

SUMMARY.

As an example of aminolysis of amides, the reaction between acetanilide and *o*-anisidine has been studied with special reference to the catalytic action of acids. In the case of a weak acid, the rate of aminolysis increases continuously as the concentration of the catalyzing acid is increased; on the other hand, in the case of a strong acid, the rate passes through a maximum value. A mechanism for aminolysis of amides, consistent with these facts, is suggested.

An ultraviolet spectrophotometric method for the quantitative analysis of a mixture of acetanilide and *o*-acetanisidide is described.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

26. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen V¹).

Über den sterischen Verlauf der Reduktion von α -Ketosäure-estern optisch aktiver Alkohole mit Lithiumaluminiumhydrid

von V. Prelog, M. Wilhelm und D. Bruce Bright.

(12. XII. 53)

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen über den sterischen Verlauf der asymmetrischen Reaktion der α -Ketosäure-ester optisch aktiver Alkohole mit *Grignard*'schen Verbindungen und mit Aluminiumamalgam²) war es von Interesse, das Verhalten dieser Ester gegenüber Lithiumaluminiumhydrid kennenzulernen. Es stellte sich die Frage, ob die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid überhaupt asymmetrisch verläuft und ob der sterische Verlauf analog demjenigen der erwähnten, früher untersuchten asymmetrischen Synthesen ist.

Zur Beantwortung dieser Fragen haben wir die Phenyl-glyoxylsäure-ester des (-)-Menthols, des (+)-Borneols und des α -Amyrins in Äther mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Im Gegensatz zu Organomagnesium-Verbindungen und Aluminiumamalgam, welche in der Hauptsache nur mit dem Keton-Carbonyl der α -Ketosäure-ester reagieren und α -Oxysäure-ester liefern, greift das Lithiumaluminiumhydrid auch die Ester-Gruppierung an, wobei α -Glykole – in unserem Falle Phenyl-äthandiol-(1,2) – entstehen.

Das Phenyl-äthandiol-(1,2) lag im Reaktionsprodukt im Gemisch mit dem aktivierenden, optisch aktiven Alkohol vor und wurde von

¹) IV. Mitt., Helv. **36**, 1178 (1953).

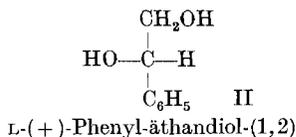
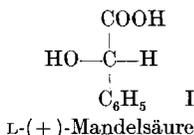
²) Vgl. Helv. **36**, 308, 320, 325 (1953).

diesem durch sorgfältige chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd abgetrennt. Wie die in Tab. I zusammengestellten Ergebnisse zeigen, verläuft die Reduktion der untersuchten α -Ketosäure-ester mit Lithiumaluminiumhydrid asymmetrisch.

Tabelle 1.

Alkohol	Phenyl-äthandiol-(1,2)		
	Ausbeute %	$[\alpha]_D$	p %
(-)-Menthol . .	85	-2,95 ⁰	7,3
(+)-Borneol . . .	90	+1,44 ⁰	3,5
α -Amyrin	84	+2,60 ⁰	6,4

Zur Diskussion des sterischen Verlaufes war es notwendig, noch die Konfiguration des Phenyl-äthandiols-(1,2) zu bestimmen. Durch Reduktion einer optisch reinen L-(+)-Mandelsäure (I) mit Lithiumaluminiumhydrid erhielt man das (+)-Phenyl-äthandiol-(1,2), woraus folgt, dass der rechtsdrehende Antipode die L-Konfiguration (II)¹⁾ besitzt.



