

Organische Katalysatoren. LXXI¹⁾

Asymmetrische Synthesen mit Ketenen. IV²⁾

**Zusammenhänge zwischen dem räumlichen Bau
einiger alkaloidartiger Katalysatoren
und ihren stereospezifischen Wirkungen
bei asymmetrischen Estersynthesen**

Von HORST PRACEJUS³⁾ und HELMUT MÄTJE⁴⁾

Mit 3 Abbildungen

Professor Wolfgang Langenbeck zum 65. Geburtstage gewidmet

Inhaltsübersicht

Die stereospezifisch-katalytischen Wirkungen von Strychnin, Brucin, Benzoylchinin und den Acetylderivaten von Chinin, Dihydrochinin, Cinchonidin, Chinidin, Dihydrochinidin und Cinchonin gegenüber Alkoholadditionen an Phenylmethyl- und Phenyl- α , α , α -trimethylenketen wurden im Temperaturbereich von -95 bis $+60^\circ\text{C}$ untersucht. Es zeigte sich, daß Katalysatoren gleicher Konfiguration ähnliche Temperatur-Spezifitäts-Funktionen ergeben, obgleich die Spezifität bei Raumtemperatur stark von kleinen konstitutionellen Variationen beeinflusst wird. Für einige der gefundenen Stereospezifitäten wird eine konformationsanalytische Deutung versucht.

In der 1. Mitteilung⁵⁾ dieser Reihe war über einige durch Brucin, Acetylchinin und Acetylchinidin katalysierte asymmetrische Alkoholadditionen an Phenylmethylketen und die Abhängigkeit ihrer Stereospezifität von der Reaktionstemperatur berichtet worden. Im Hinblick auf eine Analyse des sterischen Reaktionsablaufes stellten wir uns nun die Frage, ob und in welcher

¹⁾ LXX. Mitteilung: R. SELKE u. H. W. KRAUSE, J. prakt. Chem. [4] **22**, 319 (1963).

²⁾ 3. Mitteilung: H. PRACEJUS u. A. TILLE, Chem. Ber. **96**, 854 (1963).

³⁾ Erweiterter Auszug aus der Habilitationsschrift, Halle/Saale, 1962.

⁴⁾ Diplomarbeit, Halle/Saale 1960.

⁵⁾ H. PRACEJUS, Liebigs Ann. Chem. **634**, 9 (1960); die Abb. 3 und 4 dieser Arbeit sind beim Druck versehentlich vertauscht worden.

Weise die Spezifität dieser Reaktionen durch kleinere Eingriffe in die Katalysator- und Substratstrukturen modifiziert wird. Wir dehnten deshalb unsere katalytischen Untersuchungen zunächst auf einige weitere Strychnos- und Cinchona-Basen bekannter Struktur und Konfiguration aus und setzten neben dem bisher verwendeten Phenylmethylketen (abgekürzt: PMK) auch das nahe verwandte Phenyl- α,α -trimethylenketen⁶⁾ (PTMK) als Substrat

ein. Für alle Systeme wurde wieder die

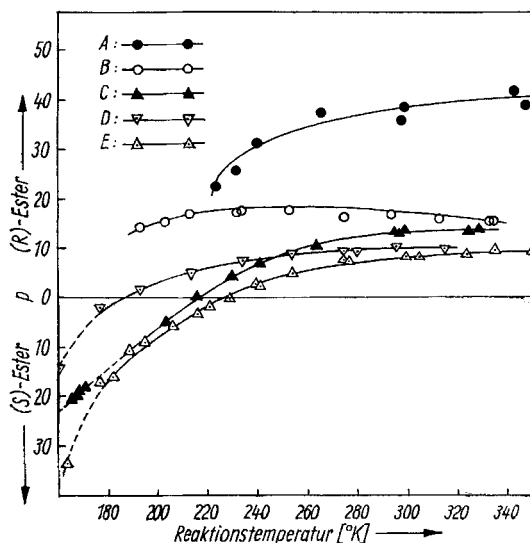
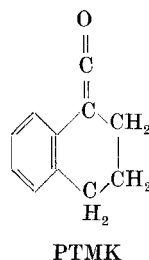


Abb. 1. Temperaturabhängigkeit der optischen Ausbeute p in den Systemen A: Strychnin*) —PTMK —CH₃OH, B: Strychnin*) —PMK—CH₃OH, C: Brucin—PTMK—CH₃OH, D: Brucin —PMK —C₂H₅OH, E: Brucin—PMK—CH₃OH.

*) wegen der geringen Löslichkeit nur in einer Konzentration von 0,0002 m eingesetzt!

spezifitäts-Funktionen aus der 1. Mitteilung⁵⁾ in die neuen Abbildungen übernommen.

