

## 192. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen VI<sup>1)</sup>. Der Reaktionsmechanismus und der sterische Verlauf der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese

von V. Prelog und M. Wilhelm.

(26. VII. 54.)

Vor mehr als 40 Jahren haben *G. Bredig* & *P. S. Fiske*<sup>2)</sup> gezeigt, dass Aldehyde mit Cyanwasserstoff unter dem dem katalytischen Einfluss optisch aktiver Basen – z. B. China-Alkaloiden – partiell optisch aktive Cyanhydrine liefern. Die nichtenzymatische, asymmetrische Cyanhydrin-Synthese<sup>3)</sup> wurde später besonders von *G. Bredig* und Mitarbeitern<sup>4)</sup> sowie von *P. Rabe* und seiner Schule<sup>5)</sup> untersucht.

Wir waren besonders am sterischen Verlauf solcher Synthesen – dem Zusammenhang zwischen der Konfiguration des optisch aktiven Katalysators und derjenigen des im Überschuss entstehenden Enantiomeren des Cyanhydrins – interessiert und möchten im folgenden über unsere Untersuchungen berichten.

Die Cyanhydrin-Synthese ist eine reversible Reaktion. Wie besonders *W. Kuhn*<sup>6)</sup> hervorgehoben hat, ist demnach die asymmetrische Cyanhydrin-Synthese ein kinetisch kontrollierter Vorgang, bei dem das optisch aktive Reaktionsprodukt nur vorübergehend auftritt. Da die beiden enantiomeren Cyanhydrine die gleiche freie Enthalpie besitzen, ist das Endprodukt solcher Synthesen racemisch. Die Frage nach dem sterischen Verlauf der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese stellt demnach ein Problem, das mit dem Reaktionsmechanismus eng verknüpft ist.

### Der Reaktionsmechanismus der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese.

Für symmetrische, basen-katalysierte Cyanhydrin-Synthesen hat *A. Lapworth*<sup>7)</sup> den Reaktionsmechanismus (1) (2) vorgeschlagen, der später durch kinetische Messungen scheinbar gestützt werden konnte.

<sup>1)</sup> V. Mitt. Helv. **37**, 221 (1954).

<sup>2)</sup> Biochem. Z. **46**, 7 (1912); vgl. auch *P. S. Fiske*, Diss. ETH Zürich (1911).

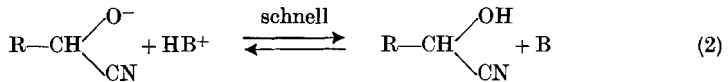
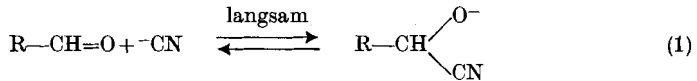
<sup>3)</sup> Die Versuche von *G. Bredig* wurden durch die Arbeiten von *L. Rosenthaler* [Biochem. Z. **14**, 238 (1908); **17**, 257 (1909); **19**, 186 (1909)] angeregt, der feststellte, dass Benzaldehyd und Cyanwasserstoff in vitro in Gegenwart von Emulsin ein rechtsdrehendes Mandelsäure-nitril liefern.

<sup>4)</sup> *G. Bredig* & *M. Minajeff*, Biochem. Z. **249**, 242 (1932); *G. Bredig*, *F. Gerstner* & *H. Lang*, Biochem. Z. **282**, 88 (1935).

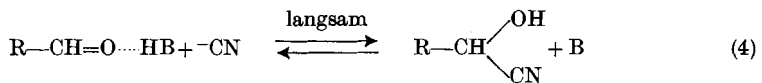
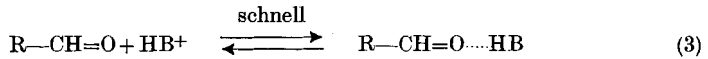
<sup>5)</sup> *E. Schwanhäusser*, Diss. Universität Hamburg (1926); *H. Albers*, Diss. Universität Hamburg (1928); *E. Möller*, Diss. Universität Hamburg (1929); *H. & E. Albers*, Z. Naturforschg. **9b**, 122, 133 (1954).

<sup>6)</sup> *Ergebn. d. Enzymforschg.* **5**, 24 (1936).

<sup>7)</sup> Soc. **83**, 995 (1903); **85**, 1206 (1904).



Die Cyanhydrin-Synthese ist in gepufferten, wässrigen oder wässrig-alkoholischen Lösungen eine reversible Reaktion zweiter Ordnung: erster Ordnung in bezug auf den Cyanwasserstoff und erster Ordnung in bezug auf den Aldehyd<sup>1)</sup>. Obwohl der Reaktionsmechanismus von *Lapworth* mit der Kinetik im Einklang steht, sind selbstverständlich mehrere, davon verschiedene Reaktionsmechanismen möglich, die auf kinetischem Wege vom *Lapworth's*chen nur schwierig unterscheidbar sind. Die neueren kinetischen Messungen von *W. J. Svirbely & J. F. Roth*<sup>2)</sup>, die in gepufferten, wässrigen Lösungen bei konstanter Ionen-Stärke ausgeführt wurden, weisen z. B. darauf hin, dass wenigstens im Falle von Propionaldehyd die Cyanhydrin-Synthese auch von Säuren (Protonendonatoren) katalytisch beeinflusst wird, also nach dem Reaktionsmechanismus (3) (4) verlaufen könnte.



Die Kinetik der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese in Chloroform-Lösung wurde von *H. & E. Albers*<sup>3)</sup> eingehender untersucht. Sie kamen zum Schluss, dass sowohl die Gesamtreaktion als auch die asymmetrische Synthese in Chloroform reversibel verläuft und beide dritter Ordnung sind: erster Ordnung in bezug auf den Aldehyd und zweiter Ordnung in bezug auf die Base, die als Katalysator verwendet wurde. Sie sind nullter Ordnung in bezug auf den Cyanwasserstoff. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Reaktionsmechanismus in Chloroform-Lösung verschieden ist von demjenigen in stark dissoziierenden Lösungsmitteln wie Wasser und Alkohol.

Eine genauere kinetische Untersuchung der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese wird durch folgende Faktoren erschwert: a) die Reaktion ist reversibel; b) die optischen Ausbeuten sind mittelmässig. Damit der Verlauf der asymmetrischen Synthese genügend genau quantitativ verfolgt werden kann, muss man in verhältnismässig konzentrierten Lösungen arbeiten, wodurch die Eigenschaften des Reaktionsmilieus während der Reaktion geändert werden; c) Aldehyde geben leicht durch Autoxydation Carbonsäuren, wodurch die Konzentration der freien Base, die als Katalysator in geringen Mengen zugegeben wird, verändert werden kann. Wir verzichteten deshalb bei

<sup>1)</sup> *J. W. Baker & M. L. Hemming, Soc. 1942, 191; J. W. Baker & H. B. Hopkins, Soc. 1949, 1089; Wm. F. Yates & R. L. Heider, Am. Soc. 74, 4153 (1952).*

<sup>2)</sup> *Am. Soc. 75, 3106 (1953).*

<sup>3)</sup> *Z. Naturforschg. 9b, 122 (1954).*

unseren Arbeiten vorläufig auf eine eingehende kinetische Untersuchung und versuchten, durch Variierung der Konstitution und der Konfiguration des Katalysators dessen Funktion bei der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese in Chloroform abzuklären.

Als Katalysatoren verwendeten wir China-Alkaloide und ihre Derivate, welche in geringen Mengen von etwa 0,01–0,001 Mol-äquivalent zugesetzt, nach Erfahrungen unserer Vorgänger, oft Cyanhydrine mit gut messbaren optischen Ausbeuten liefern. Es gibt auch kaum eine andere Reihe von natürlichen, optisch aktiven Basen, die eine solche Mannigfaltigkeit von gut beschriebenen und leicht zugänglichen Strukturisomeren und Stereoisomeren mit bekannter Konfiguration bieten würde.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die China-Alkaloide zweisäurige Basen sind. Der Chinuclidin-Stickstoff ist um etwa drei pK-Einheiten stärker basisch als der Chinolin-Stickstoff. Obwohl das Cyan-Ion eine etwas stärkere Base ist als der Chinuclidin-Stickstoff, wird in Gegenwart eines grossen — ungefähr 100- bis 1000fachen — Überschusses an Cyanwasserstoff<sup>1)</sup> der Chinuclidin-Stickstoff fast ausschliesslich als konjugierte Säure — als Ammonium-Ion — vorliegen. Der Chinolin-Stickstoff ist dagegen so schwach basisch, dass er auch in Gegenwart eines solchen Überschusses an Cyanwasserstoff hauptsächlich als freie Base vorhanden sein wird.

Die Monojodmethylate der natürlichen China-Alkaloide<sup>2)</sup> — wie Chinin und Cinchonin — sind, ebenso wie die Alkaloide selbst, brauchbare Katalysatoren für die Cyanhydrin-Synthese. Man muss also annehmen, dass auch der schwach basische Chinolin-Stickstoff in Chloroform noch immer genügend basisch ist, um die benötigten Cyan-Ionen aus dem kaum dissoziierten Cyanwasserstoff mit genügender Geschwindigkeit zu erzeugen. Die Bis-jodmethylate der China-Alkaloide beschleunigen dagegen erwartungsgemäss die Cyanhydrin-Synthese nicht mehr.

Als Aldehyd verwendeten wir Zimtaldehyd, da das daraus entstehende Benzal-milchsäure-nitril ein ungefähr zweimal so hohes optisches Drehungsvermögen besitzt wie das Mandelsäurenitril, welches aus dem von unsern Vorgängern meistens verwendeten Benzaldehyd erhalten wird.

Wenn wir als  $c_{(+)}$  bzw.  $c_{(-)}$  die Konzentrationen des rechtsdrehenden bzw. linksdrehenden Cyanhydrins bezeichnen, so kann der zeitliche Verlauf der gesamten Cyanhydrin-Synthese durch

<sup>1)</sup> In wässriger Lösung bei Zimmertemperatur besitzt Cyanwasserstoff ein  $pK_A = 9,1$ . Die entsprechenden  $pK_A$ -Werte des Chinins sind 7,3 (Chinuclidin-Stickstoff) und 4,5 (Chinolin-Stickstoff). Obwohl sich diese Werte in einem Chloroform-Cyanwasserstoff-Aldehyd-Gemisch selbstverständlich ändern werden, wird ihr Verhältnis doch wahrscheinlich im wesentlichen das gleiche bleiben; vgl. darüber z. B. *R. P. Bell, Acid-Base Catalysis, Oxford 1941, S. 108.*

<sup>2)</sup> In den Monojodmethylaten liegt der Chinuclidin-Stickstoff als quaternäres Ammonium-Ion vor.

die Kurve  $c_{(+)} + c_{(-)}$  als Funktion der Zeit, und der Verlauf der asymmetrischen Synthese durch die Kurve  $c_{(+)} - c_{(-)}$  als Funktion der Zeit dargestellt werden<sup>1)</sup>.  $c_{(+)} + c_{(-)}$  kann man bequem durch merkurimetrische Titration des nicht umgesetzten Cyanwasserstoffs,  $c_{(+)} - c_{(-)}$  durch polarimetrische Messungen verfolgen (vgl. Experimenteller Teil).

