

unter die normale Gefriertemperatur  $T_0$  gesenkt werden muss, damit der Kristall trotz der Gegenwart des ihn umspannenden Fadens weiterwächst, ist ungefähr doppelt so gross wie die Gefrierpunktsdepression eines gleichgrossen, nicht von einem Molekelfaden umspannten Mikro-Eiskristalls.

Der von einem Molekelfaden umspannte und dadurch im Wachstum gehemmte Eiskristall übt eine Kraft auf den umspannenden Faden aus. Die Grösse dieser Kraft wird angegeben. Sie reicht, in Übereinstimmung mit vorliegenden Beobachtungen, in vielen Fällen, insbesondere bei relativ grosser Maschenweite, zum Zerreißen der die Kristalle umspannenden Fäden aus.

Physikalisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

## 129. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen VIII<sup>1</sup>). Optisch aktive Hilfsalkohole mit einem asymmetrischen Kohlenstoff-Atom

von V. Prelog, Eva Philbin, E. Watanabe und M. Wilhelm.

(27. IV. 56.)

In einer Reihe von früheren Mitteilungen<sup>1-5</sup>) wurde der sterische Verlauf von asymmetrischen Synthesen der  $\alpha$ -Hydroxysäuren aus  $\alpha$ -Ketosäure-estern optisch aktiver Alkohole und *Grignard'schen* Verbindungen untersucht und diskutiert. Das Augenmerk wurde dabei hauptsächlich auf den qualitativen sterischen Verlauf solcher Synthesen, d. h. auf den Zusammenhang zwischen der Konfiguration des verwendeten optisch aktiven Hilfsalkohols und des im Überschuss entstehenden Enantiomeren der  $\alpha$ -Hydroxysäure, gerichtet. Aus dem in der Literatur vorliegenden und aus neu erhaltenem Tatsachenmaterial wurde die Regel abgeleitet, dass die Alkohole von der Konfiguration I die  $\alpha$ -Hydroxysäuren von der Konfiguration II im Überschuss liefern. Die enantiomeren Alkohole führen selbstverständlich zu enantiomeren  $\alpha$ -Hydroxysäuren. Die Symbole S (klein) < M (mittel) < L (gross) in der Formel I bedeuten Kohlenwasserstoff-Reste, deren Raumbeanspruchung in der angegebenen Reihenfolge steigt.

Es handelt sich hier um die Raumbeanspruchung der Reste S, M und L in der Nähe des reagierenden dreibindigen Atoms, welches bei der asymmetrischen Synthese das neue asymmetrische, tetrahedrale Atom liefert. Die schwierige Frage nach einem genauen

1) VII. Mitt.: V. Prelog, O. Ceder & M. Wilhelm, Helv. **38**, 303 (1955).

2) V. Prelog, Helv. **36**, 308 (1953).

3) V. Prelog & H. L. Meier, Helv. **36**, 320 (1953).

4) W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog, Helv. **36**, 325 (1953).

5) V. Prelog & G. Tsatsas, Helv. **36**, 1178 (1953).

Kriterium für die Grösse dieser Raumbeanspruchung und somit für die Reihenfolge der Reste S, M und L ist meistens deshalb nicht so wichtig, wie es auf den ersten Blick scheinen würde, weil dort, wo der Unterschied klein oder zweifelhaft ist, auch die asymmetrische Synthese eine geringe optische Ausbeute liefert. Bei sehr kleinen optischen Ausbeuten ist aber der sterische Verlauf ohnehin ungewiss, indem neben der sterischen Kontrolle durch die Reste S, M und L noch andere schwer erfassbare Faktoren das Ergebnis bestimmen können.

Die optisch aktiven Hilfsalkohole, welche bisher für die erwähnten asymmetrischen Synthesen verwendet worden waren, gehörten fast ausschliesslich der Terpen- und der Steroid-Reihe an und enthielten neben dem Kohlenstoff, der die Hydroxyl-Gruppe trägt, noch weitere asymmetrische Kohlenstoff-Atome. Diese zusätzlichen asymmetrischen Kohlenstoff-Atome waren zwar in den untersuchten Fällen für den qualitativen sterischen Verlauf nicht bestimmend, übten jedoch einen wesentlichen Einfluss auf die optische Ausbeute, d. h. auf den quantitativen sterischen Verlauf, aus. Der einzige Hilfsalkohol mit nur einem asymmetrischen Kohlenstoff-Atom, der bisher untersucht worden war, das Octanol-(2), lieferte nur schwach optisch aktive  $\alpha$ -Hydroxysäuren.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit war, die früher entwickelten Anschauungen über die sterische Kontrolle der asymmetrischen Synthesen auch vom quantitativen Standpunkt aus zu prüfen, wofür sich in erster Linie Alkohole mit nur einem asymmetrischen Kohlenstoff-Atom eignen. Wenn diese Anschauungen richtig sind, so sollte es weiter möglich sein, mit ihrer Hilfe planmässig solche Hilfsalkohole herzustellen, die bei der asymmetrischen Synthese hochaktive Produkte liefern und für diese Reaktionen somit organische Reagenzien „nach Mass“ („taylor made“) darstellen.

