

Zur Analyse wurde 5 Tage bei 12 Torr über P_2O_5 getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,040 mg Subst. gaben 5,125 mg CO_2 und 2,310 mg H_2O (OAB)

$C_6H_{12}O_4$ (148,16) Ber. C 48,64 H 8,16%

$C_6H_{12}O_4$, 0,5 H_2O (157,17) Ber. ,, 45,85 ,, 8,34% Gef. C 46,01 H 8,50%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Labor unseres Instituts (Leitung *E. Thommen*) (OAB) und bei Herrn *A. Peisker*, Brugg (*A. P.*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Synthese der D-Xylo-2-desoxy-hexamethylose auf verschiedenen Wegen wird beschrieben. Der Zucker erwies sich als identisch mit natürlicher Boivnose, die in Zukunft somit als D-Boivnose bezeichnet werden kann.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

39. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen I.

Über den sterischen Verlauf der Reaktion von α -Ketosäure-estern optisch aktiver Alkohole mit *Grignard*'schen Verbindungen

von *V. Prelog*.

(15. XII. 52.)

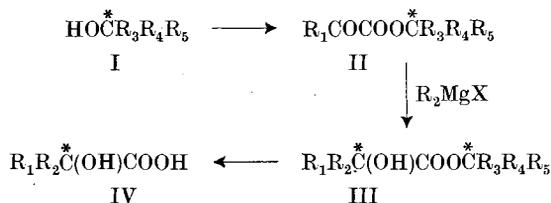
Wenn Verbindungen, die ein oder mehrere asymmetrische Atome enthalten, mit symmetrischen Reagenzien¹⁾ unter Entstehung eines neuen asymmetrischen Atoms reagieren, so entstehen die beiden Stereoisomeren, die sich dabei theoretisch bilden können, in ungleichen Mengen.

Bei Verbindungen, bei welchen der aktivierende asymmetrische Teil der Molekel mit dem neu entstandenen asymmetrischen Kohlenstoffatom in einem mehr oder weniger starren cyclischen System vorliegt, lässt sich der asymmetrische Reaktionsverlauf meistens auf eine sterische Hinderung zurückführen. Oft kann man mit Hilfe der Vorstellung von der sterischen Hinderung die bevorzugte Reaktionsrichtung voraussagen und somit aus der Konfiguration des Ausgangsmaterials die Konfiguration der Reaktionsprodukte ableiten, wie zahlreiche Beispiele aus dem Gebiet der cyclischen Naturstoffe – Steroide, Terpene und Alkaloide – zeigen.

Weniger gut sind wir über den sterischen Verlauf solcher asymmetrischer Reaktionen unterrichtet, bei welchen der aktivierende

¹⁾ Als symmetrische Reagenzien bezeichnen wir solche, deren Molekeln mit ihrem Spiegelbild deckbar sind.

Teil der Molekel mit dem neu gebildeten asymmetrischen Atom durch bewegliche Atomketten verknüpft ist. Diesem Typus gehören u. a. die seit 1904 besonders von *A. McKenzie* und Mitarbeitern untersuchten asymmetrischen Synthesen¹⁾ an, bei welchen α -Ketosäure-ester II eines optisch aktiven Alkohols I mit *Grignard*'schen Verbindungen umgesetzt werden. Die dabei entstehenden α -Oxysäure-ester III geben bei der alkalischen Hydrolyse partiell optisch aktive freie α -Oxysäuren IV.



In der Tab. 1 ist das umfangreiche von *A. McKenzie* und Mitarbeitern über diese Reaktion gesammelte Versuchsmaterial dargestellt und besonders auch der Drehungssinn der in Überschuss gebildeten α -Oxysäure angegeben. In derselben Tab. sind auch die Resultate einer nahe verwandten asymmetrischen Reaktion zusammengestellt: der Reduktion der α -Ketosäure-ester optisch aktiver Alkohole mit Aluminiumamalgam, die ebenfalls zu den beiden α -Oxysäure-estern in ungleichen Mengen führt (Versuche 1, 8, 22).

Man kann sich nun die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Konfiguration des aktivierenden Alkohols und der im Überschuss gebildeten α -Oxysäure stellen. Diese Frage wird man um so besser beantworten können, je besser es gelingt, den Reaktionsmechanismus des asymmetrischen Reaktionsverlaufes aufzuklären.

*McKenzie*¹⁾ hat als Ursache für die von ihm untersuchten asymmetrischen Reaktionen die „asymmetrische Induktion“ verantwortlich gemacht.

Besonders *E. E. Turner* und Mitarbeiter²⁾ haben dagegen hervorgehoben, dass es nicht notwendig ist, eine „asymmetrische Induktion“ im Sinne *McKenzie*'s als Ursache der asymmetrischen Synthesen anzunehmen, da es sich um den Unterschied in den freien Energien der beiden Übergangszustände (transition states) handelt, die zum (+)- bzw. zum (-)-Antipoden führen. Es wurden dagegen unseres Wissens keine Versuche gemacht, eine genauere Vorstellung

¹⁾ Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen über asymmetrische Synthesen bei *A. McKenzie*, *Ergebn. Enzymforschung* **5**, 49 (1936); *P. D. Ritchie*, *Advances in Enzymology*, **7**, 65 (1947) und *E. E. Turner & M. M. Harris*, *Quarterly Reviews* **1**, 299 (1947).

