

Das in Chloroform aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum war mit demjenigen von (+)-cis- β -[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-propionsäure (VII) aus Cevin identisch. Die beiden Säuren wiesen auch identische Titrationskurven in Methylcellosolve auf, $pK_{MCS}^* = 7,89$.

Die Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung der ETH. (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es konnte gezeigt werden, dass das Kohlenstoffatom 10 in den Veratrum-Alkalinen Cevin und Germin die gleiche absolute Konfiguration besitzt wie das Kohlenstoffatom 10 bei Steroiden und Polyterpenen.

Converse Memorial Laboratory, Harvard University,
Cambridge, Mass., und Organisch-chemisches Labora-
torium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

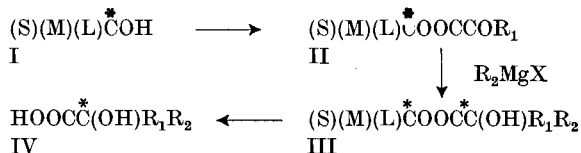
35. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen VII²⁾.

Über optisch aktive Hilfsalkohole für die asymmetrische Synthese von α -Oxysäuren aus α -Ketosäure-estern und Grignard'schen Verbindungen

von V. Prelog, O. Ceder und M. Wilhelm.

(14. XII. 54.)

A. McKenzie & Mitarb.³⁾ verwendeten für die durch die Formeln I bis IV wiedergegebenen asymmetrischen Synthesen als optisch aktive Hilfsalkohole I die leicht zugänglichen Terpenverbindungen Borneol und Menthol. Die optischen Ausbeuten, die man damit erhält, sind meistens klein bis mittelmässig. So entsteht aus (+)-Bornyl-phenylglyoxylat die (+)-Atrolactinsäure mit einer optischen Ausbeute von 11%, während das (–)-Menthyl-phenylglyoxylat die (–)-Atrolactinsäure mit einer optischen Ausbeute von 25% gibt⁴⁾.



¹⁾ Vgl. Helv. **37**, 1872 (1954).

²⁾ VI. Mitt. Helv. **37**, 1634 (1954).

³⁾ Vgl. die zusammenfassende Übersicht solcher Synthesen in Helv. **36**, 310 (1953).

⁴⁾ V. Prelog & H. L. Meier, Helv. **36**, 320 (1953). — Die optische Ausbeute p ist der in Prozenten der Gesamtmenge ausgedrückte Überschuss des einen Antipoden.

Im Laufe unserer Untersuchungen über die Anwendung der asymmetrischen Synthese zur Konfigurationsbestimmung von Steroiden fanden wir komplizierter gebaute Alkohole, welche die gleiche α -Oxysäure mit einer viel besseren optischen Ausbeute lieferten. So entsteht aus 20 β -Oxy-5 α -pregnan-phenylglyoxylat die (–)-Atrolactinsäure mit einer optischen Ausbeute von 52,5%¹⁾, und das Cholestanol-(7 β)-phenylglyoxylat gab sogar die (+)-Atrolactinsäure mit einer optischen Ausbeute von 69%²⁾.

Wir stellten uns nun die Frage, ob man auf Grund der von uns entwickelten Anschauungen über den sterischen Verlauf solcher asymmetrischer Synthesen³⁾ einfachere Hilfsalkohole herstellen könnte, welche hohe optische Ausbeuten geben würden. In der vorliegenden Mitteilung wollen wir über die ersten Versuche in dieser Richtung berichten.

Eine der wichtigsten Bedingungen, die nach unseren Anschauungen ein Hilfsalkohol I erfüllen muss, um eine hohe optische Ausbeute an α -Oxysäure IV zu geben, ist diejenige, dass sich die Substituenten S, M und L, die neben der Oxy-Gruppe am asymmetrischen Kohlenstoffatom sitzen, in ihrer Raumbeabspruchung untereinander wesentlich unterscheiden. Wir glaubten dieser Anforderung Rechnung zu tragen, wenn wir als kleinen Substituenten (S) Wasserstoff und als grossen Substituenten (L) den Bornyl-(2)-Rest wählten. Als Substituenten mit mittlerer Raumbeanspruchung (M) untersuchten wir den Einfluss des Methyl- bzw. Phenyl-Restes.

