

Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Freiburg/Br.

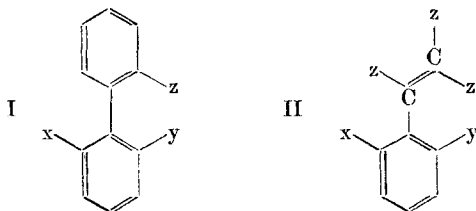
Behinderte Drehbarkeit bei orthosubstituierten Styrolderivaten

Von Georg Wittig, Adalbert Oppermann und Kurt Faber

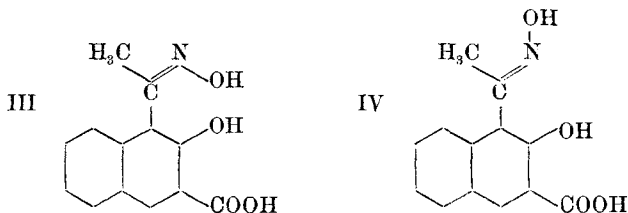
Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 6. Februar 1941)

Nach den bekannten erfolgreichen Versuchen, orthosubstituierte Diphenyle vom Typus I in optische Antipoden zu zerlegen und damit eine Behinderung in der Drehbarkeit der beiden Benzolscheiben um ihre gemeinsame Achse nachzuweisen, lag es nahe, nun auch analog gebaute Styrolderivate vom Typus II in den Kreis der Untersuchungen zu ziehen.



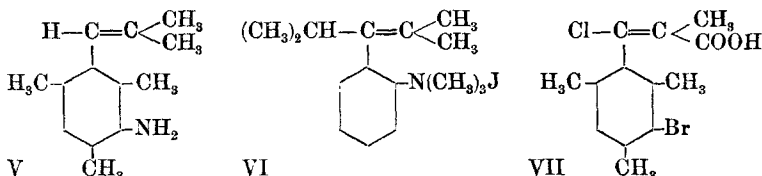
Dazu ermutigten die Befunde von Meisenheimer, Theilacker und Beißwenger¹⁾, denen zufolge das β -Oxim der 1-Acetyl-2-oxy-naphthoesäure (III) in optisch aktiver Form zu gewinnen ist, während das α -Isomere (IV) den



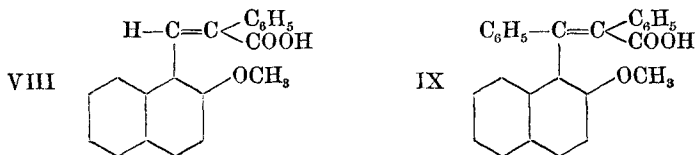
¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **495**, 249 (1932).

Erwartungen gemäß keine Drehungsbehinderung zeigt, also keine optisch aktiven Formen bildet.

Bereits Adams und Mitarbeiter¹⁾ hatten versucht, Styrol-abkömmlinge wie das Amino-isobutenyl-mesitylen (V) in ihre aktiven Komponenten zu zerlegen — allerdings ohne Erfolg. Erst als der zum Phenyl α -ständige Wasserstoff der Vinylgruppe durch einen voluminösen Substituenten ersetzt wurde, gelang die Spaltung der entsprechenden Styrolverbindungen. Mills und Dazeley²⁾ zerlegten das Ammoniumsalz (VI) über das (+)-Bromcamphersulfonat in seine optischen Antipoden, die sich als überraschend beständig erwiesen und auch bei mehrstündigem Erhitzen auf 100° nicht racemisierten. Schließlich glückte es Adams und Miller³⁾, die Zimtsäure (VII) über ihr Chininsalz in aktiver Form zu gewinnen. In beiden Styrolderivaten ist das fragliche Wasserstoffatom durch einen Isopropylrest bzw. durch Chlor substituiert. Die beobachtete optische Aktivität beweist die Molekülasymmetrie der genannten Verbindungen, die darauf zurückzuführen ist, daß der Benzolkern und die Äthylengruppe nicht mehr frei drehbar um ihre gemeinsame Rotationsachse sind.



Unabhängig von diesen Untersuchungen haben wir nach erfolglosen Versuchen des einen von uns in Gemeinschaft mit Ehlers⁴⁾, die Naphthalinderivate VIII und IX in ihre Anti-



¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 50, 2299 (1928); 52, 2959 (1930).