Abb. 1 gibt einen Überblick über die asymmetrisch-katalytische Einwirkung von Brucin und Strychnin auf die Anlagerung von Methanol bzw.

⁶⁾ H. PRACEJUS u. G. WALLURA, J. prakt. Chem. [IV] 19, 33 (1963).

⁷⁾ Bei einem Vergleich mit den Abbildungen in l. c.⁵⁾ ist zu beachten, daß in der vorliegenden Arbeit auf dem positiven Ordinatenabschnitt nicht mehr die optische Ausbeute an (S)(+)-, sondern diejenige an (R)(-)- α -Phenylpropionsäureester bzw. an (R)(+)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthoesäure-ester aufgetragen ist. Konfiguration und Drehung des letzteren gehen aus den Angaben im experimentellen Teil hervor. Dem gestrichelt markierten Kurventeil (< 175°K) liegen Messungen zugrunde, bei denen an Stelle von Toluol dessen 1:1-Gemisch mit Pentan oder Methylcyclohexan als Lösungsmittel verwendet wurde.

Äthanol an PMK und PTMK. Sie zeigt, daß die Spezifität der brucinkatalysierten Reaktionen nur relativ wenig von der Veränderung der Substratstruktur beeinflußt wird.

Obgleich die optischen Ausbeuten bei manchen Temperaturen (etwa bei 210 °K) erhebliche Unterschiede aufweisen, ähneln sich die Formen und im oberen Temperaturbereich auch die Lage der drei Kurven C, D und E stark. Die strychninkatalysierte Methanoladdition an PTMK und PMK (Kurven A und B) konnte aus Löslichkeitsgründen nur mit einer gegenüber dem Standard fünfmal kleineren Katalysatorkonzentration und bis hinab zu etwa 200 °K untersucht werden. Dabei ergaben sich relativ flache Temperatur-Spezifitäts-Funktionen, die gegenüber den Kurven C—E erheblich nach „oben“ verschoben sind und erst bei sehr tiefen Temperaturen den für das Brucin charakteristischen Spezifitätsabfall erkennen lassen.

Da der sterische Bau der Strychnos-Basen heute in allen Einzelheiten geklärt⁸⁾ und zweifellos recht starr ist, scheint es verlockend, die für den sterischen Reaktionsablauf bedeutsame Vorzugskonformation entsprechender Katalysator-Keten-Addukte aus Modellbetrachtungen abzuleiten. Interessante Überlegungen in dieser Richtung wurden kürzlich von BIRD⁹⁾ publiziert, der den sterischen Verlauf brucin- und strychninkatalysierter asymmetrischer Acylierungen von racemischen sek. Alkoholen auf der Basis spezifitätskontrollierender N-Acyllammonium-Zwischenprodukte interpretierte. In derartigen N-Acyllammoniumionen soll eine Konformation mit synperiplanarer Anordnung von =O und C₍₂₀₎ energetisch bevorzugt und leichter von „vorn“ (d. h. von C₍₁₈₎) als von hinten her zugänglich sein. Überträgt man diese Vorstellung auf die Zwischenprodukte unserer katalytisch-asymmetrischen Synthesen, so müßte sich als stabilste und spezifitätskontrollierende Form des Brucin-PMK-Adduktes Ia ergeben¹⁰⁾. Ein „Frontalangriff“ des Alkohols auf Ia sollte zur bevorzugten Bildung eines (R)-konfigurierten α -Phenylpropionsäureesters führen. Im Falle der Bildung des 1, 2, 3, 4-Tetrahydro-1-naphthoesäureesters aus PTMK liegen die Dinge ähnlich.

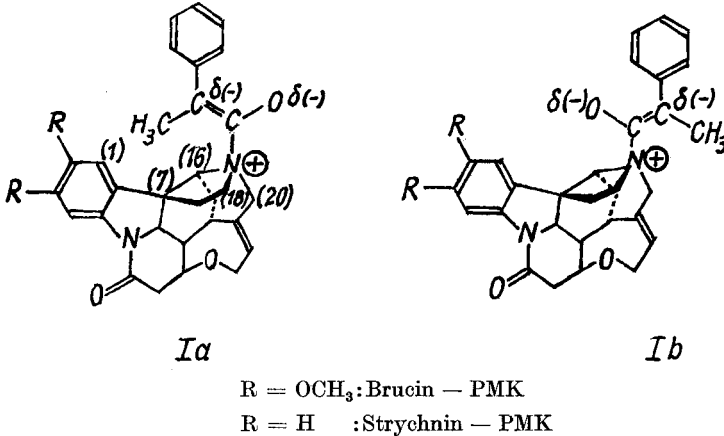
Abb. 1 zeigt nun, daß eine solche kinetische Bevorzugung der (R)-Esterbildung zwar oberhalb 230 °K durchweg vorliegt. Aus dem extrem flachen Kurvenverlauf bei höheren Temperaturen kann man aber zugleich ablesen, daß diese (R)-Spezifität nicht in erster Linie durch Enthalpie-, sondern durch Entropiedifferenzen zwischen den diastereomeren Übergangszuständen kon-

⁸⁾ A. F. PEERDEMAN, *Acta crystallogr.* (Copenhagen) **9**, 824 (1956); vgl. auch H.-G. BORT, „Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960“, Akademie-Verlag Berlin, 1961, S. 603.

