

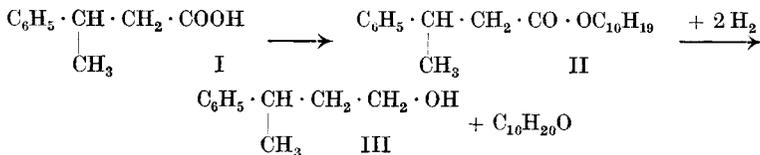
**Synthetische Versuche mit dem optisch aktiven
1- γ -Phenyl-butylalkohol**

von **H. Rupe** und **Fr. van Walraven**.

(29. III. 30.)

Der optisch aktive 1- γ -Phenyl-butylalkohol ist zuerst von *Cohen*¹⁾ dargestellt worden; er ging von der inaktiven Verbindung aus, die er in den sauren Nitrophtalsäure-ester überführte und durch das übliche, mühsame Umkrystallisieren des Strychninsalzes in die aktive Formen zerlegte, es gelang indessen bloss, die eine, die l-Form, rein zu erhalten.

Wir haben jetzt eine neue Variante der *Pasteur*'schen Spaltungsmethode angewandt: die inaktive β -Methyl-hydrozimtsäure I wurde in den Menthylester II verwandelt²⁾, der schon nach zweimaligem Umkrystallisieren den Ester der reinen links-Form lieferte, dieser wurde dann mit Alkohol und Natrium reduziert, er gab in sehr erfreulicher Ausbeute sogleich den reinen 1- γ -Phenyl-butylalkohol III:



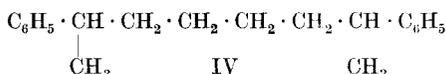
Unser Alkohol dreht sogar etwas stärker als der von *Cohen* beschriebene, und durch einen einfachen Versuch konnte bewiesen werden, dass diese Drehung nicht etwa durch Spuren von links-Menthol beeinflusst wurde. Denn bei der Reduktion des Menthylesters entsteht immer etwas optisch aktive l-Phenyl-buttersäure, ihr Äthylester wurde mit Natrium und Alkohol reduziert und lieferte einen Alkohol, der gleich, ja sogar noch ein wenig stärker drehte, als der aus dem Menthylester gewonnene. Leider gelang es uns ebensowenig, wie früher *Cohen*, die andere Antipode, die rechts-Form, rein zu erhalten. Im experimentellen Teil wird gezeigt, wie es trotz vieler Mühe nicht möglich war, das ölige Gemenge, das neben dem festen Menthylester entstand, auf reinen krystallisierenden Ester der rechts-Form zu verarbeiten.

Aus dem optisch aktiven Alkohol liess sich unschwierig ein Bromid herstellen, und wir beabsichtigten, dieses zu Synthesen optisch aktiver

¹⁾ *Cohen*, Soc. **107** 901 (1915).

²⁾ *Rupe*, *Busolt* und *Häussler*, A. **369**, 323 (1909).

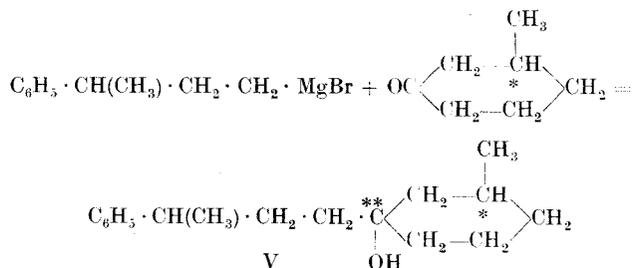
Verbindungen zu benützen, wozu in erster Linie die magnesiumorganische Verbindung dienen sollte. Vorversuche zeigten, dass bei der Einwirkung von Magnesium auf die Ätherlösung des Bromides die in einem solchen Falle, d. h. bei der Verwendung höher molekularer Halogenverbindungen stets zu befürchtende *Würtz-Fittig*-Reaktion nur in bescheidenem Masse eintritt, und dass der in kleinen Mengen entstehende Kohlenwasserstoff: 1,6-Diphenyl-1,6-dimethyl-hexan IV:



einen so hohen Siedepunkt besitzt, dass seine vollkommene Abtrennung von den hauptsächlichlichen Reaktionsprodukten in keinem Falle Schwierigkeiten verursachte.

Der Zweck der vorliegenden kleinen Arbeit war letzten Endes der: einen Beitrag zu liefern zur Kenntnis der sogenannten optischen Superposition¹⁾. Es ist aber von vorneherein klar, dass dieses Ziel nicht vollkommen erreicht werden konnte, denn wir verfügten zwar über die l- und über die (l + d)-Form des Alkoholes, aber es fehlte uns noch die d-Form. Immerhin konnten einige nicht uninteressante Ergebnisse erzielt werden.

Wir vereinigten zunächst das racemische Bromid (gemeint ist dessen Magnesiumverbindung) mit optisch aktivem d-3-Methylcyclohexanon und dann das l-Bromid mit demselben optisch aktiven Keton, wobei zwei 3-Phenyl-butyl-3-methyl-cyclohexanole-1 entstanden



beide optisch aktiv. In der Verbindung: optisch aktives Keton mit racemischem Bromid ist die Rechtsdrehung bedeutend grösser als die des Ketones allein, diese letztere beträgt $[\alpha]_D = +13,54^\circ$.

γ -Phenyl-butyl-methyl-cyclohexanol, dargest. mit rac. Bromid $[\alpha]_D = +29,97^\circ$

γ -Phenyl-butyl-methyl-cyclohexanol, dargest. mit l-Bromid $[\alpha]_D = +5,12^\circ$

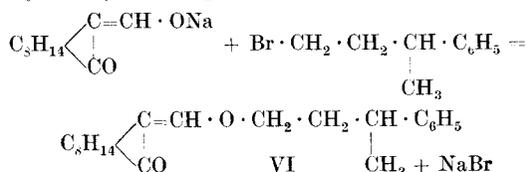
¹⁾ *Guye*, C. r. **119**, 790, 953 (1894); *Walden*, Z. physikal. Ch. **15**, 638 (1894); **17**, 720 (1895); *Tschugaeff*, B. **46**, 2752 (1913); *Patterson*, Soc. **107**, 146 (1915); **125**, 1476 (1924); *Patterson* und *Buchanan*, Soc. **125**, 2579 (1924); C. **1925**, I, 832; *Hudson*, Am. Soc. **31**, 70 (1909); **39**, 1035 (1917); C. **1909**, I, 643; **1917**, II, 601.