Das bisher unbekannte Bornyl-(2)-methyl-carbinol bzw. Bornyl-(2)-phenyl-carbinol wurde ausgehend vom käuflichen (–)-Bornyl-(2-endo)-chlorid (V) hergestellt. Durch vollständige Umsetzung der Grignard'schen Verbindung aus V mit Kohlendioxyd erhält man nach der Methode von G. Vavon & Ch. Rivière⁴⁾ ein Gemisch der epimeren Bornan-carbonsäuren-(2) (VIa und VIb)⁵⁾, in welchem das stabile (–)-endo-Stereoisomere (VIa) stark überwiegt. Aus diesem Gemisch wurde mit Thionylchlorid das Säurechlorid hergestellt und dieses mit Dimethylcadmium bzw. Phenylmagnesiumbromid in das Bornyl-(2)-methyl-keton (VII)⁶⁾ bzw. Bornyl-(2)-phenyl-keton (VIII)⁷⁾ übergeführt, welche ebenfalls Gemische darstellten, die aus viel vom stabilen (–)-endo-Isomeren (a) mit wenig instabilem exo-Isomeren (b) bestehen.

¹⁾ F. Prelog & G. Tsatsas, *Helv.* **36**, 1178 (1953).

²⁾ W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog, *Helv.* **36**, 329 (1953).

³⁾ V. Prelog, *Helv.* **36**, 308 (1953).

⁴⁾ Ch. Rivière, *Ann. Chim.* [12] **1**, 157 (1946), sowie G. Vavon & Ch. Rivière, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* **213**, 1016 (1941); **216**, 251 (1943); G. Vavon & M. de Botton, *ibid.* **236**, 290 (1953); **237**, 729 (1953).

⁵⁾ Wir verwenden in dieser Mitteilung überall den Namen Bornan statt Camphan. Vgl. darüber *Chem. & Engin. News* **32**, 1795 (1954).

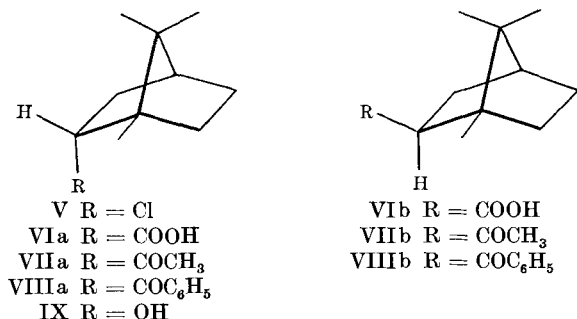
⁶⁾ Vgl. H. Rupe & H. Hirschmann, *Helv.* **11**, 1191 (1928).

⁷⁾ Vgl. G. Quesnel & F. Tatibuet, *Bull. Soc. chim. France*, **1947**, 1079.

Durch Reduktion des Bornyl-(2)-methyl-ketons (VII) mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther entstand als Hauptprodukt ein kristallines (–)-Bornyl-(2)-methyl-carbinol vom Smp. 62° und $[\alpha]_D = -25^{\circ}$, dem wir die durch die Projektionsformel X dargestellte Konfiguration zuschreiben. Diese kann man folgendermassen begründen:

Da wir bisher mit Gemischen von Stereoisomeren gearbeitet haben, deren Konfiguration am Kohlenstoffatom 2 des Bornan-Gerüsts wegen der benachbarten Carbonyl-Gruppe unbeständig ist, war es notwendig, zuerst diese zu beweisen. Man oxydierte den kristallinen Alkohol zurück zum reinen Bornyl-(2-endo)-methyl-keton (VIIa) und behandelte dieses mit Benzopersäure. Nach alkalischer Verseifung des Reaktionsproduktes wurde das optisch reine (–)-Borneol (IX)¹⁾ Smp. 206° , $[\alpha]_D = -36^{\circ}$ (Alkohol), erhalten, woraus eindeutig die endo-Konfiguration des Alkohols und des Ketons folgt²⁾.

