

It has been shown that the high-frequency band around 185–190 μ can be interpreted as a weakened π - π^* transition of the isolated (C=C)-chromophore. The transition at 210 μ involves a charge transfer. In the case of α,β -conjugation this band is displaced towards the 250 μ region with a simultaneous increase in intensity.

The unusual strength of the n - π^* transitions in non planar β,γ -unsaturated ketones can be attributed to the overlapping of the nonbonding p-orbital of the oxygen atom with the π -orbitals of the ground state of the (C=C)-group, which has only slightly different energy.

Physikalische Abteilung der
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT

239. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen

10. Mitteilung¹⁾

Über den sterischen Verlauf asymmetrischer Hydrierungen von β -Methylzimtsäureestern optisch aktiver Alkohole mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom

von V. Prelog und H. Scherrer

(27. VIII. 59)

Es ist bekannt, dass katalytische Hydrierungen von optisch aktiven Verbindungen, bei welchen asymmetrische Kohlenstoffatome entstehen, oft asymmetrisch verlaufen, d. h. die diastereomeren Hydrierungsprodukte werden in ungleichen Mengen gebildet²⁾. VAVON & JAKUBOWICZ^{2a)} haben schon 1933 gezeigt, dass die katalytische Hydrierung von β -Methylzimtsäureestern optisch aktiver Alkohole zu β -Phenylbuttersäureestern führt, deren alkalische Verseifung optisch aktive Säure liefert. Im Zusammenhang mit anderen Arbeiten über asymmetrische Synthesen³⁾ waren wir besonders an dem sterischen Verlauf solcher asymmetrischer Hydrierungen interessiert. Nach Untersuchungen aus unserem Laboratorium³⁾ kann man für den sterischen Verlauf der formell ähnlichen asymmetrischen Synthesen von α -Hydroxysäuren aus α -Ketosäureestern optisch aktiver Alkohole mit GRIGNARD'schen Verbindungen folgende zwei Regeln aufstellen: 1. Wenn das Hydroxyl des optisch aktiven Alkohols an einem asymmetrischen Kohlenstoff sitzt, dessen Substituenten sich durch ihre Raumbeanspruchung wesentlich unterscheiden (S klein, M mittel, L gross), so besteht zwischen der absoluten Konfiguration des Alkohols I und derjenigen des im Überschuss entstehenden Enantiomeren der α -Hydroxysäure die Beziehung I \rightarrow III. 2. Bei mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatomen im optisch aktiven Alkohol

¹⁾ 9. Mitt. Helv. **41**, 1410 (1958).

²⁾ a) G. VAVON & B. JAKUBOWICZ, Bull. Soc. chim. France **53**, 1111 (1933); b) A. PEDRAZZOLI, Helv. **40**, 80 (1957); c) C. L. ARCUS & D. G. SMYTH, J. chem. Soc. **1955**, 34; d) S. AKABORI, T. IKENAKA & K. MATSUMOTO, Proc. Japan. Acad. **27**, 7 (1951); e) G. MAEDA, J. chem. Soc. Japan **77**, 1010 (1956); f) Y. NAKAMURA, J. chem. Soc. Japan **61**, 1051 (1940).

³⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung V. PRELOG, Bull. Soc. chim. France **1956**, 987.

bestimmt meistens derjenige Kohlenstoff, an dem das Hydroxyl sitzt, die Konfiguration des im Überschuss entstehenden Enantiomeren der α -Hydroxysäure. Die anderen asymmetrischen Kohlenstoffatome beeinflussen nur die optische Ausbeute. Diese Regeln, die man durch die Konstellationsanalyse begründen kann, wurden in zahlreichen Fällen mit Erfolg zur Bestimmung der absoluten Konfiguration verwendet.