Bei dieser Synthese ist ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom bei ** entstanden, so dass dieses in zwei Formen auftreten kann, in + und -, zweifellos war es die +-Form, die sich hier bildete, die sich zur schon vorhandenen +-Form addierte, so dass auf diese Weise die starke Rechtsdrehung leicht zu erklären ist.

Betrachtet man nun die optische Drehung des Hexanols, welches mit dem aktiven l-Bromid dargestellt worden ist, so supponieren wir, sie sei entstanden aus den Drehungen des Ketones und des optisch aktiven Phenyl-butylalkoholes, $[\alpha]_D = -39,56^{\circ}$, da die alkoholische Hydroxylgruppe sich im neuen Körper wieder findet. Es müsste deshalb die Resultante aus den Kurven der Rotationsdispersion des Ketones und des Alkoholes der Kurve des neuen Körpers entsprechen. Wir können die Resultante nicht berechnen, da wir die Gleichungen der beiden Kurven nicht kennen, doch können wir sie graphisch mit annähernder Genauigkeit bestimmen.

A ist die Kurve des γ -Phenyl-butylalkoholes, B die des Ketones, C die gemessene Kurve, D die graphisch ermittelte Resultante aus A und B (Fig. 1). D und C sollten nun übereinstimmen, was aber keineswegs der Fall ist; D hat eine entgegengesetzte Drehungsrichtung als C, sie dürfte wahrscheinlich anomal verlaufen. Es ist natürlich aussichtslos, bei einem solchen komplizierten Fall, in welchem zu zwei schon vorhandenen, entgegengesetzt drehenden asymmetrischen Komplexen noch ein neuer bei der Synthese gebildet wird, die optische Superposition berechnen zu wollen, ohne die Kenntnis sämtlicher Formen.

Einfacher liegen die Verhältnisse bei der Synthese eines Äthers des optisch aktiven d-Oxymethylencamphers mit dem inaktiven einerseits und dem aktiven Phenyl-butylalkohol andererseits, dargestellt aus Natrium-oxymethylencampher und Phenyl-butylbromid.



Ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom wird hier nicht gebildet.

Äther aus d-Oxymethylencampher und inaktivem Bromid $[\alpha]_D = +131,05^{\circ}$

Äther aus d-Oxymethylencampher und l-Bromid $[\alpha]_D = +40,34^{\circ}$

Oxymethylencampher selbst¹⁾ hat (in 10-proz. Benzollösung) die Drehung $[\alpha]_D = +87,66^{\circ}$. Es ist hier also eine bedeutende Erhöhung

¹⁾ A. 409, 323 (1915). Diese Drehung wurde nur in Benzollösung bestimmt, leider haben wir versäumt, die Drehung des neuen Äthers in diesem Lösungsmittel zu untersuchen, aber wie aus der Tabelle in der eben zitierten Abhandlung hervorgeht, betragen die Differenzen zwischen den Drehungen der Methylencampherderivate in Substanz bestimmt und in Benzollösung im Mittel 12°.

des Drehungsvermögens festzustellen, und man könnte das so erklären, dass hier das im Phenyl-butylalkohol vorhandene asymmetrische Kohlenstoffatom jetzt in der $+$ -Form aufgetreten ist. Supponiert man die für den optisch aktiven Phenyl-butylalkohol gefundene Drehung in der $+$ -Form und addiert diese zu der bekannten Drehung des Oxymethylcamphers $[\alpha]_D = +87,66^\circ$, so erhält man Zahlen, die eine gewisse Annäherung zeigen, die Differenzen mögen auf den Einfluss des Lösungsmittels zurückzuführen sein. (Siehe Tabelle S. 365.)

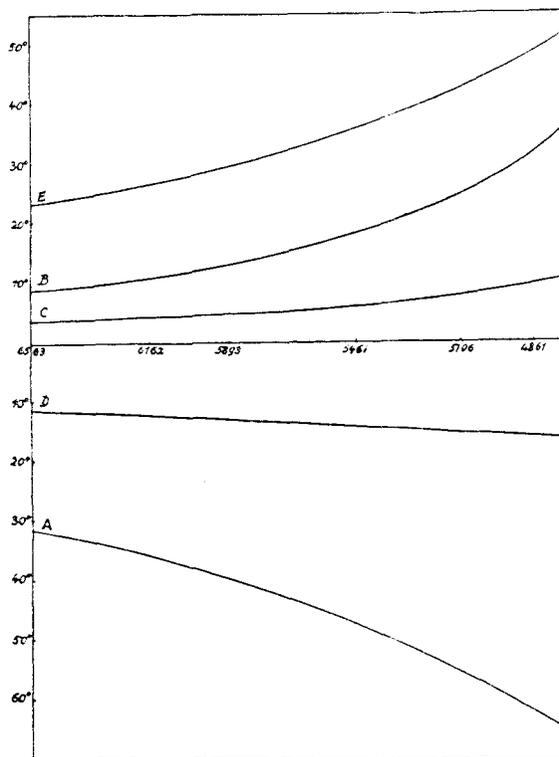


Fig. 1.

- A = γ -Phenylbutylalkohol.
- B = 1-(3-Methyl)-cyclohexanon.
- C = 1-(3-Phenylbutyl)-3-methyl-cyclohexanol 1 (aus akt. Bromid).
- D = Resultante aus A u. B.
- E = 1-(3-Phenylbutyl)-3-methyl-cyclohexanol 1 (aus inakt. Bromid).

Natürlich liegen die Dinge in anderer Beziehung nicht so einfach, da, wie das Beispiel der Derivate des Methylencamphers zeigt¹⁾, die Verbindung des Radikals dieses Körpers mit Kohlenwasserstoffresten eine Erhöhung des Drehungsvermögens mit sich führt, die im Benzylderivate

¹⁾ Vergl. Fussnote 1, Seite 363.

den Höhepunkt erreicht, um dann im Phenyl-äthylderivat zurückzugehen; die Phenyl-propylverbindung hat $[\alpha]_D = 113,33^\circ$, aber das Phenyl-butylderivat würde zweifellos noch schwächer drehen. Man kann deshalb sicher behaupten, dass im Falle dieses Phenyl-butyl-äthers eine besondere Erhöhung der optischen Drehung eintrat. Der Äther des optisch aktiven Oxymethylencamphers mit dem optisch aktiven l-Phenyl-butylderivat besitzt eine bedeutend kleinere Drehung (s. o.).