²⁾ *M. M. Jamison & E. E. Turner*, *Soc.* **1941**, 538 und *J. Glazer & E. E. Turner*, *Soc.* **1949**, 169.

Tabelle 1.

Ver- such	Alkohol	R ₁	R ₂	Drehungssinn der α -Oxysäure	Literatur	Anmerkung
1	(-)-Menthol	CH ₃	H	—	3) ⁸)	
2	„	CH ₃	C ₂ H ₅	+	4)	
3	„	CH ₃	i-C ₄ H ₉	+	5)	
4	„	CH ₃	C ₆ H ₅	+	4)	
5	„	CH ₃	p-CH ₃ C ₆ H ₄	+	12)	
6	„	CH ₃	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	+	11)	
7	„	CH ₃	α -C ₁₀ H ₇	+	5)	
8	„	C ₆ H ₅	H	—	1) ²) ⁸)	
9	„	C ₆ H ₅	CH ₃	—	1) ²) ⁴)	
10	„	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	—	1) ²)	
11	„	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	—	4)	
12	„	C ₆ H ₅	i-C ₄ H ₉	—	4)	
13	„	C ₆ H ₅	t-C ₄ H ₉	—	4)	
14	„	C ₆ H ₅	p-CH ₃ C ₆ H ₄	—	12)	
15	„	C ₆ H ₅	α -C ₁₀ H ₇	—	2)	vgl. diese Mitt.
16	„	p-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	—	12)	
17	„	p-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	+	12)	
18	„	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	—	11)	
19	„	α -C ₁₀ H ₇	CH ₃	—	9)	
20	„	α -C ₁₀ H ₇	C ₂ H ₅	—	9)	
21	„	α -C ₁₀ H ₇	C ₆ H ₅	—	9)	vgl. diese Mitt.
22	(-)-Borneol	CH ₃	H	—	5)	
23	„	CH ₃	C ₂ H ₅	+	5)	
24	„	CH ₃	i-C ₄ H ₉	+	5)	
25	„	CH ₃	C ₆ H ₅	+	5)	
26	„	CH ₃	α -C ₁₀ H ₇	—	5)	
27	„	C ₆ H ₅	CH ₃	—	4)	
28	„	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	—	4)	
29	„	C ₆ H ₅	i-C ₄ H ₉	+	4)	vgl. diese Mitt.
30	„	C ₆ H ₅	α -C ₁₀ H ₇	+	4)	vgl. diese Mitt.
31	„	p-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	—	12)	
32	„	α -C ₁₀ H ₇	CH ₃	—	9)	
33	(+)-Borneol	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	+		
34	(-)-Octanol-(2)	CH ₃	C ₆ H ₅	+	10)	
35	„	C ₆ H ₅	CH ₃	—	10)	
36	(+)-Octanol-(2)	CH ₃	α -C ₁₀ H ₇	—	10)	
37	„	C ₆ H ₅	α -C ₁₀ H ₇	—	10)	

1) Soc. **85**, 1249 (1904). 2) Soc. **85**, 1249 (1904). 3) Soc. **87**, 1373 (1905).4) Soc. **89**, 365 (1906). 5) Mit *H. Wren*, Soc. **89**, 688 (1906).6) Mit *H. Wren*, Soc. **91**, 1215 (1907). 7) Mit *H. A. Müller*, Soc. **95**, 544 (1909).8) Mit *H. B. P. Humphries*, Soc. **95**, 1105 (1909).9) Mit *P. D. Ritchie*, Biochem. Z. **231**, 412 (1931).10) Mit *P. D. Ritchie*, Biochem. Z. **237**, 1 (1931).11) Mit *P. D. Ritchie*, Biochem. Z. **250**, 376 (1932).12) Mit *E. W. Christie*, Biochem. Z. **277**, 426 (1935).

über die Ursache dieses Unterschiedes und somit über den sterischen Verlauf der Reaktionen I—IV¹⁾ zu entwickeln.

Wir sind bei unseren Überlegungen über den sterischen Verlauf der Reaktion von α -Ketosäure-estern optisch aktiver Alkohole mit *Grignard*'schen Verbindungen von der Tatsache ausgegangen, dass von den α -Ketosäure-estern II mehrere Konstellationen möglich sind, die in zwei Gruppen aufgeteilt werden können, und nehmen an, dass wegen der sterischen Hinderung die Bildung des einen von den beiden stereoisomeren α -Oxysäureestern in einer Gruppe von Konstellationen und des zweiten in der anderen Gruppe von Konstellationen bevorzugt wird. Nach dieser Vorstellung wäre der sterische Verlauf bestimmt a) von der Häufigkeit der einzelnen Konstellationen des α -Ketosäure-esters und der Geschwindigkeit, mit der sie mit dem *Grignard*'schen Reagens reagieren und b) von der Verschiedenheit der sterischen Hinderung bei der Bildung der beiden stereoisomeren α -Oxysäure-estern aus einzelnen Konstellationen.