Nach den früher entwickelten Anschauungen müssen sich, damit die asymmetrische Synthese mit hoher optischer Ausbeute verläuft, die Reste S, M und L in bezug auf ihre Raumbeanspruchung untereinander stark unterscheiden. Als S ist Wasserstoff unübertrefflich, und so haben wir ausschliesslich sekundäre Alkohole untersucht. Von den mittleren Resten M gab schon in einem früher untersuchten Fall *ceteris paribus* das Methyl eine höhere optische Ausbeute als das Phenyl<sup>1)</sup>. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit in einem zweiten Fall bestätigt. Wir untersuchten deshalb hauptsächlich die sekundären Methyl-carbinole, in welchem der grosse Rest L sinngemäss variiert wurde. Zur Beurteilung des Einflusses der Konstitution des optisch aktiven Hilfsalkohols auf den quantitativen sterischen Verlauf stellten wir daraus auf übliche Weise die Phenylglyoxylsäure-ester her, setzten diese nach dem Standardverfahren mit Methylmagnesiumjodid um und bestimmten das spezifische Drehungsvermögen der erhaltenen Atrolactinsäure. Die Konstitution und die Konfiguration der verwendeten Hilfsalkohole sind durch die Formeln VI bis XII angegeben, und die Ergebnisse der asymmetrischen Synthese sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Zur Herstellung der verwendeten optisch aktiven Hilfsalkohole ist folgendes zu bemerken:

a) Die optisch aktiven Alkohole V, VIII und IX waren bekannt und sind nach Literaturangaben<sup>6)7)</sup> bereitet worden.

b) Die bisher nicht beschriebenen Alkohole VI, XI und XII liessen sich nach bekannten, im experimentellen Teil beschriebenen Verfahren herstellen und über die Alkaloid-Salze ihrer Hydrogenphthalate<sup>8)</sup> ohne nennenswerte Schwierigkeiten in optische Antipoden trennen.

c) Einige Schwierigkeiten bereitete dagegen die Spaltung des bekannten racemischen 1,2,2,2-Tetraphenyl-äthanol-(1)<sup>9)10)11)</sup>, weil diese Verbindung durch Basen leicht in Triphenylmethan und Benzaldehyd gespalten wird<sup>9)</sup>. Es wurde gefunden, dass man zum optisch aktiven Alkohol VII durch Chromatographie und Kristallisation des aus dem Racemat erhaltenen Menthoxyacetates und Spaltung des kristallinen Diastereomeren mit Lithiumaluminiumhydrid gelangen kann<sup>11a)</sup>.

Tabelle 1.

Hilfsalkohol			Atrolactinsäure	
Formel	Name	Konfig.*)	$[\alpha]_D$	p % <sup>13)</sup>
V	(+)-3,3-Dimethyl-butanol-(2)	(S) <sup>12)</sup>	+ 8,7 <sup>0</sup>	24
VI	(-)-1,1,1-Triphenyl-propanol-(2)	(R)	- 18,6 <sup>0</sup>	49
VII	(+)-1,2,2,2-Tetraphenyl-äthanol-(1)	(R)	- 10,3 <sup>0</sup>	27
VIII	(-)-1-Phenyl-äthanol-(1)	(S) <sup>12)</sup>	+ 1,2 <sup>0</sup>	3
IX	(-)-1-( $\alpha$ -Naphthyl)-äthanol-(1)	(S)	+ 4,7 <sup>0</sup>	12
XI	(+)-1-(2',4',6'-Trimethyl-phenyl)-äthanol-(1)	(R)	- 11,3 <sup>0</sup>	30
XII	(+)-1-(2',4',6'-Tricyclohexyl-phenyl)-äthanol-(1)	(R)	- 24,7 <sup>0</sup>	66

\*) Konfigurative Bezeichnungen nach R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog, *Experientia* **12**, 81 (1956).

d) Es ist uns bisher nicht gelungen, das freie optisch aktive 1-Anthryl-(9')-äthanol-(1) zu erhalten. Das Hydrogenphthalat des race-

<sup>6)</sup> R. H. Pickard & J. Kenyon, *J. chem. Soc.* **105**, 1115 (1914).

<sup>7)</sup> E. Downer & J. Kenyon, *J. chem. Soc.* **1939**, 1156.

<sup>8)</sup> Vgl. A. W. Ingersoll in *Organic Reactions* **2**, 376 (1944).

<sup>9)</sup> M. Delacre, *Bull. Acad. roy. Belgique* [3] **20**, 109 (1890).

<sup>10)</sup> W. E. Bachmann, *J. Amer. chem. Soc.* **55**, 3857 (1933).