	C	D	Hg	F
γ -Phenyl-butylalkohol (inaktiv) . . .	+ 30,92	39,56	47,09	61,94
Oxymethylencampher (rechtsdrehend)	+ 66,53	87,66	108,57	153,41
Neuer { Berechnete Werte	97,45	127,22	155,66	215,35
Äther { Gefundene Werte	99,68	131,05	160,48	223,50
γ -Phenylbutylalkohol (linksdrehend) .	- 30,92	39,56	47,09	61,94
Oxymethylencampher (rechtsdrehend)	+ 66,53	87,66	108,57	153,41
Berechnete Werte	+ 35,61	48,10	61,48	91,47
Gefundene Werte	+ 30,30	40,34	50,25	71,73

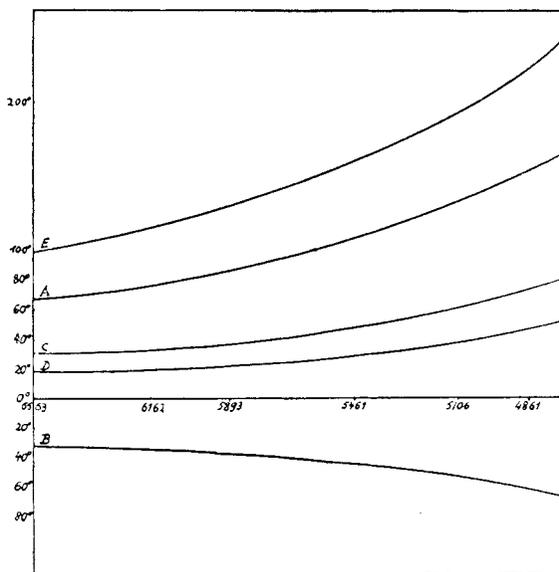


Fig. 2.

- A = Oxymethylencampher in Benzol.
- B = γ -Phenylbutylalkohol.
- C = Äther vom Oxymethylencampher mit akt. Alkohol.
- D = Resultante aus A u. B.
- E = Äther vom Oxymethylencampher mit racem. Alkohol.

Addiert man in diesem Falle die Drehungen, dann sind die Unterschiede zwischen den gemessenen und den berechneten Werten sehr grosse. Immerhin verläuft die graphisch ermittelte Kurve der Resultante D (Fig. 2) parallel der gemessenen Kurve der Rotationsdispersion C und in ihrer Nähe.

Mit dem Prinzip der optischen Superposition steht im kausalen Zusammenhange ein besonderer Typus von anomaler Rotationsdispersion, den *Tschugaeff* als „intramolekulare Dispersionsanomalie“ bezeichnet.

Es wäre hier nun möglich gewesen, solche Fälle aufzufinden, denn wenn wir durch Vereinigung verschieden drehender Körper neue darstellen, so können durch Überlagerungen der einzelnen Kurven der Rotationsdispersionen Resultanten entstehen, welche einen anomalen Verlauf nehmen. Die extramolekulare Superposition (welche eintritt, wenn verschieden drehende Körper gemischt werden) wird nach *Tschugaeff* immer in einem bestimmten Konzentrationsgebiete auftreten müssen, wogegen man bei der intramolekularen Superposition auf die stöchiometrischen Verhältnisse angewiesen ist, in welchen die die betreffende Molekel bildenden Radikale in Verbindung treten. Es ist dann Sache eines reinen Zufalles, wenn die absoluten Drehwerte und die Dispersionsverhältnisse so ausfallen, dass die beiden sich addierenden Kurven eine typische anomale Dispersionskurve geben.

Eine genaue Durchrechnung aller von uns gefundenen Daten zeigte, dass in keinem einzigen Falle eine deutlich erkennbare Anomalie auftritt; zu unserer Überraschung zeigten alle Körper eine vollkommen normale Rotationsdispersion. Dies geht hervor aus dem Vergleiche der λ_{α} , berechnet nach der Formel von *Rupe-Akermann*¹⁾, und nach der sogenannten Endglieder-Formel²⁾; die so erhaltenen Zahlen stimmen innerhalb der Fehlergrenzen vollkommen überein. Ferner stimmen auch die nach der Formel

$$[\alpha]_{\lambda} = \frac{K}{\lambda^2 - \lambda_0^2}$$

berechneten Drehungen mit den experimentell gefundenen aufs beste überein. Das heisst soviel, dass die eingliedrige Formel von *Drude* hier gilt.

Experimenteller Teil.

β -Methyl-hydrozimtsäure (Formel I).

Das Ausgangsmaterial war der Äthylester der β -Oxy- β -methylzimtsäure, der nach *Rupe* und *Busolt*³⁾ dargestellt wurde. 100 g Bromessigester lieferten 95 g des Oxyesters, entsprechend 91% der Theorie.

¹⁾ A. 420, 1 (1919).

²⁾ A. 459, 191 (1927).

³⁾ *Rupe* und *Busolt*, A. 369, 321 (1909).

