

Isolierung des D-Mannose- α -methyl-p-tolylhydrazons: 3 g *D-Glucose* wurden in 30 ccm Wasser mit 1.5 ccm *n* NaOH 4 Stdn. auf 70° erwärmt. Nach Ansäuern des erkalteten Gemisches mit 0.1 ccm Eisessig, Zugabe von 645 mg α -Methyl-p-tolylhydrazin-hydrochlorid und 545 mg krist. Natriumacetat setzte bald die Abscheidung eines rotbraunen Produktes ein. Dieses Hydrazon wurde nach 20 Stdn. abgesaugt und aus Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 180 mg, Schmp. 188°. Misch-Schmp. mit reinem D-Mannose-hydrazon ohne Depression.

Isolierung des D-Galaktose- α -methyl-p-tolylhydrazons: 1 g *Lactose* wurde in 10 ccm 0.4 *n* H₂SO₄ 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus dem abgekühlten, mit 300 mg Natriumhydrogencarbonat nahezu neutralisierten Hydrolysat schied sich nach Zugabe von 645 mg α -Methyl-p-tolylhydrazin-hydrochlorid und 600 mg Natriumacetat in einigen Min. ein bräunliches Produkt ab. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 650 mg Hydrazon (75% d. Th.). Glänzende Blättchen vom Schmp. 192°. Der Misch-Schmp. mit reinem D-Galaktose-hydrazon zeigte keine Depression.

Spaltung des D-Galaktose- α -methyl-p-tolylhydrazons: 2 g *D-Galaktose-hydrazon* wurden mit 1.6 g *Benzaldehyd* in 120 ccm 50-proz. Äthanol 4 Stdn. zum Sieden erhitzt: 1.1 g *Benzaldehyd- α -methyl-p-tolylhydrazon* vom Schmp. 92°. Nach dem Verdampfen des Alkohols wurde die wäßr. Lösung 3 mal ausgeäthert und anschließend zum Sirup eingengt. Dieser erstarrte beim Anreiben mit wenig absol. Äthanol zu einer krist. Masse, aus der nach Umkristallisieren aus 80-proz. Äthanol 700 mg D-Galaktose vom Schmp. 167° erhalten wurden. Ebenso D-Mannose und L-Arabinose.

FRIEDRICH FISCHER

Konfigurative Zuordnung über sterisch definierte Epoxydringe, II ^{1a)} KONFIGURATIONSBESTIMMUNG DES 1-HYDROXY-1-PHENYL- 2-BROM-PROPANS; STEREOCHEMISCHE ANALYSE EINER SYNTHESE DER DIASTEREOMEREN DES 1.2-DIHYDROXY- 1-PHENYL-PROPANS

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 5. Dezember 1956)

Es werden Synthesen der *erythro*- bzw. der *threo*-Form des 1-Hydroxy-1-phenyl-2-brom-propans sowie seines Acetylderivates beschrieben und die Konfiguration durch Überführen in das *trans*- bzw. *cis*-1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyd-(1.2) ermittelt. Damit wird eine Grundlage für die stereochemische Analyse einer Synthese der Diastereomeren des 1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propans²⁾ gegeben.