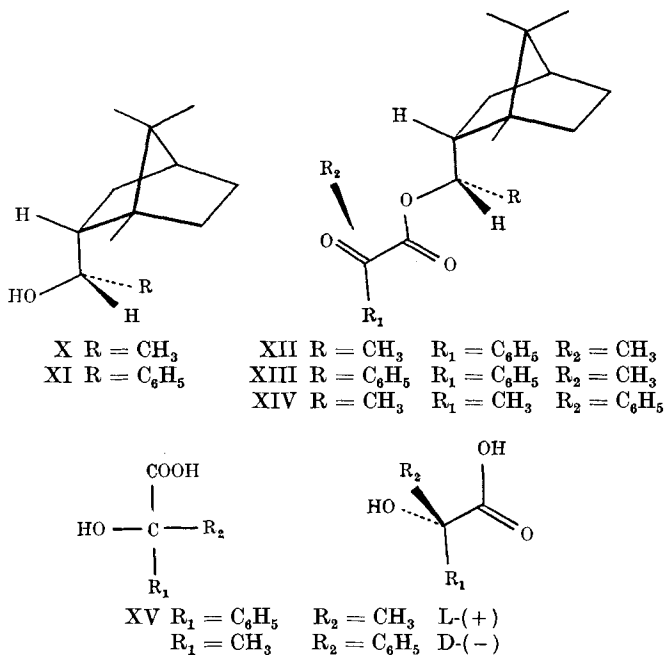
Die Konfiguration am asymmetrischen Carbinol-Kohlenstoff, welcher durch eine asymmetrische Synthese bei der Reduktion des (–)-Bornyl-(2-endo)-methyl-ketons als Hauptprodukt entsteht, kann nach der Regel von *D. J. Cram & F. A. Abd Elhafez*³⁾ aus der festgelegten Konfiguration des Kohlenstoffatoms 2 des Bornyl-Restes abgeleitet werden. Diese Regel ist im Schema A sowohl durch gewöhnliche als auch durch *Fischer'sche* Projektionsformeln dargestellt. Die Konfiguration des asymmetrischen Kohlenstoffatoms, welches den asymmetrischen Verlauf der Synthese bestimmt, ist in diesem Schema durch die Bezeichnungen der Substituenten S = klein, M = mittel und L = gross definiert. Das Keton, welches man sich in der durch die Formel XVI dargestellten Konstellation denken muss, wird vom Reagens (Lithiumaluminiumhydrid) von der Seite des kleinsten Substituenten angegriffen, wodurch das Produkt mit der Konfiguration XVII im Überschuss entsteht.



¹⁾ Die absolute Konfiguration des (–)-Borneols folgt aus den Arbeiten von *A. Fredga*, Acta chem. scand. **1**, 371 (1947). Vgl. dazu *K. Freudenberg & W. Lwowski*, Liebigs Ann. Chem. **587**, 213 (1954).

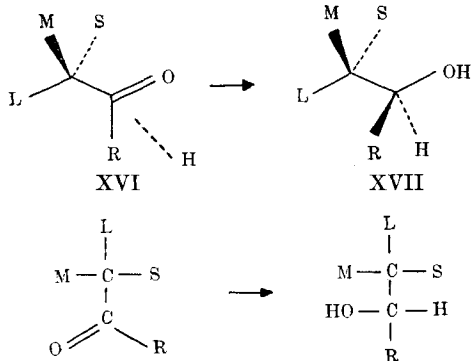
²⁾ Die Reaktion mit Benzopersäure findet ohne Konfigurationsänderung am Kohlenstoffatom 2 statt.

