

WALTER HÜCKEL und HERBERT FELTKAMP

Absolute Konfigurationsbestimmung der beiden 1.4-Dimethyl-cyclohexane

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 9. Juni 1959)

Ausgehend vom $1^{\text{r}},4^{\text{c}}$ - und $1^{\text{r}},4^{\text{l}}$ -Dimethyl-cyclohexanol-(2 c) wurden über die Toluolsulfonate mit Natriumisopropylat die beiden *cis-trans*-Isomeren 1.4-Dimethyl-cyclohexene-(2) gewonnen. Diese wurden durch Oxydation zur *meso*- und *racem*- α,α' -Dimethyl-adipinsäure in ihrer Konfiguration festgelegt und durch katalytische Hydrierung in die beiden 1.4-Dimethyl-cyclohexane übergeführt, deren Konfigurationen damit ebenfalls bewiesen sind. Sie stehen mit der früher auf Grund der AUWERS-SKITASCHEN Regel vorgenommenen Zuordnung in Übereinstimmung.

cis- und *trans*-1.4-Dimethyl-cyclohexan sind zuerst von A. SKITA und A. SCHNECK¹⁾ durch Hydrierung von *p*-Xylol mit kolloidem Platin in essigsaurer Lösung und fraktionierte Destillation des entstandenen Isomerengemisches erhalten worden, freilich in sterisch nicht einheitlichem Zustande. Die Konfigurationszuordnung traf SKITA nach der AUWERS-SKITASCHEN Regel, wonach dem *cis*-Isomeren der höhere Siedepunkt, die höhere Dichte und der höhere Brechungsindex, aber die niedrigere Molarrefraktion zukommt. Über den Geltungsbereich dieser Regel für 1.4-substituierte Cyclohexane ist aber, anders als bei 1.2-Derivaten, nur sehr wenig bekannt. O. MILLER²⁾, der als erster die reinen Stereoisomeren durch fraktionierte Destillation großer Mengen der durch katalytische Hydrierung mit Nickel oder Platin entstehenden Isomerengemische in die Hände bekommen hat, bemerkt daher ausdrücklich: „Cependant, l'attribution des configurations *cis* et *trans* mériterait des preuves expérimentales. Aussi, y a-t-il lieu d'être circonspect et est-il bon de souligner que la configuration adoptée n'est que provisoire“. Wie berechtigt die Mahnung gewesen ist, hat sich bald darauf gezeigt, als für die von MILLER ebenfalls dargestellten isomeren 1.3-Dimethyl-cyclohexane die von ihm angenommenen Konfigurationen haben vertauscht werden müssen³⁾.

Für die beiden 1.4-Dimethyl-cyclohexane fehlt bis heute noch der Konfigurationsbeweis⁴⁾. Er ist hier nicht, wie beim 1.3- (und auch 1.2-) Dimethyl-cyclohexan, da-

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 146 [1922]. Aus den dort angegebenen Konstanten und den jetzt bekannten der reinen Stoffe berechnet sich für das höher siedende „*cis*“-Isomere ein Gehalt von noch mindestens 40 % *trans*, für das niedriger siedende „*trans*“-Isomere ein Gehalt von mindestens 10 % *cis*. Deswegen ist auch die Angabe, daß überwiegend das *cis*-Isomere entstanden sei, nicht ohne weiteres glaubhaft. Das folgt erst aus der von O. MILLER²⁾ quantitativ durchgeführten Destillation eines aus *p*-Xylol mit Platinmohr in Eisessig erhaltenen Isomerengemisches.

²⁾ Bull. Soc. chim. Belgique **44**, 513, und zwar S. 522, vorletzter Absatz [1935].

³⁾ M. MOUSSERON und R. GRANGER, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. **207**, 366 [1938].

⁴⁾ W. HÜCKEL, Theoret. Grundlagen der organ. Chemie, 8. Aufl., Band II, S. 237, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1957.

durch zu erbringen, daß nur das *trans*-Isomere in optischen Antipoden auftritt, weil beim 1.4-Derivat infolge des symmetrischen Baues innere Kompensation sowohl beim *cis*- wie beim *trans*-Isomeren vorliegt⁵⁾.