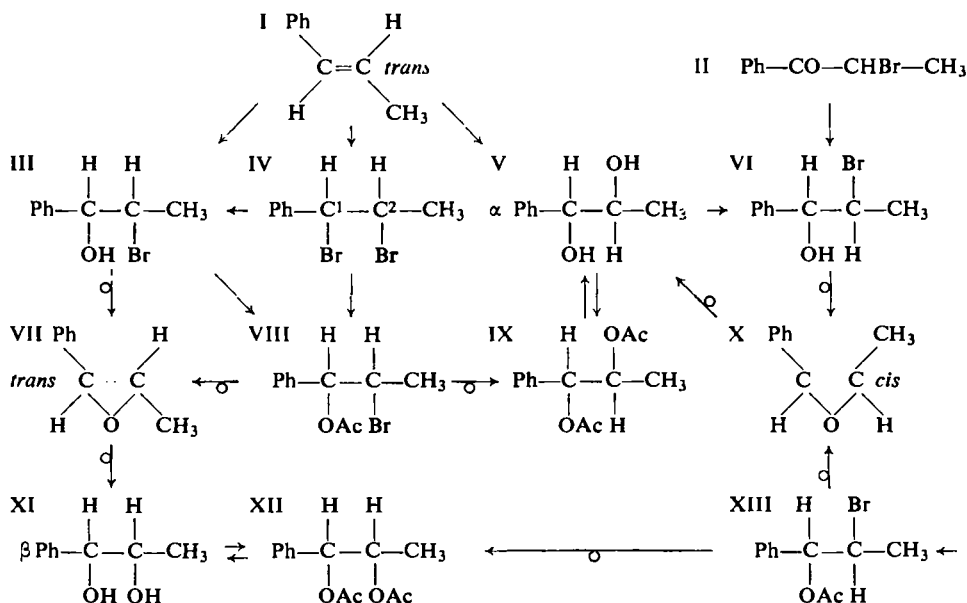
Das von TH. ZINCKE und R. ZAHN²⁾ zur Synthese der Diastereomeren des (\pm) 1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propans als Ausgangssubstanz benutzte Propenylbenzol ent-

¹⁾ a) I. Mitteil.: Chem. Ber. **89**, 2438 [1956]; vgl. auch b) J. SICHER und M. PANKOVA, C. 1956, 8853; c) M. SVOBODA und J. SICHER, C. 1956, 8855. Diese Arbeiten wurden hier erst nach der Veröffentlichung (I. Mitteil.) bzw. nach Abschluß der Untersuchungen (II. Mitteil.) bekannt. ²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 851 [1910].

hält nach W. R. R. PARK und G. F. WRIGHT³⁾ 85.8% *trans*- und 14.2% *cis*-Form. Bei der Addition von Brom⁴⁾ isoliert man fast ausschließlich ein Dibromid vom Schmp. 67°, das nach PARK dem Additionsprodukt der *trans*-Form entspricht. Unter den gegebenen Bedingungen ist infolge einer *trans*-Addition an ein *trans*-Olefin ein (\pm) *erythro*-Dibromid zu erwarten, das entweder nach mehrtägiger Verseifung mit wäßriger K₂CO₃-Lösung in das der *erythro*-Reihe zugeordnete β -Diol¹⁾, oder beim Umsetzen mit überschüssigem K-Acetat in Eisessig und nachfolgendem Verseifen mit alkoholischer KOH in das der *threo*-Reihe zugeordnete α -Diol¹⁾ übergeht. Die Substitution des Halogens durch Hydroxyl verläuft also sterisch jeweils verschiedenartig. Um die Fragen, die sich aus dieser Beobachtung ergeben, beantworten zu können, werden die Substitutionen schrittweise durchgeführt, so daß eine sterische Zuordnung der Zwischenprodukte erfolgen kann.

1. ZUR DARSTELLUNG DES (\pm)*erythro*- β -DIOLS (XI)

Auf Grund der im folgenden beschriebenen Reaktion kann nachgewiesen werden, daß die Substitution der beiden Bromatome durch Hydroxyl in alkalischer, wäßriger Lösung unter *Retention* verläuft.



Anmerkung: Ph = Phenyl, Ac = CH₃CO. Die Diastereomeren, die hier in der racemischen Modifikation vorliegen, sind entsprechend den Projektionsformeln zur Beschreibung der Konfiguration von E. FISCHER*) aufgezeichnet.

*) E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 3189 [1894]; A. WOHL und FR. MOMBER, ebenda 50, 459 [1917]; K. FREUDENBERG und F. BRAUNS, ebenda 55, 1339 [1922].

3) J. org. Chemistry 19, 1435 [1954].

4) L. RÜGHEIMER, Liebigs Ann. Chem. 172, 131 [1874].

Aus dem *erythro*-Dibromid IV erhält man beim Erhitzen mit wäßrigem Aceton ein Bromhydrin III, das mit dem Anlagerungsprodukt vom HOBr an *trans*-Propenylbenzol identisch ist und beim Behandeln mit wäßriger KOH in ein Epoxyd VII übergeht, das als in der *trans*-Form vorliegend erkannt wurde^{1a)}. Durch diese Reaktion ist es entsprechend der Vorstellung über den S_N2-Mechanismus der *trans*-Eliminierung von HBr möglich, das (±) 1-Hydroxy-1-phenyl-2-brom-propan III der *erythro*-Reihe zuzuordnen⁵⁾. Die Substitution des Br am C-Atom 1 verläuft somit unter *Retention*.