Wir wollen mit n die Zahl der Molekeln des gesamten gebildeten α -Oxysäure-esters III bezeichnen. Die Zahl der Molekeln des (+)- bzw. (-)- α -Oxysäure-esters seien $n_{(+)}$ und $n_{(-)}$ und die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten mit welchen sich die beiden Stereoisomeren bilden $k_{(+)}$ und $k_{(-)}$. Mit dem Index i soll angezeigt werden, dass es sich um Grössen handelt, die sich auf die i -te Konstellation des α -Keto-esters II beziehen. Auf Grund einfacher Überlegungen lassen sich dann folgende Beziehungen ableiten:

$$\text{aus } n_{(+)i} + n_{(-)i} = n_i \quad \text{und} \quad \frac{n_{(+)i}}{n_{(-)i}} = \frac{k_{(+)i}}{k_{(-)i}}$$

$$\text{folgt } q_{(+)} = \frac{n_{(+)}}{n} = \sum_1^i \frac{k_{(+)i}}{k_{(+)i} + k_{(-)i}} \cdot \frac{n_i}{n}, \quad (1)$$

$$\text{wobei } \sum_1^i \frac{n_i}{n} = 1 \quad \text{sein muss.} \quad (2)$$

Wenn man $\frac{k_{(+)i}}{k_{(+)i} + k_{(-)i}} = s_{(+)i}$ und $\frac{n_i}{n} = h_i$ setzt, so kann man (1) auch vereinfacht

$$q_{(+)} = \sum_1^i s_{(+)i} \cdot h_i \quad \text{schreiben,}$$

wobei $s_{(+)i}$ ein Mass für die Verschiedenheit der sterischen Hinderung bei der Bildung der stereoisomeren α -Oxysäure-ester aus der Konstellation i des α -Ketosäure-esters darstellt. $q_{(+)}$, $s_{(+)i}$ und h_i müssen

¹⁾ Solche Vorstellungen wurden dagegen für andere asymmetrische Reaktionen entwickelt: für die asymmetrische *Meerwein-Ponndorf*-Reduktion mit Hilfe asymmetrischer Alkohole: *W. v. E. Doering & R. W. Young*, *Am. Soc.* **72**, 631 (1950), und für asymmetrische Reduktion von Ketonen mit *Grignard*'schen Verbindungen: *H. S. Mosher & E. La Combe*, *Am. Soc.* **72**, 3994, 4991 (1950). Es wurde dort angenommen, dass der asymmetrische Verlauf auf Verschiedenheit der sterischen Hinderung bei der Bildung des wahrscheinlich cyclischen Übergangszustandes zurückzuführen ist.

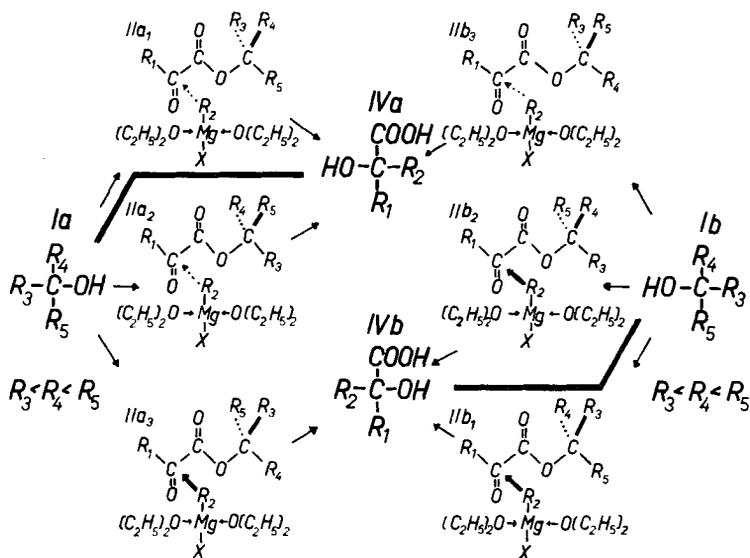
zwischen 0 und 1 liegen. Für Konstellationen, aus welchen sich der (+)-Oxysäureester in Überschuss bildet, ist $s_{(+)} > 0,5$, für diejenigen die den (-)-Antipoden in Überschuss liefern, ist $s_{(+)} < 0,5$.

Wenn $q_{(+)} > 0,5$ ist, so wird die (+)- α -Oxysäure im Überschuss gebildet, bei $q_{(+)} = 0,5$ ist die Reaktion symmetrisch, während bei $q_{(+)} < 0,5$ mehr von der (-)- α -Oxysäure entsteht. Der in Prozenten ausgedrückte Überschuss an (+)- α -Oxysäure ist

$$P_{(+)} = (2 q_{(+)} - 1) \cdot 100\% . \quad (3)$$

Um unsere weiteren Betrachtungen möglichst einfach zu gestalten, wollen wir annehmen, dass bei einer überwiegenden Anzahl der Molekeln des α -Ketoesters II die >C-CO-CO-O-C< -Gruppierung in einer Ebene liegt, wobei sowohl die beiden Carbonyl-Gruppen als auch die Kohlenstoff-Reste $R_1\text{CO}$ und $\text{CR}_3\text{R}_4\text{R}_5$, die mit dem Carboxyl-Rest verbunden sind, die transoide Lage besitzen, was auf Grund physikalischer Messungen plausibel ist¹⁾²⁾.

Formelübersicht 2.



Durch Rotation des Alkohol-Restes um die O-C-Bindung kann man von jedem stereoisomeren α -Ketoester drei stabile Konstellationen IIa₁, IIa₂, IIa₃ bzw. IIb₁, IIb₂ und IIb₃ ableiten, die in der Formelübersicht 2 durch Projektionsformeln dargestellt sind. In diesen liegt die Gruppierung >C-CO-CO-O-C< sowie einer der

1) Vgl. z. B. J. E. Lu Valle & V. Schomaker, Am. Soc. **61**, 3520 (1931) und C. A. Coulson, Trans. Farad. Soc. **42**, 106 (1946).