Eine Reihe von typischen Kurven, die man auf diese Weise erhält, ist in Fig. 1 dargestellt. Als Katalysator wurden bei diesen Versuchen verschiedene Mengen Chinin verwendet, dem zur Steuerung der Reaktionsgeschwindigkeit Zimtsäure zugesetzt wurde.

Bei Untersuchungen über den Reaktionsmechanismus der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese stellt sich zuerst die Frage, in welcher Form der Katalysator an dem den sterischen Verlauf bestimmen, langsamen Reaktionsschritt teilnimmt. Eine Reihe von Tatsachen, die wir im Laufe der vorliegenden Untersuchung sammelten, spricht dafür, dass sich das Alkaloid am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt als Ammonium-Ion beteiligt.

Eine der stärksten Stützen für eine solche Annahme bilden unsere Versuche mit Chinin-bisjodmethylat. Die Zugabe des optisch aktiven, neutralen quaternären Ammonium-Salzes zu einem Gemisch von Zimtaldehyd und Cyanwasserstoff führte, wie schon erwähnt, zu keinem messbaren Umsatz. Nach Zugabe einer geringen Menge einer optisch inaktiven, starken Base – z. B. Triäthylamin – verlief jedoch die asymmetrische Cyanhydrin-Synthese mit einer optischen Ausbeute, die zu den höchsten gehörte, die wir bisher beobachteten.

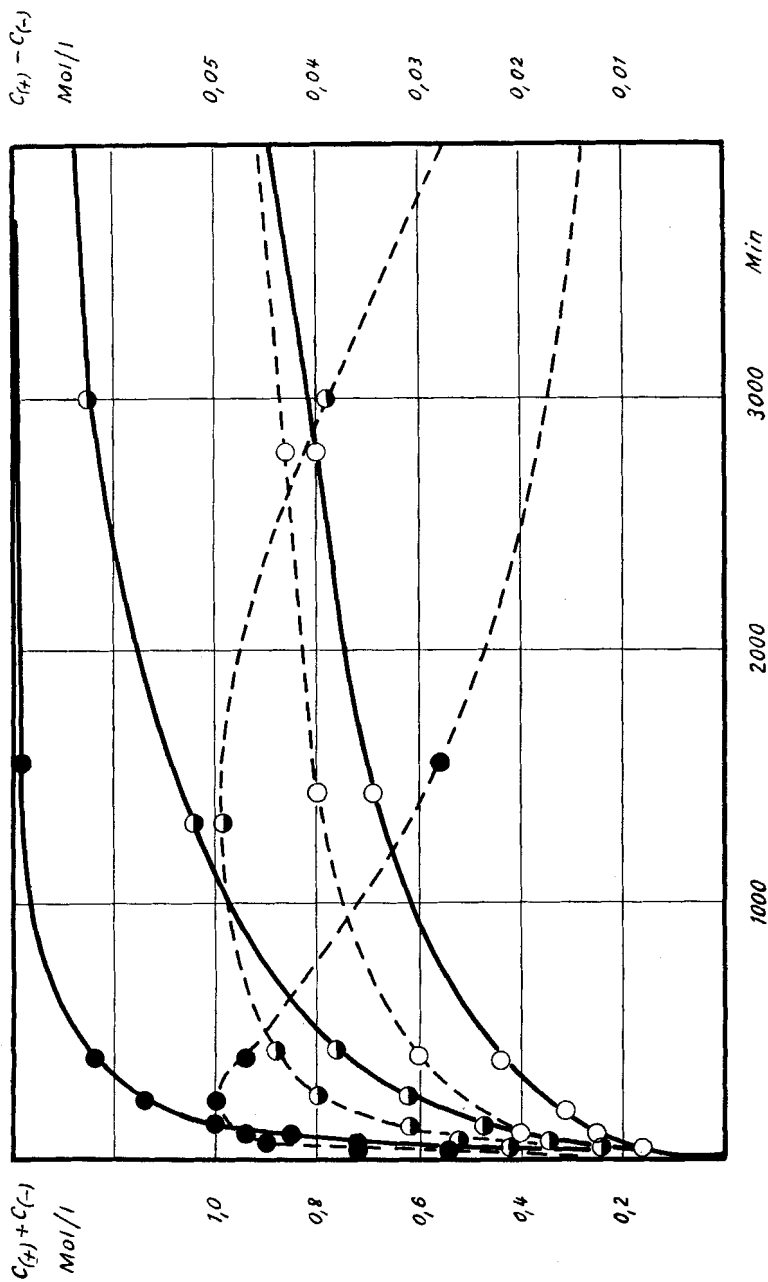
Es ist vielleicht nützlich, hier den Verlauf eines typischen Versuches näher zu beschreiben. Wenn man zu einer Chloroform-Lösung, welche pro 100 cm<sup>3</sup> 22 g Zimtaldehyd (20 cm<sup>3</sup>) und 5,4 g Cyanwasserstoff (20 cm<sup>3</sup> 10-n. Cyanwasserstoff) enthält, 100 mg Chinin-bisjodmethylat zugibt ( $\alpha_0 \sim -0,14^\circ$ ), so findet keine messbare Reaktion statt. Durch Zufügen einer Spur (< 1 mg) Triäthylamin steigt das Drehungsvermögen im Laufe einiger Std. auf etwa  $+2,5^\circ$ , um dann langsam gegen  $0^\circ$  abzuklingen.

Die basische Katalyse der Cyanhydrin-Synthese kann man also trennen von der stereospezifischen Wirkung des optisch aktiven Katalysators, welcher als Ammonium-Ion wirksam ist. Wenn man die asymmetrische Cyanhydrin-Synthese mit optisch aktiven Basen durchführt, so haben diese demnach eine zweifache Funktion: a) die Erzeugung einer genügend hohen Cyanid-Ionen-Konzentration und b) die Bildung von optisch aktiven Ammonium-Ionen, welche dann an der langsamen, stereospezifischen Stufe der Reaktion teilnehmen.

<sup>1)</sup> Die optische Ausbeute der asymmetrischen Synthese, d. h. der in Prozenten ausgedrückte Überschuss des einen enantiomeren Cyanhydrins – z. B. des rechtsdrehenden – gegenüber dem andern, ist durch den Ausdruck

$$p = 100 \cdot [c_{(+)} - c_{(-)}] / [c_{(+)} + c_{(-)}]$$

gegeben. Für die graphische Darstellung der Abhängigkeit der optischen Ausbeute von der Gesamtausbeute eignet sich besonders die Funktion  $c_{(+)} - c_{(-)} = f_{(c_{(+)} + c_{(-)})}$ .



Wie Fig. 2 und 3 zeigen, in welchen der Überschuss eines enantiomeren Cyanhydrins,  $c_{(+)} - c_{(-)}$ , als Funktion der Gesamtkonzentration,  $c_{(+)} + c_{(-)}$ , dargestellt ist, besteht ein wichtiger Unterschied zwischen den asymmetrischen Synthesen in Anwesenheit einer optisch

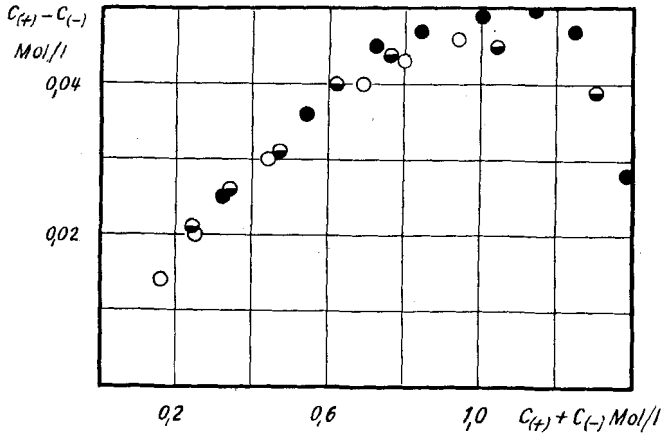


Fig. 2.

$$c_{(+)} - c_{(-)} = f(c_{(+)} + c_{(-)}).$$

Katalysator wie Fig. 1.

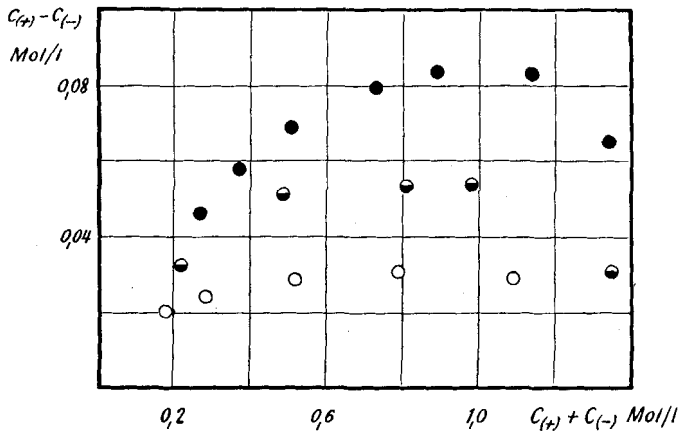


Fig. 3.

$$c_{(+)} - c_{(-)} = f(c_{(+)} + c_{(-)}).$$

Katalysator: 0,076 mMol/l Triäthylamin + x mMol/l Chinin-bisjodmethylat.

1 ● x = 1,6; 2 ○ x = 0,33; 3 ◐ x = 0,16.

aktiven Base und denjenigen unter dem gemeinsamen katalytischen Einfluss einer optisch inaktiven Base und eines aktiven, quaternären Ammonium-Salzes. Im ersten Falle verläuft die Gesamtreaktion je nach der Menge des zugesetzten Katalysators mit verschiedener Geschwindigkeit, die optische Ausbeute ist jedoch

unabhängig von der Reaktionsgeschwindigkeit und somit von der Menge des zugesetzten optisch aktiven Katalysators (Fig. 2). Im zweiten Falle, bei der Verwendung eines Gemisches der inaktiven Base und des optisch aktiven Ammonium-Salzes ist die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion abhängig von der Konzentration der Base, die bei den in Fig. 3 dargestellten Versuchen konstant gehalten wurde; die optische Ausbeute ist hier dagegen eine Funktion des Verhältnisses der beiden Komponenten des Katalysators. Wir nehmen deshalb an, dass das Ammonium-Ion, welches sich aus der inaktiven Base und Cyanwasserstoff bildet, und das optisch aktive, quaternäre Ammonium-Ion sich im Übergangszustand des langsamen Reaktionsschrittes der Cyanhydrin-Synthese ersetzen können, wobei das erste ein optisch inaktives, das zweite ein optisch aktives Cyanhydrin liefert.

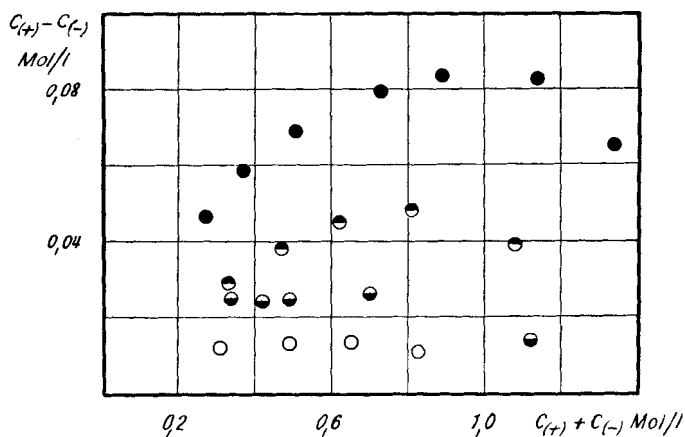


Fig. 4.

