber fügen wir einige weitere nachstehend an. <sup>[1-18]</sup>

Besondere Beachtung verdient eine 1920 verfasste theoretische Arbeit über den Zusammenhang zwischen Farbigekeit und chemischer Konstitution <sup>[6]</sup>, in der Meisenheimer seiner Zeit vorausseilend bereits Begriffe wie „polare“, „homöopolare Bindung“ und die Rolle der Valenzelektronen bei der Wechselwirkung mit Licht diskutiert.

Wir haben in der vorstehenden Zusammenfassung des wissenschaftlichen Werks Meisenheimers versucht, seine Forschungsergebnisse im Kontext der damaligen Vorstellungen in der Organischen Chemie zu beschreiben und von diesem Ausgangspunkt aus aufzuzeigen, welche Fortschritte in der Weiterentwicklung des Faches von ihnen ausgingen.

Durch das gesamte Schaffen Meisenheimers ziehen sich Arbeiten, mit denen er entweder schlüssige Erklärungen für bis dahin Unverstandenes lieferte oder bestehende Anschauungen widerlegte und durch bessere Interpretationen ersetzte. Viele seiner Erkenntnisse waren nicht nur wichtige Stationen auf dem Weg zur modernen Organischen Chemie, sondern entsprechen, wenn man zeitgeistbedingte Formulierungen in die heutige Ausdrucksweise übersetzt, immer noch dem, was in aktuellen Lehrbüchern steht.

Was waren die wichtigsten Beiträge, die Meisenheimer hinterlassen hat? Dem Namen „Meisenheimer“ begegnen Chemiestudenten auf der ganzen Welt in ihren Lehrbüchern und Vorlesungen in Form der Additionsprodukte zwischen elektronenarmen Arenen und Basen, die als Intermediate der nukleophilen Substitution an Aromaten nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus eine zentrale Rolle spielen. H. Wieland <sup>[19]</sup> und W. H. Mills <sup>[20]</sup> – zwei Zeitgenossen Meisenheimers, die ihm besonders nahestanden – würdigten in ihren Nachrufen seine bahnbrechenden Arbeiten zur Stereochemie organischer Stickstoffverbindungen als die bedeutsamsten Errungenschaften, die Meisenheimer der Organischen Chemie geschenkt hat.

Das Studium von Meisenheimers umfangreichen wissenschaftlichen Werk vermittelte uns ein klares Bild von der außergewöhnlichen Forscherpersönlichkeit. Sein Wirken als akademischer Lehrer wird in einem Nachruf von W. Merz <sup>[21]</sup> deutlich, der seinen Experimentalvorlesungen höchste Anschaulichkeit und präzise und klare Anordnung der Experimente bescheinigt und hervorhebt, dass sich Meisenheimer regelmäßig selbst in die praktische Ausbildung der Studenten einschaltete und jeden Praktikanten persönlich kannte. Einen Eindruck von seinen didaktischen Fähigkeiten kann man auch aus einem Beitrag zur öffentlichen Vortragsreihe „Moderne Naturwissenschaft“ der Universität Tübingen im Wintersemester 1933/34, der in gedruckter Form überliefert ist, gewinnen. In dieser Vorlesung mit dem Titel „Der Aufbau der Moleküle aus den Atomen“ (Abb. 13.1) erklärte Meisenheimer ausgehend vom schalenförmigen Aufbau der Elektronenhülle der Atome zunächst die Begriffe Affinität und Wertigkeit



Abb. 13.1 „Der Aufbau der Moleküle aus den Atomen“ (W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart, Berlin, 1934).

### 13. Schlussbetrachtung

(Valenz), um im nächsten Schritt zu zeigen, wie man von den Atomen zu Molekülstrukturen gelangt. Es ist eindrucksvoll zu sehen, wie es ihm gelang, Sachverhalte wie Struktur- und Stereoisomerie einem breiten Publikum in allgemein verständlicher Weise und dennoch inhaltlich korrekt zu *vermitteln*.

