

## WALTER HÜCKEL und JÜRGEN KURZ

### *cis*- und *trans*-1-Methyl-cyclohexanol-(3)

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen  
(Eingegangen am 27. März 1958)

Für die Gewinnung des (–)*cis*-1-Methyl-cyclohexanols-(3) ist die Reduktion von (+)-1-Methyl-cyclohexanon-(3) mit Natrium und Alkohol, für diejenige der (–)*trans*-Verbindung die Druckhydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator das geeignete Verfahren. Die Mengenverhältnisse der Isomeren bei verschiedenen Reduktionsverfahren für das Keton wurden an optisch aktivem Material aus der Drehung ermittelt. Die Reindarstellung erfolgte einmal über die *p*-Nitro- und *p*-Aminobenzoate und dann noch vorteilhafter über das saure Phthalat beim *cis*- und das saure Succinat beim *trans*-Isomeren.

Die optisch aktiven *cis*- und *trans*-1-Methyl-cyclohexanole-(3) sind von A. K. MACBETH und J. A. MILLS<sup>1)</sup> durch Spaltung der inaktiven Alkohole in mühsamer Arbeit rein erhalten worden. Kommt es nur auf die Gewinnung eines der beiden Antipoden an, so geht man besser vom (+)-1-Methyl-cyclohexanon-(3) aus, das aus Pulegon nach H. RUPE<sup>2)</sup> in optischer Reinheit zu erhalten ist. Der sterische Verlauf der auf dieses angewendeten Reduktionsverfahren kann mit Hilfe der optischen Drehung genauer festgelegt werden, als es bisher geschehen ist. A. K. MACBETH und J. A. MILLS<sup>3)</sup> haben, vom inaktiven Keton ausgehend, lediglich Dichte und Brechungsindex des erhaltenen Alkohols als analytisches Hilfsmittel benutzt, indem sie eine unbewiesene lineare Abhängigkeit dieser Größen von der Konzentration annahmen, eine Voraussetzung, die, wie beim 1-Methyl-cyclohexanol-(2) gezeigt worden ist<sup>4)</sup>, nicht zuzutreffen braucht.

Auf eine weitere Fehlerquelle, nämlich einen möglichen Gehalt an reduziertem Keton, hat R. CORNUBERT<sup>5)</sup> aufmerksam gemacht. Daß diese Bemerkung nicht unberechtigt ist, hat das Nacharbeiten der Reduktion von Menthon nach MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY entsprechend den Angaben von L. M. JACKMAN, A. K. MACBETH und J. A. MILLS<sup>6)</sup> gezeigt; bei der von diesen angegebenen Reaktionsdauer von 3 Stdn. ist im Reaktionsprodukt noch Menthon durch Semicarbazid wie auch im UV-Spektrum nachzuweisen<sup>7)</sup>.

Es wurde versucht, die reinen Isomeren, deren Drehwert der Berechnung des Mengenverhältnisses bei den Reaktionen zugrunde gelegt ist, aus den durch katalytische Hydrierung der *p*-Nitrobenzoate gewonnenen *p*-Aminobenzoaten zu erhalten. Jedoch verändern sich die *p*-Aminobenzoate in Lösung sehr schnell an der Luft, weshalb

1) J. chem. Soc. [London] 1947, 205.    2) Liebigs Ann. Chem. 436, 184 [1924].

3) J. chem. Soc. [London] 1945, 709.

4) W. HÜCKEL und A. HUBELE, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

5) R. CORNUBERT, G. BARRAUD, M. CORMIER, M. DESCHARMES und H. G. EGGERT, Bull. Soc. chim. France 1955, 400.

6) J. chem. Soc. [London] 1949, 2642.