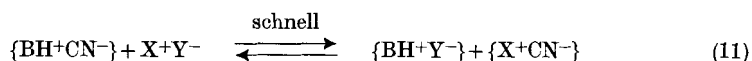
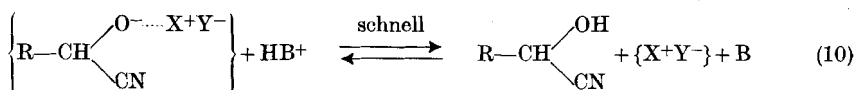
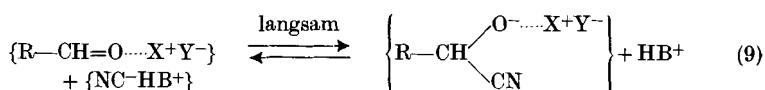
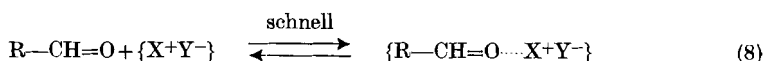
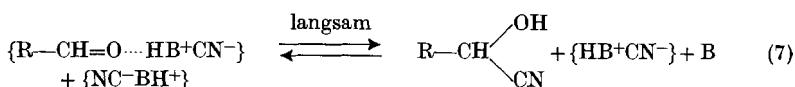
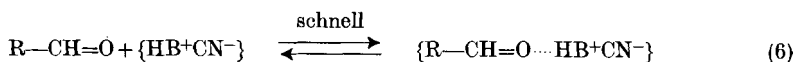
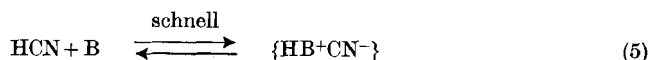
$$c_{(+)} - c_{(-)} = f(c_{(+)} + c_{(-)}).$$

Katalysator: 0,076 mMol/l Triäthylamin + 1,6 mMol/l Chinin-bisjodmethylat + x mMol/l Tetrabutylammonium-jodid.

1 ● x = 0; 2 ○ x = 2,7; 3 ○ x = 10,8; 4 ○ x = 35,0.

Wenn diese Interpretation richtig ist, so muss man durch Zugabe eines inaktiven, quaternären Ammonium-Salzes die asymmetrische Synthese zurückdrängen können, und dies ist tatsächlich der Fall. Als inaktives, quaternäres Ammonium-Salz wurde unter anderem das in Chloroform gut lösliche Tetrabutylammonium-jodid verwendet. In Fig. 4 ist  $c_{(+)} - c_{(-)}$  als Funktion von  $c_{(+)} + c_{(-)}$  für Versuche dargestellt, die unter gleichen Bedingungen durchgeführt wurden wie der Versuch 1 in Fig. 3, mit dem Unterschied, dass verschiedene Mengen des optisch inaktiven quaternären Ammonium-Salzes zugegeben wurden. Man sieht daraus, dass dieses letztere die optische Ausbeute der asymmetrischen Synthese stark erniedrigt.

Die Ergebnisse der früheren und der vorliegenden Untersuchungen lassen sich mit Hilfe des folgenden Reaktionsmechanismus interpretieren:



Wenn man eine kleine Menge einer relativ starken Base zu einem grossen Überschuss an Cyanwasserstoff in Chloroform zufügt, so wird jene praktisch vollständig unter Bildung eines Ionen-Paares reagieren (5)<sup>1</sup>). Dies ist der wesentliche Unterschied zwischen der Cyanhydrin-Synthese in einem schlecht dissoziierenden Lösungsmittel, wie Chloroform oder Toluol, und derjenigen in einem gut dissoziierenden, wie Wasser oder Alkohol, in welchem die gebildeten Ionen als unabhängige, solvatisierte Teilchen vorliegen.

Wegen des asymmetrischen Verlaufes der Synthese unter dem Einfluss der optisch aktiven Ammonium-Ionen glauben wir annehmen zu müssen, dass das so gebildete Ionen-Paar mit dem Aldehyd unter Bildung eines polaren Zwischenproduktes reagiert (6), welches dem Reaktionsschritt (3) bei der Cyanhydrin-Synthese in dissoziierenden Lösungsmitteln entspricht. Dieses letztere Zwischenprodukt gibt dann in einem weiteren, langsamen Reaktionsschritt (7) mit einem zweiten Ionen-Paar das Cyanhydrin, wobei ein Mol Base und ein Mol Ionen-Paar regeneriert werden.

Die Anwesenheit von zwei Ionen-Paaren, welche wegen der von *H. & E. Albers*<sup>2</sup>) beobachteten Kinetik angenommen werden muss, ist notwendig, da das Cyan-Ion des ersten Ionen-Paares wohl aus sterischen Gründen nicht mit dem Carbonyl-Kohlenstoff reagieren

<sup>1</sup>) Vgl. z. B. *L. P. Hammet*, *Physical Organic Chemistry*, New York und London 1940, S. 40.

<sup>2</sup>) *Z. Naturforsch.* **9b**, 122 (1954).



kann. Es handelt sich demnach bei der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese typisch um eine Reaktion, die man in der angelsächsischen Literatur als „push-pull“ oder „concerted reaction“ bezeichnet, bei welcher ein nucleophiles (Cyanid-Ion) und ein elektrophiles Reagens (Ammonium-Ion) gleichzeitig an dem Übergangszustand teilnehmen<sup>1</sup>).

Die zugegebenen optisch aktiven oder optisch inaktiven Ionen-Paare werden sich, ebenso wie das durch die Reaktion (5) gebildete Ionen-Paar, an den beiden Reaktionsschritten [(8) (9)] beteiligen und somit, je nachdem ob sie optisch aktiv oder inaktiv sind, zum asymmetrischen oder symmetrischen Verlauf der Reaktion beitragen. Wenn es sich um ein quaternäres Ammonium-Ion handelt, so muss es selbstverständlich noch einen weiteren, schnellen Reaktionsschritt (10) geben, in welchem sich das basische Cyanhydrin-Anion unter Regenerierung der Base das Proton holt. Es ist auch anzunehmen, dass die Ionen-Paare leicht ihre Ionen austauschen (11), wodurch die Zahl der Teilchen-Spezies, die an der geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsstufe teilnehmen können und entweder zu einem inaktiven oder zu partiell aktivem Cyanhydrin führen, noch stark vergrößert wird.

Wie eine einfache kinetische Überlegung zeigt, lässt sich mit dem von uns vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus erklären, warum die optische Ausbeute weitgehend unabhängig ist von der Konzentration des optisch aktiven Katalysators, wenn er einheitlich ist, dagegen abhängig vom Verhältnis des optisch aktiven zum optisch inaktiven Katalysator, wenn es sich um ein Gemisch handelt.

Es bleibe nicht unerwähnt, dass unsere Anschauungen über den Reaktionsmechanismus der nicht enzymatischen, asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese teilweise stark von denjenigen, welche *H. & E. Albers*<sup>2</sup>) entwickelten, abweichen. Ohne auf die Einzelheiten einzugehen, möchten wir auf den folgenden wesentlichen Unterschied hinweisen. *H. & E. Albers* postulieren zwei grundsätzlich verschiedene Reaktionsmechanismen mit strukturell verschiedenen Übergangszuständen: der erste davon, der dem asymmetrischen Reaktionsmechanismus entspricht, liefert ausschliesslich das eine Enantiomere, der zweite dagegen, der symmetrische, führt zum racemischen Cyanhydrin. Der sterische Verlauf wäre demnach durch das Zusammenspiel dieser beiden Reaktionsmechanismen bestimmt. Wir nehmen dagegen an, dass nach strukturell einem und demselben Reaktionsmechanismus zwei energetisch verschiedene, diastereoisomere Übergangszustände entstehen, wodurch die beiden entsprechenden enantiomeren Cyanhydrine mit verschiedener Geschwindigkeit gebildet werden.

Es sei noch auf den Wert der asymmetrischen Synthese zur Lösung reaktionsmechanistischer Probleme hingewiesen. Es handelt sich

<sup>1</sup>) Vgl. besonders die Arbeiten von *G. C. Swain*, z. B. *Am. Soc.* **74**, 2534 (1952) und frühere Mitteilungen.

<sup>2</sup>) *H. & E. Albers*, *Z. Naturforschg.* **9b**, 133 (1954).

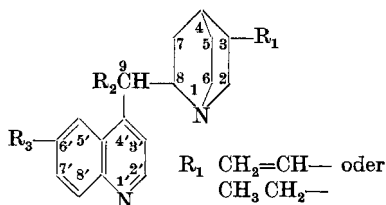
hier um ein wenig benutztes<sup>1)</sup>, sehr leistungsfähiges Verfahren, welches allein oder in Kombination mit der bisher bevorzugten kinetischen Analyse mit Vorteil verwendet werden kann.

### Über den sterischen Verlauf der symmetrischen Cyanhydrin-Synthese.

In der Fortsetzung unserer Arbeit haben wir den Einfluss der Konstitution und der Konfiguration des als Katalysator dienenden China-Alkaloids auf die Konfiguration und die optische Ausbeute des im Überschuss entstehenden enantiomeren Benzal-milchsäure-nitrils weiter untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 1 zusammengestellt. Ähnliche Studien haben vor mehreren Jahrzehnten *P. Rabe* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> unternommen. Ihre hauptsächlich bei der asymmetrischen Synthese des Mandelsäure-nitrils erhaltenen Ergebnisse sind, soweit sie uns bekannt sind, in der Tab. 1 in Klammern aufgeführt.

In der Tab. 1 sind neben dem Namen des Katalysators die strukturellen Variationen an den Kohlenstoffatomen 9 und 6' des China-Alkaloid-Gerüsts (vgl. Formel I) sowie die Konfigurationen der asymmetrischen Kohlenstoffatome 8 und 9 angegeben<sup>3)</sup>. Weiter befinden sich darin die Konfigurationen<sup>3)</sup> des im Überschuss entstehenden, enantiomeren Benzal-milchsäure-nitrils bzw. Mandelsäure-nitrils.

Formel I (Gerüst und Numerierung der China-Alkaloide)



Zur leichteren Orientierung sind in Tab. 2 die vier theoretisch möglichen Konfigurationen der China-Alkaloide an C-8 und C-9, und in Tab. 3 die Konfigurationen des Benzal-milchsäure-nitrils und des Mandelsäure-nitrils mit Hilfe der *Fischer'schen* Projektionsformeln dargestellt. Die Konfiguration des Benzal-milchsäure-nitrils war nicht bekannt und musste bestimmt werden, worüber im Anhang dieser Mitteilung kurz berichtet wird.

<sup>1)</sup> *J. E. Leffler & E. Grunwald* in *A. Weissberger*, *Technique of Organic Chemistry*, Vol. 8, New York 1953, S. 308.

<sup>2)</sup> Vgl. z. B. *Angew. Ch.* **46**, 22 (1933), sowie *E. Schwanhäusser*, Diss. Universität Hamburg (1926), *H. Albers*, Diss. Universität Hamburg (1928).