- 
- [1] J. Meisenheimer, *Über die Salzbildung beim Benzoin*, B. **1905**, 38, 874-878.
- [2] J. Meisenheimer, F. Heim, *Zur Bestimmung der Salpeter- und Salpetriger Säure*, B. **1905**, 38, 4136.
- [3] J. Meisenheimer, *Über das Verhalten der Glucose, Fructose und Galaktose gegen verdünnte Natronlauge*, B. **1908**, 41, 1009-1019.
- [4] J. Meisenheimer, *Zur Darstellung des Benzaldehyds aus Benzylalkohol mit Kali*, B. **1908**, 41, 1420-1422.
- [5] J. Meisenheimer, *Über Methylglyoxal*, B. **1912**, 45, 2635-2641.
- [6] J. Meisenheimer, *Über den Zusammenhang zwischen der Farbe chemischer Verbindungen und dem Molekülbau*, Z. Physikal. Chem. **1921**, 97, 304-318.
- [7] J. Meisenheimer, E. v. Budkewicz, G. Kananow, J. Neresheimer, *Über unsymmetrische Leukobasen der Malachitgrün – und Kristallviolettreihe*, A. **1921**, 423, 95-118.
- [8] J. Meisenheimer, E. v. Budkewicz, G. Kananow, *Untersuchungen in der Di- und Triphenylmethanreihe. Über p-Alkylaminobenzophenone*, A. **1921**, 423, 75-94.
- [9] J. Meisenheimer, K. Weibezahn, *Über Triarylisoxazole*, B. **1921**, 54, 3195-3206.
- [10] J. Meisenheimer, *Über die Aufspaltung von Ringsystemen*, B. **1925**, 58, 1491-1492.
- [11] J. Meisenheimer, E. Stotz, *Über Dihydrochinoline*, B. **1925**, 58, 2330-2333.
- [12] J. Meisenheimer, E. Stotz, *Über Chinaldinoxid*, B. **1925**, 58, 2334-2335.
- [13] J. Meisenheimer, *Über Pyridin-, Chinolin- und Isochinolin-N-oxyd*, B. **1926**, 59, 1848-1853.
- [14] J. Meisenheimer, H. Jung, *Über l-Arabinal*, B. **1927**, 60, 1462-1465.
- [15] J. Meisenheimer und W. Theilacker, *Ist das 2,3-Diphenylindon in optische Antipoden spaltbar?*, A. **1929**, 469, 26-30.
- [16] J. Meisenheimer u. O. Dorner, *Über die Absorptionsspektren von Oximen*, A. **1933**, 502, 156-174.
- [17] J. Meisenheimer, *Versuche zur Spaltung des Chinolinoxids; ein Beitrag zur Stereochemie des dreiwertigen Stickstoffs*, B. **1933**, 66, 985-988.
- [18] J. Meisenheimer, F. W. Ditt, *Über Anthracen- und Phenazinderivate*, A. **1939**, 539, 57-69.
- [19] H. Wieland, *J. Meisenheimer †*, Z. Physikal. Chem. **1935**, 41, 817-902.
- [20] W. H. Mills, *Jakob Meisenheimer 1876-1934*, J. Chem. Soc. (Obituary Notices) **1935**, 1355-1359.
- [21] W. Merz, *Jakob Meisenheimer*, B. **1935**, 68, 32-34.

### Dank

K.- P. Z. dankt dem Direktor des Instituts für Organische Chemie, Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler für die großzügige Bereitstellung von Arbeitsbedingungen über die Pensionierungsgrenze hinaus, ohne die dieser Aufsatz nicht hätte verfasst werden können. Unser Dank gilt ferner den freundlichen Mitarbeiterinnen der Universitätsbibliothek für ihre Unterstützung bei der Einsichtnahme alter, ausgelagerter Bücher und Zeitschriften, Frau Iris Alber (UB, Abt. Hochschulpublikation) für ihre Hilfe bei der Veröffentlichung und Frau Ursula Zeller für ihre Mitarbeit bei der Textverarbeitung.