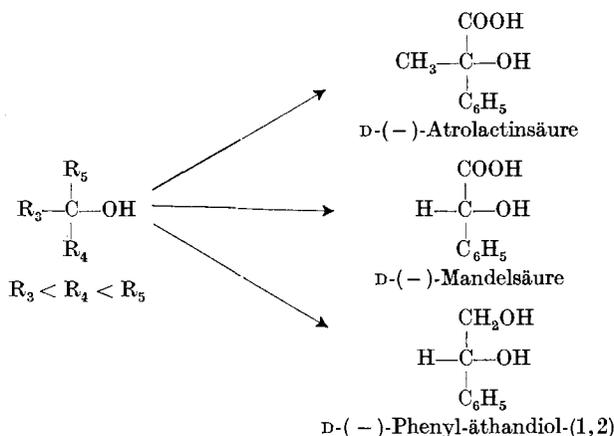
Für die Diskussion des sterischen Verlaufes der asymmetrischen Synthesen ist es überaus wichtig, dass die Konfiguration des aktivierenden, optisch aktiven Alkohols wie auch diejenige des Reaktionsproduktes eindeutig bestimmt ist. Bei früheren Versuchen war entweder eine ganz einwandfreie konfigurative Verknüpfung nicht möglich²⁾, oder es handelte sich, wie bei der Reduktion mit Aluminiumamalgam, um eine heterogene Reaktion. Die Erfahrungen mit solchen Reaktionen, z. B. mit der katalytischen Hydrierung, zeigen aber, dass die Überlegungen über den sterischen Verlauf homogener asymmetrischer Synthesen nicht ohne weiteres auf heterogene Systeme anwendbar sind. Dagegen ist die Reduktion der α -Keto-ester mit Lithiumaluminiumhydrid eine homogene Reaktion, bei der jetzt die konfigurativen Verhältnisse eindeutig bekannt sind.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass der sterische Verlauf der drei bisher untersuchten asymmetrischen Reaktionen der α -Ketosäure-ester optisch aktiver Alkohole – der Umsetzung mit Grignard'schen Verbindungen, der Reduktion mit Amalgamen und der Reduktion mit

¹⁾ Die Bezeichnungen D und L nach R. S. Cahn & C. K. Ingold, Soc. 1951, 612.

²⁾ Die tertiären α -Oxysäuren, wie z. B. die Atrolactinsäure, konnten bisher mit sekundären Carbinolen nur auf Grund der Analyse des optischen Drehungsvermögens konfigurativ verknüpft werden. Vgl. dazu K. Freudenberg, J. Todd & R. Seidler, A. 501, 199 (1933).

Lithiumaluminiumhydrid – auf gleiche Weise interpretierbar ist. So entsteht aus dem (–)-Menthyl-phenylglyoxyolat mit Methylmagnesiumjodid die D-(–)-Atrolactinsäure, mit Aluminiumamalgam die D-(–)-Mandelsäure und mit Lithiumaluminiumhydrid das D-(–)-Phenyl-äthandiol-(1,2) im Überschuss. Im Einklang mit unseren früheren Überlegungen¹⁾ stehen also der aktivierende optisch aktive Alkohol und der überwiegende Antipode des Reaktionsproduktes im folgenden, durch konventionelle Projektionsformen wiedergegebenen Verhältnis:



Vom Standpunkt der Methodik der Konfigurationsbestimmung hat die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gegenüber der Umsetzung mit *Grignard*'schen Verbindungen den Vorteil, dass man dabei die alkalische Verseifung des Esters umgeht, die zu Fehlern Anlass geben kann²⁾. Für die praktische Anwendung ist es dagegen nachteilig, dass die optischen Ausbeuten (vgl. Tab. I) bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid bedeutend kleiner sind³⁾ und dass die Trennung des α -Glykols von dem aktivierenden, optisch aktiven Alkohol mit grösster Sorgfalt ausgeführt werden muss, wenn Fehlschlüsse vermieden werden sollen.

Der eine von uns (*D. B. B.*) dankt der *National Science Foundation*, Washington, für ein Postdoctorate Fellowship, welches ihm die Beteiligung an dieser Arbeit ermöglichte.

Experimenteller Teil⁴⁾.

Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. Eine Lösung von etwa 1 g des Phenylglyoxylsäure-esters in 20 bis 50 cm³ Äther wurde unter Rühren innerhalb von

¹⁾ Vgl. *Helv.* **36**, 308 (1953).

²⁾ Vgl. *Helv.* **36**, 317 (1953).

³⁾ Die optischen Ausbeuten *p* in der Tab. I wurden unter der Annahme berechnet, dass die Reduktion der Mandelsäure ein optisch reines Phenyl-äthandiol-(1,2) liefert. Die entsprechenden Werte für die Reaktion derselben α -Keto-ester mit Methylmagnesiumjodid sind: 25, 11, 10%.

⁴⁾ Alle Smp. sind korrigiert. Wo nichts anderes vermerkt ist, wurden die optischen Drehungsvermögen im 1-dm-Rohr in Feinsprit bestimmt.