⁹⁾ C. W. BIRD, *Tetrahedron* (London) **18**, 1 (1962); vgl. auch *Tetrahedron Letters* (London) **1962**, 117.

¹⁰⁾ Die perspektivische Darstellung des Brucins wurde aus der Arbeit von BIRD⁹⁾ übernommen.

trolliert wird. Die Kurvenneigungen im Tieftemperaturbereich lassen darauf schließen, daß nicht die Bildung des (R)-Esters, sondern die des (S)-Esters der kleineren Aktivierungsenthalpie bedarf. Offenbar ist also das BIRDSche Modell auf unsere Reaktionen nicht anwendbar*).



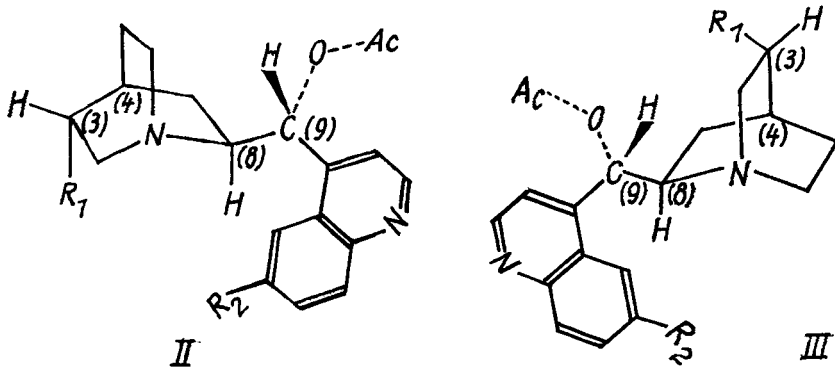
Ein Studium der Projektionsformel legt die Vermutung nahe, daß eine Konformation Ib mit annähernd antiperiplanarer Orientierung des α -Phenyläthylidenrestes und des tertiären C₍₁₆₎ geringen „non-bonded interactions“ ausgesetzt ist als Ia. Allerdings führten uns Betrachtungen am Kalottenmodell zu dem Schluß, daß sich eine Auswahl zwischen mehreren, einander konträren Möglichkeiten für den Übergangszustand kaum ohne Willkür treffen läßt¹¹⁾. Aus diesem Grunde sehen wir hier von einer weiteren Behandlung des Problems und auch von einer Diskussion des überraschend starken Einflusses der Methoxygruppen (R) auf die Stereospezifität ab.

In den Derivaten der Cinchona-Alkaloide stand uns eine Gruppe von leicht zugänglichen Katalysatoren zur Verfügung, an denen der Einfluß sowohl konstitutiver als auch konfigurativer Veränderungen einzelner Molekülteile gut studiert werden konnte. Die von uns untersuchten Basen gehören zwei verschiedenen sterischen Reihen an: Acetyl-chinin (IIa), Acetyl-

*) Anm. b. d. Korrektur: Dieses Modell steht übrigens auch im Falle der von BIRD selbst behandelten brucinkatalysierten Benzoylierung der α -Phenylalkanoile nicht mit den Experimenten im Einklang. Ferner sei vermerkt, daß BIRD offenbar eine irrtümliche Konfigurationszuordnung für das α -Phenyläthylacetat übernommen hat, die auf einen Vorzeichenfehler bei W. KLYNE, „Progress in Stereochemistry“, Bd. 1, London, 1954, S. 187, zurückgeht.