³⁾ J. Amer. chem. Soc. **74**, 5828 (1952).



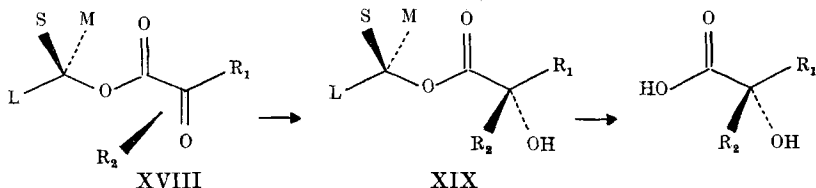
Schema A.

Sterische Kontrolle der Reduktion von Ketonen mit Lithiumaluminiumhydrid.

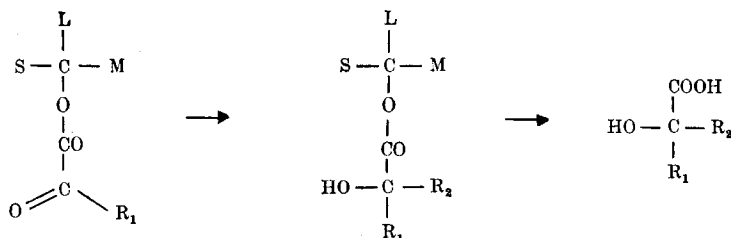


Schema B.

Sterische Kontrolle der asymmetrischen Synthese von α -Oxysäuren aus α -Ketosäureestern mit *Grignard*'schen Verbindungen.



Durch Reduktion des sterisch nicht ganz einheitlichen (–)-Bornyl-(2)-phenyl-ketons (VIIIa und b) erhielten wir ein flüssiges Bornyl-(2)-phenyl-carbinol von $[\alpha]_D = +24^\circ$ (Alkohol), welches in Form seines kristallinen p-Nitrobenzoates vom Smp. 129° charakterisiert wurde. Wir nehmen aus Analogiegründen an, dass es die gleiche Konfiguration XI besitzt wie das kristalline (–)-Bornyl-(2-endo)-methyl-carbinol (X).



Die beiden Carbinole X und XI wurden in die kristallinen Phenylglyoxylate XII und XIII übergeführt, die man dann nach dem Standard-Verfahren mit Methylmagnesiumjodid umsetzte. Aus dem (–)-Bornyl-(2-endo)-methyl-carbinol (X) wurde weiter das ölige Pyruvat XIV hergestellt, auf welches man das Phenylmagnesiumbromid einwirken liess. Die Ergebnisse dieser asymmetrischen Synthesen sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Ester	Atrolactinsäure		
	Ausbeute %	$[\alpha]_D$	p %
XII . . .	90	+ 20°	54
XIII . . .	75	+ 15,4°	41
XIV . . .	72	– 8,7°	23

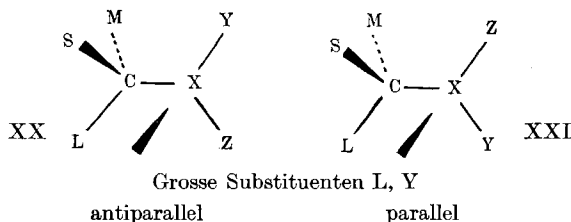
Bemerkenswert ist die hohe optische Ausbeute an L-(+)-Atrolactinsäure, wenn man vom (–)-Bornyl-(2-endo)-methyl-carbinol-phenylglyoxylat (XII) ausgeht und die etwas niedrigere, wenn man das analoge Phenyl-Derivat (XIII) verwendet. Beides steht in guter Übereinstimmung mit der Annahme einer „sterischen Kontrolle“ der asymmetrischen Synthese. Für eine hohe optische Ausbeute ist es notwendig, dass die drei Substituenten S, M und L am asymmetrischen Kohlenstoff untereinander stark verschieden sind. Der Phenyl-Rest (M) liegt anscheinend vom Standpunkt der Raumbeanspruchung aus ungünstiger zwischen dem Bornyl-(2)-Rest (L) und dem Wasserstoff (S) als Methyl und so sinkt beim Ersatz des Methyls durch Phenyl die optische Ausbeute.