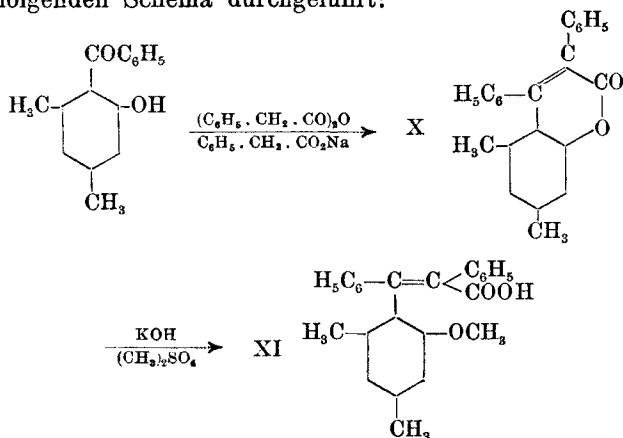
²⁾ J. chem. Soc. (London) 1939, 460.

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 62, 53 (1940).

⁴⁾ Ehlers, Diplomarbeit, Braunschweig 1935.

poden zu zerlegen, die Spaltbarkeit der 2-Methoxy-4,6-dimethyl- α,β -diphenyl-zimtsäure (XI) studiert, deren Aminooester (vgl. weiter unten) sich schließlich in optisch aktiver Form gewinnen ließ¹⁾.

Die Synthese der Carbonsäure (XI) wurde entsprechend dem folgenden Schema durchgeführt:



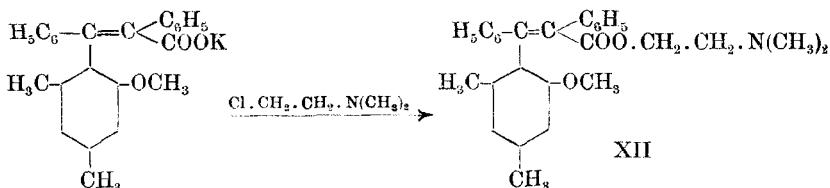
Das durch Friessche Verschiebung aus dem m-Xylenolbenzoat leicht erhältliche 2-Benzoyl-3,5-dimethylphenol wurde durch Kondensation mit Phenylessigsäureanhydrid und Natriumphenylacetat²⁾ in das zugehörige Coumarin (X) verwandelt. Dieses wurde beim Erhitzen mit Alkali zur Coumarinsäure aufgespalten, die beim Behandeln mit Dimethylsulfat im alkalischen Medium in die gewünschte 2-Methoxy-4,6-dimethyl- α,β -diphenyl-zimtsäure (XI) übergeht.

Die Versuche, die fragliche Säure und deren 5-Bromderivat über Salze des Brucins, Chinins und anderer Alkaloide, sowie des (-)-Menthylamins, in optisch aktiver Form zu gewinnen, waren erfolglos. Die Schwierigkeit einer fraktionierten Krystallisation der Salze ist z. T. darauf zurückzuführen, daß sie wenig krystallisierfreudig waren und dazu neigten, die schwer lösliche Zimtsäurekomponente abzuscheiden.

¹⁾ A. Oppermann, Diss. Braunschweig 1939; K. Faber, Diss. Freiburg/Br. 1941.

²⁾ Entsprechend der früher ausgearbeiteten Coumarinsynthese nach Wittig, Liebigs Ann. Chem. 446, 198 (1925).

Man führte daher die Zimtsäure (XI) in ein basisches Derivat über, um nun über Salze der Brom-camphersulfosäure eine Zerlegung des Styrols zu erzwingen. Die Umformung in den Ester des Dimethylamino-äthanol (XII) glückte, als man das Kaliumsalz der Zimtsäure mit dem Dimethyl- β -chloräthyl-amin, entsprechend dem folgenden Vorgang kondensierte:



Die Umsetzung des erhaltenen Aminoesters mit (+)- α -Brom-campher- β -sulfosäure lieferte ein gut kristallisierendes Salz, das aus Methanol unter Zusatz von Äther fraktioniert gefällt wurde. Die nach mehrfachem Umkrystallisieren erhaltenen aktivsten Fraktionen zeigten eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$ (in Methanol), die im Verlauf von einigen Stunden auf den konstanten Endwert $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ zurückging.

