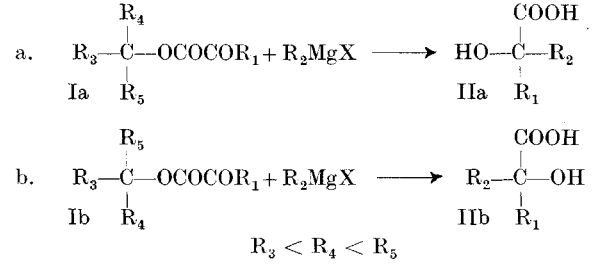
40. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen II. Über den sterischen Verlauf der Umsetzung von Phenylglyoxylsäure-estern des Menthols, Neomenthols, Borneols und Isoborneols mit Methylmagnesiumjodid

von **V. Prelog** und **H. L. Meier.**

(23. XII. 52.)

In der vorhergehenden Mitteilung[1]) wurde auf Grund des Versuchsmaterials von *A. McKenzie* und Mitarbeitern[2]) und theoretischer Überlegungen die Schlussfolgerung gezogen, dass bei asymmetrischen Synthesen, bei welchen α-Ketosäure-ester optisch aktiver Alkohole Ia und b mit *Grignard*'schen Verbindungen zur Umsetzung gelangen, die Konfiguration des dabei in Überschuss entstehenden Antipoden der α-Oxysäure IIa und b aus der Konfiguration des Alkohols abgeleitet werden kann, wenn sich die drei Reste R_3, R_4 und R_5 am asymmetrischen Kohlenstoff des Alkohols durch ihre Grösse stark unterscheiden.



$R_3 < R_4 < R_5$

Bei diastereomeren Alkoholen mit mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatomen sollte nach den in der vorangehenden Mitteilung entwickelten Anschauungen nur die Konfiguration des asymmetrischen Kohlenstoffatoms, an dem das Hydroxyl sitzt, für den Drehungssinn der α-Oxysäure bestimmend sein. Der quantitative Verlauf der asymmetrischen Synthese bei α-Ketoestern diastereomerer Alkohole mit gleicher Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom kann dagegen selbstverständlich verschieden sein.

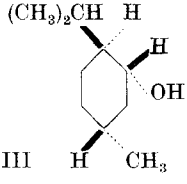
McKenzie und Mitarbeiter verwendeten als optisch aktive Alkohole bei ihren Versuchen nur Menthol, Borneol und Octanol-(2). Es war deshalb nicht möglich, die erwähnte Konsequenz unserer Anschauungen an Hand des vorliegenden Versuchsmaterials zu prüfen. Wir haben deshalb die Phenylglyoxylsäure-ester von (−)-Menthol (III),

[1]) Helv. **36**, 308 (1953).

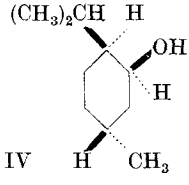
[2]) Vgl. Tab. 1, Seite 310 der vorangehenden Mitteilung.

(+)-Neomenthol (IV), (+)-Borneol (V) und (–)-Isoborneol (VI) unter gleichen Bedingungen mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Die Alkohole (–)-Menthol und (–)-Isoborneol gehören dem Konfigurationstypus b an und es wurde erwartet, dass sie die D-(–)-Atrolactinsäure (VII) in Überschuss liefern werden. (+)-Neomenthol und (+)-Borneol, die dem Konfigurationstypus a entsprechen, sollten dagegen die L-(+)-Atrolactinsäure (VIII) in Überschuss geben.

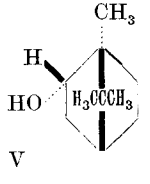
Die in der Tab. 1 zusammengestellten Ergebnisse der Synthesen stehen im besten Einklang mit diesen Voraussagen.



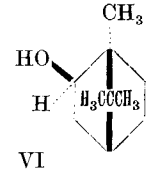
(–)-Menthol (b)



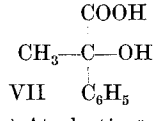
(+)-Neomenthol (a)



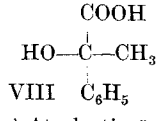
(+)-Borneol (a)



(–)-Isoborneol (b)



D-(–)-Atrolactinsäure (b)



L-(+)-Atrolactinsäure (a)

Tabelle 1.