¹¹⁾ Obgleich dieser Befund (vgl. I. c.³⁾) wohl teilweise mit gewissen Mängeln der uns zur Verfügung stehenden STUART-BRIEGLER-Modelle (Hersteller: VEB Buchungsmaschinenwerk Karl-Marx-Stadt) zusammenhängt, dürfte eine sichere Entscheidung auch mit vollkommeneren Modellen schwierig sein.

dihydrochinin (II b), Acetyl-cinchonidin (II c) und Benzoyl-chinin (II d) haben die absoluten Konfigurationen (3S; 4S; 8S; 9R), während für Acetyl-



- a: $R_1 = -CH=CH_2$; $R_2 = -OCH_3$; $Ac = -CO \cdot CH_3$
 b: $R_1 = -CH_2-CH_3$; $R_2 = -OCH_3$; $Ac = -CO \cdot CH_3$
 c: $R_1 = -CH=CH_2$; $R_2 = -H$; $Ac = -CO \cdot CH_3$
 d: $R_1 = -CH=CH_2$; $R_2 = -OCH_3$; $Ac = -CO \cdot C_6H_5$

chinidin (III a), Acetyl-dihydro-chinidin (III b) und Acetyl-cinchonin (III c) (3S; 4S; 8R; 9S) zu schreiben wäre¹²⁾.

Das stereospezifische Verhalten von Katalysatoren des Types II wird durch Abb. 2 veranschaulicht. Trotz beträchtlicher Unterschiede in den Details erkennt man eine Gemeinsamkeit aller 5 Temperaturfunktionen: Die bei ausreichend tiefen Temperaturen stets hervortretende (R)-Spezifität fällt bei Temperaturerhöhung steil ab. Zwischen 225 und 275 °K findet man flache Minima, in denen

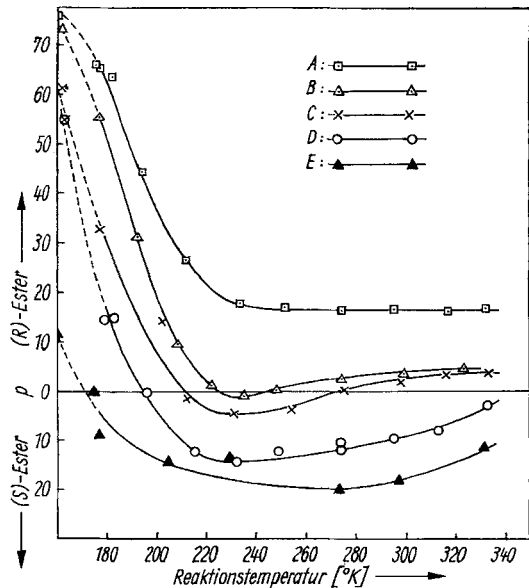


Abb. 2. Temperaturabhängigkeit der optischen Ausbeute p in den Systemen A: Benzoylchinin (II d) — PMK — CH_3OH , B: Acetyl-chinin (II a) — PMK — CH_3OH , C: Acetyldihydrochinin (II b) — PMK — CH_3OH , D: Acetyl-cinchonidin (II c) — PMK — CH_3OH , E: Acetyl-chinin (II a) — PTMK — CH_3OH

¹²⁾ R. B. TURNER u. R. B. WOODWARD in R. H. F. MANSKE u. H. L. HOLMES "The Alkaloids", 1. Aufl., Bd. 3, Academic Press Inc., New York 1953, S. 24ff.

die Systeme B—E vorwiegend den (S)-Ester bilden, und bei höheren Temperaturen schwach ansteigende oder (im Falle A) horizontale Kurvenäste, die teils im Gebiet der (S)- und teils in dem der (R)-Spezifität liegen. Die zunächst überraschende Tatsache, daß sehr ähnliche Katalysator-Substrat-

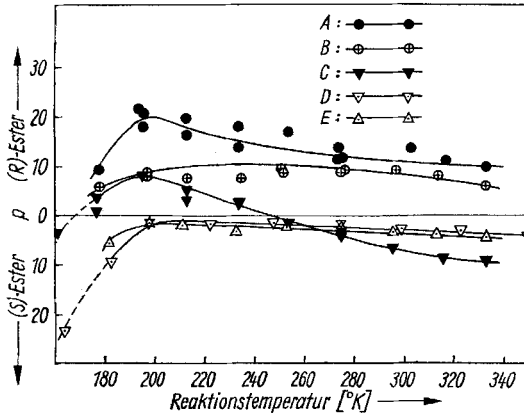


Abb. 3. Temperaturabhängigkeit der optischen Ausbeute p in den Systemen A: Acetylcinchonin (III c) —PTMK— CH_3OH , B: Acetyl-cinchonin (III c) —PMK— CH_3OH , C: Acetyl-chinidin (III a) —PTMK— CH_3OH , D: Acetyl-chinidin (III a) —PMK— CH_3OH , E: Acetyl-dihydrochinidin (III b) —PMK— CH_3OH

turellen Feinheiten — zu einer Umkehr des Kurventyps (Minimum \rightarrow Maximum) führt. Offenbar sind diese beiden Asymmetriezentren für die Spezifität wichtiger als das — gleichfalls asymmetrische — N-Atom 1. Das steht mit den Befunden anderer Autoren^{14–17} über stereospezifische Wirkungen von Cinchona-Basen qualitativ im Einklang, obwohl diese die Temperaturabhängigkeit der Stereospezifität nicht berücksichtigten.