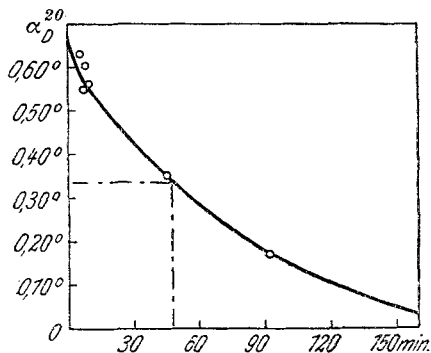


Abb. 1. Drehungsabnahme von 0,0449 g Aminoester in 5 ccm Methanol (Rohrlänge 2 dm, $T = 20^\circ$)

Der aus der höchstdrehenden Fraktion (VI. Fraktion, vgl. den experimentellen Teil S. 69) durch Abtrennen der Brom-camphersulfosäure mit Natronlauge gewonnene Aminoester hatte in Methanol den Rotationswert $[\alpha]_D^{20} = +39,0^\circ$. Auch beim freien Aminoester nimmt die optische Aktivität ab und

ist in diesem Falle nach einigen Stunden abgeklungen, wie die sinkenden Drehwerte des der V. Fraktion entstammenden Aminoesters zeigen (Abb. 1).

Der Kurvenverlauf der Drehungsabnahme beweist, daß die Racemisierung der aktiven Verbindung einer monomolekularen Reaktion entspricht, deren Konstante man nach der Gleichung

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x}$$

berechnen kann. In diesem Falle muß man für a die spezifische Drehung zur Zeit $t=0$ einsetzen, deren Wert sich durch graphische Extrapolation aus dem Kurvengang zu $37,8^\circ$ berechnet¹⁾; entsprechend setzt man für $(a-x)$ die zur Zeit t gemessene spezifische Drehung ein. Die für die Reaktion erster Ordnung errechneten Werte für k zeigen eine hinreichende Konstanz, wie aus der folgenden Tabelle zu ersehen ist.

t (Minuten)	$[\alpha]_D^{20}$	k_{mono}
0	37,8	—
5	35,0	0,0154
6,5	33,4	0,0185
45	19,5	0,0147
92	9,5	0,0150

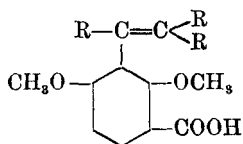
Aus dem Mittelwert der Konstanten $k = 0,0160$ berechnet sich nach der Formel

$$\tau = \frac{1}{k} \ln 2$$

die Halbwertszeit der Racemisierung zu 43 Minuten.

Mit der Gewinnung der optisch aktiven Verbindung ist der Nachweis erbracht, daß auch dieses Styrolderivat die Drehungsbehinderung orthosubstituierter Diphenyle zeigt. Da sich aber der Aminoester verhältnismäßig leicht inaktiviert, so ist die Behinderung bei der Rotation der Vinyl- und Phenylgruppe um ihre gemeinsame Achse nicht so groß, wie bei den von Mills und Adams aufgefundenen optisch aktiven Styrolen. Welche Faktoren bei der Unterbindung der freien Drehbarkeit maßgebend sind, wird weiterhin an Styrolabkömmlingen vom Typus

¹⁾ Dieser Anfangswert der Drehung kann angesichts der Racemisierbarkeit der Verbindung nicht direkt gemessen werden, da die Herstellung und Messung der aktiven Lösung eine gewisse Zeit erfordert.



geprüft, die aus Resorcin-dimethyläther und geeigneten Lithiumverbindungen¹⁾ leicht zugänglich geworden sind.

Beschreibung der Versuche

A. Synthese des Dimethylamino-äthanol-esters der 2-Methoxy-4,6-dimethyl- α,β -diphenyl-zimtsäure (XII)

2-Benzoyl-3,5-dimethyl-phenol

60 g im erwärmten Mörser rasch und fein pulverisiertes Aluminiumchlorid werden in einem geräumigen Kolben mit 65 g Benzoat des 3,5-Dimethyl-phenols gemischt, wobei eine lebhafte Reaktion eintritt. Man erhitzt die Reaktionsmasse im Ölbad bei 140° so lange, bis sich eine Probe klar in Natronlauge löst. Nach beendeter Umsetzung, die etwa $\frac{1}{2}$ Stunde benötigt, zersetzt man den Kolbeninhalt mit Salzsäure und Eis. Das entstandene Benzoyl-xylenol wird mit Benzol digeriert, abgesaugt und aus Benzol umkrystallisiert. Farblose Krystalle vom Schmp. 139—140°. Ausbeute 55% d. Th.