<sup>3)</sup> Die Konfigurationen sind mit Hilfe der konfigurativen Bezeichnung („configurational notation“) nach *R. S. Cahn & C. K. Ingold* angegeben (*Soc.* **1951**, 612).

Tabelle 1.

Katalysator		Substituent		Konfiguration		Benzal-milchsäure-nitril		Mandelsäure-nitril	
		R <sub>2</sub> (C-9)	R <sub>3</sub> (C-6')	C-S	C-9	Konfig.	P <sub>1</sub> %	Konfig.	P <sub>1</sub> %
		1	Cinchonin . . . . .	OH	H	D	L	L	1,2
2	Cinchonidin . . . . .	OH	H	L	D	D	1,1	L	8,7
3	Chinidin . . . . .	OH	OCH <sub>3</sub>	D	L	L	5,2	—	—
4	Chinin . . . . .	OH	OCH <sub>3</sub>	L	D	D	5,7	D	2,6
5	9-Epi-chinidin . . . . .	OH	OCH <sub>3</sub>	D	D	D	2,6	(D)	(5)
6	9-Epi-chinin . . . . .	OH	OCH <sub>3</sub>	L	L	L	2,4	—	—
7	Hydro-cinchonin . . . . .	OH	H	D	L	L	1,1	D	7,4
8	Hydro-cinchonidin . . . . .	OH	H	L	D	D	1,5	(L)	(9)
9	9-Epi-hydro-cinchonin . . . . .	OH	H	D	D	—	—	(D)	(2)
10	9-Epi-hydro-cinchonidin . . . . .	OH	H	L	L	—	—	(L)	(1)
11	Hydro-chinidin . . . . .	OH	OCH <sub>3</sub>	D	L	L	4,9	(L)	(3)
12	Hydro-chinin . . . . .	OH	OCH <sub>3</sub>	L	D	D	5,1	(D)	(3)
13	Hydro-cinchonin-chlorid . . . . .	Cl	H	D	D <sup>1)</sup>	D	0,7	(D)	(2)
14	Hydro-cinchonidin-chlorid . . . . .	Cl	H	L	L <sup>1)</sup>	—	—	(L)	(2)
15	9-Epi-hydro-cinchonin-chlorid . . . . .	Cl	H	D	L <sup>1)</sup>	—	—	(L)	(7)
16	9-Epi-hydro-cinchonidin-chlorid . . . . .	Cl	H	L	D <sup>1)</sup>	—	—	(D)	(5)

<sup>1)</sup> Die Konfiguration der Chloride an C-9 wurde von *E. Schwanhäusser* (Diss. Universität Hamburg 1928) unter der Annahme festgelegt, dass bei der Substitution der OH-Gruppe durch Cl eine *Walden'sche* Umkehrung stattfindet.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

	Katalysator	Substituent		Konfiguration		Benzal-milchsäure-nitril		Mandelsäure-nitril	
		R <sub>2</sub> (C-9)	R <sub>3</sub> (C-6')	C-8	C-9	Konfig.	P <sub>1</sub> %	Konfig.	P <sub>1</sub> %
		17	Hydro-chinin-chlorid . . . . .	Cl	OCH <sub>3</sub>	D	D <sup>1)</sup>	D	0,1
18	Hydro-chinin-chlorid . . . . .	Cl	OCH <sub>3</sub>	L	L <sup>1)</sup>	L	0,2	(L)	(<1)
19	9-Epi-hydro-chinin-chlorid . . . . .	Cl	OCH <sub>3</sub>	D	L <sup>1)</sup>	—	—	(D)	(6)
20	9-Epi-hydro-chinin-chlorid . . . . .	Cl	OCH <sub>3</sub>	L	D <sup>1)</sup>	—	—	(L)	(5)
21	Desoxy-hydro-cinchonin . . . . .	H	H	D	—	—	0,0	(L)	(2)
22	Desoxy-hydro-cinchonidin . . . . .	H	H	L	—	—	—	(D)	(2)
23	Desoxy-hydro-chinin . . . . .	H	OCH <sub>3</sub>	D	—	D	0,2	(D)	(<<1)
24	Desoxy-hydro-chinin . . . . .	H	OCH <sub>3</sub>	L	—	L	0,3	(L)	(<<1)
25	Eucupin . . . . .	OH	O-i. Amyl	L	D	D	7,2	D	1
26	Vuzin . . . . .	OH	O-sec. Octyl	L	D	D	6,4	—	—
27	Bzl-Hexahydro-cinchonin . . . . .	OH	2H	D	L	L	5,8	D	1,8
28	Py-Hexahydro-cinchonin . . . . .	OH	H	D	L	D	3,8	D	4,4
29	N-Nitroso-Py-hexahydro-cinchonin . . . . .	OH	H	D	L	D	1,3	—	—
30	Cinchonin-jodmethylat . . . . .	OH	H	D	L	L	1,9	D	0,7
31	Cinchonin-bisjodmethylat . . . . .	OH	H	D	L	L	5,6 <sup>2)</sup>	D	1,7 <sup>2)</sup>
32	Chinin-jodmethylat . . . . .	OH	OCH <sub>3</sub>	L	D	D	3,6	L	0,6
33	Chinin-bisjodmethylat . . . . .	OH	OCH <sub>3</sub>	L	D	D	9,5 <sup>2)</sup>	L	1,1 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Die Konfiguration der Chloride an C-9 wurde von E. Schwankhäuser (Diss. Universität Hamburg 1928) unter der Annahme festgelegt, dass bei der Substitution der OH-Gruppe durch Cl eine Walden'sche Umkehrung stattfindet.

<sup>2)</sup> Die optische Ausbeute wurde bestimmt bei x = 1,6 mMol/l Chinin-bisjodmethylat und y = 0,07 mMol/l Triäthylamin.

Für den Katalysator ist nicht nur die Konfiguration des im Überschuss entstehenden Enantiomeren, sondern auch die optische Ausbeute der asymmetrischen Synthese charakteristisch.

**Tabelle 2.**

Konfiguration der China-Alkaloide an C-8 und C-9 in *Fischer'scher* Projektion<sup>1)</sup>).

$\begin{array}{c} \text{---CH}_2 \\   \\ \text{C-8 H---C---N} \\   \\ \text{C-9 H---C---OH} \\   \\ \text{Ch} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2 \\   \\ \text{H---C---N} \\   \\ \text{HO---C---H} \\   \\ \text{Ch} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2 \\   \\ \text{N---C---H} \\   \\ \text{HO---C---H} \\   \\ \text{Ch} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2 \\   \\ \text{N---C---H} \\   \\ \text{H---C---OH} \\   \\ \text{Ch} \end{array}$
8-L; 9-D erythro	8-L; 9-L threo	8-D; 9-L erythro	8-D; 9-D threo
R <sub>3</sub> = H    Cinchonidin	9-Epi-cinchonidin	Cinchonin	9-Epi-cinchonin
R <sub>3</sub> = CH <sub>3</sub> O Chinin	9-Epi-chinin	Chinidin	9-Epi-chinidin

**Tabelle 3.**

Konfiguration der Cyanhydrine in *Fischer'scher* Projektion.

$\begin{array}{c} \text{CN} \\   \\ \text{H---C---OH} \\   \\ \text{CH=CH---C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CN} \\   \\ \text{HO---C---H} \\   \\ \text{CH=CH---C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CN} \\   \\ \text{H---C---OH} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CN} \\   \\ \text{HO---C---H} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
D-(+)	L-(-)	D-(+)	L-(-)
Benzal-milchsäure-nitril <sup>3)</sup>		Mandelsäure-nitril <sup>4)</sup>	

Wie im ersten Teil der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, ist die optische Ausbeute der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese unabhängig von der Konzentration des Katalysators, wenn dieser einheitlich ist (vgl. Fig. 2). Sie ist dagegen, da es sich um eine reversible Reaktion handelt, abhängig von der Konzentration des Cyanhydrins (des während der Reaktion gebildeten oder auch des zugesetzten<sup>5)</sup>). Da gewisse Katalysatoren sehr niedrige optische Ausbeuten geben, ist es zur Charakterisierung des Katalysators am günstigsten, die optische Ausbeute für denjenigen Punkt anzugeben, wo sie am genauesten bestimmbar ist, und das ist dort, wo das optische Drehungsvermögen sein Maximum erreicht. Bei den von uns gewählten Standard-Bedingungen liegt dieser Punkt bei der Cyanhydrin-Konzentration  $c_{(+)} + c_{(-)} = 1$  Mol/l, und so haben wir zur Charakterisierung des Katalysators in Tab. 1 die optische Ausbeute bei dieser Cyanhydrin-Konzentration angegeben.

Für theoretische Überlegungen ist die optische Ausbeute  $p_0$  am Anfang der Reaktion, wo sie am höchsten ist, bei der Cyanhydrin-

<sup>1)</sup> Vgl. R. B. Turner & R. B. Woodward in R. H. F. Manske & H. L. Holmes, The Alkaloids, Volume III, New York 1953, S. 41.

<sup>2)</sup> V. Prelog & O. Häfliger, Helv. **33**, 2021 (1950).

<sup>3)</sup> Vgl. Anhang dieser Mitteilung.

<sup>4)</sup> K. Freudenberg, J. Todd & R. Seidler, A. **501**, 199 (1933).

<sup>5)</sup> Vgl. H. & E. Albers, Z. Naturforschg. **9b**, 128 (1954).

Konzentration  $c_{(+)} + c_{(-)} = 0$ , von grösster Bedeutung, weil sie Auskunft über den Unterschied der freien Aktivierungsenthalpien für die Bildung der beiden Enantiomeren gibt. Leider ist die Bestimmung von  $p_0$  nur mit grosser Unsicherheit durch Extrapolation möglich.

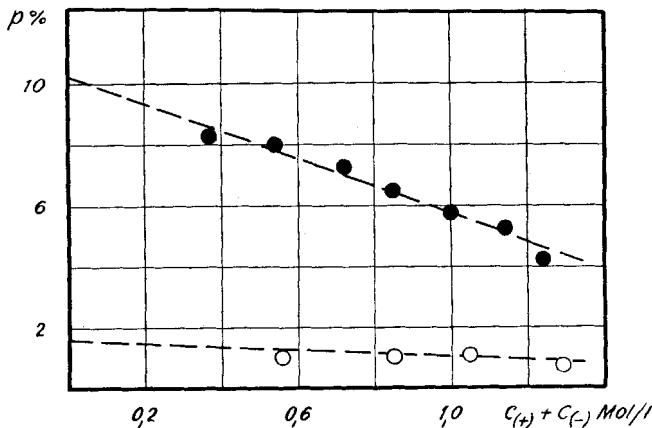


Fig. 5.

$$p = f(c_{(+)} + c_{(-)}).$$

1 ● Chinin, 2 ○ Cinchonin. Reaktionsbedingungen wie Fig. 1.

Wie die Fig. 5 zeigt, in der  $p$  als Funktion von  $c_{(+)} + c_{(-)}$  dargestellt ist, kommt man bei typischen, in Fig. 1 und 2 wiedergegebenen Versuchen zur Synthese von Benzal-milchsäure-nitril in Gegenwart von Chinin durch graphische Extrapolation zu einem Wert von  $p_0 \sim 10\%$ <sup>1)</sup>.