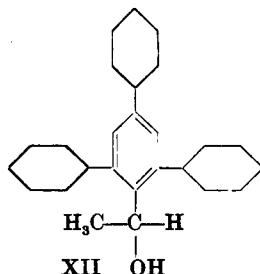
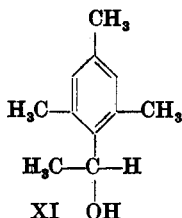
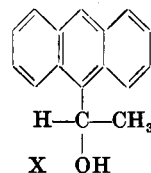
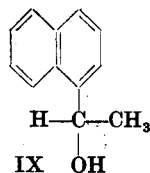
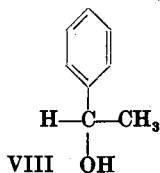
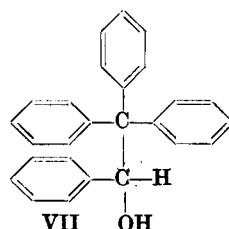
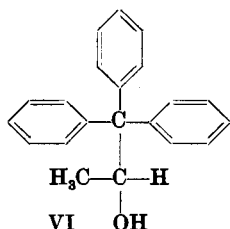
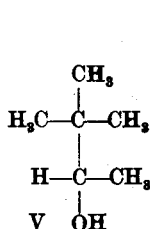
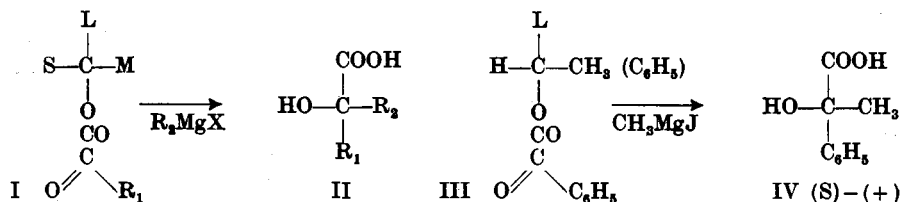
<sup>11)</sup> P. Skell & C. R. Hauser, *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 2633 (1942).

<sup>11a)</sup> L. Ellison & J. Kenyon, *J. chem. Soc.* **1954**, 779, haben das 1,2,2,2-Tetraphenyl-äthanol-(1) über das Brucin-Salz des Hydrogenphthalats gespalten. Der aktive Alkohol konnte aus dem Hydrogenphthalat nur mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten werden.

<sup>12)</sup> K. Freudenberg, *Stereochemie*, Leipzig und Wien 1930, S. 695; J. A. Mills & W. Klyne in W. Klyne, *Progress in Stereochemistry*, London 1954, S. 177 ff.

<sup>13)</sup> Die optische Ausbeute p ist der in Prozenten ausgedrückte Überschuss an einem Enantiomeren.

mischen Alkohols liess sich zwar ohne Schwierigkeiten mit Hilfe von Brucin spalten. Alle Versuche, aus dem erhaltenen optisch reinen (+)-Ester zum optisch aktiven Alkohol X zu gelangen, schlugen jedoch fehl, indem sich sowohl bei alkalischer Verseifung als auch bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid immer nur stark racemisierte Produkte bildeten. Offenbar gehört das 1-Anthryl-(9')-äthanol-(1) zu den Alkoholen, deren Carbonsäureester bei der Heterolyse hauptsächlich zwischen dem Alkyl und Sauerstoff gespalten werden<sup>14)</sup>, wobei eine Racemisierung stattfindet.



Der qualitative sterische Verlauf der durchgeführten asymmetrischen Synthesen, soweit er aus den bekannten (V, VIII) oder auf Grund des Drehungsvermögens wahrscheinlichen (IX, XI, XII) absoluten Konfigurationen der Hilfsalkohole<sup>12)</sup> festgestellt wer-

<sup>14)</sup> Vgl. A. G. Davies & J. Kenyon, Quart. Rev. 9, 203 (1955).

den konnte, entspricht dem Schema III  $\rightarrow$  IV, welches den speziellen Fall des allgemeinen Schemas I  $\rightarrow$  II darstellt. In den zwei übrigen Fällen (VI, VII) liessen sich die absoluten Konfigurationen der Hilfsalkohole auf Grund dieser Schemata zuteilen.

Bemerkenswerter als der qualitative ist der quantitative sterische Verlauf der untersuchten Reaktionen, d. h. die Abhängigkeit der optischen Ausbeute<sup>13)</sup> von der Konstitution der Hilfsalkohole. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im besten Einklang mit den Vorstellungen über die Kontrolle des sterischen Verlaufes durch die Raumbeanspruchung der Kohlenwasserstoff-Reste S, M und L. Dies konnte besonders durch die Steigerung der optischen Ausbeute in der Reihe der Ester von Alkoholen VIII, IX, XI, XII eindrucklich gezeigt werden. Der Vergleich der optischen Ausbeuten, die mit Hilfe von Alkoholen VI und VII erhalten wurden, zeigt nochmals, dass es sich hier um die relative Raumbeanspruchung der Reste S, M und L untereinander handelt. Durch Ersetzen des kleineren Methyls in VI durch das grössere Phenyl in VII wird die optische Ausbeute nicht erhöht, sondern stark erniedrigt.