20 Min. zu 0,3 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm³ abs. Äther eingetroppt. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf 30 Min. am Rückfluss gekocht, dann mit Eis gekühlt und vorsichtig mit 15 cm³ Wasser zersetzt. Den ausgefallenen Niederschlag löste man in 30 cm³ 2-n. Schwefelsäure, sättigte die wässrige Schicht mit Kochsalz und extrahierte viermal mit je 30 cm³ Äther. Den nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherauszüge erhaltenen Rückstand löste man in 30 cm³ Benzol und chromatographierte an 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität II bis III), wobei Fraktionen von je 30 cm³ getrennt aufgefangen wurden. Der optisch aktive Alkohol befand sich in den Benzol-Eluaten (210–330 cm³). Mit Äther (90 cm³) und Aceton (90 cm³) konnte keine Substanz aus der Säule herausgelöst werden. Das Phenyl-äthandiol-(1,2) liess sich erst mit einem Gemisch von Aceton-Alkohol 9:1 (210–240 cm³) eluieren. Jenes wurde im Hochvakuum bei 100° sublimiert und das Drehungsvermögen des Sublimates bestimmt.

Einzelne Verbindungen. a) 1,030 g (-)-Menthyl-phenylglyoxylat¹⁾, Smp. 73°, $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$ ($c = 2,82$), gaben 980 mg neutrale Reaktionsprodukte, wovon 464 mg (84% d.Th.) (-)-Menthol, Smp. 41–42°, und 422 mg (85% d.Th.) Phenyl-äthandiol-(1,2), Smp. 62–63°, $[\alpha]_D^{20} = -2,95^\circ$ ($c = 10,6$, $l = 2$ dm).

b) 1,015 g (+)-Bornyl-phenylglyoxylat²⁾, Smp. 40°, $[\alpha]_D^{20} = +25,5^\circ$ ($c = 2,90$) gaben 935 mg öligere, neutralere Reaktionsprodukte, davon 408 mg (77% d.Th.) (+)-Borneol, Smp. 207°, und 428 mg (90% d.Th.) Phenyl-äthandiol-(1,2), Smp. 65–66°, $[\alpha]_D^{21} = +1,44^\circ$ ($c = 10,1$, $l = 2$ dm).

c) 1,136 g α -Amyrin-phenylglyoxylat³⁾, Smp. 209–210°, $[\alpha]_D^{20} = +54,4^\circ$ ($c = 3,02$, Benzol) gaben 1,04 g neutraler Reaktionsprodukte, davon 816 mg (94% d.Th.) α -Amyrin, Smp. 183–184°, und 228 mg (84% d.Th.) Phenyl-äthandiol-(1,2), Smp. 64–65°, $[\alpha]_D^{19} = +2,60^\circ$ ($c = 8,30$, $l = 2$ dm).

d) 400 mg L-(+)-Mandelsäure, $[\alpha]_D^{18} = +157,5^\circ$ ($c = 3,50$, Wasser⁴⁾), gaben bei analoger Behandlung⁵⁾ 371 mg L-(+)-Phenyl-äthandiol-(1,2), Smp. 67°, $[\alpha]_D^{20} = +40,6^\circ$ ($c = 3,23$, $l = 2$ dm).

Zusammenfassung.

Die Phenylglyoxylsäure-ester des (-)-Menthols, des (+)-Borneols und des α -Amyrins geben bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid optisch aktive Phenyl-äthandiole-(1,2). Die Konfiguration der bei der Reduktion im Überschuss entstehenden Antipoden des Phenyl-äthandiols-(1,2) steht in Übereinstimmung mit der früher entwickelten Anschauung über den sterischen Verlauf ähnlicher asymmetrischer Synthesen.

Zur konfigurativen Verknüpfung wurde die L-(+)-Mandelsäure mit Lithiumaluminiumhydrid zu L-(+)-Phenyl-äthandiol-(1,2) reduziert.

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

¹⁾ V. Prelog & H. L. Meier, Helv. **36**, 323 (1953).

²⁾ V. Prelog & H. L. Meier, Helv. **36**, 324 (1953).

³⁾ W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog, Helv. **36**, 332 (1953).

⁴⁾ J. Lewkovitsch, B. **16**, 1573 (1883): $[\alpha]_D = +156,57^\circ$ ($c = 2,89$, Wasser).

⁵⁾ R. F. Nystrom & W. G. Brown reduzierten racemische Mandelsäure zu Phenyl-äthandiol-(1,2); Am. Soc. **69**, 2548 (1947).