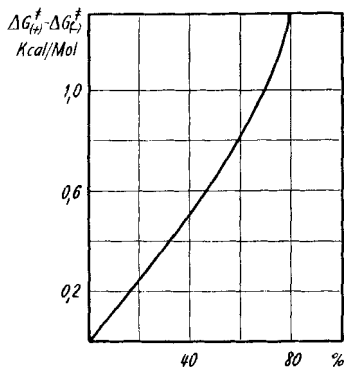


Fig. 6.

$$\Delta G_{(+)}^{\ddagger} - \Delta G_{(-)}^{\ddagger} = f(p_0).$$

<sup>1)</sup> Bei analogen, in der Fig. 5 dargestellten Versuchen mit Cinchonin als Katalysator ist  $p_0 \sim 2\%$ ; bei besten Versuchen mit Chinin-bisjodmethylat finden wir  $p_0 \sim 25\%$ , was immerhin eine bemerkenswerte Leistung des Katalysators darstellt.

Wir haben in Fig. 6 die berechneten Werte der Differenz der Aktivierungsenthalpien für die Bildung der Enantiomeren als Funktion von  $p_0$  dargestellt. Einer optischen Ausbeute von 10 % entspricht demnach ein Energieunterschied von nur 0,1 kcal/Mol.

Die rationelle Interpretierung solch kleiner Energieunterschiede ist meistens sehr schwierig. Wenn wir trotz solchen, scheinbar ungünstigen Voraussetzungen Versuche in dieser Richtung unternommen haben, so ist dies hauptsächlich auf folgende zwei Tatsachen zurückzuführen: a) Wie die Tab. 1 zeigt, bestehen zwischen der Konfiguration des Katalysators einerseits und der Konfiguration und der optischen Ausbeute des im Überschuss entstehenden Enantiomeren des Cyanhydrins andererseits unverkennbare, regelmässige Zusammenhänge. b) Es ist in der letzten Zeit gelungen, den sterischen Verlauf von zwei anderen Typen von asymmetrischen Synthesen, wo eine ähnliche Situation vorlag, plausibel zu interpretieren und ein grösseres experimentelles Material rationell zu erfassen<sup>1)2)3)</sup>.

Es seien die experimentell feststellbaren Zusammenhänge, welche aus der Tab. 1 ersichtlich sind, zusammenfassend hervorgehoben. Wir wollen dabei zuerst unsere eigenen Versuche berücksichtigen und daran anschliessend die Ergebnisse von *P. Rabe* und Mitarbeitern besprechen, die nicht unter gleichen Reaktionsbedingungen erhalten worden sind und die deshalb besonders in bezug auf die optische Ausbeute mit den unsrigen nicht streng vergleichbar sind.

Bei der asymmetrischen Synthese des Benzal-milchsäure-nitrils lassen sich bei dem vorliegenden Tatsachenmaterial folgende Regelmässigkeiten feststellen:

1. Die beobachteten maximalen Drehungswerte der Cyanhydrine, die den Alkaloid-Paaren mit spiegelbildlichen Konfigurationen an C-8 und C-9 und gleichen Konfigurationen an C-3 und C-4 entsprechen, haben verschiedene Vorzeichen, sind jedoch numerisch praktisch gleich. Wir schliessen daraus, dass von den vier asymmetrischen Kohlenstoffatomen der China-Alkaloide, C-3, C-4, C-8 und C-9, für den sterischen Verlauf hauptsächlich C-8 und C-9 wichtig sind.

2. Das Fehlen einer Asymmetrie an C-9 des Alkaloids führt zu praktisch inaktiven oder wenig aktiven Cyanhydrinen. Ein asymmetrisches C-9 scheint für die asymmetrische Synthese von ausschlaggebender Bedeutung zu sein.

3. Die erythro-Konfiguration an C-8 und C-9 führt zu höheren optischen Ausbeuten als die threo-Konfiguration. Die Alkaloide mit normaler Konfiguration liefern also stärker optisch aktive Cyanhydrine als ihre 9-Epimeren.

4. Die Konfiguration von C-9 bestimmt die Konfiguration des im Überschuss entstehenden Enantiomeren des Benzal-milchsäure-nitrils. Die Alkaloide mit einer L-Konfiguration an C-9 liefern L-Cyanhydrine und umgekehrt. Von allen untersuchten Katalysatoren ist dies nur bei Py-Hexahydro-cinchonin und N-Nitroso-Py-hexa-

<sup>1)</sup> *V. Prelog* und Mitarbeiter, *Helv.* **36**, 308, 320, 325, 1178 (1953); **37**, 221 (1954).

<sup>2)</sup> *D. Cram* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **74**, 5835, 5839, 5846 (1953).

<sup>3)</sup> Annual Reports on the Progress of Chemistry for 1954, 159.

hydrocinchonin nicht der Fall. Da bei diesen Verbindungen ein neuer asymmetrischer Kohlenstoff vorliegt, ist dies nicht weiter verwunderlich.

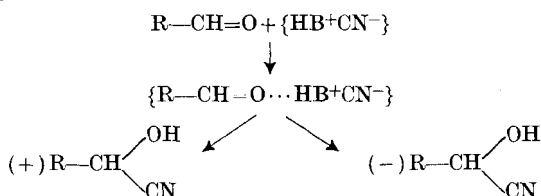
5. Besonders bemerkenswert ist der Einfluss des Substituenten in Stellung 6' des Chinolin-Kernes. Obwohl diese Stellung recht weit entfernt ist von allen asymmetrischen Kohlenstoffatomen, führt ein Ersatz des Wasserstoffs durch eine Alkoxy-Gruppe zu einer starken Erhöhung der optischen Ausbeute.

Von den Zusammenhängen, die sich aus den Ergebnissen von *P. Rabe* und Mitarbeitern an Mandelsäure-nitril ableiten lassen, sei besonders hervorgehoben, dass die Katalysatoren, bei welchen das Hydroxyl am C-9 durch Chlor ersetzt ist, zum Teil hohe optische Ausbeuten geben. Dies spricht gegen die a priori nicht abzulehnende Möglichkeit, dass das Hydroxyl in China-Alkaloiden eine spezifische und wesentliche Rolle im Reaktionsmechanismus der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese spielt.

Im übrigen sind die Verhältnisse bei der asymmetrischen Mandelsäure-nitril-Synthese insofern verschieden und komplizierter von denjenigen bei der Benzal-milchsäure-nitril-Synthese, als die Regeln 4 und 5 nicht mehr gültig sind. Die in Stellung 6' nicht substituierten und die substituierten Katalysatoren geben teilweise bei gleicher Konfiguration an C-8 und C-9 Mandelsäure-nitrile mit verschiedenen Vorzeichen. Auch in der Mandelsäure-nitril-Reihe sieht man also den grossen Einfluss des Substituenten an C-6', der hier nicht nur die optische Ausbeute, sondern auch die Konfiguration des im Überschuss entstehenden Enantiomeren bestimmt. Diese, zuerst von der Schule von *P. Rabe* festgestellte Tatsache schien uns für weitere Überlegungen so wichtig zu sein, dass wir einige von den Versuchen in der Mandelsäure-nitril-Reihe wiederholten, um sicher zu sein, dass sie auch unter den von uns verwendeten Reaktionsbedingungen reproduzierbar sind.

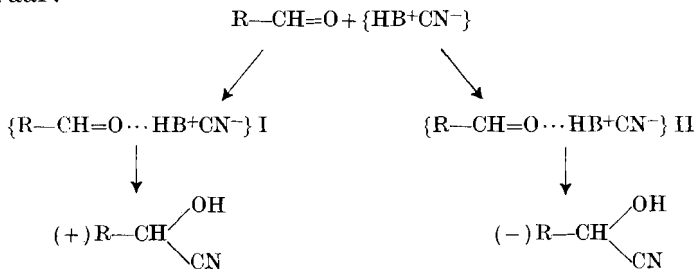
Wenn man von dem von uns vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus (5)–(7) ausgeht, so kann man bei der Interpretierung des sterischen Verlaufes der asymmetrischen Synthese folgende zwei Grenzfälle unterscheiden:

a) Es bildet sich in der Reaktionsstufe (6) ein sterisch einheitliches Zwischenprodukt  $\{R-CH=O \cdots HB^+CN^-\}$ , welches wegen der sterischen Hinderung in der Reaktionsstufe (7) die beiden enantiomeren Cyanhydrine mit verschiedener Geschwindigkeit liefert:





b) Es bilden sich schon in der Stufe (6) zwei stereoisomere Zwischenprodukte, die wir als  $\{R-CH=O \cdots HB^+CN^-\}$  I und  $\{R-CH=O \cdots HB^+CN^-\}$  II bezeichnen wollen. Diese reagieren dann in der Reaktionsstufe (7) mit praktisch gleicher Geschwindigkeit mit dem zweiten Ionen-Paar:



Der Grenzfall a) ist unserer Ansicht nach wenig geeignet, um den sterischen Verlauf der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese mit Hilfe von Modellen zu deuten, da es sehr schwierig fallen sollte, einfache Vorstellungen über die sterische Hinderung bei der Bildung des komplizierten, aus wenigstens drei Teilchen bestehenden Übergangszustandes zu entwickeln.

Etwas günstiger ist die Lage für den Grenzfall b), wo die Zwischenprodukte  $\{R-CH=O \cdots HB^+CN^-\}$  I und  $\{R-CH=O \cdots HB^+CN^-\}$  II aus zwei Teilchen bestehen. Wir haben deshalb versucht – besonders für China-Alkaloide als Katalysatoren –, arbeitshypothetische Vorstellungen zu entwerfen, welche nicht nur die Entstehung von zwei stereoisomeren Zwischenprodukten I und II aus dem Aldehyd und dem Ammonium-Ion des China-Alkaloids erklären sollten, sondern die auch mit dem in der Tab. 1 zusammengefassten Tatsachenmaterial im Einklang stehen.

Einfachheitshalber wollen wir die Ergebnisse unserer Überlegungen zuerst an einem konkreten Beispiel – der Synthese von Benzalmilchsäure-nitril in Gegenwart von Chinin – erläutern.

Der sterische Verlauf der asymmetrischen Synthese ist im Fall b) abhängig von dem Unterschied der freien Enthalpien der Zwischenprodukte  $\{R-CH=O \cdots HB^+CN^-\}$  I und  $\{R-CH=O \cdots HB^+CN^-\}$  II. Diese Differenz wird hauptsächlich von der Verschiedenheit der Wechselwirkungen der beiden Komponenten – des Chinins und des Zimtaldehyds – abhängig sein. Um diese zu beurteilen, ist es notwendig, möglichst genau die Topographie der beiden Komponenten und ihre gegenseitige Lage in den stereoisomeren Zwischenprodukten zu kennen.

Die genaue Topographie des Chinins ist zwar nicht bekannt, man kann jedoch auf Grund der bekannten Konfigurationen darüber folgende plausible Annahmen machen (Fig. 7). Von den sechs Konstellationen A–F des asymmetrischen Kohlenstoffatoms C-9 gegenüber dem flachen Chinolinkern werden die Konstellationen A und B den

wichtigsten Beitrag liefern, weil die raumbeanspruchenden Substituenten C-8 und X = OH oder Cl am besten räumlich verteilt sind.