Alkohol	Typus	Atrolactinsäure		
		Ausbeute %	$[\alpha]_D$	p %
(–)-Menthol[1]) . . .	b	92	–9,5°	25
(+)-Neomenthol . .	a	94	+4,6°	12
(+)-Borneol[2]) . . .	a	90	+4,2°	11
(–)-Isoborneol. . .	b	98	–3,1°	8,3

Die in der vorliegenden Mitteilung verwendeten Phenylglyoxylsäure-ester wurden durch Oxydation der entsprechenden (±)-Mandelsäure-ester mit Blei(IV)-acetat nach *E. Baer & M. Kates*[3]) hergestellt. Die (±)-Mandelsäure-ester, die wir auch für andere Zwecke benötigten, wurden durch partielle Hydrolyse mit wässeriger Kaliumcarbonat-Lösung aus ihren Acetyl-Derivaten gewonnen, die leicht aus den Alkoholen mit Acetylmandelsäure-chlorid und Pyridin bereitet werden können.

Die Phenylglyoxylsäure-ester schwer veresterbarer Alkohole lassen sich sonst einfacher und rascher durch Umsetzung mit Phenylglyoxylsäure-chlorid und Pyridin erhalten[4]).

[1]) *D. M. Bovey & E. E. Turner*, Soc. **1951**, 3223, erhielten 97% Ausbeute an (–)-Atrolactinsäure mit einem $[\alpha]_{5780} = -8{,}5°$; *A. McKenzie*, Soc. **85**, 1249 (1905), gewann eine Atrolactinsäure mit einem $[\alpha]_D = -8{,}3°$.

[2]) *A. McKenzie*, Soc. **89**, 365 (1906), erhielt aus Phenylglyoxylsäure-(–)-bornylester 73% Ausbeute an (–)-Atrolactinsäure mit einem $[\alpha]_D = -1{,}9°$.

[3]) Am. Soc. **67**, 1482 (1945).

[4]) Vgl. die nachstehende Mitteilung, Helv. **36**, 325 (1953).

Experimenteller Teil[1]).

Allgemeines.

Acetyl-mandelsäure-ester. Etwa 0,15 Mol Alkohol in 50 cm³ Benzol und 20 cm³ Pyridin wurden mit 10-proz. Überschuss an Acetyl-mandelsäure-chlorid[2]) versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man versetzte das Reaktionsgemisch mit Wasser und nahm den Ester in Äther auf. Die mit Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung lieferte beim Eindampfen den öligen Acetyl-mandelsäure-ester, der im Hochvakuum destilliert wurde.

Mandelsäure-ester. Etwa 0,1 Mol Acetyl-mandelsäure-ester wurden in 100 cm³ Methanol gelöst, mit 25-proz. Überschuss an etwa 2,5-n. wässeriger Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und einige Min. kräftig geschüttelt. Das Methanol hat man dann im Wasserstrahlvakuum bei Zimmertemperatur eingedampft und den erstarrten Rückstand mit Äther ausgezogen. Durch Eindampfen der mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge erhielt man den rohen Mandelsäure-ester, der meistens sofort kristallin erstarrte.

Phenylglyoxylsäure-ester. Etwa 0,1 Mol Mandelsäure-ester wurde in 200 cm³ abs. Benzol gelöst und die Lösung mit der berechneten Menge fein gepulvertem Blei(IV)-acetat versetzt und 8 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Durch öfteres Umschütteln des Kolbens wurde verhindert, dass das nur teilweise gelöste Reagens infolge örtlicher Überhitzung zerstört wurde. Nach beendigter Reaktion wurde die gebildete Essigsäure unter kräftigem Rühren mit eisgekühlter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Den braunen Niederschlag filtrierte man durch Celite ab. Das Filtrat wurde mit Äther verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der rohe Phenylglyoxylsäure-ester wurde entweder durch Kristallisation oder — falls es sich um eine ölige Verbindung handelte — durch Behandlung mit *Girard*-Reagens T gereinigt.

Atrolactinsäure. Etwa 5 g Phenylglyoxylsäure-ester wurden in 30 cm³ abs. Äther gelöst und in eine eisgekühlte Lösung von Methylmagnesiumjodid (aus 7,4 g Methyljodid, 1,26 g Magnesium-Spänen in 30 cm³ abs. Äther) zugetropft. Nach 1 Std. Stehen bei Zimmertemperatur erhitzte man das Reaktionsgemisch 30 Min. gelinde zum Sieden und zersetzte es dann mit Eis und verd. Essigsäure. Die mit Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung hinterliess beim Eindampfen den rohen Atrolactinsäure-ester, der anschliessend in 50 cm³ Methanol mit einer Lösung von 3 g Kaliumhydroxyd in 10 cm³ Wasser 5 Std. unter Rückfluss verseift wurde. Das Verseifungsgemisch wurde mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt, um die neutralen Anteile zu entfernen. Die wässerige, alkalische Lösung lieferte nach Ansäuern mit verd. Salzsäure die Atrolactinsäure, die durch Ausschütteln mit Äther isoliert wurde. Von der so erhaltenen rohen Atrolactinsäure wurde das spezifische Drehungsvermögen in Feinsprit bestimmt.