Das *erythro*-Bromhydrin III kann dann weiter mit wäßriger K₂CO₃-Lösung in der Siedehitze in das (±) *erythro*-β-Diol XI übergeführt werden. Bei dieser Reaktion tritt als Zwischenprodukt das *trans*-Epoxyd VII auf. Das beweist, daß die Substitution des Br am C-Atom 2 unter *Retention* im Sinne des WINSTEINSCHEN „Nachbargruppeneffektes“⁶⁾ abläuft.

2. ZUR DARSTELLUNG DES (±) *threo*-α-DIOLS (V)

Ausgehend vom *erythro*-Dibromid IV muß die Substitution der Br-Atome durch CH₃COO⁹⁾ in Eisessig entweder nur an einem der beiden Br-tragenden C-Atome unter *Retention* verlaufen, oder bei der nachfolgenden Verseifung des Diacetates IX *Inversion* eintreten. Die *Inversion* während der Verseifung kann man ausschließen, da das Diacetat IX aus dem *erythro*-Dibromid IV und 2 Moll. K-Acetat⁷⁾ identisch ist mit dem durch Veresterung des *threo*-α-Diols V gewonnenen. Nicht aber identisch ist es mit dem Diacetat XII aus der Veresterung des *erythro*-β-Diols XI.

Beide Diacetate ergeben bei der Verseifung wieder die entsprechenden Ausgangsdiole. Danach kann man die Untersuchung auf die Frage nach dem sterischen Ablauf der Bildung des *threo*-Diacetates IX konzentrieren.

Dazu wird zunächst das *erythro*-Dibromid IV mit 1 Mol. Ag-Acetat in Eisessig zu einem monoacetylierten Bromid VIII⁸⁾ umgesetzt. Die gleiche Verbindung erhält man aus dem *erythro*-Bromhydrin III durch Acetylierung unter milden Bedingungen. Beim Umsetzen mit alkoholischer KOH geht das (±) 1-Acetoxy-1-phenyl-2-brom-propan VIII ebenfalls in das *trans*-Epoxyd VII über und kann somit der *erythro*-Reihe zugeordnet werden. Auch hier verläuft die Substitution des Br am C-Atom 1 unter *Retention*. Die Substitution des Br am C-Atom 2 mit Hilfe eines weiteren Moleküls Ag-Acetat in Eisessig geht dann unter *Inversion* vor sich. Es bildet sich das (±) *threo*-α-Diol-diacetat IX. An dieser Stelle also weichen die beiden Synthesen sterisch voneinander ab. Die Frage nach der Ursache für die Waldensche Umkehr bei dieser Reaktion, die nach den Beobachtungen WINSTEINS⁶⁾ nicht zu erwarten war, wird in einer folgenden Arbeit beantwortet.

Zur Festigung dieser Ergebnisse tragen analoge Reaktionsfolgen der *threo*-Reihe bei: Beim Behandeln von *trans*-Propenylbenzol mit KMnO₄ entsteht unter *cis*-Ad-

⁵⁾ R. KUHN und F. EBEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 919 [1925]; S. WINSTEIN und H. J. LUCAS, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1576, 2845 [1939]; H. J. LUCAS und C. W. GOULD jr., ebenda **63**, 2541 [1941].

⁶⁾ S. WINSTEIN, Bull. Soc. chim. France [V] **18C**, 55 [1951].

⁷⁾ ZINCKE hat das Diacetat nicht isoliert, sondern das rohe Zwischenprodukt zum α-Diol verseift²⁾.