Die von SKITA und MILLER angenommenen Konfigurationen hat auch G. CHIURDOGLU⁶⁾ seinen Arbeiten zugrunde gelegt, während sie ohne Angabe von Gründen bei A. K. ROEBUCK und B. L. EVERING⁷⁾ vertauscht erscheinen. CHIURDOGLU hat bei der Aufnahme der IR-Spektren offensichtlich die Präparate von MILLER benutzt, da die von ihm angegebenen physikalischen Konstanten bis auf die letzte Dezimale damit übereinstimmen.

Wenn auch an den Kohlenwasserstoffen selbst der Konfigurationsbeweis auf chemischem Wege nicht zu erbringen ist, so ist es doch möglich, sie genetisch mit den weniger symmetrischen *cis-trans*-isomeren 1.4-Dimethyl-cyclohexenen-(2) zu verknüpfen, deren *trans*-Form in optische Antipoden spaltbar, deren *cis*-Form aber innerlich kompensiert ist. Sie sind von den 1.4-Dimethyl-cyclohexanolen-(2) (2.5-Dimethyl-cyclohexanolen-(1)) aus leicht zugänglich, seitdem bekannt ist, daß die Abspaltung *trans*-ständigen Hydroxyls ausschließlich nach der 3-Stellung hinüber, also unter Bildung eines Δ²-Kohlenwasserstoffs erfolgt, wenn das Toluolsulfonat mit Alkoholat behandelt wird⁸⁾. Von den optisch aktiven 1.4-Dimethyl-cyclohexanolen-(2) wäre der Alkohol B⁹⁾ mit der 1'.4'.2'-Konfiguration verhältnismäßig leicht zugänglich¹⁰⁾. Besitzt er, was als sehr wahrscheinlich anzunehmen ist, die angenommene Konfiguration, so muß aus ihm optisch aktives *trans*-1.4-Dimethyl-cyclohexen-(2) gebildet werden, was gleichzeitig für die *trans*-Stellung der beiden Methylgruppen in ihm beweisend wäre. Durch katalytische Hydrierung muß daraus der inaktive gesättigte *trans*-Kohlenwasserstoff entstehen.

Da wir nun schon den *racemischen* Alkohol B in Händen hatten¹¹⁾, außerdem aber noch den Alkohol C¹¹⁾, dem wir die 1'.4'.2'-Konfiguration zuschreiben, suchten wir von diesen aus den Konfigurationsbeweis zu erbringen. Die hieraus über die Toluolsulfonate erhaltenen, *cis-trans*-isomeren 1.4-Dimethyl-cyclohexene-(2) wurden zu den diastereomeren α.α'-Dimethyl-adipinsäuren oxydiert, deren Konfiguration auf Grund der Spaltbarkeit der *racem*-Form bekannt ist¹²⁾. Der Kohlenwasserstoff, aus dem diese entsteht, muß das *trans*-1.4-Dimethyl-cyclohexen-(2) sein. Aus den

5) W. HÜCKEL, Theoret. Grundlagen der organ. Chemie, 8. Aufl., Band I, S. 64, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1956.

6) Bull. Soc. chim. belges **59**, 152 [1950]; **66**, 193 [1957]. Die IR-Spektren (S. 195) sind richtig bezeichnet; in der Tabelle (S. 193) sind die Konfigurationen irrtümlicherweise vertauscht (Privatmitteilung).

7) J. Amer. chem. Soc. **75**, 1632 [1953].

8) W. HÜCKEL, W. TAPPE und G. LEGUTKE, Liebigs Ann. Chem. **543**, 191 [1940]; W. HÜCKEL und H. WAGNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 657 [1941]; W. HÜCKEL und A. HUBELE, Liebigs Ann. Chem. **613**, 27 [1958].

9) W. HÜCKEL und M. G. EL-DINE IBRAHIM, Chem. Ber. **91**, 1971 [1958].

10) Auf dem von R. CORNUBERT, R. MALZIEU und H. LEMOINE (Bull. Soc. chim. France 1958, 845 rechte Spalte) angegebenen Wege, wenn man statt wie dort vom racem. vom (+)-1-Methyl-cyclohexanol-(3) ausgeht, das aus Pulegon leicht zu gewinnen ist. CORNUBERT bezeichnet unseren Alkohol B mit A.

11) Erhalten durch fraktionierte Destillation eines durch Hydrierung von 2.5-Xylenol-(1) mit Nickel entstandenen Isomerengemisches. Liebigs Ann. Chem. **624**, 142, und zwar S. 219 [1959].