Name	$[\alpha]_D$	$\frac{[\alpha]_F}{[\alpha]_C}$	$\lambda_0^{2.1}$	$\lambda_0^{2.2}$	K	λ_a	P. R. D. ³⁾	$[\alpha]_C$ ber.	$[\alpha]_C$ gef.	$[\alpha]_F$ ber.	$[\alpha]_F$ gef.
γ -Phenyl-butylalkohol . .	-39,56	2,004	0,04261	0,04249	12,014	655,50	135,31	-30,95	-30,92	-62,06	-61,96
1-(3-Phenyl-butyl)-3-methylcyclohexanol-1 . .	+29,97	2,03	0,05071	0,04761	8,886	644,93	145,2	+23,38	+23,46	+47,88	+47,78
(aus racem. Alkohol)											
1-(3-Phenyl-butyl)-3-methylcyclohexanol-1 . .	+5,12	2,36	0,09367	0,09417	1,300	582,95	178,4	+3,85	+3,85	+9,12	+9,14
(aus 1-Alkohol)											
1-(3-Phenyl-butyl)-4-methylcyclohexanol-1 . .	-11,20	2,07	0,05214	0,05515	3,2863	638,86	145,8	-8,67	-8,59	-17,83	-17,81
3-Phenyl-butyläther des Oxymethylencampfers .	+131,75	2,242	0,08029	0,07978	34,913	601,9	170,55	+99,63	+99,68	+223,80	+223,50
(aus racem. Alkohol)											
3-Phenyl-butyläther des Oxymethylencampfers .	+40,34	2,36	0,09546	0,09407	10,144	585,55	180,30	+30,29	+30,30	+72,09	+71,73
(aus 1-Alkohol)											

¹⁾ Berechnet nach der Formel *Rupe-Alkermann*.

²⁾ Berechnet nach der Endgliederformel.

³⁾ A. 428, 188 (1921).

Die Darstellung des β -Methyl-zimtsäure-esters durch Kochen des β -Oxy-säure-esters mit Ameisensäure geschah nach *Rupe* und *Häussler*¹⁾. Hier betrug die Ausbeute an reinem Methyl-zimtsäure-ester 64%. Daneben aber konnte noch etwas β -Methyl-zimtsäure isoliert werden, welche durch die verseifende Wirkung der Ameisensäure entstanden war, und da diese wieder verwendet werden konnte, so war die Ausbeute an Methyl-zimtsäure doch eine befriedigende.

Katalytische Hydrierung.

Es zeigte sich sogleich, dass die β -Methyl-zimtsäure selbst mit Wasserstoff bei Gegenwart von Nickelkatalysator nur sehr langsam hydriert wird; das entspricht unseren langjährigen Erfahrungen auf diesem Gebiete, wonach die ungesättigten Säuren auf solche Weise in den meisten Fällen viel langsamer katalytisch reduziert werden als ihre Ester. Beim Äthylester dieser Säure verlief die Hydrierung so rasch, dass bei Verwendung von 100 g Ester, welche in der 10-fachen Menge von stark verdünntem Alkohol aufgelöst und mit 200 g Nickelkatalysator und Wasserstoff geschüttelt wurden, die Reduktion in 4 Stunden vollständig beendet war (vergl. die Hydrierungs-Kurve Fig. 3).

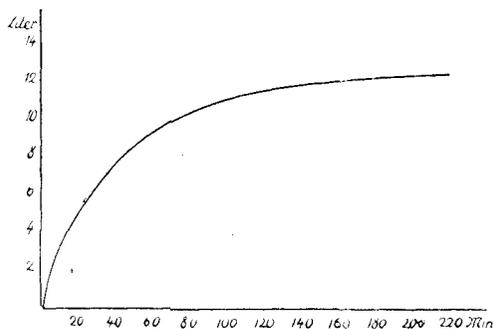


Fig. 3.

Vom Katalysator wurde abgenutzt und der Rückstand auf dem Filter einige Male mit Alkohol nachgewaschen, der Alkohol im Filtrat mit einem Birektifikator abdestilliert und der Kolbenrückstand unter Zusatz von Wasser und Kochsalz ausgeäthert. Der hydrierte Ester zeigte folgende Siedepunkte: 125—126° unter 13,5 mm, 117—123° unter 10 mm, 121° unter 11 mm, 125—128° unter 12,5 mm. 100 g β -Methyl-zimtsäure-ester lieferten 100 g β -Methyl-hydrozimtsäure-ester, ein farbloses, lichtbrechendes Öl. Die wie oben erwähnt bei der Wasserabspaltung aus dem Oxyester mit Ameisensäure entstandene β -Methyl-zimtsäure wurde mittels Thionylchlorid in das Säurechlorid verwandelt (Sdp. 130° unter 11 mm) und mit absolutem Alkohol verestert. Dieser Ester wurde dann ebenfalls hydriert.

¹⁾ *Rupe* und *Häussler*, A. 369, 322 (1909).

Darstellung des inaktiven (racem.) γ -Phenyl-butylalkohols (Formel III).

In einen Dreihalskolben von 2 Liter Inhalt, mit Tropftrichter, Kühler und Rührvorrichtung versehen, gibt man 132 g zerschnittenes Natrium (das Dreifache der berechneten Menge) und lässt rasch eine Lösung von 90 g β -Methyl-hydrozimtsäure-äthylester in 270 g absolutem Alkohol hinzufließen. Sobald das Natrium geschmolzen ist, setzt man das Rührwerk in Betrieb, das man anfangs gelegentlich stillstellen muss, wenn das Schäumen zu heftig zu werden droht, Kühlen mit Wasser soll womöglich vermieden werden, die Reaktion soll so energisch wie möglich verlaufen. Ist alle Lösung zugeflossen, so lässt man sofort Alkohol hinzutropfen und erwärmt auf dem Wasserbade, bis alles Natrium in Lösung gegangen ist. Sobald dies der Fall ist, versetzt man mit Eis und stumpft das Alkali mit Salzsäure ab. Dann wird mit Wasserdampf destilliert. Der zunächst übergehende Alkohol wird gesondert aufgefangen und dann wird so lange destilliert, bis im Destillat auf Zusatz von Kochsalz keine Trübung mehr zu beobachten ist, was nach 3 Stunden der Fall ist. Der übergegangene Alkohol wird an der Kolonne abdestilliert und der Rückstand zusammen mit dem wässrigen Destillat nach Kochsalzzusatz ausgeäthert. Das Carbinol zeigt folgende Siedepunkte: 116—117° unter 9,5 mm, 120° unter 11 mm, 125,5—128° unter 13 mm.

90 g des Methyl-hydrozimtsäure-esters ergaben 46 g γ -Phenyl-butylalkohol. Dies entspricht 66% der Theorie. Da die bei der Reduktion in nicht unerheblicher Menge durch Verseifung des Äthylesters entstandene β -Methyl-hydrozimtsäure leicht zurückgewonnen werden und in den Äthylester zurückverwandelt werden kann, so ist die Ausbeute bei dieser Reduktion als eine recht gute zu bezeichnen. Der γ -Phenyl-butylalkohol ist ein farbloses Öl, das, frisch destilliert, etwas fischartig, nach einigem Stehen aber nach Äpfeln riecht.