Das 1-(2', 4', 6'-Tricyclohexyl-phenyl)-äthanol-(1) (XII) ist wegen seiner übersichtlichen Geometrie, wegen der hohen optischen Ausbeuten, die es liefert, und nicht zuletzt wegen seiner leichten Zugänglichkeit besonders geeignet, um als Hilfsalkohol für Untersuchungen vieler bisher ungelöster Probleme auf dem Gebiete der asymmetrischen Synthese zu dienen und stellt somit ein auf rationelle Weise erhaltenes Reagens „nach Mass“ für solche Synthesen dar.

Die Mittel zur Durchführung dieser Arbeit wurden uns vom *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung wissenschaftlicher Forschung* gewährt.

## Experimenteller Teil<sup>15)</sup>.

### Herstellung optisch aktiver Hilfsalkohole.

(S)-(+)-3,3-Dimethyl-butanol-(2) (Pinakolyalkohol, V). Der nach *R. H. Pickard & J. Kenyon*<sup>6)</sup> hergestellte Alkohol zeigte ein  $[\alpha]_D^{20} = +7,84^{\circ}$  (in Substanz).

(R)-(-)-1,1,1-Triphenyl-propanol-(2) (VI). 113 g Triphenyl-methylchlorid in 400 cm<sup>3</sup> Äther wurden zu 20 g Magnesium-Spänen und 8 g Jod in 200 cm<sup>3</sup> Äther eingetropt und das Reaktionsgemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht<sup>16)</sup>. Der Äther wurde hierauf unter gleichzeitigem langsamem Zutropfen von 500 cm<sup>3</sup> Benzol abdestilliert. Zu der so bereiteten Lösung von Triphenylmethylmagnesiumchlorid liess man unter Rühren 19,3 g Acetaldehyd zutropfen. Nach 40 Min. erhitzte man 30 Min. zum Kochen und setzte darauf mit n. Salzsäure. Die wässrige Schicht wurde mit Äther ausgezogen und der ätherische Auszug mit der Benzolschicht vereinigt. Der zähflüssige Rückstand, der nach dem Eindampfen der Lösungsmittel zurückblieb, kristallisierte aus Alkohol und lieferte 64 g farbloses ( $\pm$ )-1,1,1-Triphenyl-propanol-(2), das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol-Pentan bei 93—95<sup>o</sup> schmolz.

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O Ber. C 87,26 H 6,99% Gef. C 87,46 H 6,99%

<sup>15)</sup> Alle Smp. sind korrigiert. Die Drehungen wurden im 1 dm-Rohr gemessen.

<sup>16)</sup> Vgl. *J. Schmidlin*, Ber. deutsch. chem. Ges. **43**, 1143 (1910), sowie *H. Gilman & E. A. Zoellner*, J. Amer. chem. Soc. **51**, 3495 (1929).

p-Nitrobenzoat: Smp. 221—222° (aus Benzol-Alkohol).

$C_{28}H_{25}O_4N$  Ber. C 76,87 H 5,30% Gef. C 76,79 H 5,32%

28 g des racemischen Alkohols wurden in 430 cm<sup>3</sup> Pyridin mit 14,4 g Phtalsäureanhydrid 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Pyridin wurde hierauf im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit n. Salzsäure und wenig Äther versetzt. Das racem. Hydrogenphtalat fiel dabei in praktisch quantitativer Ausbeute als farbloser Niederschlag aus, der abfiltriert und mit Salzsäure und Wasser gewaschen wurde; Smp. 233 bis 234° (aus Essigsäure umkristallisiert).

$C_{28}H_{24}O_4$  Ber. C 79,79 H 5,54% Gef. C 79,91 H 5,54%

30 g racem. Hydrogenphtalat und 32 g Brucin wurden in 2,5 l Aceton gelöst und die filtrierte Lösung auf 600 cm<sup>3</sup> eingengt. Das beim Abkühlen ausgeschiedene linksdrehende Brucin-Salz des (-)-Hydrogenphtalats wurde dreimal aus Aceton umkristallisiert:  $[\alpha]_D^{22} = -51,6^{\circ}$  (c = 3,1, Chloroform). Die Mutterlauge verdampfte man zur Trockene und kristallisierte den Rückstand mehrmals aus Äthylacetat um, wodurch das rechtsdrehende Brucin-Salz des (+)-Hydrogenphtalats,  $[\alpha]_D^{20} = +22,5^{\circ}$  (c = 2,9, Chloroform) erhalten wurde.

13,6 g des linksdrehenden Brucin-Salzes wurden mit n. Salzsäure zersetzt und das (-)-Hydrogenphtalat in Äther aufgenommen. Die ätherischen Auszüge hinterliessen nach Waschen mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen ein dickes Öl. Dieses gab beim Umlösen aus Essigsäure 6,5 g (-)-Hydrogenphtalat vom Smp. 187—189°,  $[\alpha]_D^{22} = -22,2^{\circ}$  (c = 2,7, Chloroform). Auf gleiche Weise erhielt man aus dem rechtsdrehenden Brucin-Salz das (+)-Hydrogenphtalat, Smp. 187—188°,  $[\alpha]_D^{22} = +25,3^{\circ}$  (c = 1,7, Chloroform).