12) W. A. NOYES und L. P. KYRIAKIDES, J. Amer. chem. Soc. **32**, 1060 [1910].

isomeren ungesättigten Kohlenwasserstoffen wurden nun durch katalytische Hydrierung die isomeren 1.4-Dimethyl-cyclohexane dargestellt. Ihre Konstanten stimmen innerhalb der Fehlergrenzen mit denen von CHIURDOGLU⁶⁾ überein, ebenso die IR-Spektren.

<i>cis</i> -	Sdp. ₇₂₀	Sdp. ₇₆₀	d_{40}^{20}	n_{D}^{20}	MR_D	EM_D
	123.5°	124.5°(ber.*))	0.7818	1.4285	37.02	+ 0.08
CHIURDOGLU:		124.6°	0.7827	1.4298	37.02	+ 0.08
<i>trans</i> -	Sdp. ₇₂₆					
	118.5°	119.5°(ber.*))	0.7640	1.4208	37.23	+ 0.29
CHIURDOGLU:		119.6°	0.7626	1.4211	37.32	+ 0.38

* Mit Hilfe der Dampfdruckformel.

Die Konfigurationszuordnung nach SKITA ist damit auf chemischem Wege bewiesen. Damit sind auch die bisher für die isomeren 1.4-Dimethyl-cyclohexanole-(2) angenommenen Konfigurationen⁹⁾ gesichert.

Die Regel von AUWERS-SKITA stimmt auch für die Alkohole in allen Einzelheiten. A und B, welche der *trans*-Reihe angehören, besitzen eine höhere Dichte, einen höheren Brechungsindex, aber eine niedrigere Molrefraktion als die zur Reihe des *cis*-Dimethylcyclohexans gehörenden Alkohole C und D und sieden auch niedriger als diese. Bei den Isomerenpaaren tritt, was Dichte und Brechungsindex betrifft, inbezug auf 1.2-ständiges Methyl und Hydroxyl der gleiche Unterschied, wenn auch weniger stark ausgeprägt, in Erscheinung; A und D erweisen sich damit als die *cis*-Konfigurationen. A siedet niedriger als B infolge der Abschirmung des Hydroxyls, so wie das auch beim *cis*- und *trans*-1-Methyl-cyclohexanol-(2) der Fall ist; bei der extremen *cis*-Form D macht sich allerdings eine solche Abschirmung im Siedepunkt nicht bemerkbar, indem sie etwas höher siedet als C. Auf die Besonderheit der Siedepunkte soll in einer besonderen Arbeit eingegangen werden, in der das Verhalten der 1.4-Dimethyl-cyclohexanole-(2) mit dem der isomeren Menthol verglichen werden soll. — Bernerkenswert ist schließlich die niedrige Viskosität des Alkohols A, die im Vergleich mit der von B noch etwas niedriger ist als die des *cis*-1-Methyl-cyclohexanols-(2) im Vergleich mit dessen *trans*-Form; bei C und D findet sich ein entsprechend stark ausgebildeter Unterschied nicht.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

racem- und meso- a.a'-Dimethyl-adipinsäure aus trans- und cis-1.4-Dimethyl-cyclohexen-(2): Die Toluulsulfonate von 1.4-Dimethyl-cyclohexanol B, Schmp. 45°, und C, Schmp. 29—30¹¹⁾, wurden in einer Menge von je 10 g mit einer aus 300 g wasserfreiem Isopropylalkohol und 20 g Natrium bereiteten Isopropylatlösung 48 Stdn. gekocht, mit 1.5 l Wasser versetzt und 7 mal mit Petroläther (Sdp. 30—35°) ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel über eine Füllkörper-, dann eine Vigreuxkolonne fast vollständig abdestilliert und der Rückstand einmal über Natrium destilliert, wodurch entstandener Alkohol (s. u.) nicht ganz entfernt wurde — Siedebereich zwischen 60 und 180°, Hauptfraktion 100—130°. Erhalten wurden 7 g aus B, 8 g aus C. Diese wurden in 25 ccm Chloroform bei —70° bis zur Bläulichfärbung ozonisiert. Nach Absaugen des Lösungsmittels i. Vak. wurden die Reaktionsprodukte mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd und Natronlauge weitgehend in Lösung gebracht und diese nach Ausschütteln mit Äther angesäuert. Die Säuren — 1.2 g aus B, 4.5 g aus C — wurden mit