2) Vgl. z. B. die zusammenfassende Darstellung bei W. Hückel, Theoretische Grundlagen der Org. Chemie, Bd. II, V. Aufl., Leipzig 1948, 92.

Reste R_3 , R_4 und R_5 in der Zeichenebene. Die Verschiedenheit in den Bildungsgeschwindigkeiten $k_{(+)}$ und $k_{(-)}$ muss man dann wohl hauptsächlich auf den Unterschied in der sterischen Hinderung durch die zwei übrigen Reste, die vor und hinter der Zeichenebene gezeichnet sind, zurückführen. Wenn man annimmt, dass die Grösse der Reste in der Reihenfolge $R_3 < R_4 < R_5$ ¹⁾ zunimmt und dass die *Grignard*'sche Verbindung immer von derjenigen Seite der Molekel angreift, auf welcher der kleinere Rest liegt, so wird sich aus den Konstellationen IIa_1 , IIa_2 und IIb_3 vorwiegend der Ester der α -Oxysäure IVa und aus den Konstellationen IIa_3 , IIb_1 und IIb_2 vorwiegend der Ester der α -Oxysäure IVb mit der spiegelbildlichen Konfiguration bilden.

Wenn wir willkürlich annehmen, dass die α -Oxysäure mit der Konfiguration IVa den (+)-Antipoden darstellt, so bedeutet das in unserer Symbolik, dass wir für den α -Ketoester IIa $s_{(+1)}$ und $s_{(+2)}$ die Werte von 0,5 bis 1 und $s_{(+3)}$ von 0 bis 0,5 annehmen können. Als weitere Vereinfachung können wir ferner zuerst annehmen, dass $h_1 = h_2 = h_3 = 0,33$. Wenn wir nun $s_{(+i)}$ -Werte in angegebenen Grenzen beliebig variieren, so kann $q_{(+)}$ grösser, gleich oder auch kleiner als 0,5 sein. Das würde bedeuten, dass die Konfiguration des aktivierenden Alkohols mit der Konfiguration der im Überschuss entstehenden α -Oxysäure im allgemeinen nicht eindeutig verknüpft sei. Man muss jedoch bedenken, dass die $s_{(+i)}$ -Werte nicht voneinander unabhängig sind und von der Konstitution des aktivierenden Alkohols bestimmt werden. Bei sekundären Alkoholen, bei welchen $R_3 = H$ viel kleiner als die beiden Kohlenstoffwasserstoff-Reste R_4 und R_5 ist, wird $s_{(+1)} \gg 0,5$ und $s_{(+3)} \ll 0,5$ sein. Den grossen $s_{(+i)}$ -Werten werden kleine $s_{(+j)}$ -Werte entsprechen und vice versa. Das bedeutet, dass der Drehungssinn, der im Überschuss entstehenden α -Oxysäure meistens von s_2 oder von der Verschiedenheit der sterischen Hinderung durch die Reste R_4 und R_5 abhängig sein wird. Ist diese genügend gross, so wird bei dem α -Keto-ester IIa $s_{(+2)} \gg 0,5$ und somit auch $q_{(+)} > 0,5$ sein und es wird eindeutig die (+)- α -Oxysäure IVa im Überschuss entstehen. Wie ein Blick auf die Tab. 3 zeigt, genügt ein kleiner Unterschied der freien Enthalpien der Übergangszustände

$$G_{(+i)}^\ddagger - G_{(-i)}^\ddagger = 1,4 \cdot \log \frac{k_{(+i)}}{k_{(-i)}} \text{ k cal} \cdot \text{Mol}^{-1}$$

(Zimmertemperatur), um einen relativ grossen Überschuss an (+)- α -Oxysäure zu erzeugen²⁾.

¹⁾ Die Reste R_3 , R_4 und R_5 müssen Kohlenwasserstoff-Reste sein, da sonst die Grösse der sterischen Hinderung mit der Raumbeanspruchung nicht übereinzustimmen braucht.

²⁾ Vgl. dazu auch *W. v. E. Doering & R. W. Young*, *Am. Soc.* **72**, 631 (1950).

Tabelle 3.

$s_{(+i)}$	$G_{(+i)}^{\pm} - G_{(-i)}^{\pm}$	$q_{(+)} = \frac{1}{3} (1 + s_{(+i)})$	$P_{(+)}$
0,505	-0,012	0,5023	0,5
0,55	-0,12	0,523	5
0,75	-0,67	0,585	17

Die h_1 -Werte, welche von der Häufigkeit der Konstellation i des α -Ketosäure-esters und von der Geschwindigkeit, mit welcher diese mit dem *Grignard*'schen Reagens reagiert, abhängig sind, werden im allgemeinen nicht untereinander gleich sein. Wegen der Grössenreihenfolge der Reste $R_3 < R_4 < R_5$ kann man vermuten, dass sie in der Reihenfolge $h_1 > h_3 > h_2$ abnehmen werden. Solange $s_{(+1)}$ und $s_{(+2)}$ genügend gross sind, wird auch bei dieser Grössenreihenfolge der h_1 -Wert $q_{(+)} > 0,5$ bleiben.