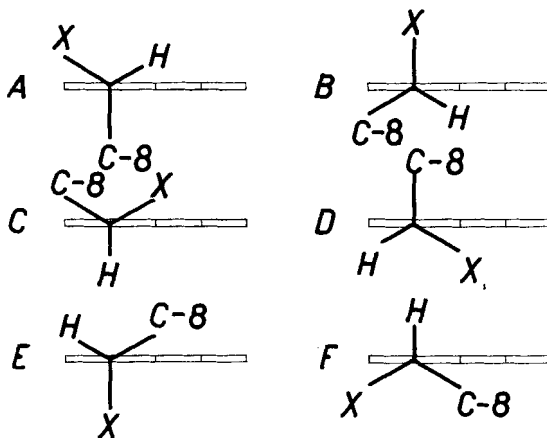


Fig. 7.

Die 6 Konstellationen von C-9 gegenüber Chinolin-Kern im Chinin.

Bei einer gegebenen Konfiguration an C-9 liegen in diesen bevorzugten Konstellationen C-8 und somit auch das Ammonium-Ion immer auf derselben Seite des Chinolin-Kernes.

Die Anlagerung des Sauerstoffs des starren, flachen aromatischen Aldehyds an das Ammonium-Ion des Chinins würde dann wegen den abstossenden Wechselwirkungen anderer Molekel-Teile im wesentlichen zwei stereoisomere Zwischenprodukte I und II liefern, die in Fig. 8 schematisch dargestellt sind. Es handelt sich hier um Diastereomere, deren Stereoisomerie darauf beruht, dass die beiden Komponenten der Zwischenprodukte I und II – der Aldehyd und das Ammonium-Ion – um die Achse C=O...HN<sup>+</sup> nicht frei drehbar sind, also um Atropisomere.

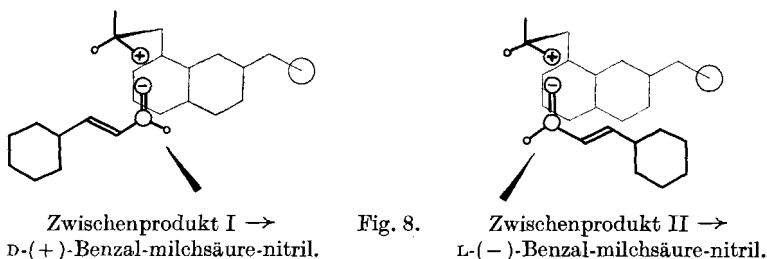


Fig. 8.

In den beiden Zwischenprodukten I und II ist die flache Aldehyd-Molekel von verschiedenen Seiten abgeschirmt. Wenn man annimmt, dass der Angriff des Cyanid-Ions in der Reaktionsstufe (7) bzw. (9) nur von der nicht abgeschirmt Seite möglich ist, so wird aus jedem der stereoisomeren Zwischenprodukte nur eines der enantiomeren

Cyanhydrine entstehen, und die optische Ausbeute wird hauptsächlich durch den Unterschied der freien Enthalpie der beiden Zwischenprodukte I und II bestimmt.

Die Modellbetrachtungen führen zum Schluss, dass besonders dann, wenn die Stellung 6' des Chinolin-Kernes durch einen raumbeanspruchenden Substituenten besetzt ist, wie im Chinin, das Zwischenprodukt I wahrscheinlich energetisch bevorzugt sein wird. Dies steht in Übereinstimmung mit dem experimentell beobachteten und durch die Regel 4 definierten Zusammenhang zwischen den Konfigurationen des Katalysators und des im Überschuss entstehenden Benzal-milchsäure-nitrils. Wenn die Stellung 6' dagegen nicht substituiert ist, wie im Cinchonidin, so werden die beiden stereoisomeren Zwischenprodukte fast gleichwertig. Dadurch lässt sich die charakteristische Verschiebung des Drehungsvermögens durch den Substituenten in Stellung 6' erklären.

Bei der Synthese von Mandelsäure-nitril scheint das Zwischenprodukt II im allgemeinen begünstigt zu sein. Dies ist möglicherweise auf eine stabilisierende Wechselwirkung der Benzolkerne des Chinolins und des Benzaldehyds zurückzuführen, die bei Zimtaldehyd aus sterischen Gründen nicht möglich ist. Die sterische Hinderung des Substituenten in 6' hebt diese Wechselwirkung teilweise auf. Als Folge davon sieht man, dass z. B. das Cinchonidin mit hoher optischer Ausbeute ein Mandelsäure-nitril liefert, dessen Konfiguration (entsprechend dem Zwischenprodukt II) verschieden ist von der Konfiguration des mit dem gleichen Katalysator erhaltenen, wenig aktiven Benzal-milchsäure-nitrils (entsprechend dem Zwischenprodukt I). Das Chinin dagegen, welches ein hochaktives Benzal-milchsäure-nitril gibt, liefert ein Mandelsäure-nitril mit der analogen Konfiguration (entsprechend dem Zwischenprodukt I), aber mit geringer optischer Ausbeute.

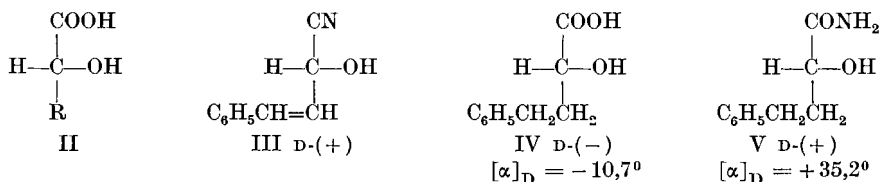
Auch die andern, auf den ersten Blick verwickelten stereochemischen Zusammenhänge bei der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese lassen sich auf Grund solcher arbeitshypothetischer Anschauungen plausibel diskutieren. Deren Wert liegt darüber hinaus besonders darin, dass man mit ihrer Hilfe versuchen kann, die wesentlichen geometrischen und energetischen Anforderungen an die optisch aktiven Hilfsstoffe der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese zu erfassen, was weiter ermöglichen soll, neue und wirksamere solche Hilfsstoffe aufzufinden oder herzustellen. Wir werden über Versuche in dieser Richtung später berichten.

#### Anhang.

Wie schon erwähnt, war die Konfiguration des aus Zimtaldehyd und Cyanwasserstoff entstehenden Benzal-milchsäure-nitrils nicht bekannt und musste bestimmt werden. Die konfigurative Verknüpfung mit Glycerinaldehyd gelang auf folgendem Wege.

Das rechtsdrehende Benzal-milchsäure-nitril, das durch asymmetrische Synthese aus Zimtaldehyd mit Chinin-bisjodmethylat als Katalysator hergestellt worden war, wurde mit Palladium-Kohle als Katalysator in salzsaurer Feinsprit-Lösung hydriert und das rohe Hydrierungsprodukt mit konzentrierter Salzsäure verseift. Man erhielt auf diese Weise eine linksdrehende  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -phenyl-buttersäure. Die direkte Verseifung desselben rechtsdrehenden Benzal-milchsäure-nitrils mit konzentrierter Salzsäure in der Kälte führte zu einem optisch völlig inaktiven Benzal-milchsäure-amid; es war deshalb notwendig, das ungesättigte Nitril vor der Verseifung zu hydrieren.

Die Konfiguration der  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -phenyl-buttersäure konnte mit Hilfe der „Amid-Regel“<sup>1)</sup> bestimmt werden. Nach dieser Regel kann man beim Übergang einer  $\alpha$ -Oxy-säure von der Konfiguration II in ihr Amid eine starke Rechtsverschiebung des Drehungsvermögens beobachten. Aus der racemischen  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -phenyl-buttersäure wurde zuerst nach der Vorschrift von *D. Biquard*<sup>2)</sup> die reine (–)- $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -phenyl-buttersäure hergestellt, welche nach Veresterung mit Diazomethan und Ammonolyse das (+)- $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -phenyl-buttersäureamid lieferte. Man kann daraus schliessen, dass die (–)- $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -phenyl-buttersäure die *D*-Konfiguration IV und somit das (+)-Benzal-milchsäure-nitril die *D*-Konfiguration III besitzt.



### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

#### Allgemeines.

Reagenzien. Cyanwasserstoff. Der im Handel erhältliche, wasserfreie Cyanwasserstoff wurde zur Entfernung von zugesetzten Stabilisatoren destilliert. 100 g des destillierten Cyanwasserstoffs wurden mit Chloroform auf 400 cm<sup>3</sup> verdünnt und bei –10° aufbewahrt.

Aldehyde. Zur Entfernung der Säuren wurden Zimtaldehyd und Benzaldehyd mit Äther verdünnt und mit 2-n. Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers wurde unter Stickstoff im Vakuum destilliert. Die destillierten Aldehyde wurden unter Zusatz von Hydrochinon im Vakuum in Ampullen eingeschmolzen.

Chloroform. Das käufliche Chloroform wurde mit Wasser und konzentrierter Schwefelsäure gewaschen. Zur Trocknung destillierte man über Phosphorpentoxyd und darauf zur Entfernung von Säuren zweimal mit ausgeglühtem Kaliumcarbonat. Zur Stabilisierung wurde dem so gereinigten Chloroform 1% Alkohol zugegeben.

Asymmetrische Katalysatoren. Die Eigenschaften und Herstellungsverfahren bzw. Quellen der verwendeten China-Alkaloide und ihrer Derivate sind in der Tab. 4 zusammengestellt.

<sup>1)</sup> Vgl. *K. Freudenberg*, Stereochemie, Leipzig und Wien 1932, S. 409, 697.

<sup>2)</sup> *Ann. Chim.* [10] **20**, 144 (1933).

<sup>3)</sup> Alle Smp. sind korrigiert.

Tabelle 4.

	Katalysator	Smp.	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	Benzal-milch-	Mandelsäure-
				säure-nitril	nitril
				$\alpha$ <sub>D</sub> max <sup>1)</sup>	$\alpha$ <sub>D</sub> max <sup>1)</sup>
1	Cinchonin <sup>a)</sup> . . . . .	262°	+ 229°, EtOH	- 0,29°	+ 0,71°
2	Cinchonidin <sup>a)</sup> . . . . .	204°	- 111°, EtOH	+ 0,25°	- 0,89°
3	Chinidin <sup>a)</sup> . . . . .	172°	+ 266°, EtOH	- 1,30°	
4	Chinin <sup>a)</sup> . . . . .	173°	- 158°, EtOH	+ 1,44°	+ 0,27°
5	9-Epi-chinidin <sup>b)</sup> . . . . .	112°	+ 102°, EtOH	+ 0,65°	
6	9-Epi-chinin <sup>b)</sup> . . . . .	159° <sup>2)</sup>		- 0,60°	
7	Hydro-cinchonin <sup>c)</sup> . . . . .	259°	+ 193°, EtOH	- 0,27°	+ 0,76°
8	Hydro-cinchonidin <sup>c)</sup> . . . . .	230°	- 95°, EtOH	+ 0,37°	
11	Hydro-chinidin <sup>c)</sup> . . . . .	169°		- 1,23°	
13	Hydro-cinchonin-chlorid <sup>d)</sup> . . . . .	85°	+ 40°, EtOH	+ 0,17°	
17	Hydro-chinidin-chlorid <sup>e)</sup> . . . . .	206° <sup>3)</sup>		+ 0,03°	
18	Hydro-chinin-chlorid <sup>e)</sup> . . . . .	141°	+ 45°, EtOH	- 0,05°	

<sup>a)</sup> Die Präparate wurden von der Aktiengesellschaft vorm. B. Siegfried, Zofingen, bezogen.