0,5 g (+)-Hydrogenphtalat wurden in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Äther mit 0,2 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Nach Zersetzen mit Äthylacetat und Zugabe von Wasser und n. Salzsäure wurden durch Ausschütteln mit Äther 0,42 g eines zähflüssigen Öls erhalten. Dieses wurde in Petroläther-Benzol an 26 g Aluminiumoxyd (Akt. II—III) chromatographiert. Das farblose Öl, das mit Petroläther-Benzol eluiert wurde, destillierte man zur Analyse bei 120°/0,001 mm. Das destillierte (-)-1,1,1-Triphenylpropanol-(2) erstarrte nach einigem Stehen und schmolz dann bei 69—70°,  $[\alpha]_D^{22} = -29,1^{\circ}$  (c = 2,4, Chloroform).

$C_{21}H_{20}O$  Ber. C 87,46 H 6,99% Gef. C 86,46 H 6,81%

p-Nitrobenzoat: Nach Umkristallisieren aus Benzol-Alkohol Smp. 206—207°,  $[\alpha]_D^{22} = +138^{\circ}$  (c = 1,6, Chloroform).

$C_{28}H_{24}O_4N$  Ber. C 76,87 H 5,30 N 3,20%  
Gef. „ 76,98 „ 5,35 „ 3,23%

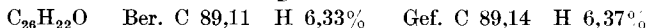
(R)-(+)-1,2,2,2-Tetraphenyl-äthanol-(1) (VII). 35 g frisch destilliertes (-)-Menthoxy-acetylchlorid<sup>17)</sup> wurden unter Kühlung langsam in eine Lösung von 40 g ( $\pm$ )-1,2,2,2-Tetraphenyl-äthanol-(1)<sup>18)</sup> in 100 cm<sup>3</sup> Pyridin und 50 cm<sup>3</sup> Benzol eingetroppt und 12 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch verdünnte man mit 200 cm<sup>3</sup> Äther und entfernte das Pyridin durch Ausschütteln mit 4-n. Salzsäure. Die ätherischen Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde an 400 g Aluminiumoxyd (Akt. II—III) chromatographiert. Mit Pentan liessen sich 50,5 g kristallines 1,2,2,2-Tetraphenyl-äthyl-(1)-(-)-menthoxy-acetat eluieren, welches fünfmal aus Alkohol umkristallisiert wurde; Smp. 87—90°,  $[\alpha]_D^{20} = +3,1^{\circ}$  (c = 2,68, Chloroform).

9,2 g reiner Ester in 100 cm<sup>3</sup> abs. Äther wurden zu 0,54 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm<sup>3</sup> Äther zugetropft. Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluss zersetzte man mit Äthylacetat, Wasser und verd. Salzsäure und extrahierte die Reaktionsprodukte mit

<sup>17)</sup> Hergestellt nach A. W. Ingersoll, Organic Reactions, 2, 398 (1944).

<sup>18)</sup> Hergestellt durch Reduktion von Triphenylmethyl-phenylketon mit Lithiumaluminiumhydrid. W. E. Bachmann, J. Amer. chem. Soc. 55, 3857 (1933), führte die gleiche Reduktion mit Isopropylmagnesiumjodid aus.

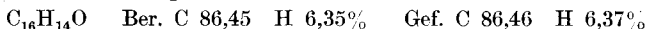
Äther. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein farbloses Öl zurück, welches nach Zugabe von Pentan in langen Nadeln kristallisierte. Zur Reinigung wurde dreimal aus Alkohol umkristallisiert; Smp. 124°,  $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$  ( $c = 1,73$ , Chloroform).



(*S*)-(-)-1-Phenyl-äthanol-(1) (VIII). Der verwendete, nach *E. Downer & J. Kenyon*<sup>7</sup>) hergestellte Alkohol zeigte ein  $[\alpha]_D^{21} = -42,5^\circ$  (in Substanz).

(*S*)-(-)-1- $\alpha$ -Naphthyl-äthanol-(1) (IX). Der optisch aktive Alkohol wurde nach *R. H. Pickard & J. Kenyon*<sup>6</sup>) bereit;  $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$  ( $c = 2,4$ , Alkohol).

Versuche zur Herstellung von (*S*)-(-)-1-Anthryl-(9')-äthanol-(1) (X). Eine Lösung von 52 g 9-Acetylanthracen<sup>19</sup>) in 150 cm<sup>3</sup> Äther und 50 cm<sup>3</sup> Benzol wurde zu einer Suspension von 3 g Lithiumaluminiumhydrid in 80 cm<sup>3</sup> Äther zuge tropft. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene ( $\pm$ )-1-Anthryl-(9')-äthanol-(1) wurde aus Alkohol umkristallisiert; Smp. 124—125°.

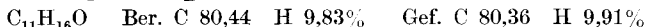


25 g des racem. Alkohols wurden mit 13,6 g Phtalsäureanhydrid und 90 cm<sup>3</sup> Pyridin 3 Std. auf 90° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung ergab 39 g des racem. Hydrogenphthalates, Smp. 166—167°. Dieses wurde in heissem Aceton gelöst und mit 49 g Brucin versetzt. Das nach dem Abkühlen auskristallisierte rechtsdrehende Brucin-Salz des (+)-Hydrogenphthalates wurde dreimal aus Aceton umkristallisiert, worauf es eine konstante Drehung,  $[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$  ( $c = 1,80$ , Alkohol) zeigte.