Äther aufgenommen, nach dessen Verdampfen die Säure aus B nicht, die aus C teilweise, mit unscharfem Schmp. 110–120°, kristallisierte. Je 1 g der Säuren wurde mit Diazomethan verestert, der Ester über neutralem Al₂O₃ mit Petroläther als Elutionsmittel chromatographiert. Von 10 aufgefangenen Fraktionen erstarren nach Abdunsten des Lösungsmittels die mittleren salbenartig; sie wurden verseift, angesäuert und ausgeäthert. Aus Äther kristallisierten die freilich noch nicht ganz reinen α,α' -Dimethyl-adipinsäuren. Aus B wurden erhalten 110 mg vom Schmp. 65° — racem-Säure rein 70°¹²⁾ —, aus C 70 mg vom Schmp. 136° — meso-Säure rein 140°¹²⁾.

trans- und cis-Dimethyl-cyclohexen-(2): 41.5 g Toluolsulfonat des 1,4-Dimethyl-cyclohexanols-(2) B, 49 g Toluolsulfonat C wurden mit einer aus 35 g Natrium und 500 g Isopropylalkohol bereiteten Isopropylatlösung 48 Stdn. gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde das Reaktionsprodukt mit Petroläther (30–35°) ausgezogen und über Aluminiumoxyd chromatographiert, doch blieb die Trennung des gebildeten Kohlenwasserstoffs vom Alkohol recht unvollständig. Dagegen konnten durch eine fraktionierte Destillation unter gewöhnlichem Druck zwei Fraktionen — 2 und 4 — herausgeschnitten werden, von denen eine fast reiner Kohlenwasserstoff, die andere fast reiner Alkohol war.

Reaktionsprodukt:

Aus 15 g B 4 g 60–118°; 3 g 118–120°; 4 g 120–180°; 3 g 180–185°

Aus 22 g C 2 g 55–119°; 14 g 119–121°; 2 g 121–182°; 3 g 182–186°

Fraktion 2 aus B: n_D^{20} 1.4313

Fraktion 2 aus C: d_D^{20} 0.7941, n_D^{20} 1.4408, $M R_D$ 36.63 Ber. 36.48.

Aus dem Toluolsulfonat C entsteht also wesentlich mehr Kohlenwasserstoff als aus B. Daneben wird Dimethylcyclohexanol gebildet, aus B mehr als aus C, von dem ein geringer Teil auf der Säule geblieben ist. Der aus B-Toluolsulfonat erhaltene Alkohol, Fraktion 4, ist konfigurativ fast einheitliches B, Schmp. 12–14° (rein 19–21°); es ist wahrscheinlich, daß er durch Spaltung des Toluolsulfonats an der O—S-Bindung entstanden ist. Fraktion 4 aus C kristallisiert nicht; sie gibt ein Phenylurethan vom Roh-Schmp. 65°, nach einmaliger Kristallisation aus Petroläther 68°. Es ist mit keinem der Phenylurethane aus den Alkoholen A, B, C, D identisch, die sämtlich höher schmelzen, vielmehr ein schwer trennbares Gemisch von ihnen. Die Gaschromatographie zeigt nämlich, daß die Fraktion 4 aus dem Alkohol C alle 4 Alkohole enthält, C zwar überwiegend, dann aber auch erhebliche Mengen D und etwas weniger B und A. Hier muß also nicht nur neben Spaltung der O—S-Bindung auch eine Spaltung der C—O-Bindung einhergegangen sein, sondern darüber hinaus noch trotz der alkalischen Reaktion bei der Umsetzung eine Konfigurationsänderung am benachbarten Kohlenstoffatom stattgefunden haben. Im Gegensatz dazu läßt die Fraktion 4 aus dem Alkohol B im Gaschromatogramm neben B nur eine Spur des Alkohols A (vielleicht 1%) erkennen, der seine Bildung einer Spaltung an der C—O-Bindung unter WALDENScher Umkehrung verdankt.