<sup>b)</sup> Die Präparate wurden uns in verdankenswerter Weise von den H.H. Professor R. B. Woodward, Cambridge, und Professor W. v. E. Doering, New York, zur Verfügung gestellt.

<sup>c)</sup> Präparate aus dem Nachlass von Prof. A. Kaufmann.

<sup>d)</sup> Hergestellt nach W. Koenigs & J. Hoerin, B. 27, 2291 (1894).

<sup>e)</sup> Hergestellt nach M. Heibelberger & W. A. Jacobs, Am. Soc. 42, 1489 (1920).

<sup>1)</sup> Maximale Drehung der Reaktionslösung nach Entfernung des Katalysators, gemessen im 2 dm-Rohr.

<sup>2)</sup> Smp. des Dibenzoyl-tartrates.

<sup>3)</sup> Smp. des Hydrochlorids.

Tabelle 4 (Fortsetzung).

	Katalysator	Smp.	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	Benzal-milch-	Mandelsäure-
				säure-nitril	nitril
				$\alpha$ <sub>D</sub> max <sup>1)</sup>	$\alpha$ <sub>D</sub> max <sup>1)</sup>
21	Desoxy-hydro-cinchonin <sup>f)</sup> . . . . .	60°		0,00°	
23	Desoxy-hydro-chinidin <sup>e)</sup> . . . . .	84°	+ 168°, EtOH	+ 0,06°	
24	Desoxy-hydro-chinine) . . . . .		- 81°, EtOH	- 0,08°	+ 0,08°
25	Eucupin (Isoamyl-hydrocuprein) <sup>g)</sup> . . . . .	153°	- 99°, CHCl <sub>3</sub>	+ 1,82°	
26	Vuzin (Octyl-hydrocuprein) <sup>g)</sup> . . . . .	119°	- 106°, CHCl <sub>3</sub>	+ 1,60°	
27	Bzl-Hexahydro-cinchonin <sup>h)</sup> . . . . .	236°	+ 172°, EtOH	- 1,45°	+ 0,18°
28	Py-Hexahydro-cinchonin <sup>h)</sup> . . . . .		+ 186°, EtOH	+ 0,96°	+ 0,45°
29	N-Nitroso-Py-hexahydro-cinchonin <sup>h)</sup> . . . . .	157°	+ 72°, EtOH	+ 0,34°	
30	Cinchonin-jodmethylat <sup>l)</sup> . . . . .	265°	+ 163°, EtOH	- 0,48°	+ 0,07°
31	Cinchonin-bisjodmethylat <sup>l)</sup> . . . . .	245°	+ 141°, H <sub>2</sub> O	- 1,42°	+ 0,17°
32	Chinin-jodmethylat <sup>k)</sup> . . . . .	226°		+ 0,90°	- 0,06°
33	Chinin-bisjodmethylat <sup>k)</sup> . . . . .	163°	- 148°, H <sub>2</sub> O	+ 2,38°	- 0,11°

e) Hergestellt nach M. Heideberger & W. A. Jacobs, Am. Soc. 42, 1489 (1920).

f) Desoxy-hydro-cinchonin wurde durch Hydrierung von Hydro-cinchonin-chlorid mit Palladium-Calciumcarbonat als Katalysator hergestellt (vgl. C. Schöpf & E. Schmidt, A. 465, 127 (1928)).

g) Präparate bezogen von den Vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co., Mannheim-Waldhof.

h) Hergestellt nach J. v. Braun & G. Lemke, A. 478, 176 (1930).

i) Hergestellt nach A. Claus & H. Müller, B. 13, 2290 (1880).

k) Hergestellt nach A. Claus & F. Mallmann, B. 14, 77 (1881).

l) Maximale Drehung der Reaktionslösung nach Entfernung des Katalysators, gemessen im 2-dm-Rohr.

Versuchsmethodik. Die Cyanhydrin-Synthesen wurden in Messkolben mit Schlifffstopfen, deren Volumen in den folgenden Tab. als Totalvolumen bezeichnet wird, durchgeführt. Der Aldehyd wurde mit einer Pipette abgemessen und in das Reaktionsgefäß zugegeben. Hierauf wurde die Cyanwasserstoff-Lösung in Chloroform aus einer Messbürette zufließen gelassen. Der Kolben wurde dann mit Chloroform bis zur Marke aufgefüllt, die Lösung gut vermischt und in einen Thermostaten von 20° gestellt.

Zur Bestimmung der Anfangskonzentration des Cyanwasserstoffs wurden 5 cm<sup>3</sup> der Lösung abpipettiert, mit 20 cm<sup>3</sup> Methanol verdünnt und mit einer 0,5-n. Lösung von Quecksilber(II)-nitrat<sup>1)</sup> titriert (Indikator: einige Tropfen einer 5-proz. Lösung von Diphenylcarbazon in Feinsprit).

Nachdem die Anfangskonzentration bestimmt war, wurde eine abgewogene Menge des Katalysators rasch in den Kolben eingefüllt und unter Verschluss gut durchmischt. Zur Verfolgung des Reaktionsablaufes wurden nach bestimmten Zeitabständen zwei Proben von je 5 cm<sup>3</sup> herausgenommen und die eine davon zur Messung des unverbrauchten Cyanwasserstoffs titriert; die daraus berechnete Gesamtkonzentration des Cyanhydrins,  $c_{(+)} + c_{(-)}$ , wird in den folgenden Tab. als  $c_{\text{Cyanhydrin}}$  bezeichnet. Die zweite Probe gab man in 2-n. Schwefelsäure, so dass die Reaktion abgestoppt wurde. Hierauf wurde das Alkaloid durch viermaliges Ausschütteln mit je 20 cm<sup>3</sup> verdünnter Schwefelsäure entfernt<sup>2)</sup>. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat bestimmte man die Drehung  $\alpha_D$  der Cyanhydrin-Lösung im 2-dm-Rohr<sup>3)</sup>.

Bei einigen Versuchsreihen musste zur Regulierung der Reaktionsgeschwindigkeit dem Reaktionsgemisch vor der Zugabe des Katalysators eine bestimmte Menge Zimt- bzw. Benzoesäure zugegeben werden (vgl. Tab. 5 und 9).

In den Versuchsreihen mit Bisjodmethylenen als Katalysatoren wurde als Base eine Lösung von Triäthylamin in Chloroform zugesetzt. Zur Bestimmung der optischen Drehung des Cyanhydrins genügte es, die asymmetrischen Ammonium-Salze durch Ausschütteln mit Wasser zu entfernen.

Linksdrehende  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -phenyl-buttersäure aus rechtsdrehendem Benzal-milchsäure-nitril. 20 cm<sup>3</sup> Zimtaldehyd und 20 cm<sup>3</sup> 10-n. Cyanwasserstoff wurden mit Chloroform auf 100 cm<sup>3</sup> verdünnt und mit 100 mg Chinin-bisjodmethylat versetzt. Nach Zugabe von 1 cm<sup>3</sup> einer 0,1-proz. Lösung von Triäthylamin in Chloroform begann die Reaktion zu laufen, und es hatten sich nach 3Std. 0,53 Mol/l Cyanhydrin gebildet. Die Reaktionslösung wurde in 100 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure gegossen und dreimal ausgeschüttelt. Nach Auswaschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat zeigte die Lösung ein  $\alpha_D = +1,92^\circ$  ( $l = 2$  dm).

Die Chloroformlösung wurde am Vakuum vom Lösungsmittel befreit, hierauf mit Äther verdünnt und der Aldehyd mit einer gesättigten Natriumhydrogensulfid-Lösung ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung verblieben 7,5 g des schwach gelb gefärbten, kristallinen Benzal-milchsäure-nitrils.

Zur Hydrierung wurde dieses in 100 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst, 0,5 cm<sup>3</sup> konzentrierte Salzsäure und 500 mg Palladium-Kohle zugegeben. Bei Zimmertemperatur und Normaldruck wurden in 3 Std. 1,40 l H<sub>2</sub> aufgenommen (theor. 1,19 l). Der Katalysator wurde abfiltriert und der Alkohol am Vakuum abgesaugt. Das zurückbleibende farblose Öl verseifte man durch Zusatz von 10 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salzsäure und dreistündiges Erhitzen im Wasserbad. Das Reaktionsprodukt wurde wie üblich aufgearbeitet, wobei 1,53 g kristalline saure Anteile vom Smp. 100–102° erhalten wurden.

<sup>1)</sup> 80 g Quecksilber(II)-nitrat + 40 cm<sup>3</sup> konzentrierte Salpetersäure in 1000 cm<sup>3</sup>. Der Titer der Lösung wurde mit einer 0,5-n. Kaliumchlorid-Lösung bestimmt.

<sup>2)</sup> Es zeigte sich, dass viermaliges Ausschütteln zur Entfernung der Basen genügte. Durch 10- und 15maliges Extrahieren mit verdünnter Schwefel- bzw. Salzsäure ergaben sich bei der Polarisation des Cyanhydrins unveränderte Drehungswerte.

<sup>3)</sup> Zur Berechnung der optischen Ausbeuten wurde für das optisch reine Benzal-milchsäure-nitril ein  $[\alpha]_D = \pm 77^\circ$  angenommen (vgl. S. 1658). Der Wert stellt die untere Grenze für das spezifische Drehungsvermögen dar, da es durchaus möglich ist, dass bei der Hydrierung und Verseifung des Nitrils eine partielle Racemisierung stattgefunden hat.

Tabelle 5

(vgl. Fig. 1 und 2).

Asymmetrische Synthesen von Benzal-milchsäure-nitril.

Katalysator: China-Alkaloide.

Reaktionslösung	Zeit $\Delta t$ Min.	<sup>c</sup> Cyanhydrin Mol/l	$\alpha_D$
200 mg Chinin	10	0,37	+0,75 <sup>o</sup>
80 mg Zimtsäure	25	0,54	+1,05 <sup>o</sup>
20 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd	55	0,72	+1,30 <sup>o</sup>
20 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff	85	0,85	+1,37 <sup>o</sup>
Totalvolumen: 100 cm <sup>3</sup>	130	1,00	+1,44 <sup>o</sup>
	220	1,14	+1,48 <sup>o</sup>
	390	1,24	+1,40 <sup>o</sup>
	1560	1,38	+0,86 <sup>o</sup>
	4320	1,41	+0,38 <sup>o</sup>
40 mg Chinin	30	0,24	+0,59 <sup>o</sup>
6,7 mg Zimtsäure	60	0,34	+0,77 <sup>o</sup>
20 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd	120	0,47	+0,90 <sup>o</sup>
20 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff	240	0,62	+1,18 <sup>o</sup>
Totalvolumen: 100 cm <sup>3</sup>	425	0,76	+1,28 <sup>o</sup>
	1320	1,04	+1,44 <sup>o</sup>
	3000	1,25	+1,16 <sup>o</sup>
25 mg Chinin	30	0,16	+0,40 <sup>o</sup>
20 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd	90	0,25	+0,58 <sup>o</sup>
20 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff	180	0,31	—
Totalvolumen: 100 cm <sup>3</sup>	380	0,44	+0,88 <sup>o</sup>
	1440	0,69	+1,18 <sup>o</sup>
	4620	0,94	+1,36 <sup>o</sup>
200 mg Chinidin	30	0,69	-1,27 <sup>o</sup>
80 mg Zimtsäure	60	0,93	-1,42 <sup>o</sup>
20 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd	90	1,04	-1,45 <sup>o</sup>
20 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff	150	1,20	-1,43 <sup>o</sup>
Totalvolumen: 100 cm <sup>3</sup>	210	1,27	-1,30 <sup>o</sup>
	330	1,30	-1,15 <sup>o</sup>
	9000	1,67	-0,10 <sup>o</sup>
40 mg 9-Epi-chinidin	30	0,05	
6,7 mg Zimtsäure	90	0,17	
20 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd	315	0,39	
20 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff	480	0,45	+0,43 <sup>o</sup>
Totalvolumen: 100 cm <sup>3</sup>	1350	0,85	+0,64 <sup>o</sup>
	2760	1,11	+0,67 <sup>o</sup>
40 mg Cinchonin	30	0,85	-0,23 <sup>o</sup>
6,7 mg Zimtsäure	60	1,05	-0,29 <sup>o</sup>
20 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd	180	1,29	-0,29 <sup>o</sup>
20 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff	420	1,37	-0,23 <sup>o</sup>
Totalvolumen: 100 cm <sup>3</sup>			



**Tabelle 6**  
(vgl. Fig. 3).

Asymmetrische Synthesen von Benzal-milchsäure-nitril.  
Katalysator: Chinin-bisjodmethylat.