Inaktives γ -Phenyl-butylbromid.

Zu 46 g des Carbinols lässt man langsam unter Kühlung 46 g Phosphortribromid zutropfen. Nach dem Stehen über Nacht erwärmt man dann noch 1½ Stunden auf dem Wasserbad, dann wird auf Eis gegossen, ausgeäthert und der Ätherextrakt mit Soda gewaschen. Das Bromid ist ein angenehm riechendes, leicht bewegliches Öl vom Sdp. 111—112° unter 11 mm und 117—119° unter 13,5 mm. Ausbeute 55 g Bromid, entsprechend 85% der Theorie.

γ -Phenylbutyl-Magnesiumbromid.

Die nötige Menge Magnesiumspäne unter Äther wurde mit etwas Jod und einigen Tropfen Äthylbromid aktiviert, dann liess man das mit dem gleichen Volumen Äther verdünnte Bromid langsam unter Umschütteln hinzufließen, der Äther soll dabei nur in leises Sieden

geraten. Zum Schluss wurde noch $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt.

Zunächst musste nun festgestellt werden, in welchem Betrage sich das wahre *Grignard*-Salz hier bildete, und wie gross der Anteil ist, welcher der *Würtz-Fittig*-Reaktion unterliegt. Die oben beschriebene, aus 10 g Bromid dargestellte *Grignard*-Lösung wurde auf Eis gegossen, mit Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Äthers über Magnesiumsulfat wurde fraktioniert destilliert. Zunächst ging der Kohlenwasserstoff, β -Phenylbutan über vom Sdp. 173—174° unter 11 mm Druck in einer Ausbeute von 65% der Theorie. Dann aber folgte ein zweiter Körper vom Sdp. 190 bis 191° unter gleichem Druck, das 1,6-Diphenyl-1,6-dimethylhexan, Formel IV, in einer Ausbeute von ungefähr 20—25%. Dieser Körper war entstanden aus zwei Molekeln γ -Phenylbutylbromid unter Herausnahme von zwei Bromatomen.

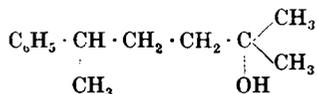
3,8 mg Subst. gaben 12,565 mg CO₂ und 3,325 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₆	Ber. C 90,16	H 9,84%
	Gef. „ 90,18	„ 9,79%

Es lässt sich also nicht vermeiden, dass bei der Einwirkung von Magnesium auf das Phenylbutylbromid nach der *Würtz-Fittig*-Reaktion ein Kohlenwasserstoff entsteht. Doch liegt dessen Siedepunkt glücklicherweise so hoch, dass es in den meisten Fällen keine Schwierigkeiten machen wird, ihn von den normalen Reaktionsprodukten abzutrennen. Mit der auf diese Weise dargestellten magnesiumorganischen Verbindung wurde eine Anzahl von Synthesen durchgeführt.

Einwirkung von Aceton.

Inaktives 1-Dimethyl-4-methyl-4-phenylbutanol-1.



Zu der aus 10 g Bromid dargestellten Magnesiumsalzlösung fügte man unter Eiskühlung und Umschütteln tropfenweise 2,8 g Aceton, verdünnt mit dem gleichen Volumen Äther, sodann wurde noch $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Dann zersetzte man mit eisgekühlter Ammoniumchloridlösung, ätherte aus und trocknete über Magnesiumsulfat. Bei der Destillation unter 11 mm Druck ging zuerst ein kleiner Vorlauf bei 70° über, der wahrscheinlich aus einem ungesättigten Kohlenwasserstoff bestand, der durch Wasserabspaltung aus dem tertiären Alkohol sich gebildet hatte. Die Hauptfraktion ging bei 130° über, bis dann zwischen 190—193° das Dimethyl-diphenylhexan folgte. Der reine tertiäre Alkohol bildete ein farbloses, dickflüssiges

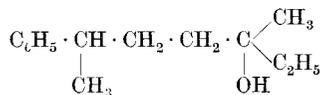
Öl vom konstanten Sdp. 127° unter 10 mm. Ausbeute: 5,1 g, entsprechend 63% der Theorie.

0,2491 g Subst. gaben 0,7409 g CO₂ und 0,2311 g H₂O

C₁₃H₂₀O Ber. C 81,18 H 10,49%
Gef. „ 81,12 „ 10,38%

Einwirkung von Methyl-äthylketon.

Inaktives 1-Methyl-äthyl-4-methyl-4-phenyl-butanol-1.



Die Synthese mit Äthyl-methylketon wurde genau auf dieselbe Weise durchgeführt wie mit Aceton. Erhalten wurde bei der Destillation unter 11 mm Druck zuerst ein kleiner Vorlauf bei 80°, dann die Hauptfraktion des tertiären Alkohols, welche bei 141—143° übergang als farbloses, zähflüssiges Öl in einer Ausbeute von 5,6 g, entsprechend 60% der Theorie.

0,1706 g Subst. gaben 0,5089 g CO₂ und 0,1645 g H₂O

C₁₄H₂₂O Ber. C 81,48 H 10,76%
Gef. „ 81,35 „ 10,79%

Synthese des aktiven d-3-Phenyl-butyl-3-methyl-cyclohexanol-1

(Formel V).

Zu dieser Synthese wurde die Magnesiumverbindung des Phenyl-butylbromides mit optisch aktivem (d)-3-Methyl-cyclohexanon in Reaktion gebracht. Da die Hauptfraktion des Reaktionsproduktes sich beim Destillieren unter 10 mm Druck, wobei sie von 170—173° übergang, gelb färbte, wurde die Destillation im Hochvakuum durchgeführt. Nach zweimaliger Fraktionierung unter einem Druck von 0,01 mm ging ein dickflüssiges, farbloses Öl bei 85° über. Ausbeute: 58%.