Das aus dem Brucin-Salz mit n. Salzsäure in Freiheit gesetzte (+)-Hydrogenphthalat schmolz nach Umkristallisieren aus Pentan-Aceton bei 141—142°,  $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$  ( $c = 1,32$ , Alkohol). Sowohl die alkalische Hydrolyse unter verschiedenen Reaktionsbedingungen als auch die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid des stark optisch aktiven Hydrogenphthalates führten zu Reaktionsprodukten, die kein oder nur ein sehr geringes Drehungsvermögen aufwiesen.

(*R*)-(+)-1-(2',4',6'-Trimethyl-phenyl)-äthanol-(1) (XI). 14 g ( $\pm$ )-1-(2',4',6'-Trimethyl-phenyl)-äthanol-(1), Smp. 72°, welches durch Reduktion von 2,4,6-Trimethyl-acetophenon<sup>20</sup>) mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten worden war, führte man auf übliche Weise durch 4stündiges Erhitzen auf 90—95° mit 13 g Phtalsäureanhydrid und 20 cm<sup>3</sup> Pyridin in das racem. Hydrogenphthalat über, das nach Umlösen aus Ligroin bei 124—125° schmolz. 14 g der letzteren Verbindung wurden in 200 cm<sup>3</sup> Aceton mit 17 g Brucin versetzt. Das linksdrehende Brucin-Salz des (-)-Hydrogenphthalats schied sich nach einigem Stehen in Form eines voluminösen Niederschlages ab. Es zeigte nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol ein konstantes  $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$  ( $c = 0,99$ , Alkohol). Das freie (-)-Hydrogenphthalat, das daraus durch Zersetzen mit 4-n. Salzsäure erhalten wurde, bildete ein viskoses Öl; Ausbeute 6,5 g,  $[\alpha]_D^{20} = -65,3^\circ$  ( $c = 6,65$ , Alkohol).

4,0 g des Esters wurden 2 Std. unter Rückfluss mit 20 cm<sup>3</sup> 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Das Reaktionsgemisch verdünnte man mit Wasser, entfernte das Methanol im Vakuum und schüttelte die alkalische Lösung mit Äther aus. Die mit Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 1,9 g eines farblosen Öls, das nach längerem Stehen kristallisierte; Sdp. 87—89°/0,2 mm, Smp. 52°,  $[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$  ( $c = 1,53$ , Alkohol).



(*R*)-(+)-1-(2',4',6'-Tricyclohexyl-phenyl)-äthanol-(1) (XII). Zu einer Mischung von 115 g 1,3,5-Tricyclohexylbenzol<sup>21</sup>) und 100 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 600 cm<sup>3</sup> Schwefelkohlenstoff liess man unter Eiskühlung und Rühren 30 g Acetylchlorid eintropfen und erhitzte nachher das Reaktionsgemisch 3 Std. unter Rück-

<sup>19</sup>) Hergestellt nach *C. Merritt, Jr. & C. E. Braun*, *Organic Syntheses* **30**, 1 (1950).

<sup>20</sup>) Hergestellt nach *C. R. Noller & R. Adams*, *J. Amer. chem. Soc.* **46**, 1889 (1924).

<sup>21</sup>) Hergestellt nach *B. B. Corson & V. N. Ipatieff*, *J. Amer. chem. Soc.* **59**, 645 (1937).

fluss. Nach dem Abkühlen wurde mit 300 cm<sup>3</sup> Wasser und 50 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Auszüge hinterliessen beim Eindampfen ein gelbes Öl, welches in Benzol gelöst wurde. Nach Zugabe von Alkohol schieden sich aus der benzolischen Lösung 70 g 2,4,6-Tricyclohexyl-acetophenon aus, welches aus Benzol-Alkohol in farblosen Nadeln vom Smp. 208–209° kristallisierte. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O Ber. C 85,19 H 10,45% Gef. C 85,09 H 10,33%

30 g 2,4,6-Tricyclohexyl-acetophenon in 200 cm<sup>3</sup> Benzol wurden zu 3 g Lithium-aluminiumhydrid in 300 cm<sup>3</sup> abs. Äther zugetropft und das Reaktionsgemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergab 29 g rohes (±)-1-(2',4',6'-Tricyclohexyl-phenyl)-äthanol-(1), welches aus Alkohol umkristallisiert und zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurde, Smp. 196–197°.

C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O Ber. C 84,72 H 10,94% Gef. C 84,48 H 10,99%

20 g des racem. Alkohols wurden durch 5stündiges Erhitzen auf 120° mit 10 g Phtalsäureanhydrid und 20 cm<sup>3</sup> Pyridin in das racem. Hydrogenphtalat übergeführt. Man entfernte den grössten Teil des Pyridins im Vakuum. Die Lösung des Rückstandes in Äther wurde mit verd. Salzsäure, Wasser und schliesslich mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, wobei ein voluminöser Niederschlag ausfiel, welcher abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen wurde. Aus dem so erhaltenen Natrium-Salz wurden durch Zersetzen mit verd. Salzsäure und Ausschütteln mit Äther 29 g des freien racem. Hydrogenphtalats erhalten, welches nach Bespritzen mit Benzol-Pentan kristallisierte, Smp. 191–192° (aus Ligroin).