Einzelne Verbindungen.

Derivate des (−)-Menthols. (±)-Acetyl-mandelsäure-(−)-menthylester. Aus 23,5 g (−)-Menthol wurden 47,1 g (96% d. Th.) eines farblosen Öls, Sdp.$_{0,2\,mm}$ 148°, $[\alpha]_D^{20} = -56{,}3^0$ (c = 6,64)[3]) erhalten.

3,406 mg Subst. gaben 9,006 mg CO_2 und 2,583 mg H_2O

$C_{20}H_{28}O_4$ Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. C 72,16 H 8,50%

---

[1]) Die Smp. sind korrigiert; das spezifische Drehungsvermögen wurde in Feinsprit in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

[2]) Hergestellt nach *R. Anschütz & A. Böcker*, A. **368**, 59 (1909), aus Acetyl-mandelsäure und Phosphorpentachlorid oder mit besserer Ausbeute aus Acetyl-mandelsäure und Thionylchlorid.

[3]) *A. McKenzie & H. B. P. Humphries*, Soc. **95**, 1109 (1909), geben an $[\alpha]_D^{13,5} = -57{,}0^0$ (c = 9,128).

(±)-Mandelsäure-(–)-menthylester. Aus 35 g (±)-Acetyl-mandelsäure-(–)-menthylester wurden nach Kristallisation aus Äther 26,3 g (86% d. Th.) einer Verbindung vom Smp. 84,5—85,5° erhalten; $[\alpha]_D^{20} = -74{,}3°$ (c = 0,99)[1].

Phenylglyoxylsäure-(–)-menthylester. Aus 20,8 g (±)-Mandelsäure-(–)-menthylester erhielt man 17,5 g (85% d. Th.) eines farblosen Öls, $Sdp._{0{,}02\,mm}$ 130—131°, das nach einiger Zeit erstarrte und zur Analyse aus Methanol-Wasser umkristallisiert wurde. Smp. 73°, $[\alpha]_D^{21} = -44{,}8°$ (c = 4,13)[2].

3,730 mg Subst. gaben 10,257 mg CO_2 und 2,801 mg H_2O

$C_{18}H_{24}O_3$ Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 75,04 H 8,40%

Derivate des (+)-Neomenthols. (±)-Acetyl-mandelsäure-(+)-neomenthylester. 28,0 g (+)-Neomenthol[3]) gaben 57,9 g (97% d. Th.) eines Öls vom $Sdp._{0{,}02\,mm}$ 118°, $[\alpha]_D^{21} = +22{,}7°$ (c = 9,77).

4,228 mg Subst. gaben 11,186 mg CO_2 und 3,201 mg H_2O

$C_{20}H_{28}O_4$ Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. C 72,20 H 8,47%

(±)-Mandelsäure-(+)-neomenthylester. Aus 53,5 g der Acetylverbindung wurden 43,8 g (94% d. Th.) einer in Nadeln kristallisierenden Verbindung vom Smp. 107—107,5°, $[\alpha]_D^{20} = +28{,}7°$ (c = 2,77) enthalten.

3,714 mg Subst. gaben 10,116 mg CO_2 und 2,976 mg H_2O

$C_{18}H_{26}O_3$ Ber. C 74,45 H 9,03% Gef. C 74,33 H 8,97%

Phenylglyoxylsäure-(+)-neomenthylester. 40,3 g (±)-Mandelsäure-(+)-neomenthylester gaben durch Oxydation mit Blei(IV)-acetat 28,0 g (70% d. Th.) eines hellgelben Öls vom $Sdp._{0{,}04\,mm}$ 124°. Dieses wurde auf übliche Weise mit *Girard*-Reagens T behandelt. Das erhaltene farblose Öl zeigte ein $[\alpha]_D^{22} = +37{,}6°$ (c = 11,48).

3,730 mg Subst. gaben 10,241 mg CO_2 und 2,797 mg H_2O

$C_{18}H_{24}O_3$ Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,93 H 8,39%

Das 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon des α-Keto-esters schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 163°.