Unsere Überlegungen führen also zur Schlussfolgerung, dass – falls der Unterschied in der sterischen Hinderung der Reste R_3 , R_4 und R_5 genügend gross ist – die Konfiguration des aktivierenden Alkohols und die Konfiguration der in Überschuss entstehenden α -Oxysäure auf eindeutige, in der Formelübersicht 2 durch die dicken Striche angegebene Weise, miteinander verknüpft sind. Die Ester der Alkohole mit der Konfiguration Ia sollten demnach die α -Oxysäuren IVa und diejenigen mit der Konfiguration Ib die α -Oxysäuren IVb in Überschuss liefern. Die verschiedenen Konsequenzen dieser Schlussfolgerung können auf Grund des in Tab. 1 zusammengestellten Versuchsmaterials geprüft werden.

1. Wenn der aktivierende Alkohol der gleiche bleibt und die Reste R_1 und R_2 vertauscht werden, so müssen verschiedene Antipoden derselben α -Oxysäure im Überschuss entstehen. Je nachdem, ob man von $R_1-CO-COOH$ und R_2MgX oder $R_2-CO-COOH$ und R_1MgX ausgeht, bekommt man die α -Oxysäure mit verschiedenem Drehungssinn. 7 Versuchspaare in der Tab. 1: 4,9; 5,16; 6,18; 7,19; 14,17; 25,27; 34,35 stehen in Übereinstimmung mit dieser Schlussfolgerung. Zwei Versuchspaare bilden Ausnahmen: 15,21 und 26,32.

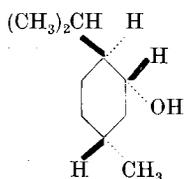
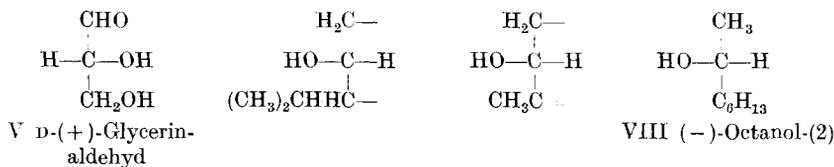
2. Wenn man von der gleichen α -Ketosäure ausgeht und die gleiche *Grignard*'sche Verbindung verwendet, so müssen die Ester der Alkohole mit analoger Konfiguration die α -Oxysäure mit dem gleichen Drehungssinn im Überschuss liefern. (-)-Menthol¹⁾, (-)-Borneol¹⁾ und (-)-Octanol-(2)²⁾ besitzen, bezogen auf D-(+)-Glycerinaldehyd (V)³⁾ als Standard, die Konfigurationen VI, VII und VIII und entsprechen demnach dem gleichen Konfigurationstypus Ib.

¹⁾ Vgl. *A. Fredga*, Acta chim. scand. **1**, 371 (1947), sowie *A. J. Birch*, Ann. Reports Progress. Chem. 1950, **47**, 191 (1951).

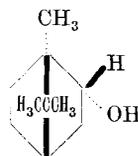
²⁾ Vgl. *K. Freudenberg*, Stereochemie, Leipzig und Wien 1933, S. 695.

³⁾ Zur Darstellung der Tetraeder-Modelle werden in dieser Mitteilung entweder die *Fischer*'schen Projektionsformeln [B. **24**, 2683 (1891)] oder eindeutige Zeichnungen verwendet.

Im Einklang damit liefern sie die gleiche α -Oxysäure mit demselben Drehungssinn, wie die folgenden 11 Versuchspaare in der Tab. 1 zeigen: 1,22; 2,23; 3,24; 4,25; 9,27; 10,28; 16,31; 19,32; 4,34; 9,35; 7,36. Ausnahmen bilden die Versuchspaare 7,26; 12,29; 15,30 und 15,37.



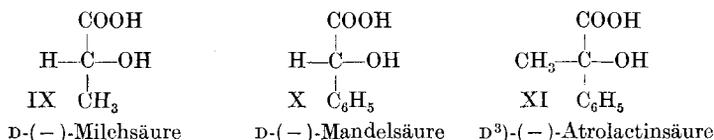
VI (-)-Menthhol



VII (-)-Borneol

3. Die verschiedenen α -Ketosäure-ester desselben aktivierenden Alkohols sollten mit verschiedenen *Grignard*'schen Verbindungen diejenige α -Oxysäure im Überschuss liefern, deren relative Konfiguration in bezug auf die Konfiguration des Alkohols dem in der Formelübersicht 2 angegebenen Schema entspricht.

Von den α -Oxysäuren in der Tab. 1 kennt man die Konfiguration der Milchsäure¹⁾, der Mandelsäure¹⁾ und der Atrolactinsäure²⁾, bezogen auf D-(+)-Glycerinaldehyd (V) als Standard. Die Konfigurationen der (-)-Antipoden dieser Säuren ist durch die Projektionsformeln IX, X und XI dargestellt.



In Übereinstimmung mit diesen Konfigurationen und dem erwähnten Schema stehen die Versuche 1, 4, 8, 9, 22, 25, 27, 34 und 35 der Tab. 1.