7) W. HÜCKEL und CH. Z. KHAN CHEEMA, Chem. Ber. 91, 311 [1958].

selbst beim Verseifen unter Stickstoff schwierig vollständig zu entfernende Verunreinigungen entstehen. Geeignete Methoden zur Reindarstellung der Isomeren sind für den *trans*-Alkohol: die fraktionierte Kristallisation eines *trans*-reichen sauren Succinates aus einem Petroläther/Äther-Gemisch, für den *cis*-Alkohol: die fraktionierte Kristallisation eines *cis*-reichen sauren Phthalates aus einem Ligroin/Chloroform-Gemisch. Die Konstanten der so erhaltenen Alkohole und der einiger Derivate sind, z. T. im Vergleich mit denen von MACBETH und MILLS (M. M.):

	Schmp.	$d_4^{30}$	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	$MR_D$ (ber. 33.85)	$\alpha_D^{20}$	$[\alpha]_D^{20}$	$\eta_{30}^*$
<i>cis</i> -	-6 bis -5°	0.9065	0.9155	1.4572	33.98	-3.58°	-3.91°	17.23
M. M.	—	0.9070	—	1.4573	—	-3.62°	—	—
<i>trans</i> -	-1 bis 0°	0.9138	0.9214	1.4590	33.80	-6.76°	-7.34°	15.60
M. M.	—	0.9135	—	1.4582	—	-6.7°	—	—

\*<sup>o</sup>) In Centipoise (cP)

Schmp. von	<i>p</i> -Nitrobenzoat	<i>p</i> -Aminobenzoat	saures Succinat	<i>p</i> -Toluolsulfonat
<i>cis</i> -	45.5—46.5°	141.5—142.5°	28.4—29.0°	34.0—34.4°
<i>trans</i> -	83.0—83.5°	111.0—112.0°	48.4—49.0°	18.6—19.2°

Zu bemerken ist, daß die Konfigurationen gegenüber den von MACBETH und MILLS angegebenen zu vertauschen sind, wie S. SIEGEL<sup>8)</sup>, sowie H. L. GOERING und C. SERRES jr.<sup>9)</sup> und außerdem D. S. NOYCE und D. B. DENNEY<sup>10)</sup> gezeigt haben.

Der *cis*-Alkohol riecht frischer als der *trans*-Alkohol; sein Geruch erinnert ganz entfernt an  $\alpha$ -Fenchol und an Campher, gar nicht an Cyclohexanol. Der *trans*-Alkohol riecht stumpfer, ein wenig an Phenol, aber ebenfalls gar nicht an Cyclohexanol innernd.

Mengenverhältnis der Isomeren bei Reduktion des Ketons:

	<i>cis</i> -%	<i>trans</i> -%
1. Mit Natrium und Alkohol <sup>11)</sup>	78	22
2a. Mit Lithiumaluminiumhydrid (RIEDEL) (+25°) <sup>11)</sup>	93	7
2b. Mit Lithiumaluminiumhydrid (RIEDEL) (-50°) <sup>11)</sup>	94	6
3. Nach MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY <sup>11)</sup>	65	35
4. Mit PtO <sub>2</sub> nach ADAMS in Eisessig	38	62
5. Mit Platinmohr in Eisessig	34	66
6. Mit Raney-Nickel unter 190 at H <sub>2</sub>	14	86

Verhältnismäßig am meisten *cis*-Isomeres gibt zwar Lithiumaluminiumhydrid, die bequemere Reduktion mit Natrium und Alkohol liefert aber auch so viel davon, daß man zweckmäßig dieses Verfahren bei der Herstellung größerer Mengen benützt. Für die Gewinnung des *trans*-Isomeren kommt praktisch nur die Hydrierung mit Raney-Nickel in Betracht.

<sup>8)</sup> J. Amer. chem. Soc. **75**, 1317 [1953].    <sup>9)</sup> J. Amer. chem. Soc. **74**, 5908 [1952].

<sup>10)</sup> J. Amer. chem. Soc. **74**, 5912 [1952].

<sup>11)</sup> In einer soeben erschienenen Arbeit geben K. D. HARDY und R. J. WICKER an: Na und Alkohol 80 %, LiAlH<sub>4</sub> 89 %, Al(O-*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>3</sub> 55 % *cis*; ihre Analyse gründet sich lediglich auf die Dichte. J. Amer. chem. Soc. **80**, 640 [1958].

Bei der Reduktion nach MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY entsteht etwas mehr *cis*-Isomeres, als JACKMAN, MACBETH und MILLS aus ihren Beobachtungen an inaktivem Material durch Dichtebestimmungen abgeleitet haben. Unser Präparat war — ebenso wie die nach den anderen Verfahren erhaltenen — nach dem UV-Spektrum ketonfrei. Das Absorptionsmaximum des 1-Methyl-cyclohexanons-(3) in *n*-Hexan liegt bei 289  $m\mu$ ; in 1-Methyl-cyclohexanol-(3) ist es nach 283  $m\mu$  verschoben.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(+)-1-Methyl-cyclohexanon-(3) aus Pulegon ( $[\alpha]_D^{20}$ : +26.72°: Sdp.<sub>13</sub> 54°,  $d_4^{20}$  0.9156,  $n_D^{20}$  1.4457,  $[\alpha]_D^{20}$ : +13.60.  $\lambda_{\max}$  in *n*-Hexan 289  $m\mu$  und 219  $m\mu$  (wie Cyclohexanon).