2,808 mg Subst.: 8,220 mg CO₂, 1,550 mg H₂O.

C₁₆H₁₄O₂ Ber. C 79,6 H 6,2 Gef. C 79,8 H 6,2

3,4-Diphenyl-5,7-dimethyl-cumarin

In einem Kolben mit Steigrohr und Chlorcalciumrohr erwärmt man 29 g Phenyl-essigsäurechlorid mit 47 g phenylessigsaurem Natrium 1 Stunde auf 100°, um die Bildung von Phenylessigsäureanhydrid herbeizuführen. Dann fügt man 28 g 2-Benzoyl-3,5-dimethyl-phenol hinzu und steigert die Temperatur langsam auf 210°. Auf dieser Temperatur hält man die Schmelze so lange, bis sich eine Probe nicht mehr in Natronlauge löst, was nach ungefähr 7 Stunden der Fall ist. Der erstarrende Kolbeninhalt wird 2-mal mit 1 n-Natronlauge ausgekocht und der verbleibende Rückstand aus Eisessig um-

¹⁾ Wittig u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 1197 (1940); 71 1903 (1938).

krystallisiert. Farblose Krystalle vom Schmp. 169—170°. Ausbeute 69% d. Th.

2,774 mg Subst.: 8,60 mg CO₂, 1,42 mg H₂O.

C₂₃H₁₈O₂ Ber. C 84,6 H 5,6 Gef. C 84,6 H 5,7

2-Methoxy-4,6-dimethyl- α,β -diphenyl-zimtsäure

10 g des vorstehenden Cumarins werden in einer Lösung von 20 g Ätznatron in 100 ccm Methanol so lange auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht, bis eine Probe beim Zusatz von Wasser eine klare Lösung bildet, da das entstehende Natriumsalz der Cumarinsäure wasserlöslich ist. Daß bei dieser alkalischen Behandlung die entsprechende Cumarinsäure und nicht die stereoisomere Cumarsäure entstanden ist, folgt daraus, daß beim Ansäuern der alkalischen Lösung das ursprüngliche Cumarin zurückgebildet wird.

Um nun die Methylierung durchzuführen, destilliert man das Methanol auf dem Wasserbade ab und löst den Rückstand in Wasser. Hierzu fügt man einen Überschuß (etwa das Doppelte) der erforderlichen Menge an Dimethylsulfat. Nach etwa 2-stündigem Schütteln hat sich der Methylester der 2-Methoxy-4,6-dimethyl- α,β -diphenyl-zimtsäure gebildet, der in einer Lösung von 20 g Ätznatron in 50 ccm Wasser und 100 ccm Methanol verseift wird. Die Verseifung ist nach etwa 2-stündigem Kochen beendet, wobei das ziemlich schwerlösliche Natriumsalz der Methoxy-zimtsäure zum Teil auskrystallisiert. Man verdünnt mit heißem Wasser und säuert die Lösung, die klar sein muß, mit verd. Schwefelsäure an. Die freie Methoxyzimtsäure wird aus Eisessig umkrystallisiert. Schmp. 203—204°. Ausbeute 73% d. Th.

3,918 mg Subst.: 2,480 mg AgJ.

C₂₄H₂₂O₃ Ber. OCH₃ 8,7 Gef. OCH₃ 8,4

Dimethylamino-äthanol-ester der 2-Methoxy-4,6-dimethyl- α,β -diphenyl-zimtsäure

14,4 g der obenstehenden Methoxy-zimtsäure werden in 50 ccm Methanol mit einer Lösung von 2,2 g Ätzkali in 50 ccm Methanol versetzt. Man dampft die Lösung auf die Hälfte ihres Volumens ein und fügt dann so viel Äther hinzu,

bis kein Kaliumsalz mehr ausfällt. Das abgesaugte Salz, das weiße Krystallblättchen bildet, wird i. V. bei 100° getrocknet.