1,4-Dimethyl-cyclohexanol C konnte auch nach einer Reinigung über das *p*-Nitro- und *p*-Aminobenzoat nicht kristallin erhalten werden. Gaschromatographisch einheitlich erscheinender Alkohol C, erhalten durch Fraktionierung des mit Nickel hydrierten 2,5-Xylenols-(1)¹¹⁾, wurde in das *p*-Nitrobenzoat übergeführt und dieses 10 mal aus Petroläther umkristallisiert, Schmp. 90.5°. 10.5 g davon wurden in einer Mischung von 25 g Methanol und 25 g Essigester mit 2 g Raney-Nickel während 4 Stdn. hydriert, wobei 2.71 l H₂ (ber. 2.5 l) bei 20° aufgenommen wurden. Nach Abdunsten des Lösungsmittels wurde das Aminobenzoat dreimal aus Petroläther (50–70°) umkristallisiert, Schmp. 105.5°.



Der durch Verseifen mit alkoholischer Lauge unter Stickstoff erhaltene Alkohol C kristallisierte nach der Destillation i. Vak. bis -60° herab nicht.

Die übrigen 3 isomeren 1,4-Dimethyl-cyclohexanole-(2) wurden, nachdem sie durch fraktionierte Destillation bereits praktisch einheitlich erhalten worden waren¹¹⁾, über die Phthalate gereinigt; ihre physikalischen Konstanten wurden überprüft und ergänzt. Sie stimmen recht gut mit den früher⁹⁾ gefundenen überein, die an den nur durch fraktionierte Kristallisation der Phthalate getrennten Alkoholen festgestellt worden waren. Alkohol D schmilzt reinst bei $+18^\circ$, also wenig höher, als früher angegeben.

1,4 Dimethyl-cyclohexanol-(2)	d_4^{20}	d_4^{40}	n_D^{20}	n_D^{40}	MR_D (ber. 38.47)	γ_1^{40}
A	—	0.8858	1.4558	1.4470	38.67	4.77
B	0.8981	0.8820	1.4542	—	38.67	10.26
C	0.9156	0.9013	1.4612	—	38.44	12.59
D	0.9203	0.9025	1.4629	—	38.36	13.05

cis- und trans-Dimethylcyclohexan

cis-Form: 10 g der Fraktion 2 aus Alkohol C in Substanz nahmen mit 1 g Platinmohr $2.2 / H_2$ ($20^\circ/730$ Torr) auf, ber. 2.1 l. Das Reaktionsprodukt wurde durch Destillation an der Drehbandkolonne in 6 Fraktionen zerlegt, die mit Ausnahme der ersten bei $123.5^\circ/720$ Torr übergingen; ihre Brechungsindeks lagen zwischen 1.4278 und 1.4288. Fraktion 4, 4 ccm, mit n_D^{20} 1.4285, wurde als die reinste angesehen.

trans-Form: Wegen der geringen Menge wurde Fraktion 2 zusammen mit den Fraktionen 1 und 3, die noch Petroläther bzw. Alkohol B enthielten, insgesamt 11 g, in petrolätherischer Lösung hydriert. Es wurden $1.05 / H_2$ aufgenommen, die 5 g Dimethylcyclohexen entsprechen. Bei der Destillation an der Drehbandkolonne unter 726 Torr wurden 8 Kohlenwasserstofffraktionen aufgesfangen; bei den Fraktionen 6 und 7, zus. 1.1 g, war der Brechungsindex mit n_D^{20} 1.4208 konstant, bei 8 mit 1.4212 nur wenig höher.

THOMAS KAUFFMANN und KARL VOGT

Isolierung von D-Lactoflavin und Isoxanthopterin aus der Haut des Feuersalamanders (*Salamandra maculosa* Laur.)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 11. Juni 1959)

Aus der Haut des Feuersalamanders wurden neben Guanin D-Lactoflavin und Isoxanthopterin in kristalliner Form isoliert. Das D-Lactoflavin (Vitamin B₂) bedingt zusammen mit wenig farbwirksamen Lipochromen die gelbe Warnfarbe des Feuersalamanders.

In der Haut von Amphibien wurden von verschiedenen Autoren¹¹⁾ chromatographisch eine Reihe im UV-Licht blau, gelb und rot fluoreszierender Pigmente nachgewiesen, von denen aber bisher noch keines rein dargestellt und analysiert wurde. Um

¹¹⁾ Siehe die Übersicht von I. ZIEGLER-GÜNDER, Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. 31, 313 [1956].