#### Reduktion von (+)-1-Methyl-cyclohexanon-(3) zu *cis*- und *trans*-1-Methyl-cyclohexanol-(3)

1. Mit Natrium und Alkohol. Ausb. 73 % d. Th. Durch nochmalige Destillation des abdestillierten Methanols über eine 100-cm-Füllkörperkolonne mit 40–50 theoretischen Böden (die Kolonne wurde von Herrn Dr. BITTEL zur Verfügung gestellt) wurden die Ausbeuten um weitere 7 % erhöht.

Sdp.<sub>12</sub> 70°,  $d_4^{20}$  0.9169,  $n_D^{20}$  1.4574,  $\alpha_D^{20}$ : -4.28°,  $[\alpha]_D^{20}$ : -4.67°; daraus 78 % *cis*.

*p*-Nitrobenzoat, einmal aus Methanol: Schmp. 40–45°.

Phenylurethan, einmal aus Äther: Schmp. 108–112°, viermal aus 90-proz. Methanol: 116.5 bis 117.5° (reines *cis*).

Saures Phthalat, einmal aus Petroläther: Schmp. 72–79°.

2. Mit Lithiumaluminiumhydrid im Überschuß. Ausb. fast quantitativ.

a) bei 25°<sup>12)</sup>: Sdp.<sub>10</sub> 69°,  $d_4^{20}$  0.9162,  $n_D^{20}$  1.4575,  $\alpha_D^{20}$ : -3.80°,  $[\alpha]_D^{20}$ : -4.15°; daraus 93 % *cis*.

b) zwischen -60 und -40°: Sdp.<sub>11</sub> 69°,  $d_4^{20}$  0.9160,  $n_D^{20}$  1.4572,  $\alpha_D^{20}$ : -3.76°,  $[\alpha]_D^{20}$ : -4.10°; daraus 94 % *cis*.

3. Nach MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY mit Aluminiumisopropylat<sup>13)</sup>. Dauer 48 Stdn., Ausb. 70 % d. Th., Sdp.<sub>10</sub> 70°,  $d_4^{20}$  0.9178,  $n_D^{20}$  1.4575,  $\alpha_D^{20}$ : -4.70°,  $[\alpha]_D^{20}$ : -5.12°; daraus 65 % *cis*.

*p*-Nitrobenzoat, Schmp. 30–40°; das saure Phthalat wurde nicht kristallin erhalten.

4. Mit Platindioxyd nach ADAMS in Eisessig. 20 g Keton in 100 ccm Eisessig mit 0.3 g PtO<sub>2</sub> nahmen in 12 Stdn. 4.0 l H<sub>2</sub> auf (21°, 753 Torr) (ber. 4.2 l). Ausb. 90 % d. Th.

Sdp.<sub>10</sub> 70°,  $d_4^{20}$  0.9190,  $n_D^{20}$  1.4578,  $\alpha_D^{20}$ : -5.55°,  $[\alpha]_D^{20}$ : -6.04°; daraus 38 % *cis*.

*p*-Nitrobenzoat, Schmp. 40–58°. Phenylurethan, Schmp. 82–95°; das saure Phthalat wurde nicht kristallin erhalten.

5. Mit Platinmohr nach WILLSTÄTTER in Eisessig. 20 g Keton in 100 ccm Eisessig mit 0.3 g Platinmohr nahmen in 15 Stdn. 3.9 l H<sub>2</sub> auf (22°, 750 Torr) (ber. 4.2 l), Ausb. 85 %.

Sowohl bei 4. als auch bei 5. wurde das Reaktionsprodukt von eventuell entstandenem Acetat dadurch befreit, daß es mit 10-proz. methanol. Natronlauge unter Rückfluß gekocht wurde.