Es stellt sich die Frage, ob man für asymmetrische katalytische Hydrierungen von β -Methylzimtsäureestern optisch aktiver Alkohole analoge Regeln aufstellen kann. Die Ergebnisse von VAVON & JAKUBOWICZ^{2a)}, bei welchen durchwegs Alkohole mit mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatomen zur Anwendung kamen, sprechen eher dagegen. Ein Paar von epimeren Alkoholen, (-)-Menthol-(+)-Neomenthol, führte zwar erwartungsgemäss zu enantiomeren β -Phenylbuttersäuren im Überschuss. Die epimeren Cholestanole-(3) und das Epimerenpaar (+)-Carvomenthol-(-)-Neocarvomenthol lieferten dagegen das gleiche Enantiomere der β -Phenylbuttersäure, obwohl man erwarten würde, dass bei der Umkehrung der Konfiguration am Kohlenstoff, welcher im Alkohol das Hydroxyl trägt, immer die enantiomere Säure entstehen sollte. Nun ist es aber möglich, dass bei der katalytischen Hydrierung die Geometrie der gesamten Molekel eine wichtigere Rolle spielt als bei der Reaktion von Carbonylgruppen mit GRIGNARD'schen Verbindungen, und dass deshalb die Regel 2, nach welcher das asymmetrische Kohlenstoffatom, das der reagierenden Gruppe am nächsten steht, für den sterischen Verlauf ausschlaggebend ist, nicht gültig ist. Trotzdem könnte man erwarten, dass bei Alkoholen mit nur einem asymmetrischen Kohlenstoffatom der sterische Verlauf durch die verschiedene Raumbeanspruchung der Substituenten an diesem Kohlenstoffatom bestimmt wird, und zwar besonders dann, wenn es sich bei den Substituenten um Kohlenwasserstoffreste handelt.

Wir haben deshalb die β -Methylzimtsäure mit den Alkoholen VI–X verestert, die alle nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom mit bekannter absoluter Konfiguration aufweisen, und deren Verhalten bei der asymmetrischen Atrolactinsäure-Synthese bekannt war⁴⁾.

Am Beispiel des β -Methylzimtsäureesters von (+)-(*S*)-Pinakolylalkohol (VI) wurde zuerst der Einfluss der Reaktionsbedingungen – besonders des Katalysators, des Lösungsmittels und der Hydrierungsdauer – auf den qualitativen und quantitativen sterischen Verlauf untersucht. Die anderen Ester wurden dann unter optimalen Bedingungen – Platinoxid-Katalysator in Eisessig, kurze Hydrierungszeit – hydriert, die Hydrierungsprodukte quantitativ verseift und das Drehungsvermögen der erhaltenen β -Phenylbuttersäure bestimmt (s. Tab. 1).

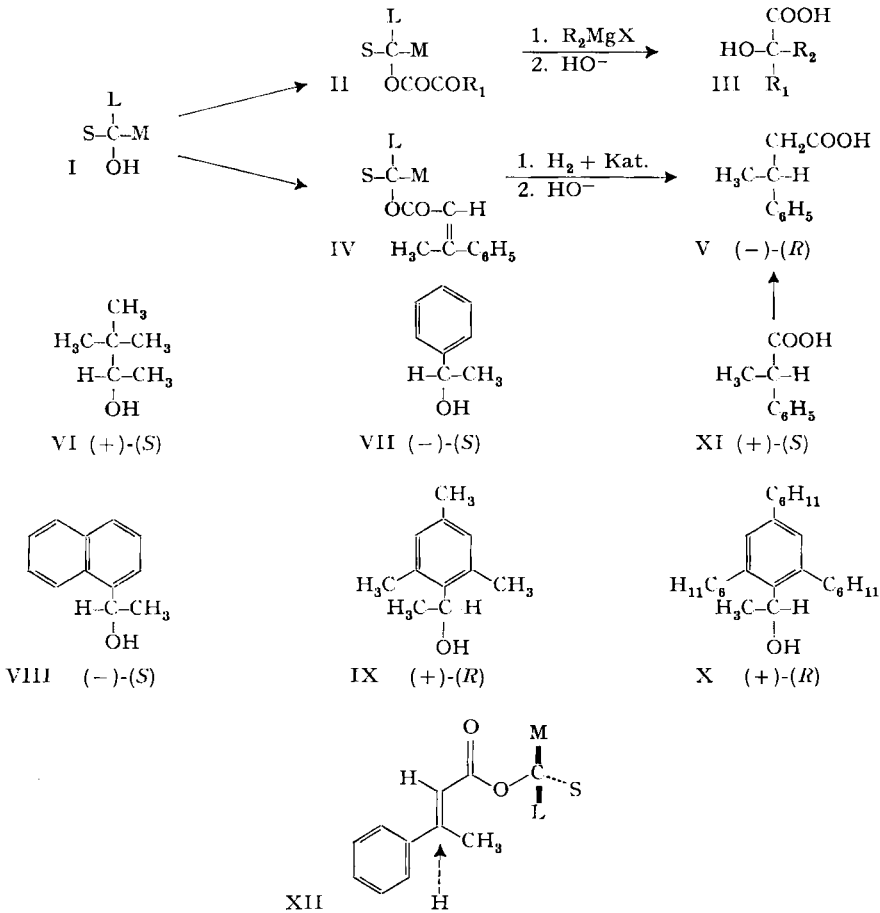
Tabelle 1. β -Phenylbuttersäure aus β -Methylzimtsäureestern von optisch aktiven Alkoholen