Über die Konfiguration anderer in dieser Tab. aufgeführter α -Oxysäuren gibt es keine direkten Beweise. Aus ihrem Drehungssinn lässt sich jedoch auf Grund bekannter Regeln über den Zu-

¹⁾ K. Freudenberg, Stereochemie, Leipzig und Wien 1933, S. 697.

²⁾ K. Freudenberg, J. Todd & R. Seidler, A. 501, 199 (1933).

³⁾ Wir verwenden in dieser Mitteilung die Bezeichnungen D und L nach R. S. Cahn & C. K. Ingold, Soc. 1951, 612.

sammenhang zwischen der Konfiguration und dem optischen Drehungsvermögen ableiten, dass sie wahrscheinlich die erwartete Konfiguration besitzen, die dem Schema in der Formelübersicht 2 entspricht. Aus dem vorliegenden Versuchsmaterial würde die Regel folgen, dass die in Tab. 1 angeführten α -Oxysäuren mit einer D-Konfiguration nach *Cahn-Ingold*¹⁾ (IVa $R_1 < R_2$; IVb $R_2 > R_1$) linksdrehend sind. Von dieser Regel gibt es zwei Arten von Ausnahmen. Die eine Art wäre darauf zurückzuführen, dass der optische Rang nicht immer mit der Raumbeanspruchung übereinzustimmen braucht. Bei Reste-Paaren C_6H_5 , $p-CH_3C_6H_4$ und C_6H_5 , $\alpha-C_{10}H_7$ scheint der optische Rang in umgekehrter Reihenfolge zur Grösse des Restes zu stehen. Es handelt sich also nur um scheinbare Ausnahmen. Die richtigen Ausnahmen von dieser Regel bildet dagegen der Drehungssinn der bei den Versuchen 21, 26, 29, 30 und 37 in Überschuss entstehenden α -Oxysäuren.

Ein Vergleich dieser letzteren Ausnahmefälle mit den früher angeführten zeigt, dass diejenigen α -Oxysäuren, die nicht den erwarteten Drehungssinn besitzen, auch in einem der Versuchspaare vorkommen, die nach den früher besprochenen Kriterien 1 und 2 eine Ausnahme bilden (15,21; 26,32; 7,26; 12,29; 15,30; 15,37). Es wäre deshalb naheliegend gewesen anzunehmen, dass die erwähnten Reaktionen nicht nach dem Schema in Formelübersicht 2 verliefen.

Bei Berücksichtigung der guten Übereinstimmung anderer Versuchsergebnisse mit den in dieser Mitteilung entwickelten Anschauungen stellten wir uns zuerst die Frage, ob hier experimentelle Fehler vorliegen, oder ob prinzipielle Ursachen dafür verantwortlich sind, dass die Reaktionen nicht den vorausgesagten sterischen Verlauf angenommen haben. Die Versuche 21, 29 und 30 wurden deshalb in unserem Laboratorium nachgearbeitet.

Versuch 21. Der α -Naphtylglyoxylsäure(-)-mentylester gab mit Phenylmagnesiumbromid nach vollständiger Verseifung eine rechtsdrehende Säure, deren Drehungssinn also von dem früher von *McKenzie* beobachteten verschieden war.

Versuch 29. Der Phenylglyoxylsäure(+)-bornylester²⁾ lieferte mit Isobutylmagnesiumbromid nach vollständiger Verseifung des entstandenen Esters eine rechtsdrehende Säure, woraus folgt, dass der von *McKenzie* verwendete (-)-Bornylester die linksdrehende Säure in Überschuss geben würde, während *McKenzie* eine rechtsdrehende Säure bekam.

Versuch 30. Aus dem Phenylglyoxylsäure(+)-bornylester²⁾ wurde mit α -Naphtylmagnesiumbromid nach vollständiger Verseifung eine schwach rechtsdrehende α -Oxysäure erhalten. Man kann daraus schliessen, dass aus dem von *McKenzie* verwendeten(-)-Bornyl-ester eine linksdrehende Säure entstehen würde, während von ihm die rechtsdrehende Säure erhalten worden war.

¹⁾ Vgl. Anmerkung 3, Seite 315.

²⁾ Es stand uns für unsere Versuche nur das (+)-Borneol, welches bei der Reduktion von (+)-Campher entsteht, zur Verfügung, während *McKenzie* und Mitarbeiter das natürliche (-)-Borneol verwendeten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir bei der Wiederholung der Versuche 21, 29 und 30, die im Gegensatz zu unseren Überlegungen standen, α -Oxysäuren mit einem anderen Drehungssinn gefunden haben als *McKenzie*. Die Versuche 26 und 37, die ebenfalls α -Oxysäuren mit „verkehrtem“ Drehungssinn gaben, haben wir nicht nachgeprüft, da es sich um Reaktionen handelt, die zu sehr schwach drehenden α -Oxysäuren führten.

Es bleibt noch übrig, die Ursache für die Diskrepanz zwischen den früheren und unseren Ergebnissen zu finden. Wir vermuteten, dass die Ursache darin liegt, dass *McKenzie* die Ester der α -Oxysäuren nicht vollständig verseift hat. Er hat ja selbst darauf hingewiesen, dass die partielle Verseifung von α -Oxysäure-estern optisch aktiver Alkohole asymmetrisch verläuft¹⁾. Es ist einleuchtend, dass dabei diejenige α -Oxysäure, die bei der asymmetrischen Synthese im Überschuss gebildet wird, langsamer durch Verseifung in Freiheit gesetzt werden kann. Bei einer asymmetrischen Synthese mit kleinem p kann demnach bei der asymmetrischen Verseifung leicht zuerst diejenige α -Oxysäure entstehen, die sich bei der asymmetrischen Synthese in geringerer Menge bildet.