11,9 g Kaliumsalz der Methoxy-zimtsäure werden in 10 ccm wasserfreiem Dioxan mit 3,2 g β -Chloräthyl-dimethylamin¹⁾ 2 Stunden im Ölbad bei 120° erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man die Lösung mit dem 5-fachen Volumen Äther, wobei das gebildete Kaliumchlorid und nicht umgesetztes Kaliumsalz ausfallen. Nach dem Filtrieren und Verjagen der Lösungsmittel verbleibt ein Öl, das nach einiger Zeit erstarrt. Zur Reinigung verfährt man am besten wie folgt: Man löst den Aminoester in Methanol, kocht nach Zugabe von Tierkohle auf und filtriert. Zur Lösung läßt man unter Rühren aus einer Bürette sehr langsam Wasser hinzutropfen, wobei sich fast farblose, große Krystalle ausscheiden. Nach mehrfachem Umlösen in der angegebenen Weise schmilzt der Ester bei 80–82°. Ausbeute 80% d. Th.

4,378 mg Subst.: 0,122 ccm N (24°, 736 mm).

$C_{28}H_{31}O_3N$ Ber. N 3,3 Gef. N 3,1

Zur weiteren Charakterisierung wurde das Pikrat des Aminoesters hergestellt: 0,22 g Aminoester in wenig Methanol wird mit einer heiß gesättigten Lösung von 0,12 g Pikrinsäure in Äthanol zusammengegeben. Nach einigem Stehen fallen gelbe Krystalle aus, die nach dem Umkrystallisieren bei 158–159° schmelzen. Die wieder erstarrte Schmelze zeigt den Schmp. 169,5–170,5°.

B. Darstellung des optisch aktiven Dimethylamino-äthanol-esters der 2-Methoxy-4, 6-dimethyl- α , β -diphenyl-zimtsäure

4,29 g Aminoester werden in 10 ccm Methanol gelöst und mit 3,13 g (+)- α -Brom-campher- β -sulfosäure vom Schmp. 44–46° versetzt (die spezifische Drehung der freien Bromcamphersulfosäure betrug in Wasser $[\alpha]_D^{20} = +92^\circ$, in Methanol $[\alpha]_D^{20} = +95,5^\circ$). Nach dem Filtrieren fügt man zu der Lösung 50 ccm Äther und läßt im Eisschrank auskrystallisieren. Innerhalb 24 Stunden scheiden sich 7,0 g farblose stab- und trapezförmige Krystalle ab, die bei 118 bis 125° schmelzen.

2,641 mg Subst.: 5,91 mg CO₂, 1,53 mg H₂O.

$C_{38}H_{48}O_7NBrS$ Ber. C 61,6 H 6,3 Gef. C 61,0 H 6,5

¹⁾ Ingold u. Rogers, J. chem. Soc. (London) 1935, 723.

Die Drehung einer Lösung von 0,1145 g Salz in 10 ccm Methanol (2 dm-Rohr) hatte den beobachteten Anfangswert: $\alpha_D^{20} = +1,01^\circ$, der in 24 Stunden auf $0,98^\circ$ zurück ging. Der entsprechende Abfall der spezifischen Rotation war: $[\alpha]_D^{20} = 43,7^\circ \longrightarrow 42,8^\circ$.

Zur weiteren Fraktionierung wird eine gewogene Menge des Salzes in der doppelten Menge reinsten Methanols unter kurzem Aufkochen gelöst und dann mit der 4- bis 5-fachen Menge Äther versetzt. Im Eisschrank scheidet sich dann in etwa 12 Stunden die Hälfte der eingewogenen Salzmenge ab. Die Krystalle werden durch Abgießen von der Mutterlauge getrennt, gut mit Äther gewaschen und getrocknet. Die wiederholte Fraktionierung führte zu den in der folgenden Tabelle angeführten Rotationswerten.

Anfangs- und Endwerte der spezifischen Drehungen
in Methanol bei 20°

Anzahl der Krystallisationen	Anfangswert	Endwert
0	+ 43,7	+ 42,8
1	+ 64,6	+ 42,1
2	+ 72,7	+ 42,1
3	+ 75,5	+ 41,7
4	+ 74,6	+ 41,8
5	+ 74,0	+ 42,0
6	+ 75,9	+ 42,2

Also anfängliche spezifische Drehung der aktivsten Fraktionen (Mittelwert von 3—6): $[\alpha]_D^{20} = +75,0^\circ$. Endwert (Mittelwert von 0—6) $[\alpha]_D^{20} = +42,1^\circ$. Dieser Endwert ist bei 20° nach 4 Stunden praktisch erreicht.