Alkohol	VI (+)-(<i>S</i>)	VII (-)-(<i>S</i>)	VIII (-)-(<i>S</i>)	IX (+)-(<i>R</i>)	X (+)-(<i>R</i>)
Optische Ausbeute ⁴⁾	8,5	4,5	7,5	13	27
β -Phenylbuttersäure	(-)-(<i>R</i>)	(-)-(<i>R</i>)	(-)-(<i>R</i>)	(+)-(<i>S</i>)	(+)-(<i>S</i>)

Wie schon erwähnt, waren die absoluten Konfigurationen der verwendeten Alkohole bekannt. Sie sind in den Formeln VI–X durch FISCHER'sche Projektionen

⁴⁾ V. PRELOG, EVA PHILBIN, E. WATANABE & M. WILHELM, Helv. **39**, 1086 (1956).

dargestellt. Für die Diskussion des sterischen Verlaufes war es dagegen notwendig, die bisher unbekannte absolute Konfiguration der β -Phenylbuttersäure zu bestimmen. Dies gelang durch die experimentelle Verknüpfung mit Hydratropasäure⁵⁾. Das Chlorid der (+)-(*S*)-Hydratropasäure (XI) wurde mit Diazomethan nach ARNDT-EISTERT in β -Phenylbuttersäure übergeführt. Da die WOLFF'sche Umlagerung der Diazoketone unter Erhaltung der Konfiguration am Kohlenstoffatom in α -Stellung zum Carbonyl verläuft⁶⁾ und die erhaltene β -Phenylbuttersäure etwa 87% des (-)-Enantiomeren der Säure aufwies, besitzt dieses die (*R*)-Konfiguration (V).



Aus den in Tab. 1 angegebenen Ergebnissen kann man schliessen, dass der sterische Verlauf der untersuchten asymmetrischen Hydrierungen wie derjenige der früher beschriebenen Atrolactinsäure-Synthese durch den Unterschied in der Raumbesetzung der Substituenten S, M und L am asymmetrischen Kohlenstoff des

⁵⁾ a) H. I. BERNSTEIN & F. C. WHITMORE, *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 1324 (1939); b) K. MISLOW & M. HEFFLER, *ibid.* **74**, 3668 (1952).

⁶⁾ a) J. F. LANE & E. S. WALLIS, *J. org. Chemistry* **6**, 443 (1941); b) K. B. WIBERG & T. W. HUTTON, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1640 (1956).

Alkohols bestimmt wird. Die Vergrößerung dieses Unterschiedes führt zur Erhöhung der optischen Ausbeute. Der Zusammenhang zwischen den absoluten Konfigurationen des optisch aktiven Alkohols und des im Überschuss entstehenden Enantiomeren der β -Phenylbuttersäure lässt sich für das eine Enantiomere des Alkohols durch die Beziehung I \rightarrow V darstellen.