Ein konformationsanalytisch begründetes Verständnis der Temperatur-Spezifitäts-Funktionen in Abb. 2 und 3 setzt zunächst eine Kenntnis der kinetischen Verhältnisse voraus. Wie bereits früher⁵) angedeutet wurde, fungieren die Keten-Amin-Addukte bei sehr tiefen Temperaturen als „VAN'T

Kombinationen gleicher Konfiguration bei Raumtemperaturentgegengesetzte Stereospezifitäten ergeben¹³), verliert offensichtlich an Gewicht, wenn man die Temperaturfunktionen und damit letztlich die Aktivierungsenthalpiendifferenzen zwischen den einzelnen Konkurrenzreaktionen in den Vordergrund stellt.

Das gleiche gilt für die in Abb. 3 dargestellten Ergebnisse, die mit Katalysatoren des Typs III gewonnen wurden. Ein Vergleich der Abb. 2 und 3 lehrt, daß ein Konfigurationswechsel an $\text{C}_{(8)}$ und $\text{C}_{(9)}$ — unabhängig von struk-

¹³) Etwas Ähnliches wurde auch bei der durch Cinchona-Basen asymmetrisch katalysierten Cyanhydrin-Synthese beobachtet, vgl. V. PRELOG u. M. WILHELM, *Helv. chim. Acta* **37**, 1634 (1954).

¹⁴) Vgl. I. c. 9) und dort zitierte Arbeiten.

¹⁵) K. FAJANS, *Z. physik. Chem.* **73**, 25 (1910); G. BREDIG u. P. S. FISKE, *Biochem. Z.* **46**, 7 (1912).

¹⁶) Vgl. I. c. 13) und dort zitierte Arbeiten.

¹⁷) G. PRACEJUS, *Liebigs Ann. Chem.* **662**, 10 (1959).

HOFFSche¹⁸, bei höheren Temperaturen hingegen als „ARRHENIUSsche“ Zwischenstoffe¹⁸) der Katalyse¹⁹). Im Bereich des „ARRHENIUSschen“ Mechanismus wird die Stereospezifität allein durch die thermodynamische Stabilitätsdifferenz zwischen den günstigsten diastereomeren Übergangszuständen (Amin · Keten . . . HOR) diktiert²⁰). VAN'T HOFFSche Zwischenstoffe sind jedoch so kurzlebig, daß sich wahrscheinlich kein thermodynamisches Gleichgewicht zwischen den einzelnen Konformationen der Addukte mehr einstellen kann. Als spezifitätskontrollierend sind unter diesen Bedingungen nicht mehr diejenigen „Addukt“-Konformationen anzusehen, aus denen sich die energieärmsten Übergangszustände für den 2. Reaktionsschritt bilden können, sondern vielmehr diejenigen, die im 1. Schritt kinetisch bevorzugt entstehen.

Da die einer freien Rotation um die C₍₈₎- und C₍₉₎-Bindung der Cinchonabasen entgegenstehende Energiebarriere wahrscheinlich erheblich größer ist als die Aktivierungsenthalpie der Adduktbildungsreaktion, nehmen wir an, daß in diese Adduktbildung bei tiefen Temperaturen hauptsächlich die stabilste Konformation des Katalysators (vgl. II und III) eingeht. Das daraus bevorzugt entstehende PMK-Addukt müßte im Falle der Chinin- und Cinchonidin-Derivate (II) die nachstehend in die Ebene projizierte Konformation IV haben²¹).

In IV ist die Ketendoppelbindung nur von C₍₂₎ her zugänglich, während die „Rück“-seite durch den flachen, nach oben herausragenden Chinolinkern (in der Aufsicht-Projektion als schmales Rechteck angedeutet) weitgehend abgeschirmt wird. Ein Alkoholangriff von der unbehinderten Seite her muß zur Bildung eines (R)-konfigurierten α -Phenylpropionsäureesters führen, deren kinetische Begünstigung (kleinere Aktivierungsenthalpie) gegenüber der konkurrierenden (S)-Esterbildung für den Tieftemperaturbereich experimentell erwiesen wurde.

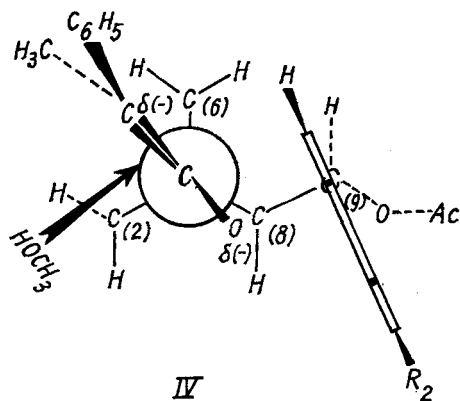
¹⁸) A. SKRABAL, „Homogenkinetik“, Verlag Th. Steinkopff, Leipzig 1941, S. 38.