Wir haben diese Vermutung durch partielle Verseifung des bei der Nacharbeitung der Versuche 21 bzw. 30 erhaltenen Naphthylphenylglykolsäure-(–)-menthylesters und -(+)-bornylesters bestätigen können. In beiden Fällen zeigte die dabei erhaltene α -Oxysäure einen Drehungssinn, der verschieden ist von demjenigen nach der vollständigen Verseifung.

Diese und andere Ergebnisse, über die wir in nachfolgenden Mitteilungen berichten, führten zur Überzeugung, dass der Zusammenhang zwischen der Konfiguration des aktivierenden Alkohols und derjenigen der in Überschuss entstehenden α -Oxysäure, wenn der Alkohol die notwendigen konstitutionellen Merkmale aufweist, so eindeutig ist, dass man die asymmetrischen Synthesen, selbstverständlich mit nötigem Vorbehalt²⁾, für Konfigurationsbestimmungen verwenden kann. Bei bekannter Konfiguration des aktivierenden Alkohols ist es möglich, auf diese Weise die Konfiguration einer grossen Zahl von α -Oxysäuren zu bestimmen. Andererseits sollte es auch möglich sein, wenn die Konfiguration der bei der asymmetrischen Synthese in Überschuss entstehenden α -Oxysäure bekannt ist, auf die Konfiguration des aktivierenden Alkohols zu schliessen. Besonders diese zweite Möglichkeit ist für die Konfigurationsbestimmung vieler Naturstoffe und ihrer konfigurativen

¹⁾ *A. McKenzie & H. Wren*, Soc. 117, 680 (1920).

²⁾ Dieser Vorbehalt ist notwendig, da es sich um eine Methode handelt, deren Ergebnisse nicht zwangsläufig sind, wie z. B. solche, die auf Symmetriebetrachtungen beruhen.

Verknüpfung mit bekannten Standard-Verbindungen wie Glycerinaldehyd von grossem Interesse und wird in der dritten Mitteilung dieser Reihe behandelt. Die asymmetrische Synthese wurde unseres Wissens bisher zur Konfigurationsbestimmung nicht verwendet¹⁾.

Experimenteller Teil.

α -Naphthylphenylglykolsäure aus α -Naphthylglyoxylsäure(-)-menthylester und Phenylmagnesiumbromid²⁾. (Mitgearbeitet von *A. Furlenmeier*.) 6,8 g α -Naphthylglyoxylsäure(-)-menthylester³⁾ in 100 cm³ Äther wurden in eine aus 15,7 g Brombenzol und 2,4 g Magnesiumspänen in 200 cm³ Äther bereitete Lösung von Phenylmagnesiumbromid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss erhitzt und dann auf übliche Weise aufgearbeitet. Das dunkelgefärbte Reaktionsprodukt wurde 1 Std. mit einer Lösung von 6 g Kaliumhydroxyd in 100 cm³ Alkohol gekocht. Nachdem der Alkohol durch Destillation entfernt worden war, gab man Aktivkohle zu und destillierte den Rückstand mit Wasserdampf, um das Menthol und das Diphenyl zu entfernen. Die Glykolsäure wurde darauf mit verd. Schwefelsäure ausgefällt und in Äther aufgenommen. Zur Entfernung der neutralen Anteile hat man die ätherischen Auszüge mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt und die Säure wieder mit verd. Schwefelsäure in Freiheit gesetzt. Es wurden so 3,4 g der α -Oxysäure erhalten. Die neutralen Anteile wurden nochmals unter gleichen Bedingungen 2 Std. verseift und aufgearbeitet und gaben noch 1,0 g der α -Oxysäure, was die Ausbeute auf 4,4 g (79% d. Th.) erhöhte. Zur Messung des optischen Drehungsvermögens musste das Produkt in alkoholischer Lösung mit Aktivkohle entfärbt werden. $[\alpha]_D = +2,14$ ($c = 8,88$ in Chloroform).

Der Versuch wurde ganz genau wiederholt, mit dem Unterschied, dass man zum ersten Mal nur 10 Min. verseifte und von den erhaltenen 1,3 g α -Oxysäure (23,5% d. Th.) die Drehung bestimmte. $[\alpha]_D = -2,3^{\circ}$ ($c = 8,68$ in Chloroform).

Die neutralen Anteile gaben nach weiterer 2stündiger Verseifung weitere 2,9 g α -Oxysäure (52,5% d. Th.) mit einem $[\alpha]_D = +5,2^{\circ}$ ($c = 7,69$ in Chloroform).

Isobutylphenylglykolsäure aus Phenylglyoxylsäure-(+)-bornylester und Isobutylmagnesiumbromid⁴⁾. (Mitgearbeitet von *D. F. Dickel*.) 2,00 g Phenylglyoxylsäure-(+)-bornylester⁵⁾ in 25 cm³ Äther wurden langsam zugetropft zu einer aus

¹⁾ Über die in dieser und in zwei nachfolgenden Abhandlungen mitgeteilten Ergebnisse wurde im Rahmen des XII. Internationalen Kongresses für reine und angewandte Chemie in New York, 10.—13. September 1951, teilweise berichtet. Vgl. Abstract of Papers S. 401. Die theoretische Interpretation in dieser Abhandlung weicht etwas von der damals gegebenen ab, führt jedoch zu derselben Schlussfolgerung.