Obwohl es kaum möglich gewesen wäre, den durch diese Beziehung angegebenen sterischen Verlauf mit Sicherheit vorauszusagen, kann man ihn doch durch die Konstellationsanalyse unter Berücksichtigung des Reaktionsmechanismus der katalytischen Hydrierung *post festum* plausibel begründen.

Da es sich nur um eine illustrative und nicht um eine erschöpfende Diskussion des Problems handeln kann, sei sie hier nur stark vereinfacht wiedergegeben: Die Konfiguration des Hydrierungsproduktes ist davon abhängig, von welcher Seite der Doppelbindung der Katalysator und somit auch der Wasserstoff angelagert wird. Damit die Wechselwirkungen zwischen Edukt und Katalysator im Übergangszustand klein bleiben (F-strain von BROWN⁷⁾), muss diejenige Seite der Molekel, von der die Anlagerung stattfindet, möglichst flach sein. Eine solche auf einer Seite flache Konstellation des β -Methylzimtsäureesters eines Alkohols mit der Konfiguration I ist durch die Formel XII schematisch dargestellt. Diese Konstellation weist folgende charakteristische Merkmale auf: 1. Alle Atome bis auf die Substituenten S, M und L liegen in einer Ebene (Papierebene). 2. Der mittlere Substituent M (und nicht der grosse L) steht nahe zum Carbonyl-Sauerstoff. 3. Die Doppelbindung und das Carbonyl sind in *s-trans*-Lage. Der Katalysator und der Wasserstoff werden an eine solche für die katalytische Hydrierung günstige Konstellation wohl bevorzugt von der nicht gehinderten Seite mit dem kleinen Substituenten S (also von «unten») angelagert, unter Entstehung von (-)-(R)- β -Phenylbuttersäure, wie es tatsächlich gefunden wurde.

Zur Durchführung der Arbeit standen uns Mittel vom Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung zur Verfügung.

Experimenteller Teil⁸⁾

Herstellung der β -Methylzimtsäureester. Die Säure⁹⁾ wurde 1 Std. mit der 3-fachen Menge Thionylchlorid unter Rückfluss erhitzt und das erhaltene Säurechlorid aus einem VIGREUX-Kolben fraktioniert, Sdp. 132–133°/12 Torr.

Der optisch aktive Alkohol⁴⁾ (1 bis 10 mMol), in der 2- bis 3-fachen Menge abs. Pyridin gelöst und mit 5 ml Benzol verdünnt, wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit einem 10- bis 20-proz. Überschuss von Säurechlorid in 5 ml Benzol versetzt und das Gemisch nach kräftigem Schütteln über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Reaktionsprodukt wurde dann unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. Salzsäure, verd. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Auszüge hinterliessen beim Eindampfen den rohen Ester.

β -Methylcinnamat des (S)-3,3-Dimethyl-butanols-(2) (VI). Der rohe, ölige Ester wurde durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt. II-III) und Destillation gereinigt, Sdp. 104–105°/0,1 Torr, $[\alpha]_D = +27^\circ$ (c = 1,03, Feinsprit).

$C_{16}H_{22}O_2$ Ber. C 78,01 H 9,00% Gef. C 77,77 H 9,06%

⁷⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung H. C. BROWN, *Rec. chem. Progress* **14**, 83 (1953).

⁸⁾ Alle Smp. sind korrigiert. Die Drehungen wurden im 1 dm Rohr bestimmt.

⁹⁾ D. LIPKIN & T. D. STEWART, *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 3295 (1939).

β-Methylcinnamat des (S)-1-Phenyl-äthanol-(1) (VII). Der durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt. II–III) und Destillation gereinigte Ester bildete ein Öl, Sdp. 127°/0,01 Torr, $[\alpha]_D = +54^\circ$ (c = 1,28, Feinsprit).

$C_{18}H_{18}O_2$ Ber. C 81,17 H 6,81% Gef. C 81,12 H 6,87%

β-Methylcinnamat des (S)-1-(α -Naphthyl)-äthanol-(1) (VIII). Der Ester schmolz nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 128–129°, $[\alpha]_D = +153^\circ$ (c = 1,18, Benzol).