0,4060 g Subst. gaben 1,2310 g CO₂ und 0,3831 g H₂O

C₁₇H₂₆O Ber. C 82,86 H 10,65%
Gef. „ 82,69 „ 10,56%

Polarisation:

Rohr: 0,5 dm t = 20° d₄²⁰ = 0,9695

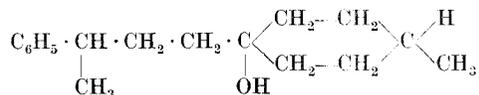
Linie ¹⁾	C	Ca	D	Hg	Cu	F
α	+ 11,37	+ 13,07	+ 14,53	+ 17,44	+ 20,52	+ 23,16
[α]	+ 23,46	+ 26,96	+ 29,97	+ 35,98	+ 42,33	+ 47,78

¹⁾ Es handelt sich hier um folgende 6 Wellenlängen:

A. E.	6563	6162	5893	5460,7	5105,6	4861
Linie:	C	Ca	D	Hg	Cu	F

Synthese mit p-Methyl-cyclohexanon.

1-(3-Phenyl-butyl)-4-methyl-cyclohexanol-I.



Die Synthese mit dem inaktiven 4-Methyl-cyclohexanon verlief ganz ähnlich und lieferte als Hauptfraktion ein farbloses, zähflüssiges Öl, das unter 10 mm Druck bei 172—173° überging.

0,1729 g Subst. gaben 0,5256 g CO₂ und 0,1627 g H₂O

C₁₇H₂₆O Ber. C 82,86 H 10,65%
Gef. „ 82,91 .. 10,53%

Synthese mit d-Oxymethylencampher.

3-Phenyl-butyläther des d-Oxymethylencamphers (Formel VI).

1,1 g Natrium wurden in absolutem Alkohol gelöst und mit einer möglichst konzentrierten alkoholischen Lösung von frisch destilliertem Oxymethylencampher versetzt. Das Natriumsalz wurde mit einem Glasstab zerdrückt, worauf 10 g inaktives γ -Phenyl-butylbromid zugefügt wurden, das Ganze wurde dann 7 Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wurde mit Wasser verdünnt und der Alkohol auf dem Wasserbade verjagt, dabei schied sich allmählich ein schweres Öl ab, das nach dem Abkühlen ausgeäthert wurde, der Äther musste zur Entfernung von kleinen Mengen Oxymethylencampher mit etwas Natronlauge ausgeschüttelt werden. Die Destillation erfolgte unter 9 mm Druck. Zuerst ging eine kleine Menge unverändertes Produkt über, dann aber wurde die Destillation unterbrochen, da bei einer Ölbadtemperatur von 230° nichts überging. Bei der Destillation im Hochvakuum unter einem Druck von 0,003 mm ging ein zähflüssiger, geruchloser Körper über vom Sdp. 110,5—111° (Temperatur des Ölbad 135—137°). Der gelbgefärbte Körper wurde noch zweimal im Hochvakuum fraktioniert; der Siedepunkt blieb derselbe, aber es gelang nicht, die Substanz ganz farblos zu erhalten.

0,2569 g Subst. gaben 0,7563 g CO₂ und 0,2114 g H₂O.

C₂₁H₂₈O Ber. C 80,45 H 9,33%
Gef. „ 80,29 .. 9,21%

Polarisation:

Rohr: 0,5 dm $t = 20^\circ$ $d_4^{20} = 1,0263$

Linie:	C	Ca	D	Hg	Cu	F
α	+ 51,15	+ 59,68	+ 67,25	+ 82,35	+ 99,30	+ 114,69
$[\alpha]$	+ 99,68	+ 116,30	+ 131,05	+ 160,68	+ 193,51	+ 223,50

*Optisch aktiver l-γ-Phenyl-butylalkohol.**Spaltung der (d + l)-β-Methyl-hydrozimtsäure durch den Menthylester.*

100 g β-Menthyl-hydrozimtsäure-äthylester wurden unter Rühren und Kochen mit 10-proz. Natronlauge verseift, was ungefähr eine Stunde erforderte. Nach dem Erkalten wurde unter Eiskühlung mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, dann wieder sodaalkalisch gemacht und tropfenweise mit Kaliumpermanganatlösung versetzt, um event. vorhandene Spuren von ungesättigter Säure zu entfernen, dann wurde mit Bisulfit versetzt, stark angesäuert und mit Äther gründlich extrahiert. Die Säure destillierte unter 13 mm Druck bei 158°, unter 10 mm bei 152—154°. Ausbeute: 75 g, entsprechend 88% der Theorie. Farbloses Öl, in einer Kältemischung zu weissen Krystallen erstarrend.

Chlorid der β-Methyl-hydrozimtsäure: 75 g Säure vermischte man mit 123 g Thionylchlorid (= 2 Mol) und liess über Nacht stehen. Am folgenden Tage wurde das Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert, das Säurechlorid ging dann als farblose oder ganz schwach gelbe Flüssigkeit über vom Sdp. 110—111° unter 11 mm Druck.

75 g Säure gaben 78 g Säurechlorid.

Menthylester (Formel II): 78 g des Säurechlorides, gelöst im gleichen Volumen reinen Benzoles, liess man langsam zu einer Lösung von 67 g Menthol in 51,5 g chemisch reinem Pyridin zutropfen; Erwärmung, Ausscheidung von Pyridinchlorhydrat. Sodann wurde noch eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, worauf Benzol, Pyridin und unverändertes Menthol mit Wasserdampf übergetrieben wurden, bis das Destillat nicht mehr nach Menthol roch, wozu 5—6 Stunden erforderlich waren¹⁾. Der Kolbenrückstand wurde ausgeäthert, der Ätherextrakt nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, der Äther im Vakuumexsikkator in der Kälte abgedunstet. Aus dem sodaalkalischen Waschwasser konnte etwas unveränderte β-Methyl-hydrozimtsäure zurückgewonnen werden.