Sdp.<sub>9</sub> 68°,  $d_4^{20}$  0.9196,  $n_D^{20}$  1.4581,  $\alpha_D^{20}$ : -5.67°,  $[\alpha]_D^{20}$ : -6.16°; daraus 34 % *cis*.

6. Mit Raney-Nickel im Autoklaven<sup>3)</sup>. 150 g Keton, 250 ccm Methanol, 3 g Raney-Nickel, 130°, 120 at. Der Anfangsdruck sank auf 90 at. Ausb. 95 % d. Th.

<sup>12)</sup> D. S. NOYCE und D. B. DENNEY, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5743 [1950].

<sup>13)</sup> Nach der Vorschrift von W. HÜCKEL und G. NÄHER, Chem. Ber. **91**, 792 [1958].

Sdp.<sub>10</sub> 70°,  $d_4^{20}$  0.9207,  $n_D^{20}$  1.4586,  $\alpha_D^{20}$ :  $-6.30^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-6.84^\circ$ ; daraus 14 % *cis* (MACBETH und MILLS<sup>3</sup>) aus der Dichte 33 % *cis*).

*p*-Nitrobenzoat, Schmp. 75–80°. Phenylurethan, Schmp. 82–85°; 4 mal aus Petroläther 91° (reines *trans*-Isomeres). Saures Phthalat, Schmp. 68–71°.

### Darstellung der reinen (–)-1-Methyl-cyclohexanole-(3)

#### 1. Über die *p*-Nitrobenzoate

(–)-*cis*-1-Methyl-cyclohexanol-(3): *p*-Nitrobenzoat aus dem nach 1. und 2. erhaltenen Isomerengemisch, nach 4- bis 5maliger Kristallisation aus 90-proz. Methanol. Schmp. 45.5–46.5°, unverändert aus Petroläther.

(–)-*trans*-1-Methyl-cyclohexanol-(3): Das Isomerengemisch mit 86 % *trans* gab nach 5- bis 6maligem Umkristallisieren schmelzpunktskonstantes *trans-p*-Nitrobenzoat, Schmp. 82.5–83.5°, unverändert nach Chromatographieren über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

*Katalytische Hydrierung* mit Raney-Nickel in alkohol. Lösung bei Zimmertemperatur ohne Überdruck: 25 g *p*-Nitrobenzoat sind in 24 Stdn. quantitativ hydriert. Ausb. 20.5 g *p*-Aminobenzoat. Mit Platindioxyd in Eisessig oder Alkohol sind die Ausbeuten schlechter, weil der Benzolkern anhydriert wird; mit Zinn und Salzsäure nur 64 % d. Th. Aus den beim Umkristallisieren der *p*-Nitrobenzoate anfallenden Mutterlaugen kann durch Hydrieren mit Raney-Nickel eine erhebliche Menge des in Ligroin schwerer löslichen *cis-p*-Aminobenzoates gewonnen werden.

Die Aminobenzoate sind in Lösung sehr luftempfindlich. Sie nehmen schnell eine rote Farbe an, und es ist schwierig, sie bei der Kristallisation farblos zu erhalten. Bei gewöhnlicher Temperatur sind sie in Essigester und Dioxan gut, in Methanol mäßig, in Cyclohexan, Ligroin und Chloroform wenig löslich. In der Siedehitze lösen diese Lösungsmittel gut. Umkristallisiert wurde aus Ligroin und Cyclohexan mit 5 % Chloroform.

Schmp. *cis*: 141.5–142.5°, *trans*: 111.0–112.0°.

Die Einheitlichkeit wurde durch Chromatographie erwiesen.

C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	Ber.	C 72.07	H 8.28	N 6.01
	Gef. <i>cis</i>	C 71.72	H 8.16	N 6.53
	Gef. <i>trans</i>	C 71.76	H 8.07	N 6.33

*Verseifung der p*-Aminobenzoate: 20 g Aminobenzoat wurden mit einer Lösung von 40 g Kaliumhydroxyd in 400 ccm 96-proz. Äthanol im Ölbad von 140° 12 Stdn. in einer Stickstoffatmosphäre gekocht. Dann wurde Wasserdampf durchgeblasen und das Destillat (750 ccm) mit Kaliumcarbonat versetzt. Aus der alkohol. Schicht wurde das Äthanol über eine Füllkörperkolonne abdestilliert, worauf i. Vak. fraktioniert wurde. Sdp.<sub>70</sub> 69–70° für *cis*- und *trans*-Form gleich. Ausb. 5 g (72 % d. Th.). Aus der wäßrigen Phase kann durch Ausäthern noch eine geringe Menge 1-Methyl-cyclohexanol-(3) gewonnen werden.