Zu 28 g racem. Hydrogenphtalat in 300 cm<sup>3</sup> Aceton wurden 20 g Chinin gegeben. Beim Stehen der auf 60 cm<sup>3</sup> eingengten Lösung schieden sich 18 g linksdrehendes Chinin-Salz aus, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus möglichst wenig Äthylacetat ein konstantes  $[\alpha]_D^{25} = -65^\circ$  (c = 1,28, Alkohol) zeigte.

Durch Spaltung von 6,2 g des Chinin-Salzes mit verd. Salzsäure und Ausschütteln der sauren Anteile mit Äther konnten 3,6 g (-)-Hydrogenphtalat erhalten werden, Smp. 153–154° (aus Petroläther),  $[\alpha]_D^{25} = -76^\circ$  (c = 1,16, Alkohol).

3,5 g (-)-Hydrogenphtalat in 40 cm<sup>3</sup> abs. Äther wurden zu 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 40 cm<sup>3</sup> abs. Äther getropft. Man liess das Reaktionsgemisch 2 Std. unter Rückfluss kochen und arbeitete es dann auf übliche Weise auf. Es wurden so 2,3 g des rohen (+)-1-(2',4',6'-Tricyclohexyl-phenyl)-äthanol-(1) erhalten, welches aus Alkohol in feinen farblosen Nadeln vom Smp. 192–193° kristallisierte. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert,  $[\alpha]_D^{25} = +33^\circ$  (c = 1,09, Alkohol).

C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O Ber. C 84,72 H 10,92% Gef. C 84,80 H 10,97%

### Phenylglyoxylsäureester der optisch aktiven Hilfsalkohole.

Die Phenylglyoxylsäureester wurden aus den Alkoholen nach dem früher beschriebenen, allgemeinen Verfahren mit Phenylglyoxylsäurechlorid in Benzol und Pyridin bereit<sup>1)4)5)</sup>.

(S)-(+)-3,3-Dimethyl-butyl-(2)-phenylglyoxylat. Aus 4 g Alkohol wurden 7,3 g Ester, Sdp. 101°/0,2 mm,  $[\alpha]_D^{25} = +12,4^\circ$  (c = 3,8, Alkohol), erhalten.

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 71,77 H 7,74% Gef. C 71,80 H 7,82%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon kristallisierte aus Alkohol in gelben Blättchen, Smp. 200°.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 57,96 H 5,35% Gef. C 58,14 H 5,37%

(R)-(+)-1,1,1-Triphenyl-propyl-(2)-phenylglyoxylat. Der rohe Ester aus 0,54 g Alkohol wurde an 30 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III) chromatographiert; die Benzol-Eluate wurden aus Petroläther umkristallisiert; Smp. 123°,  $[\alpha]_D^{25} = +37,6^\circ$  (c = 3,4, Chloroform).

C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 82,83 H 5,75% Gef. C 82,59 H 5,84%



(*R*)-(+)-1,2,2,2-Tetraphenyl-äthyl-(1)-phenylglyoxylat. Die Benzol-Eluate, die durch Chromatographie des rohen Esters aus 0,50 g Alkohol an 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II—III) erhalten worden waren, kristallisierten aus Alkohol in farblosen Blättchen vom Smp. 151°,  $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$  ( $c = 1,45$ , Chloroform).

$C_{34}H_{26}O_3$  Ber. C 84,62 H 5,43% Gef. C 84,55 H 5,42%

(*S*)-(–)-1-Phenyl-äthyl-(1)-phenylglyoxylat. 3,3 g Alkohol lieferten nach chromatographischer Reinigung an 220 g Aluminiumoxyd (Akt. II—III) 4,9 g des farblosen, öligen Esters; Sdp. 138°/0,1 mm,  $[\alpha]_D^{20} = -42,3^\circ$  ( $c = 6,06$ , Alkohol).

$C_{16}H_{14}O_3$  Ber. C 75,57 H 5,55% Gef. C 75,65 H 5,59%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon bildete aus Alkohol gelbe Blättchen vom Smp. 143—145°.

$C_{22}H_{18}O_6N_4$  Ber. C 60,82 H 4,18% Gef. C 60,71 H 4,16%

(*S*)-(–)-1- $\alpha$ -Naphthyl-äthyl-(1)-phenylglyoxylat. Aus 2,1 g Alkohol wurden nach chromatographischer Reinigung 3,4 g des farblosen, öligen Esters,  $[\alpha]_D^{21} = +7^\circ$  ( $c = 2,08$ , Chloroform), erhalten.

$C_{20}H_{16}O_3$  Ber. C 78,93 H 5,30% Gef. C 78,93 H 5,39%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon bildete aus Alkohol derbe Nadeln vom Smp. 128°.