3,756 mg Subst. gaben 8,476 mg CO_2 und 2,023 mg H_2O

$C_{24}H_{28}O_6N_4$ Ber. C 61,52 H 6,02% Gef. C 61,58 H 6,03%

(+)-Borneol-Derivate. (±)-Acetyl-mandelsäure-(+)-bornylester. Aus 23,5 g (+)-Borneol[4]) erhielt man 46,9 g (93% d. Th.) des öligen Esters vom $Sdp._{0{,}03\,mm}$ 129°, $[\alpha]_D^{20} = +24{,}6°$ (c = 8,61).

3,449 mg Subst. gaben 9,161 mg CO_2 und 2,401 mg H_2O

$C_{20}H_{26}O_4$ Ber. C 72,70 H 7,93% Gef. C 72,49 H 7,78%

(±)-Mandelsäure-(+)-bornylester. 37,7 g des Acetylesters lieferten 27,9 g (85% d. Th.) eines Öls, vom $Sdp._{0{,}01\,mm}$ 108°. Dieses kristallisierte aus wässerigem Methanol und schmolz dann bei 79°, $[\alpha]_D^{20} = +26{,}1°$ (c = 5,18).

3,410 mg Subst. gaben 9,369 mg CO_2 und 2,563 mg H_2O

$C_{18}H_{24}O_3$ Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,97 H 8,42%

---

[1]) *A. McKenzie*, Soc. **85**, 384 (1904), gibt an $[\alpha]_D^{18} = -74{,}2°$ (c = 10,89).

[2]) *A. McKenzie*, Soc. **85**, 1254 (1904), gibt an $[\alpha]_D^{20} = -44{,}4°$ (c = 4,783).

[3]) Hergestellt nach *W. J. Grubb & J. R. Read*, J. Soc. Chem. Ind. **53**, 52 (1934); $\alpha_D^{16} = +17{,}8°$ (in Substanz).

[4]) Das (+)-Borneol, Smp. 206°, $[\alpha]_D^{18} = +36{,}7°$ (c = 9,941), wurde durch Reduktion von (+)-Campher mit Natrium in feuchtem Äther nach *J. W. Brühl*, B. **24**, 3384 (1891), und Trennung des Gemisches von (+)-Borneol und (–)-Isoborneol durch fraktionierte Veresterung mit p-Nitrobenzoylchlorid und fraktionierte Kristallisation der p-Nitrobenzoate hergestellt.

Phenylglyoxylsäure-(+)-bornylester. Durch Oxydation von 40,0 g des Mandelsäure-esters wurden 22,1 g (53% d. Th.) des öligen α-Ketoesters vom Sdp.$_{0,05\ mm}$ 120° gewonnen. Nach chromatographischer Reinigung über Aluminiumoxyd schmolz der Ester bei 41°, $[\alpha]_D^{21} = +25{,}6°$ (c = 4,88)[1].

(−)-*Isoborneol-Derivate.* (±)-Acetyl-mandelsäure-(−)-isobornylester. Aus 13 g (−)-Isoborneol[2]) wurden 23,0 g (87% d. Th.) des öligen Esters vom Sdp.$_{0,02\ mm}$ 132° und $[\alpha]_D^{20} = -48{,}4°$ (c = 2,53) erhalten.

3,147 mg Subst. gaben 8,425 mg CO_2 und 2,268 mg H_2O

$C_{20}H_{26}O_4$ Ber. C 72,70 H 7,93% Gef. C 72,44 H 8,00%

(±)-Mandelsäure-(−)-isobornylester. 14,1 g des Acetyl-Derivates gaben 10,2 g eines öligen Esters, welcher nach chromatographischer Reinigung über Aluminiumoxyd (Akt. II) kristallisierte und 9,3 g einer aus Petroläther umkristallisierten Substanz vom Smp. 74—75°, $[\alpha]_D^{21} = -16{,}9°$ (c = 4,46) lieferte.

3,632 mg Subst. gaben 9,958 mg CO_2 und 2,752 mg H_2O

$C_{18}H_{24}O_3$ Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,82 H 8,48%

Phenylglyoxylsäure-(−)-isobornylester. 13,5 g Mandelsäure-ester gaben bei der Oxydation mit Blei(IV)-acetat 9,2 g (68% d. Th.) des öligen α-Ketosäure-esters vom Sdp.$_{0,02\ mm}$ 119—120°, welcher über die *Girard*-T-Verbindung gereinigt wurde; $[\alpha]_D^{19} = -55{,}2°$ (c = 13,47).