Einen geringen Drehungsabfall beobachtet man auch bei frisch bereiteten Lösungen des Salzes, die durch Vereinigung des gelösten Aminoesters mit der äquivalenten Menge der Sulfosäure entstanden sind. Fügt man nämlich zu einer Lösung von 0,215 g Aminoester in 3 ccm Methanol eine methanolische Lösung von 0,156 g Bromcamphersulfosäure und füllt auf 10 ccm Gesamtvolumen auf, so beobachtet man folgenden Drehungsabfall (2 dm-Rohr):

Zeit (Minuten)	0	40	150	360
$[\alpha]_D^{20}$	+ 44,1 ^o	+ 43,1 ^o	+ 42,8 ^o	+ 42,8 ^o

Der hier gefundene Endwert entspricht innerhalb der Fehlergrenze der Meßgenauigkeit den bei den Fraktionierungen erhaltenen Endwerten der spezifischen Rotation.

Der Schmelzpunkt des bei der 6. Fraktionierung gewonnenen Salzes liegt unscharf bei 125—135°. Die Analyse beweist, daß sich die Zusammensetzung des Salzes bei der Fraktionierung nicht geändert hat:

7,802 mg Subst.: 0,120 ccm N (21,5°, 754 mm). — 14,452 mg Subst.: 4,510 mg BaSO₄. — 16,239 mg Subst.: 4,120 mg AgBr.

C ₃₈ H ₄₆ O ₇ NBrS	Ber. N 1,9	S 4,3	Br 10,8
	Gef. „ 1,8	„ 4,3	„ 10,8

Zur Gewinnung des optisch aktiven freien Amins wurde eine Lösung der Salzfraktion V in Methanol schnell mit 0,2 n-Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion gegen Phenolphthalein versetzt und stark mit Wasser verdünnt, so daß der Aminoester beim Digerieren mit den Glasstab sich teils an diesem, teils an der Wand in Schmierem absetzt, die mit Krystallen durchsetzt sind. Man gießt die Lösung ab, wäscht mehrfach mit reinem Wasser nach und trocknet den Aminoester im Vakuumexsiccator, wobei er krystallin erstarrt. Eine gewogene Menge davon wird in Methanol gelöst bzw. filtriert und auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt. Diese Operationen müssen rasch durchgeführt werden, da die Racemisationsgeschwindigkeit erheblich ist. In der folgenden Tabelle sind die abnehmenden Werte der beobachteten Rotationen von 0,0449 g Aminoester in 5 ccm Methanol (2 dm-Rohr bei 20°), sowie die daraus berechneten spezifischen Rotationen zusammengestellt. Diese Werte liegen der auf S. 64 gebrachten Kurve zugrunde.

Zeit (Minuten)	0	5	6,5	9	45	92	16 Std.
α_D^{20}	+0,88	+0,63	+0,60	+0,56	+0,35	+0,17	+0,01
$[\alpha]_D^{20}$	+37,8	+35,0	+33,4	+31,2	+19,5	+9,5	+0,5

Das Salz der Fraktion VI wurde fein gepulvert, mit überschüssiger Natronlauge übergossen und damit gut verrieben, um die Bromcamphersulfosäure herauszulösen. Der Rückstand wurde abgenutzt und gut mit Wasser gewaschen. Da der

verbleibende Aminoester noch eine positive Reaktion auf Halogen nach Beilstein gab, wurde die Prozedur wiederholt. Die jetzt praktisch halogenfreien Krystalle wurden getrocknet und auf ihre Drehung hin untersucht. Die folgende Tabelle zeigt die Racemisierung von 0,0628 g Aminoester in 5 ccm Methanol (2 dm-Rohr, 20°).

Zeit (Min.)	0	5	8	16	26	48	110	167	237	390
α_D^{20}	+0,98	+0,87	+0,79	+0,70	+0,63	+0,49	+0,30	+0,25	+0,07	0,00
$[\alpha]_D^{20}$	+39,0	+34,6	+31,4	+27,8	+25,0	+19,5	+11,9	+10,0	+2,8	0

Der optisch aktive Aminoester (Fraktion VI) schmilzt in einem auf 78° vorgeheizten Bad bei 78,3—83,0°. Erhitzt man ihn dagegen langsam, so schmilzt er wie die racemische Verbindung bei 82—83°.