¹⁹) Anm. b. d. Korrektur: Neue, gemeinsam mit A. TILLE ausgeführte Messungen haben zwar die früher⁵) vermutete Kinetik bestätigt, jedoch den Reaktionsmechanismus in Frage gestellt. Da die bisherigen Resultate noch kein abschließendes Urteil zulassen und zudem einige der hier angeführten Überlegungen von eventuell erforderlichen Korrekturen nicht grundsätzlich berührt werden, behalten wir als Diskussionsgrundlage zunächst den „alten“ Mechanismus bei.

²⁰) D. Y. CURTIN, Record of Chem. Progress **15**, 111 (1954); vgl. auch E. L. ELIEL, „Stereochemistry of Carbon Compounds“, McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, 1962, S. 149.

²¹) Wir verwenden eine Kombination der NEWMAN-Projektion (vgl. M. S. NEWMAN, „Steric Effects in Organic Chemistry“, Verlag John Wiley u. Sons, Inc., New York, 1956) mit perspektivischen Elementen; der Chinolidin-Stickstoff und C₍₄₎ sind in Blickrichtung hinter dem Carbonyl—C-Atom der Keten-Komponente zu denken. Zwei Farbaufnahmen des entsprechenden Kalotten-Modells finden sich in l. c.³), S. 84.

Für den Fall der entgegengesetzt konfigurierten Chinidin- und Cinchonin-Derivate III läßt sich — übereinstimmend mit der Erfahrung — leicht ableiten, daß der (R)-Esterbildung die kleinere Aktivierungsenthalpie zukommt.



Strukturanaloge Katalysatoren des Types II und III unterscheiden sich aber nicht nur im Vorzeichen, sondern auch im Ausmaß der Stereospezifität. Ursache dafür ist der (in Formel IV nicht berücksichtigte) Substituent an $C_{(3)}$, welcher II und III zur Diastereomeren verschiedenen Energieinhaltes stempelt. Die spezifitätsverändernde Wirkung dieses Substituenten hängt wenig davon ab, ob er gesättigt oder ungesättigt vorliegt (vgl. Abb. 2, B u. C sowie Abb. 3, D u. E). Sie dürfte deshalb nicht polarer, sondern sterischer Natur sein. Möglicherweise zwingen die beiden Substituenten an den Asymmetriezentren 3 und 8 bei entgegengesetzter absoluter Konfiguration (d. h. 3S; 8R) dem Chinuclidin-Skelett eine in sich verdrillte („twisted“) Konformation auf, die bei den (3S; 8S)-konfigurierten Chininderivaten keine wesentliche Rolle spielen dürfte²²⁾. Am Modell läßt sich leicht zeigen, daß eine derartige Schraubenstruktur alle „non-bonded interactions“ zwischen Katalysator und Substrat in unsymmetrischer Weise modifiziert und damit zur Gesamtspezifität beiträgt. Eine direkte sterische Wechselwirkung zwischen der Vinyl- bzw. Äthylgruppe an $C_{(3)}$ und dem Substrat ist nur in speziellen, energiereichen Konformationen konstruierbar und deshalb für den gesamten sterischen Reaktionsablauf wohl kaum von Bedeutung.

²²⁾ Dem unsubstituierten Chinuclidin-Kern kommt wahrscheinlich keine Twist-Konformation zu, vgl. dazu die Diskussion von P. v. R. SCHLEYER u. D. NICHOLAS, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2700 (1961). Für die Cinchona-Basen der epi-Reihe wurden Twist-Formen zuerst von Z. FÖLDI, T. FÖLDI u. A. FÖLDI (*Chem. and Ind.* **1957**, 465) gefordert, wobei auf einen möglichen Einfluß der relativen Konfiguration an $C_{(3)}$ und $C_{(8)}$ nicht eingegangen wird. Unsere Annahme, daß die Verdrillung bei den Cinchonin-Derivaten (III) wesentlich stärker ausgeprägt ist als bei den Cinchonidin-Derivaten (II), erlaubt zugleich eine zwanglose Interpretation der Ergebnisse von H. J. ROTH (*Pharmazie* **16**, 257 (1961)).