⁸⁾ Vgl. auch P. HOERING, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 3464 [1905].

dition das (\pm) *threo*- α -Diol V.^{1a)} Und weiter erhält man bei der Reduktion von α -Brom-propiophenon (II) nach Meerwein-Ponndorf⁹⁾ das (\pm) *threo*-1-Hydroxy-1-phenyl-2-brom-propan VI und durch milde Acetylierung das entsprechende Acetyl-derivat XIII, deren Konfiguration dadurch festgelegt wird, daß beide in ein Epoxyd X übergeführt werden können, das als in der *cis*-Form vorliegend erkannt wurde^{1a)}. Damit läßt sich zugleich zeigen, daß die Regel von Cram¹⁰⁾ über die Stereospezifität der Meerwein-Ponndorf-Reduktion auch in diesem Falle gilt.

Erhitzt man das *threo*-Bromhydrin VI unter den gleichen Bedingungen wie die entsprechende *erythro*-Verbindung mit wäßriger K_2CO_3 -Lösung, so bleibt die Reaktion auf der Stufe des *cis*-Epoxyds X stehen. Erst bei Änderung des Milieus, also in Gegenwart von Säuren, findet eine Epoxydspaltung zum (\pm) *threo*- α -Diol V statt. Das unterschiedliche Verhalten des *trans*- bzw. *cis*-Epoxyds im schwach alkalischen Milieu ist noch Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Dagegen ergibt das (\pm) *threo*-1-Acetoxy-1-phenyl-2-brom-propan XIII wieder ganz analog der *erythro*-Verbindung beim Behandeln mit Ag-Acetat in Eisessig unter *Inversion* das (\pm) *erythro*- β -Diol-diacetat XII.

Wichtigste Daten der in ihrer Konfiguration bestimmten Substanzen

Substanz	<i>erythro</i>		<i>threo</i>	
	Sdp./Torr	n_D^{20}	Sdp./Torr	n_D^{20}
(\pm) Ph·CHOH·CHBr·CH ₃	88°/0.2	1.5640	91—92°/0.4	1.5561
(\pm) Ph·CHOAc·CHBr·CH ₃	96—97°/0.4	1.5318	98—99°/0.4	1.5240
(\pm) Ph·CHOAc·CHOAc·CH ₃	109°/0.4	1.4849	112—113°/0.4	1.4871

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. (\pm) 1-Hydroxy-1-phenyl-2-brom-propan

a) *erythro*-Form (III)

$\alpha)$ 15 g (\pm) *erythro*-Propenylbenzoldibromid (IV) werden mit 3 g $CaCO_3$ in 50 ccm Wasser und 10 ccm Aceton unter Rühren auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, bis alles $CaCO_3$ als $CaBr_2$ in Lösung gegangen ist. Nach Entfernen des Acetons i. Vak. nimmt man das Öl in Äther auf, trocknet mit Na_2SO_4 , dampft den Äther ab und destilliert i. Vak.; Sdp._{0,3} 88—89°, n_D^{20} 1.5640; Ausb. 80% d. Th.

$\beta)$ 34 g frisch gefälltes HgO wird portionsweise in eine Lösung von 41.5 g Br_2 (0.26 Mol), 15.4 g Acetamid (0.26 Mol) und 120 ccm Wasser unter Kühlung und kräftigem Schütteln eingetragen. Anschließend schüttelt man noch 20 Min. und saugt vom $HgBr_2$ ab. Das Filtrat wird mit 21.8 g *trans*-Propenylbenzol (0.185 Mol) und 4 ccm Eisessig 8 Stdn. geschüttelt. Man trennt das abgeschiedene Öl ab, sättigt die wäBr. Phase mit $NaCl$, äthert aus, trocknet mit Na_2SO_4 und destilliert nach Entfernen des Äthers i. Vak.; Sdp._{0,2} 88°, n_D^{20} 1.5640; Ausb. 30% d. Th.

$C_9H_{11}OBr$ (215.9) Ber. C 50.26 H 5.16 Br 37.15 Gef. C 50.15 H 5.20 Br 37.07

$b)$ *threo*-Form (VI): Darstellung nach STEVENS⁹⁾ aus α -Brom-propiophenon durch Reduktion nach Meerwein-Ponndorf. Sdp._{0,4} 91—92°, n_D^{20} 1.5561; Ausb. 60% d. Th.

⁹⁾ P. G. STEVENS, O. C. W. ALLENBY und A. S. DU BOIS, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1424 [1940].