Der Menthylester bildete zunächst ein zähflüssiges Öl, das auch im Eisschrank keine Neigung zeigte, fest zu werden, glücklicherweise besaßen wir noch etwas Krystalle des festen Menthylesters von einer der früheren Arbeiten, welche beim Animpfen rasch vollständige Krystallisation bewirkten. Im Eisschrank wurde die Masse steinhart, deshalb liess man sie einige Tage bei Zimmertemperatur stehen, worauf die breiige Substanz über einem Platinkonus abgesaugt werden konnte. Die so gewonnene, schön krystallisierende Verbindung wurde in schwankenden Mengen von 45—60 g aus 100 g öligem Ester erhalten und schon nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol zeigen die Krystalle den Smp. 47°, welcher der reinen l-Form entspricht. Ist

¹⁾ Rupe, A. **369**, 323 (1909); vgl. Häussler, Diss. Basel, **1909**, S. 64.

dieser Schmelzpunkt noch nicht erreicht, so muss noch weiter umkrystallisiert werden. Die Ausbeute an ganz reiner l-Form betrug 15—20 g. Lässt man die ölige Mutterlauge an einem kalten Orte stehen und impft sie an, so erhält man noch 1—2 Krystallisationen, von denen man absaugen und die man umkrystallisieren kann, bis der Smp. 47° erreicht ist. Im ganzen gewinnt man aus 100 g Ester etwa 25 g des krystallisierten Mentylesters der l-drehenden β -Methyl-hydrozimtsäure (Formel II).

Reduktion des Mentylesters zum optisch aktiven l- γ -Phenyl-butylalkohol.

Die Reduktion des Mentylesters mit Natrium und Alkohol wurde ebenso ausgeführt wie die des Äthylesters. Auf 15 g Mentylester kamen 46 g Natrium und 100 g Alkohol. Nach dem Versetzen mit Wasser und Abstumpfen des Alkalis mit Salzsäure wurde der Alkohol mit einem Birektifikator abdestilliert, der Rückstand ausgeäthert und der Äther über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Destillation wurde in einem *Claisen*-Kolben mit angeschmolzenem, weiterem Ansatz (einem sogen. Säbelkolben) durchgeführt, in dem einen Schenkel des Kolbens befand sich eine 10 cm hohe Kolonne mit *Faschig*-Ringen. Unter 10 mm Druck destillierte zuerst das Menthol bei 94° vollkommen über, dann folgte bei 117,5° das optisch aktive Carbinol und nach mehrfacher Wiederholung war es möglich, Menthol und Carbinol vollkommen voneinander zu trennen. 20 g Mentylester lieferten 5,7 g γ -Phenyl-butylalkohol, entsprechend 60% der Theorie.

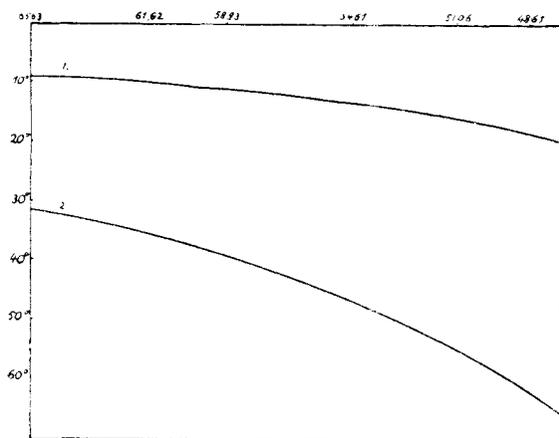


Fig. 4.

1. 1-(3 Phenyl-butyl)-4-methyl-cyclohexanol-l.
2. γ -Phenylbutylalkohol.

Polarisation (Kurve 2 auf Figur 4) :

Rohr: 0,5 dm $t = 20^{\circ}$ $d_4^{20} = 0,9858$

Linie:	C	Ca	D	Hg	Cu	F
α	- 15,24	- 17,53	- 19,50	- 23,21	- 27,14	- 30,54
$[\alpha]$	- 30,92	- 35,56	- 39,56	- 47,09	- 55,06	- 61,94

Cohen, der den Alkohol durch Umkrystallisation des Strychninsalzes des sauren Nitro-phtalsäure-esters spaltete, fand: $[\alpha]_D^{20} - 35,2^{\circ}$. Um festzustellen, ob die von uns gefundene höhere Drehung noch auf einer Verunreinigung mit Menthol beruht, wurde folgendermassen verfahren: Wir gingen aus von der bei der Verseifung des Mentylesters entstandenen optisch aktiven β -Methyl-hydrozimtsäure, von der wir im ganzen 18 g zur Verfügung hatten. Sie zeigte den Sdp. 153° unter 10 mm Druck und die Drehung $\alpha_D = -28,78^{\circ}$ im 0,5 dm-Rohr. Sie wurde mit Thionylchlorid in das Säurechlorid verwandelt, welches einen Sdp. von $108,5-109,5^{\circ}$ unter 10 mm zeigte und $\alpha_D = -10,60^{\circ}$ im 0,5-dm Rohr. Darauf wurde mit Alkohol der Äthylester dargestellt vom Sdp. $116,5-117,5^{\circ}$ unter 11 mm und $\alpha_D = -16,30^{\circ}$ im 0,5 dm-Rohr. Um ganz sicher zu sein, dass bei dieser Operation keine Racemisierung eingetreten war, wurde ein Teil des Esters mit 10-proz. Natronlauge zur Säure verseift, welche dann die Drehung $\alpha_D = -28,72^{\circ}$ im 0,5 dm-Rohr besass. Die Drehung der Säure hatte sich also nicht verändert. Daraufhin wurde der gesamte Äthylester mit Natrium und Alkohol reduziert, wobei wir einen γ -Phenyl-butylalkohol erhielten, der den Sdp. $116,5-117,5^{\circ}$ unter 10 mm Druck besass und im 0,5 dm-Rohr die Drehung $\alpha_D = -19,62^{\circ}$ zeigte, während diese Drehung für den Alkohol aus dem Mentylester $-19,50^{\circ}$ betrug. Damit war also bewiesen, dass die von uns gefundene, etwas höhere Drehung nicht durch eine Verunreinigung mit Menthol hervorgerufen war.

Optisch aktives l- γ -Phenyl-butylbromid.

Die Darstellung dieses Bromides geschah auf dieselbe Weise, wie oben für das inaktive Bromid beschrieben. Sdp. $111-112^{\circ}$ unter 11 mm Druck, optische Drehung $\alpha_D -50,42^{\circ}$ im 0,5 dm-Rohr. Mit diesem Bromid führten wir nun eine Anzahl von Synthesen optisch aktiver Körper durch, wobei wir im Grossen und Ganzen genau so verfahren konnten, wie bei den früher beschriebenen Umsetzungen mit dem inaktiven Bromid.