Man könnte versucht sein, das oben entwickelte Modell für den bevorzugten Übergangszustand der Tieftemperatur-Reaktion auch zur Deutung der anderen Substituenteneinflüsse (insbesondere den der OCH_3 -Gruppe an $\text{C}_{(6)}$) heranzuziehen²³⁾. Die Unterschiede in den Steigungen unterhalb etwa 200 °K (und mithin die Unterschiede in den ΔH^\ddagger -Werten) sind jedoch etwa bei den Kurven A, B und D der Abb. 2 so wenig eindeutig, daß eine detaillierte Diskussion dieser Effekte nicht angebracht erscheint. Soweit die typischen „Tieftemperaturäste“ der Kurven in Abb. 2 und 3 überhaupt in einem der Messung zugänglichen Bereich liegen, scheint es, als würden bei gegebener Konfiguration und Temperatur die Unterschiede in den optischen Ausbeuten eher durch Entropie- als durch Enthalpie-Effekte kontrolliert.

Die bisherige Diskussion beschränkte sich auf den Tieftemperaturanteil der Kurven in Abb. 2 und 3, in dem der „VAN'T HOFFSche“ Katalysemechanismus wirksam ist. Der flache Kurvenverlauf bei höheren Temperaturen zeigt, daß die Enthalpiedifferenzen zwischen den konkurrierenden, diastereomeren Übergangszuständen im Bereich des „ARRHENIUSschen“ Mechanismus wesentlich kleiner sind als in dem des „VAN'T HOFFSchen“ und zudem ein entgegengesetztes Vorzeichen aufweisen. Im Extremfalle verschwindet ΔH^\ddagger völlig (Abb. 2, Kurve A). Wir führen das darauf zurück, daß der Katalysator-Keten-Komplex unter den Bedingungen eines vorgelagerten Bildungsgleichgewichtes eine wesentlich größere konformative Bewegungsfreiheit hat und den „non-bonded interactions“ zwischen dem Substrat und dem Chinolin-Kern auszuweichen trachtet. Am Modell erkannten wir keine Konformation, die sich vor allen anderen konstruierbaren durch einen eindeutig geringeren Energieinhalt auszeichnet.

Zweifelloos übt der Entropiefaktor einen entscheidenden Einfluß auf die Stereospezifität aller hier behandelten Reaktionen aus. Er ist es, der den meisten bei Raumtemperatur gemessenen p-Werten das Vorzeichen aufprägt. Eine sichere, vom Modell ausgehende Deutung dieses Faktors ist schwierig, da sein Zusammenhang mit den konformativen Spannungen (potentiellen Energien) der Zwischenprodukte nicht ohne weiteres klar liegt. Hinweise auf die Existenz eines solchen inneren Zusammenhanges gibt eine früher von uns formulierte²⁴⁾ und begründete²⁾ 3) Regel über den Antagonismus von Enthalpie- und Entropie-Effekten bei asymmetrischen Synthesen. Dieser Antagonismus bedingt häufig eine Temperaturempfindlichkeit des Vorzeichens der Stereospezifität, die auch in den Kurven der Abb. 1–3 zum Aus-

²³⁾ Für den Fall der asymmetrischen Cyanhydrin-Synthese in Gegenwart von Cinchona-Basen entwickelten PRELOG und WILHELM¹³⁾ eine Arbeitshypothese über den sterischen Einfluß der OCH_3 -Gruppe an $\text{C}_{(6)}$.

²⁴⁾ H. PRACEJUS, Liebigs Ann. Chem. **634**, 23 (1960).

druck kommt. Über weitere Beispiele für dieses Phänomen und Untersuchungen mit einfacher gebauten stereospezifischen Katalysatoren soll später an anderer Stelle berichtet werden.

Beschreibung der Versuche²⁵⁾

Phenyl-methyl-keten⁵⁾, Phenyl- α , α , α -trimethylen-keten⁶⁾, Brucin⁵⁾, Acetyl-chinin (IIa)⁵⁾ und Acetyl-chinidin (IIIa)⁵⁾ wurden in der bereits beschriebenen Weise gewonnen bzw. gereinigt und getrocknet.

Strychnin (reinst) wurde von der Verwendung zweimal aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. 287–290° (Einschlußküvette), $[\alpha]_D^{24} - 145,2^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).

Benzoyl-chinin (II d)²⁶⁾ stellten wir durch 18stündiges Aufbewahren und 1stündiges Kochen von wasserfreiem Chinin mit einem geringen Überschuß an Benzoylchlorid in Chloroform dar. Aus Äther umkristallisiert schmolz das Präparat bei 141,5–143,0°, $[\alpha]_D^{22} + 119,5^\circ$ ($c = 1$; Äthanol).

Acetyl-cinchonin (III c) konnten wir — übereinstimmend mit HESSE²⁷⁾ — aus reinem Cinchonin nur in amorphem (glasigen) Zustand gewinnen. Das durch Hochvakuum-Kurzweg-Destillation (etwa 110° Badtemperatur) gereinigte Präparat zeigte $[\alpha]_D^{21} + 111^\circ$ ($c = 1$; absol. Äthanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (336,4) ber.: C 74,95; H 7,19; N 8,32;
gef.: C 74,77; H 7,25; N 8,61.