¹⁰⁾ D. J. CRAM und F. A. A. ELHAFAZ, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5828 [1952].

2. (\pm) 1-Acetoxy-1-phenyl-2-brom-propana) *erythro*-Form (VIII)

α) 2.78 g (\pm) *erythro*-Propenylbenzoldibromid (IV) werden in 10 ccm Eisessig mit 1.67 g *Ag-Acetat* 1 Stde. gekocht. Man filtriert vom AgBr ab und fraktioniert i. Vak.; Sdp._{0,4} 96–97°, n_D^{20} 1.5318; Ausb. 80% d. Th.

β) 2 g (\pm) *erythro*-1-Hydroxy-1-phenyl-2-brom-propan (III) läßt man mit 2 g *Acetanhydrid* und 16.5 ccm Pyridin 48 Stdn. bei Zimmertemp. stehen. Das Pyridin wird i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Eiswasser versetzt, unter Kühlung angesäuert, ausgeäthert, mit NaHCO₃ gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Abdampfen des Äthers i. Vak. destilliert; Sdp._{0,4} 96–97°, n_D^{20} 1.5318; Ausb. 80% d. Th.

C₁₁H₁₃O₂Br (257.1) Ber. C 51.38 H 5.02 Br 31.08 Gef. C 51.52 H 5.07 Br 31.12

b) *threo*-Form (XIII): 2 g (\pm) *threo*-1-Hydroxy-1-phenyl-2-brom-propan (VI) werden wie oben acetyliert. Sdp._{0,4} 98–99°, n_D^{20} 1.5240; Ausb. 80% d. Th.

C₁₁H₁₃O₂Br (257.1) Ber. C 51.38 H 5.02 Br 31.08 Gef. C 51.30 H 5.07 Br 31.20

3. (\pm) 1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyd-(1.2)a) *trans*-Form (VII)

α) 2 g (\pm) *erythro*-Bromhydrin III werden mit 50 ccm 20-proz. KOH 24 Stdn. kräftig turbinert. Bei der Wasserdampfdestillation geht ein farbloses Öl über, das in Äther aufgenommen, mit Na₂SO₄ getrocknet und nach Abdampfen des Äthers i. Vak. destilliert wird. Sdp.₁₃ 88°, n_D^{20} 1.5187; Ausb. 70% d. Th.

β) 2.5 g (\pm) *erythro*-Bromhydrinacetat VIII werden in 20 ccm Alkohol gelöst und eine Lösung von 0.6 g KOH in 60 ccm Alkohol hinzugegeben. Nach 24 stdg. Stehenlassen erhitzt man noch 2 Stdn. auf dem Wasserbad, filtriert dann vom KBr ab, entfernt den Alkohol i. Vak., filtriert evtl. nochmals und destilliert i. Vak.; Sdp.₁₃ 88°, n_D^{20} 1.5187; Ausb. 80% d. Th.

b) *cis*-Form (X)

α) 2 g *threo*-Bromhydrin VI werden wie unter 3 a, α) umgesetzt. Sdp.₁₃ 83–84°, n_D^{20} 1.5192; Ausb. 80% d. Th.

β) 2.5 g *threo*-Bromhydrinacetat XIII werden wie unter 3a, β) umgesetzt. Sdp.₁₃ 83–84°, n_D^{20} 1.5192; Ausb. 80% d. Th.

4. Verseifung mit K₂CO₃

a) (\pm) *erythro*-1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propan (XI): 2.5 g (\pm) *erythro*-Bromhydrin III werden mit 2 g K₂CO₃ in 15 ccm Wasser gekocht. Nach 2–3 Stdn. hat sich das *trans*-Epoxyd VII gebildet, das man durch Wasserdampfdestillation isolieren kann und das nach weiteren 8 Stdn. zum β -Diol verseift ist. Das ölige Produkt kristallisiert beim Erkalten. Schmp. 91° nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther; Ausb. 90% d. Th.

b) (\pm) *cis*-1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyd-(1.2) (X): 2.5 g (\pm) *threo*-Bromhydrin VI werden wie oben behandelt. Nach 2–3 Stdn. hat sich das *cis*-Epoxyd X gebildet, das nach weiteren 8 Stdn. unverändert bleibt.