Reaktionslösung	Zeit <i>t</i> Min.	<sup>c</sup> Cyanhydrin Mol/l	$\alpha_D$
600 mg Chinin-bisjodmethylat 20 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd 20 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff 0,76mg Triäthylamin Totalvolumen: 100 cm <sup>3</sup>	30	0,24	+ 2,15 <sup>0</sup>
	60	0,38	+ 2,35 <sup>0</sup>
	120	0,53	+ 2,58 <sup>0</sup>
	300	0,79	+ 2,58 <sup>0</sup>
	420	0,87	+ 2,53 <sup>0</sup>
	1380	1,04	+ 2,13 <sup>0</sup>
	4500	1,08	+ 1,50 <sup>0</sup>
100 mg Chinin-bisjodmethylat 20 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd 20 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff 0,76mg Triäthylamin Totalvolumen: 100 cm <sup>3</sup>	35	0,27	+ 1,32 <sup>0</sup>
	60	0,37	+ 1,70 <sup>0</sup>
	120	0,51	+ 2,01 <sup>0</sup>
	300	0,73	+ 2,32 <sup>0</sup>
	480	0,89	+ 2,34 <sup>0</sup>
	1380	1,14	+ 2,32 <sup>0</sup>
	2820	1,34	+ 1,90 <sup>0</sup>
10 mg Chinin-bisjodmethylat 10 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd 10 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff 0,38mg Triäthylamin Totalvolumen: 50 cm <sup>3</sup>	30	0,22	+ 0,93 <sup>0</sup>
	120	0,49	+ 1,49 <sup>0</sup>
	300	0,81	+ 1,56 <sup>0</sup>
	450	0,98	+ 1,58 <sup>0</sup>
	2820	1,35	+ 0,90 <sup>0</sup>
5 mg Chinin-bisjodmethylat 10 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd 10 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff 0,38mg Triäthylamin Totalvolumen: 50 cm <sup>3</sup>	30	0,18	+ 0,58 <sup>0</sup>
	60	0,29	+ 0,70 <sup>0</sup>
	180	0,52	+ 0,84 <sup>0</sup>
	420	0,79	+ 0,90 <sup>0</sup>
	1380	1,09	+ 0,86 <sup>0</sup>

Zur Analyse wurde die rohe Säure bei 140<sup>0</sup> (0,001 mm) sublimiert.

3,575 mg Subst. gaben 8,710 mg CO<sub>2</sub> und 2,196 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 66,65 H 6,71% Gef. C 66,49 H 6,87%  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup> = -1,55<sup>0</sup> (Feinsprit, c = 19,3, l = 2 dm).

Da die reine, nach *D. Biquard*<sup>1)</sup> hergestellte (-)- $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -phenyl-buttersäure ein [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup> = -10,7<sup>0</sup> (Feinsprit, c = 2,37, l = 1 dm) zeigt, ist die optische Ausbeute p = 14,5% (bei c<sub>(+)</sub> + c<sub>(-)</sub> = 0,53 Mol/l). Wenn man annimmt, dass die Hydrierung des Benzal-milchsäure-nitrils und die nachfolgende Verseifung ohne merkliche Racemisierung verlaufen, so errechnet sich daraus für das Benzal-milchsäure-nitril ein [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 77<sup>0</sup> (Chloroform in Anwesenheit von Zimtaldehyd, c = 8,4, l = 2 dm). Dieser Wert wurde zur Berechnung der optischen Ausbeuten der in dieser Arbeit durchgeführten asymmetrischen Synthesen von Benzal-milchsäure-nitril verwendet.

<sup>1)</sup> Ann. Chim. [10] 20, 144 (1933).

**Tabelle 7**  
(vgl. Fig. 4).

Asymmetrische Synthesen von Benzal-milchsäure-nitril.  
Katalysator: Chinin-bisjodmethylat + Tetrabutylammonium-jodid (TBAJ).

Reaktionslösung	Zeit $\Delta t$ Min.	$^{\circ}\text{Cyanhydrin}$ Mol/l	$\alpha_D$
50 mg Chinin-bisjodmethylat	5	0,33	+0,85 <sup>0</sup>
50 mg TBAJ	12	0,47	+1,10 <sup>0</sup>
10 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd	25	0,62	+1,30 <sup>0</sup>
10 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff	65	0,81	+1,40 <sup>0</sup>
0,74mg Triäthylamin	240	1,08	+1,13 <sup>0</sup>
Totalvolumen: 50 cm <sup>3</sup>			
50 mg Chinin-bisjodmethylat	5	0,31	+0,74 <sup>0</sup>
200 mg TBAJ	10	0,42	+0,70 <sup>0</sup>
10 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd	30	0,49	+0,72 <sup>0</sup>
10 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff	240	0,70	+0,74 <sup>0</sup>
0,20mg Triäthylamin	1440	1,12	+0,40 <sup>0</sup>
Totalvolumen: 50 cm <sup>3</sup>			
50 mg Chinin-bisjodmethylat	10	0,31	+0,34 <sup>0</sup>
650 mg TBAJ	20	0,59	+0,38 <sup>0</sup>
10 cm <sup>3</sup> Zimtaldehyd	30	0,65	+0,39 <sup>0</sup>
10 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff	75	0,83	+0,32 <sup>0</sup>
0,43mg Triäthylamin			
Totalvolumen: 50 cm <sup>3</sup>			

**Tabelle 8.**

Asymmetrische Synthesen von Mandelsäure-nitril.

Reaktionslösung	Zeit $\Delta t$ Min.	$^{\circ}\text{Cyanhydrin}$ Mol/l	$\alpha_D$
200 mg Chinin	20	0,53	+0,04 <sup>0</sup>
130 mg Benzoesäure	40	0,75	+0,08 <sup>0</sup>
20 cm <sup>3</sup> Benzaldehyd	90	0,99	+0,15 <sup>0</sup>
20 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff	150	1,19	+0,20 <sup>0</sup>
Totalvolumen: 100 cm <sup>3</sup>	300	1,32	+0,27 <sup>0</sup>
	420	1,55	+0,24 <sup>0</sup>
	540	1,58	+0,26 <sup>0</sup>
200 mg Cinchonidin	5	0,19	-0,19 <sup>0</sup>
130 mg Benzoesäure	15	0,39	-0,29 <sup>0</sup>
20 cm <sup>3</sup> Benzaldehyd	30	0,58	-0,38 <sup>0</sup>
20 cm <sup>3</sup> Cyanwasserstoff	60	0,81	-0,52 <sup>0</sup>
Totalvolumen: 100 cm <sup>3</sup>	120	1,07	-0,69 <sup>0</sup>
	240	1,34	-0,78 <sup>0</sup>
	480	1,59	-0,83 <sup>0</sup>

(+)- $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -phenyl-buttersäure-amid (V). 2,4 g Methylester der (-)- $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -phenyl-buttersäure<sup>1)</sup> (Sdp.<sub>11</sub> 142–143°;  $[\alpha]_D^{19} = -13,6^{\circ}$  (Feinsprit,  $c = 3,23$ ,  $l = 1$  dm);  $[\alpha]_D^{19} = -26,6^{\circ}$  (Benzol,  $c = 2,24$ ,  $l = 1$  dm)) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und in eine Kältemischung von -40° gestellt. Nachdem Ammoniak-Gas eingeleitet wurde, bis sich ca. 10 cm<sup>3</sup> flüssigen Ammoniaks kondensiert hatten, liess man die Lösung über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss stehen, so dass die Temperatur allmählich auf 15° anstieg. Alkohol und Ammoniak wurden am Wasserstrahl-Vakuum entfernt, der Rückstand mit tiefsiedendem Petroläther versetzt und die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert. Es wurden 1,83 g Substanz erhalten. Beim Umkristallisieren aus Wasser schied sich das Amid in dünnen, perlmutterglänzenden Blättchen ab. Aus dem Filtrat konnten 0,52 g Methylester regeneriert werden. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° sublimiert: Smp. 124°.  $[\alpha]_D^{21} = +35,2^{\circ}$  (Feinsprit,  $c = 1,67$ ,  $l = 1$  dm).

4,023 mg Subst. gaben 9,890 mg CO<sub>2</sub> und 2,592 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 67,02 H 7,31% Gef. C 67,09 H 7,21%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Es wurde der sterische Verlauf der asymmetrischen Synthese von Benzal-milchsäure-nitril aus Zimtaldehyd und Cyanwasserstoff in Chloroform-Lösung in Gegenwart von China-Alkaloiden eingehender untersucht.

Durch Versuche mit einem Gemisch von Triäthylamin und Chinin-bisjodmethylat als Katalysator konnte gezeigt werden, dass die basische Katalyse und die stereospezifische Wirkung des Katalysators zwei verschiedene Vorgänge darstellen. Der Katalysator nimmt an der stereospezifischen Reaktionsstufe der Cyanhydrin-Synthese als Ammonium-Ion teil. Im Einklang damit hemmt der Zusatz eines inaktiven Ammonium-Salzes die asymmetrische Cyanhydrin-Synthese. Auf Grund dieser Versuche wird ein neuer Reaktionsmechanismus (5)–(12) für die Cyanhydrin-Synthese in nicht polaren Lösungsmitteln vorgeschlagen.

Die Untersuchungen über den Einfluss der Konstitution und der Konfiguration des Katalysators auf die Konfiguration und die optische Ausbeute des im Überschuss entstehenden enantiomeren Cyanhydrins führten zu arbeitshypothetischen Vorstellungen, welche den sterischen Verlauf der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese mit Hilfe räumlicher Modelle plausibel zu erklären erlauben.

Das rechtsdrehende Benzal-milchsäure-nitril wurde durch Hydrierung und Hydrolyse in die linksdrehende  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -phenyl-buttersäure übergeführt. Diese liefert ein rechtsdrehendes Amid und besitzt demnach D-Konfiguration, woraus auch für das rechtsdrehende Benzal-milchsäure-nitril die D-Konfiguration folgt.

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

<sup>1)</sup> Ann. Chim. [10] 20, 144 (1933).