Acetyl-cinchonidin (II e), fiel nach²⁷⁾ ebenfalls in glasiger Form an. Trotz einer Reinigung über das aus Äthanol/Äther umkristallisierte Hydrochlorid [Schmp. 241 bis 244° (Zers.), $[\alpha]_D^{21} - 25,7^\circ$ ($c = 1,1$; absol. Äthanol)] mißlingen alle Versuche zur Kristallisation der freien, in Cyclohexan klar und farblos löslichen Base vom $[\alpha]_D^{18} - 32,6^\circ$ ($c = 2,2$; absol. Äthanol).

Acetyl-dihydrochinin (II b)²⁸⁾ wurde durch katalytische Hydrierung einer 4 Stunden auf 60° erwärmten Lösung von 10 m Mol Chinin in 8 cm³ Acetanhydrid über 0,5 m Mol PtO₂ gewonnen. Die berechnete Menge H₂ wurde innerhalb von 6 Minuten absorbiert.

Die weitere Aufarbeitung der vom Pt befreiten Mischung erfolgte nach l. c.²⁷⁾ Schmp. 97–99° (aus Äther/Petroläther), $[\alpha]_D^{23} - 35,8^\circ$ ($c = 1$; absol. Äthanol).

Acetyl-dihydrochinidin (III b) wurde wie II b aus Chinidin bereitet (Hydrierungsdauer: 50 Minuten). Schmp. 111–113° (aus Äther-Petroläther), $[\alpha]_D^{24} + 113^\circ$ ($c = 2$; absol. Äthanol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (368,5) ber.: C 71,70; H 7,66;
gef.: C 71,43; H 7,64.

Die Versuche zur katalytisch-asymmetrischen Estersynthese wurden in der früher beschriebenen Weise^{5) 9)} ausgeführt. Der aus PTMK hervorgehende 1, 2, 3, 4-Tetrahydro-1-naphthoesäuremethylester siedete bei etwa 90°/2 Torr und zeigte $n_D^{20} 1,5340$.

²⁵⁾ Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikro-Heiztisch bestimmt und sind korrigiert. Die Katalysatoren wurden vor der Verwendung bei 100°/2 Torr getrocknet.

²⁶⁾ P. SCHÜTZENBERGER, Liebigs Ann. Chem. **108**, 346 (1858); A. WÜNSCH, Ann. chim. phys. **7**, 125 (1896), vgl. C. **1896**, I, 375.

²⁷⁾ O. HESSE, Liebigs Ann. Chem. **205**, 314 (1880).

²⁸⁾ DRP 251936, Vereinigte Chininfabriken Zimmer & Co., C. **1912**, II, 1590; vgl. auch O. HESSE, Liebigs Ann. Chem. **241**, 255 (1887).

(R)-(+) - und (S)(-)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthoesäuremethylester. Die freie racemische Säure wurde nach den Angaben von WESTMAN²⁹⁾ über die Cinchonin- und Chinin-Salze in die optischen Antipoden ($[\alpha]_{\text{D}}^{21,5} + 63,3^{\circ}$ bzw. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} - 63,5^{\circ}$ ($c = 3$; Benzol); Schmp. $55,5-56,5^{\circ}$) zerlegt. Die reine (R)(+)-Säure lieferte mit Diazomethan in Äther den (R)(+)-Methylester mit $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 28,5^{\circ}$ ($c = 2$; Benzol) und $n_{\text{D}}^{20} 1,5340$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (190,2) ber.: C 75,77; H 7,43;
gef.: C 75,81; H 7,82.

Der analog dargestellte (S)(-)-Methylester zeigte $[\alpha]_{\text{D}}^{21} - 28,5^{\circ}$ ($c = 2$; Benzol); und $n_{\text{D}}^{20} 1,5340$. Zweitägige Einwirkung von überschüssiger Diazomethan-Lösung bei Raumtemperatur veränderte den Drehwert nicht.

Herrn Prof. Dr. W. LANGENBECK danken wir für die wohlwollende Förderung dieser Arbeit, Frau MARGOT BÖHME für ihre gewissenhafte und fleißige Mitarbeit bei der Ausführung der Versuche.

²⁹⁾ L. WESTMAN, Ark. f. Kemi **12**, 161 (1958).

Rostock, Institut für organische Katalysatorforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin und

Halle (Saale), Institut für organische Chemie der Martin-Luther-Universität

Bei der Redaktion eingegangen am 26. Oktober 1963.