5. Reaktion mit Ag-Acetat

a) (\pm) *erythro*-1.2-Diacetoxy-1-phenyl-propan (XII): 1.5 g (\pm) *threo*-Bromhydrinacetat XIII werden mit 1 g *Ag-Acetat* in 5 ccm Eisessig 4 Stdn. gekocht. Nach Abfiltrieren des AgBr wird i. Vak. fraktioniert. Sdp._{0,4} 109°, n_D^{20} 1.4849; Ausb. 85% d. Th.

C₁₃H₁₆O₄ (236.3) Ber. C 66.07 H 6.83 Gef. C 66.20 H 6.86

b) (\pm) *threo*-1.2-Diacetoxy-1-phenyl-propan (IX)

α) 1.5 g (\pm) *erythro*-Bromhydrinacetat VIII werden wie oben behandelt. Sdp._{0.4} 112—113°, n_D^{20} 1.4871. Ausb. 85% d. Th.

$C_{13}H_{16}O_4$ (236.3) Ber. C 66.07 H 6.83 Gef. C 66.29 H 6.84

β) 2.5 g (\pm) *erythro*-Propenylbenzoldibromid (IV) werden mit 3 g *K*-Acetat und 75 ccm Eisessig 10 Stdn. gekocht. Nach Abfiltrieren des KBr destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Äther auf, filtriert, dampft den Äther ab und destilliert i. Vak.; Sdp._{0.4} 112—113°, n_D^{20} 1.4871, Ausb. 70% d. Th.

6. (\pm) *threo*-1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propan (V)^{1c)}

39.2 g ($1/3$ Mol) *trans*-Propenylbenzol werden in 300 ccm Alkohol gelöst und 10 g Na_2CO_3 in 20 ccm Wasser zugegeben. Unter Rühren und Kühlen (-8° bis -4°) läßt man 52.5 g $KMnO_4$ ($1/3$ Mol), in 2.6 l Wasser gelöst, langsam zufließen. Nach Absaugen vom Mangandioxyd-hydrat neutralisiert man unter Kühlung, engt i. Vak. auf 100 ccm ein, äthert 5 mal aus, trocknet mit Na_2SO_4 und dampft den Äther ab: 5 g farblose Kristalle, Schmp. 56° . Das Mangandioxyd-hydrat wird mit Alkohol extrahiert; nach Entfernen des Lösungsmittels destilliert man den Rückstand i. Vak.: 4 g farblose Kristalle, Schmp. 56° , Sdp.₁ 98° ; Gesamtausb. 18% d. Th.

7. Acetylierung der (\pm) 1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propane

3 g Diol läßt man mit 7 ccm Pyridin und 8 ccm Acetanhydrid 48 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand mit Eiswasser versetzt, nach Ansäuern ausgeäthert, mit Na_2SO_4 getrocknet und nach Abdampfen des Äthers i. Vak. destilliert. Ausb. 70% d. Th.

(\pm) *erythro*-Diacetat XII: Sdp._{0.4} 109° , n_D^{20} 1.4849, aus (\pm) *erythro*-Diol XI.

(\pm) *threo*-Diacetat IX: Sdp._{0.4} 112—113°, n_D^{20} 1.4871, aus (\pm) *threo*-Diol V.

8. Verseifung der (\pm) 1.2-Diacetoxy-1-phenyl-propane

Man löst 1 g Dioldiacetat in 5 ccm wasserhaltiger alkohol. KOH (3.0 g KOH in 2.5 ccm Wasser mit Alkohol auf 15 ccm auffüllen) und läßt $1/2$ Stde. bei Zimmertemp. stehen, verdünnt mit Wasser auf das Doppelte, schüttelt 5 mal mit Äther aus, trocknet mit Na_2SO_4 und destilliert den sirupösen Rückstand nach Entfernen des Äthers i. Vak.; Ausb. 80% d. Th.

(\pm) *erythro*-Diacetat XII ergibt (\pm) *erythro*-Diol XI, Sdp.₁ 102° .

(\pm) *threo*-Diacetat IX ergibt (\pm) *threo*-Diol V, Sdp.₁ 98° .