$C_{22}H_{20}O_2$ Ber. C 83,51 H 6,37% Gef. C 83,24 H 6,18%

β-Methylcinnamat des (R)-1-(2',4',6'-Trimethylphenyl)-äthanol-(1) (IX). Der rohe, ölige Ester wurde durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt. II–III) gereinigt, $[\alpha]_D = -93^\circ$ (c = 0,47, Benzol).

$C_{21}H_{24}O_2$ Ber. C 81,78 H 7,84% Gef. C 81,73 H 7,84%

β-Methylcinnamat des (R)-1-(2',4',6'-Tricyclohexylphenyl)-äthanol-(1) (X). Durch Umkristallisieren des an Aluminiumoxyd (Akt. II–III) chromatographisch vorgereinigten Esters aus Petroläther wurden Kristalle vom Smp. 161–162°, $[\alpha]_D = -72^\circ$ (c = 0,29, Benzol) erhalten.

$C_{36}H_{48}O_2$ Ber. C 84,32 H 9,44% Gef. C 84,07 H 9,54%

Katalytische Hydrierungen. Die Hydrierungen wurden mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig (A), mit 10-proz. Palladium-Kohle in Feinsprit (B) oder mit RANEY-Nickel in Feinsprit (C) ausgeführt. Die Katalysatoren wurden in 10–20 ml Lösungsmittel vorhydriert; dann wurde der Ester zugegeben und hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen war. In einigen Fällen wurde das Hydrierungsgemisch absichtlich längere Zeit im Kontakt mit dem Katalysator gelassen, wobei besonders bei 10-proz. Palladium-Kohle eine Abnahme der optischen Ausbeute beobachtet werden konnte.

Tabelle 2. Katalytische Hydrierungen von (+)-(S)-3,3-Dimethylbutyl-(2)-*β*-methylcinnamat unter verschiedenen Reaktionsbedingungen

Katalysator g	Ester g	Zeit min	<i>β</i> -Phenylbuttersäure	
			$[\alpha]_D^*$	p ¹⁰
A 0,173	0,365	15	-4,5°	8,0
A 0,042	0,398	25	-4,7°	8,0
A 0,152	0,393	2700**)	-5,0°	8,7
B 0,095	0,562	25	-2,0°	3,5
B 0,504	0,614	25	-2,0°	3,5
B 0,054	0,307	45	-2,7°	5,0
B 0,320	0,390	2700	-1,2°	2,2
C ***)	0,389	300	-2,5°	4,5
C ***)	0,339	1140	-2,2°	4,0

*) c = 4,5–6,5, Benzol.
 **) Nach Aufnahme der berechneten Menge wurde der Wasserstoff durch Stickstoff ersetzt.
 ***) Einige Spatelspitzen RANEY-Nickel aus einer Aufschlammung in Alkohol.

Nach beendeter Hydrierung wurde der Katalysator abfiltriert, der Eisessig unter intensiver Kühlung mit 4-n. Natronlauge neutralisiert und der Ester durch Ausziehen mit Äther isoliert. Wenn Feinsprit als Lösungsmittel verwendet worden war, wurden die vom Katalysator befreiten Lösungen direkt durch Kochen unter Rückfluss mit 7-proz. alkoholischer Natronlauge verseift. Das Verseifungsprodukt wurde mit Wasser verdünnt, der Alkohol im Vakuum entfernt und mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Die *β*-Phenylbuttersäure, welche man darauf mit verd. Salzsäure in Freiheit setzte, wurde durch Ausziehen mit Äther und Destillation isoliert. Die optische

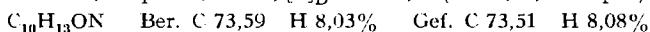
Ausbeute berechnete man auf Grund von $[\alpha]_D = -57^\circ$ ($c = 9,8$, Benzol) für die optisch reine $(-)$ - (R) - β -Phenylbuttersäure (V)¹¹.