Inzwischen hat *D. J. Cram* bei einer anderen Reaktionsreihe die Ergebnisse der asymmetrischen Synthese für die Konfigurationsbestimmung verwertet und darüber bei der 122. Versammlung der American Chemical Society in Atlantic City, 14.—19. September 1952, vorgetragen. Ich bin Herrn Dr. *Cram* für die Überlassung seines noch nicht im Druck erschienenen Manuskriptes zu Dank verpflichtet. Es sei erwähnt, dass sich das von *Cram* gesammelte Versuchsmaterial und die daraus von ihm abgeleitete empirische Regel über den sterischen Verlauf der untersuchten Reaktionen, ganz analog interpretieren lassen, wie die in dieser Abhandlung behandelten *McKenzie*'schen asymmetrischen Synthesen. Anm. bei der Korrektur. Die Arbeiten von *D. J. Cram* und Mitarbeitern sind inzwischen erschienen; vgl. *Am. Soc.* **74**, 5828, 5895 (1952).

²⁾ Vgl. Versuch 21 in der Tab. 1.

³⁾ Hergestellt nach *A. McKenzie & P. D. Ritchie*, *Biochem. Z.* **231**, 412 (1931).

⁴⁾ Vgl. Versuch 29 in der Tab. 1.

⁵⁾ Hergestellt aus (+)-Borneol, Phenylglyoxylsäure-chlorid und Pyridin in Benzol (vgl. *Helv.* **36**, 320 (1953)) mit 63,5% Ausbeute. Smp. 41—42°; $[\alpha]_D = +27,7^{\circ}$ ($c = 1,63$ in Alkohol). Nach *McKenzie*, *Soc.* **89**, 365 (1906), besitzt der Phenylglyoxylsäure(-)-bornylester einen Smp. von 42—43° und ein $[\alpha]_D = -26,6^{\circ}$ (in Alkohol).

1,91 g Isobutylbromid und 0,34 g Magnesium bereiteten Lösung von Isobutyl-magnesiumbromid. Nach Aufarbeitung erhielt man 2,19 g des rohen α -Oxysäure-esters, der 5 Std. mit einer Lösung von 3 g Kaliumhydroxyd in 50 cm³ Methanol und 5 cm³ Wasser unter Rückfluss verseift wurde. Die sauren Verseifungsprodukte wogen 0,97 g (67% d. Th.). Nach Entfärben mit Aktivkohle in Benzol-Lösung wurde $[\alpha]_D = +2,54^\circ$ ($c = 11,83$ in Alkohol) beobachtet.

α -Naphthylphenylglykolsäure aus Phenylglyoxylsäure-(+)-bornylester und α -Naphthylmagnesiumbromid¹). (Mitbearbeitet von *W. Keller.*) 3,5 g Phenylglyoxylsäure-(+)-bornylester²) in 60 cm³ Äther wurden in einer aus 1,44 g Magnesium und 12,4 g α -Naphthylbromid in 50 cm³ Äther hergestellten Lösung von α -Naphthylmagnesiumbromid umgesetzt. Übliche Aufarbeitung ergab 4,9 g dunkles, öliges Reaktionsprodukt.

a) 2,4 g des rohen α -Oxysäure-esters wurden 5 Std. (wie oben beschrieben) verseift und aufgearbeitet: erhalten 1,1 g α -Naphthylphenylglykolsäure, $[\alpha]_D = +1,0$ ($c = 10,34$ in Feinsprit).

b) Unter gleichen Umständen wurde nach 10 Min. Verseifung 0,225 g (28% d. Th.) einer Säure mit einem $[\alpha]_D = \pm 0,0^\circ$ ($c = 4,50$ in Feinsprit) erhalten.

Die unverseiften Anteile gaben nach weiterer 5stündiger Verseifung 0,615 g Säure mit einem $[\alpha]_D = +1,12^\circ$ ($c = 7,69$ in Feinsprit).

Zusammenfassung.

Auf Grund des Versuchsmaterials von *McKenzie* und Mitarbeitern und der hier entwickelten theoretischen Überlegungen über den asymmetrischen Verlauf der Reaktion zwischen den α -Ketosäure-estern optisch aktiver Alkohole und *Grignard*'schen Verbindungen lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die Konfiguration der dabei in Überschuss entstehenden α -Oxysäure IV mit der Konfiguration des aktivierenden Alkohols I auf eindeutige (in Formelübersicht 2 angegebene) Weise zusammenhängt, wenn der Alkohol gewisse Konstitutionsmerkmale aufweist.

In drei Fällen, bei welchen die Versuchsergebnisse von *McKenzie* und Mitarbeitern mit den entwickelten Anschauungen nicht in Einklang standen, konnte die Diskrepanz auf eine asymmetrisch verlaufende partielle Verseifung des α -Oxysäure-esters zurückgeführt werden. Bei vollständiger Verseifung erhielt man die α -Oxysäure mit dem erwarteten Drehungssinn.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹) Vgl. Versuch 30, in der Tab. 1.

²) Hergestellt nach *A. McKenzie*, Soc. **89**, 365 (1906).