I. *Einwirkung auf das optisch aktive d-3-Methyl-cyclohexanon.*

Der hier erhaltene Körper, 3-Phenylbutyl-3-methyl-cyclohexanol-1, hatte genau dieselben Eigenschaften wie die mit dem racemischen Bromid erhaltene Verbindung, Sdp. unter 10,5 mm, 173° .

Polarisation:

Rohr: 0,5 dm $t = 20^{\circ}$ $d_4^{20} = 0,9696$

Linie:	C	Ca	D	Hg	Cu	F
α	+ 1,87	+ 2,21	+ 2,48	+ 3,07	+ 3,78	+ 4,43
$[\alpha]$	+ 3,86	+ 4,56	+ 5,12	+ 6,33	+ 7,80	+ 9,14

II. *Einwirkung auf 4-Methyl-cyclohexanon.*

Bei der Reaktion zwischen dem optisch aktiven Bromid und dem optisch inaktiven 4-Methyl-cyclohexanon wurde ein Körper erhalten vom Sdp. 172—173° unter 10 mm Druck (vergl. die entsprechende inaktive Verbindung).

Polarisation (Kurve 1 auf Figur 4):

Rohr: 0,5 dm $t = 20^{\circ}$ $d_4^{20} = 0,9712$

Linie:	C	Ca	D	Hg	Cu	F
α	- 4,17	- 4,87	- 5,44	- 6,48	- 7,66	- 8,65
$[\alpha]$	- 8,59	- 10,03	- 11,20	- 13,34	- 15,77	- 17,81

l-γ-Phenyl-butyläther des d-Oxymethylenamphers.

Dieser Äther wurde auf dieselbe Weise dargestellt, wie es oben beschrieben wurde für die Gewinnung des Äthers mit dem inaktiven Bromid. Nach einem kleinen Vorlauf, der unter 11 mm Druck abdestilliert wurde, unterwarfen wir den Rest einer Destillation im Hochvakuum. Nach zweimaliger fraktionierter Destillation zeigte der Körper den Sdp. von 110,5—111° unter einem Druck von 0,002—0,001 mm.

Polarisation:

Rohr: 0,5 dm $t = 20^{\circ}$ $d_4^{20} = 1,0297$

Linie:	C	Ca	D	Hg	Cu	F
α	+ 15,60	+ 18,32	+ 20,77	+ 25,87	+ 31,64	+ 36,93
$[\alpha]$	+ 30,30	+ 35,58	+ 40,34	+ 50,25	+ 61,46	+ 71,73

Untersuchung der bei der Darstellung des Menthyl-esters der β-Methylhydrozimtsäure entstandenen Öle.

Der in grosser Menge erhaltene ölige Ester wurde mit Natrium und Alkohol reduziert, wobei ein Carbinol erhalten wurde, welches die Drehung $\alpha_D = + 8,26^{\circ}$ zeigte. Nach unserer Ansicht besteht dieses

Öl aus einer Mischung der d-Form mit ziemlich viel l-Form (denn die reine d-Form hätte $\alpha_D = +19^\circ$ zeigen sollen), event. noch mit etwas Racemat, und es wurde versucht, daraus wenn möglich die reine d-Form abzuscheiden, was uns, wie hier schon bemerkt werden soll, leider nicht gelang. Wir suchten hauptsächlich nach einem festen Ester, der durch Umkrystallisieren hätte gereinigt werden können. Der Benzoessäure-ester war ein Öl vom Sdp. 195° unter 12 mm Druck.

Saurer Phtalsäure-ester: 15 g des Carbinols wurden mit 15 g gepulvertem Phtalsäure-anhydrid 5 Stunden lang unter Rühren im Ölbad auf 130° erhitzt. Nach dem Erkalten löste sich die Schmelze klar in Soda auf, doch blieb der Ester nach dem Ansäuern immer harzartig schmierig und konnte nicht fest erhalten werden. Dagegen lieferte er ein schönes Calciumsalz, das aus einer Lösung des Natriumsalzes mit Calciumchlorid ausgefällt werden konnte. Nach dem Absaugen und Auswaschen wurde aus viel Wasser umkrystallisiert, wobei man zweckmässig das kochende Wasser auf das Salz giesst, da bei längerem Erwärmen Zersetzung eintritt. Das Calciumsalz krystallisiert in schönen weissen, asbestglänzenden Schuppen, bei $145\text{--}146^\circ$ schmilzt es unter Zersetzung. Aus der Mutterlauge wurden noch 2 weitere Krystallisationen gewonnen, welche den gleichen Zersetzungspunkt hatten.

0,3794 g Subst. gaben 0,0345 g CaO
 $C_{36}H_{34}O_8Ca$ Ber. Ca 6,32%
 (Wasserfreies Salz) Gef. „ 6,49%

Die beiden ersten Krystallisationen des Calciumsalzes wurden mit verdünnter Salzsäure zersetzt, die Phtalestersäure in Äther aufgenommen und nach dem Verjagen des Äthers aus alkalischer Lösung das Carbinol mit Wasserdampf destilliert. Die Polarisation des Carbinols aus der ersten Fraktion ergab eine Drehung von $+8,07^\circ$, das aus der zweiten Fraktion $+8,38^\circ$ (im 0,5 dm-Rohr). Irgendeine selektive Trennung scheint also mit dem Calciumsalz nicht erreicht worden zu sein. Wir nahmen an, dass beim Umkrystallisieren des Salzes die racemische Form, wenn sie vorhanden gewesen wäre, sich von der optisch aktiven hätte abtrennen lassen, so dass offenbar nur eine Mischung von d- und l-Form vorlag. Es wurde jetzt versucht, aus optisch aktiven Basen und dem sauren Phtalester krystallisierende Salze zu erhalten, indem wir das Calciumsalz mit den Sulfaten von Strychnin und Chinin umsetzten, aber es wurden auf solche Weise nur ölige Verbindungen erhalten. Den gleichen Misserfolg hatten wir bei der Verbindung aus saurem Nitrophtalsäure-ester. Spaltversuche mit Strychnin, Brucin, Chinin und Chinchonidin blieben erfolglos.

Basel, Anstalt für Organische Chemie.