Die Schmelzpunktbestimmungen, einmal im Schmelzpunktröhrchen, das andere Mal an 5 g mit eingetauchtem, geeichtem Anschütz-Thermometer vorgenommen, ergaben die gleichen Werte. Beide Isomere sind leicht hygroskopisch. Sie ergaben folgende Konstanten:

	Schmp.	$d_4^{20}$	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	$\alpha_D^{20}$
<i>cis</i>	–6 bis –4°	0.9075	0.9160	1.4572	–3.32°
<i>trans</i>	–3 bis +0.5°	0.9138	0.9210	1.4578	–6.05°

## 2. Über die sauren Succinate bzw. die sauren Phthalate

*Succinat*: 110 g Alkohol, nach 6. dargestellt, wurden mit 110 g *Bernsteinsäure-anhydrid* 11 Stdn. auf 120° erhitzt, dann mit 15-proz. Kaliumcarbonatlösung aufgenommen, mit Äther zur Entfernung des neutralen Esters ausgeschüttelt, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibende unreine, flüssig bleibende Ester wurde in siedendem Petroläther (Sdp. 40–70°) aufgenommen, wobei Bernsteinsäure zurückblieb. Nach Abdestillieren des Petroläthers kristallisierte der Rückstand bei –50°. Die Kristallmasse wurde bei Zimmertemperatur mit der gleichen Menge eines Gemisches aus 90 % Petroläther und 10 % Äther gut durchgerührt. Dabei ging ein Teil in Lösung. Der Rückstand wurde noch zweimal aus dem Petroläther/Äther-Gemisch umkristallisiert; 90 g (41 % d. Th.); Schmp. 49–50°; daraus durch Verseifung mit 15-proz. wäbr. Natronlauge reines (–)-*trans*-1-Methyl-cyclohexanol-(3) (Konstanten s. S. 1291).

Aus einem *cis*-reichen Alkoholgemisch konnte auch das *cis*-Succinat durch fraktionierte Kristallisation isoliert werden. Schmp. 28.4–29°. Jedoch war die Ausb. (10 % d. Th.) sehr schlecht.

*Phthalat*: 70 g Alkohol, nach 1. dargestellt, wurden mit 110 g *Phthalsäure-anhydrid* 10 Stdn. auf 140° erhitzt, mit Äther aufgenommen und mit 15-proz. Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Die Natriumcarbonatlösung wurde mit Salzsäure angesäuert und der saure Ester mit Chloroform extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms hinterbleibende braune Rückstand wurde in einem Gemisch aus 90 % Ligroin und 10 % Chloroform in der Wärme gelöst und unter gutem Rühren auf Zimmertemperatur abgekühlt, wobei sich Kristalle vom Schmp. 72–79° abschieden. 10 maliges Umkristallisieren aus dem Ligroin/Chloroform-Gemisch gab 70 g (38 % d. Th.) reines *saures* 1-Methyl-cyclohexyl-(3)-*phthalat*, Schmp. 92.5–93.5° (M. M. 94°); daraus durch Verseifung reines (–)-*cis*-1-Methyl-cyclohexanol-(3) (Konstanten s. S. 1291).

*Toluolsulfonate*: 1.25 g (0.011 Mol) 1-Methyl-cyclohexanol-(3), in 2.37 g (0.03 Mol) trockenem Pyridin gelöst, wurden innerhalb von 2–3 Min. portionsweise mit 1.91 g (0.1 Mol) *p*-Toluolsulfochlorid versetzt, erforderlichenfalls unter Kühlung mit Eiswasser. Nach eintägigem Aufbewahren wurde unter Rühren in mit Eisstücken gekühlte 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gegossen, das sich ölig abscheidende *p*-Toluolsulfonat mit Äther aufgenommen, dieser mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung durchgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abgesogen. Der Rückstand war bei –50° aus Petroläther kristallin zu erhalten und wurde weiter bei tiefer Temperatur umkristallisiert; Schmp. der *cis*-Form 34.0–34.4°, der *trans*-Form 19°. Beide sind monatelang beständig.