3,689 mg Subst. gaben 10,202 mg CO_2 und 2,569 mg H_2O

$C_{18}H_{22}O_3$ Ber. C 75,49 H 7,74% Gef. C 75,47 H 7,79%

Das p-Nitrophenyl-hydrazon kristallisierte aus Methanol in gelben Nadeln vom Smp. 183°.

3,542 mg Subst. gaben 8,879 mg CO_2 und 2,569 mg H_2O

$C_{24}H_{27}O_4N_3$ Ber. C 68,39 H 6,46% Gef. C 68,42 H 6,44%

Atrolactinsäure. Die rohe Atrolactinsäure, die nach dem allgemeinen Verfahren aus den Phenylglyoxylsäure-estern mit Methylmagnesiumjodid gewonnen wurde, schmolz bei 89—91° und bildete eine fast farblose kristalline Masse. Diese wurde zur Bestimmung der Ausbeute und des spezifischen Drehungsvermögens sorgfältig im Vakuum getrocknet. In der Tab. 2 sind die für die asymmetrischen Synthesen angewandten Mengen der Phenylglyoxylsäure-ester, die Ausbeuten an Atrolactinsäure sowie das spezifische Drehungsvermögen der letzteren angegeben (vgl. auch Tab. 1 im theoretischen Teil).

Tabelle 2.

Alkohol-Komponente	Phenylglyoxyl-säureester g	Atrolactinsäure		
		g	$[\alpha]_D$	c
(−)-Menthol	5,0	2,65	−9,5°	7,17
(+)-Neomenthol . .	3,0	1,63	+4,6°	6,77
(+)-Borneol	5,0	2,45	+4,2°	6,25
(−)-Isoborneol . . .	2,5	1,48	−3,1°	10,54

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

[1]) *A. McKenzie & H. G. Mitchell*, Biochem. Z. **208**, 475 (1924), geben an $[\alpha]_{5790}^{25} = +27°$.

[2]) Vgl. Anm. 4, S. 323. Das verwendete (−)-Isoborneol zeigte ein $[\alpha]_D^{20} = -32{,}7°$ (c = 9,74).

Zusammenfassung.

Die Phenylglyoxylsäure-ester des (–)-Menthols, (+)-Neomenthols, (+)-Borneols und (–)-Isoborneols wurden mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt, und das optische Drehungsvermögen der nach der Verseifung des Reaktionsproduktes erhaltenen Atrolactinsäure wurde bestimmt. In Übereinstimmung mit den in vorangehender Mitteilung[1]) entwickelten Anschauungen wurde gefunden, dass der Drehungssinn der so erhaltenen Atrolactinsäure von der Konfiguration desjenigen asymmetrischen Kohlenstoffatoms der Alkoholkomponente abhängig ist, welches die Hydroxyl-Gruppe trägt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

---

41. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen III. Über die Anwendung der asymmetrischen Synthese zur Konfigurationsbestimmung bei Triterpenen und Steroiden

von **W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger** und **V. Prelog.**

(15. XII. 52.)

In den ersten zwei Mitteilungen[2]) dieser Reihe wurde über die experimentellen Tatsachen und theoretischen Überlegungen berichtet, welche als Grundlage eines neuen Verfahrens für die Konfigurationsbestimmung optisch aktiver Alkohole dienen können.

Das Verfahren beruht darauf, dass man den Alkohol in einen α-Ketosäure-ester überführt und diesen mit einer *Grignard*'schen Verbindung umsetzt. Der entstandene α-Oxysäure-ester wird verseift und das optische Drehungsvermögen der freien Säure bestimmt. Die α-Ketosäure und die *Grignard*'sche Verbindung werden so gewählt, dass eine α-Oxysäure entsteht, deren Konfiguration bezogen auf Glycerinaldehyd[3]) bekannt ist. Wenn der optisch aktive Alkohol gewisse Konstitutionsmerkmale aufweist, die in den vorangehenden

[1]) Helv. **36**, 308 (1953).

[2]) Helv. **36**, 308, 320 (1953).

[3]) Nach neueren Untersuchungen scheint die absolute Konfiguration des Glycerinaldehyds gesichert zu sein; vgl. darüber die zusammenfassende Darstellung von *W. Kuhn*, Z. El. Chem. **56**, 506 (1952). Die konfigurative Verknüpfung mit Atrolactinsäure, deren Konfiguration, bezogen auf Glycerinaldehyd, bekannt ist, bedeutet zugleich eine absolute Konfigurationsbestimmung.