$C_{26}H_{20}O_6N_4$  Ber. C 64,46 H 4,16% Gef. C 64,30 H 4,00%

(*R*)-(+)-1-(2',4',6'-Trimethyl-phenyl)-äthyl-(1)-phenylglyoxylat. Die chromatographische Reinigung des rohen Esters aus 1,0 g Alkohol ergab 1,55 g farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$  ( $c = 1,24$ , Alkohol).

$C_{19}H_{20}O_3$  Ber. C 77,00 H 6,80% Gef. 76,86 H 6,75%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon kristallisierte aus Äther-Petroläther in flachen Prismen vom Smp. 146—147°.

$C_{25}H_{24}O_6N_4$  Ber. C 63,01 H 5,08% Gef. C 63,15 H 5,13%

(*R*)-(+)-1-(2',4',6'-Tricyclohexyl-phenyl)-äthyl-(1)-phenylglyoxylat. 1,0 g Alkohol lieferte 1,2 g des Esters, welcher nach Umkristallisieren aus Benzol-Alkohol bei 160—161° schmolz,  $[\alpha]_D^{18} = +21^\circ$  ( $c = 1,12$ , Chloroform).

$C_{33}H_{44}O_3$  Ber. C 81,56 H 8,86% Gef. C 81,57 H 8,87%

### Asymmetrische Synthesen.

Die Umsetzung von Phenylglyoxylsäure-estern mit Methylmagnesiumjodid und die Verseifung der resultierenden Atrolactinsäure-ester erfolgte unter den früher angegebenen Reaktionsbedingungen<sup>1)4)5)</sup>. Die Tab. 2 enthält eine Zusammenstellung der angewandten Mengen von Phenylglyoxylsäure-estern sowie der Ausbeuten und des in Alkohol gemessenen Drehungsvermögens der erhaltenen Atrolactinsäuren.

Tabelle 2.

Hilfs- alkohol	Ester g	Atrolactinsäure		
		g	$[\alpha]_D$	(c)
V	0,50	0,29	+ 8,7°	(7,6)
VI	0,33		– 18,6°	(3,6)
VII	0,24	0,07	– 10,3°	(5,2)
VIII	0,76	0,39	+ 1,2°	(12,2)
IX	0,41	0,20	+ 4,7°	(6,8)
XI	0,60	0,27	– 11,3°	(11,1)
XII	0,53	0,13	– 24,7°	(8,95)

Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

## Zusammenfassung.

Der qualitative und quantitative sterische Verlauf der asymmetrischen Synthese von Atrolactinsäure aus Methylmagnesiumjodid und Phenylglyoxylsäureestern von 7 optisch aktiven Alkoholen mit nur einem asymmetrischen Kohlenstoff-Atom wurde untersucht, und es wurde gefunden, dass er im Einklang mit den früher entwickelten Anschauungen<sup>1-5)</sup> steht.

Einer von diesen Alkoholen, das 1-(2',4',6'-Tricyclohexylphenyl)-äthanol-(1) (XII), welches auf Grund dieser Anschauungen hergestellt worden ist, eignet sich wegen seiner leichten Zugänglichkeit und wegen der hohen optischen Ausbeuten, die es liefert, besonders gut als Hilfsalkohol für solche asymmetrische Synthesen.

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

**130. 4,5-Dihydro-2,3; 6,7-dibenzoxepindion-(4,5)**

von F. Mathys, V. Prelog und R. B. Woodward.

(27. IV. 56.)

Im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung gewisser Naturstoffe war es von Interesse, die physikalischen und die chemischen Eigenschaften des Dihydro-dibenzoxepindions IIa kennenzulernen. Die bisher nicht beschriebene Verbindung konnte leicht aus dem nach *R. H. F. Manske & A. E. Ledingham*<sup>1)</sup> hergestellten Dihydro-dibenzoxepinon I durch Oxydation mit Selendioxyd gewonnen werden<sup>2)</sup>.

Das Dihydro-dibenzoxepindion ist eine in gelben Nadeln kristallisierende Verbindung, deren UV.- und IR.-Absorptionsspektrum in Fig. 1 (Kurve 1) und Fig. 2 (Kurve 1) dargestellt sind. Von weiteren physikalischen Eigenschaften ist besonders das Dipolmoment von Interesse, weil es eine direkte Auskunft über den Beitrag der tropolonoiden Zwitterion-Struktur IIb zur Gesamtstruktur gibt.

Herr Dr. *T. Gäumann* hat auf unser Ersuchen eine Dipolmoment-Bestimmung in Benzol-Lösung durchgeführt<sup>3)</sup>. Der gefundene Wert 5,01 D entspricht demjenigen, welchen man für eine nichtpolare Struktur IIa erwartet; die polare Struktur IIb würde dagegen ein

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. **72**, 4797 (1950).

<sup>2)</sup> Vgl. *J. Rigaudy & L. Nedelec*, C. r. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **236**, 1287 (1953).

<sup>3)</sup> Über die Messmethodik vgl. *H. H. Günthard & T. Gäumann*, Helv. **33**, 1985 (1951).