Verknüpfung der $(-)$ - (R) - β -Phenylbuttersäure (V) mit der $(+)$ - (S) -Hydratropasäure (XI). 4,0 g $(+)$ - (S) -Hydratropasäure¹², $[\alpha]_D = +75,5^\circ$ ($c = 3,81$, Feinsprit), wurden $1\frac{1}{2}$ Std. mit 15 g Thionylchlorid unter Rückfluss gekocht. Durch fraktionierte Destillation erhielt man aus dem Reaktionsgemisch 3,8 g Säurechlorid, Sdp. 90–91°/11 Torr. Zu 1,02 g Säurechlorid in 10 ml abs. Äther wurde im Laufe von 15 Min. ein Überschuss an ätherischer Diazomethan-Lösung zugegeben. Man liess zuerst 6 Std. bei Zimmertemperatur stehen und dampfte dann im Vakuum ein. Das erhaltene Diazoketon bildete ein gelbes Öl, welches nicht kristallisierte. In eine Lösung des rohen Diazoketons in 20 ml abs. Methanol wurde portionenweise eine Aufschlämmung von frisch gefälltem Silberoxyd (bereitet aus 2 ml einer 10-proz. Silbernitratlösung) eingetragen und das Gemisch langsam erwärmt. Bei 60° begann eine rege Stickstoffentwicklung; die Reaktion wurde durch $2\frac{1}{2}$ Std. Erhitzen unter Rückfluss beendet. Der Rückstand, der nach dem Ein-

Tabelle 3. Katalytische Hydrierung von β -Methylzimtsäureestern der Alkohole VI–X mit Platin-oxyd-Katalysator in Eisessig (Opt. Drehungen in Benzol, $c = 4,5$ – $6,5$)

Alkohol	Katalysator g	Ester g	β -Phenylbuttersäure	
			$[\alpha]_D$	p ¹⁰)
VI	0,042	0,398	– 4,7°	8,5
VII	0,041	0,423	– 2,5°	4,5
VIII	0,034	0,340	– 4,2°	7,5
IX	0,045	0,439	+ 7,5°	13
X	0,026	0,245	+ 15,5°	27

dampfen der filtrierten methanolischen Lösung zurückblieb, wurde an 25 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III) chromatographiert. Mit Benzol konnten 0,943 g des öligen $(-)$ - (R) - β -Phenylbuttersäure-methylesters eluiert werden, $[\alpha]_D = -8,5^\circ$ ($c = 2,12$, Feinsprit). Dieser wurde mit 3 g Natronlauge in 50 ml Methanol 5 Std. gekocht. Die auf übliche Weise erhaltene rohe Säure wurde im Kragenkölbchen destilliert, $[\alpha]_D = -42^\circ$ ($c = 4,91$, Benzol). Aus 0,25 g der destillierten Säure wurde durch Kochen mit 5 g Thionylchlorid und Entfernen des Reagens im Vakuum das Säurechlorid hergestellt und dieses mit eisgekühltem konz. Ammoniak in das kristalline β -Phenylbuttersäureamid übergeführt. Letzteres wurde mehrmals aus Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert, Smp. 101,5–102°, $[\alpha]_D = -16,5^\circ$ ($c = 1,20$, Feinsprit).



Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

Zusammenfassung

Der sterische Verlauf der asymmetrischen katalytischen Hydrierungen von β -Methylzimtsäureestern der optisch aktiven Alkohole VI–X mit nur einem asymmetrischen Kohlenstoffatom wurde untersucht und interpretiert.

Durch Verknüpfung der $(-)$ - β -Phenylbuttersäure mit $(+)$ - (S) -Hydratropasäure wurde festgestellt, dass jene die (R) -Konfiguration besitzt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

¹⁰) p = in Prozenten ausgedrückter Überschuss an einem Enantiomeren (optische Ausbeute).

¹¹) H. RUPPE, Liebigs Ann. Chem. **369**, 325 (1909).

¹²) Die Hydratropasäure wurde durch Oxydation von käuflichem Hydratropa-aldehyd mit Silberoxyd und Natronlauge hergestellt und nach H. S. RAPER, J. chem. Soc. **1923**, 2558, in optische Antipoden gespalten.