Wenn man statt das Phenylglyoxylat XII mit Methylmagnesiumjodid, das entsprechende Pyruvat XIV mit Phenylmagnesiumbromid

umsetzt, so entsteht erwartungsgemäss die D-(-)-Atrolactinsäure. Die starke Erniedrigung der optischen Ausbeute zeigt gleichzeitig, dass es in bezug auf die quantitative Seite der asymmetrischen Synthese nicht nur auf die Konstitution des Hilfsalkohols ankommt, sondern dass dabei auch andere Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Die Möglichkeit, mit Hilfsalkoholen zu arbeiten, welche zu hoher optischer Ausbeute führen, wird ein genaues Studium dieser Faktoren erleichtern.

Die Konfigurationen der im Überschuss entstehenden Atrolactinsäuren stehen im besten Einklang mit der von uns früher aufgestellten Regel über den sterischen Verlauf solcher asymmetrischer Synthesen. Diese Regel ist im Schema B auf gleiche Art und mit gleicher Bezeichnung der Substituenten mit Hilfe der gewöhnlichen und der *Fischer'schen* Projektionen formuliert, wie die Regel von *D. J. Cram & F. A. Abd Elhafez* in Schema A. Sie erlaubt auf Grund der angenommenen Konfigurationen der α -Ketoester XII, XIII und XIV den zu erwartenden Drehungssinn der Atrolactinsäure vorauszusagen.

Es ist vielleicht nicht überflüssig, hier auf die gemeinsame physikalische Grundlage der durch die Schemata A und B dargestellten Regeln hinzuweisen. In beiden Fällen handelt es sich bei den Ausgangsprodukten um Molekeln, in welchen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom mit einer planaren Gruppierung verbunden ist, die im Laufe der asymmetrischen Synthese unter Entstehung eines neuen asymmetrischen Kohlenstoffatoms reagiert. Die beiden Seiten der planaren Gruppierung sind von den Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom (S = klein, M = mittel, L = gross) verschieden stark abgeschirmt. Der Angriff des Reagens ist somit von einer Seite bevorzugt, die von der Lage der Substituenten des asymmetrischen Kohlenstoffatoms gegenüber der planaren Gruppierung bestimmt ist. Durch die Drehung des asymmetrischen Kohlenstoffatoms um die mit der planaren Gruppierung gemeinsame Bindung lassen sich 12 energetisch ausgezeichnete Konstellationen ableiten. Die Stabilität und somit die relative Häufigkeit dieser Konstellationen wird von der Wechselwirkung der Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoff einerseits und der planaren Gruppierung (Y = gross und Z = klein) andererseits abhängig sein. Wenn es sich um Substituenten handelt, deren Wechselwirkung hauptsächlich auf abstossende *van der Waals'sche* Kräfte zurückzuführen ist, so wird es hauptsächlich auf ihre räumliche Ausdehnung ankommen. Die Konstellationen mit einer antiparallelen oder nahezu antiparallelen Lage der grössten Substituenten L und Y (wie in XX) werden stabiler sein als diejenigen mit einer parallelen oder nahezu parallelen Lage (wie in XXI).



Da diese beiden Gruppen von Konstellationen wegen der verschiedenen Abschirmung zu verschiedenen stereoisomeren Produkten führen, muss dasjenige Stereomere, welches durch die antiparallele Lage der grossen Substituenten L und Y bevorzugt ist, im Überschuss entstehen.

Für die Ketone im Schema A spielt der Carbonyl-Sauerstoff die Rolle des grossen Substituenten (Y), da er wahrscheinlich mit dem Reagens zuerst einen räumlich ausge dehnten Komplex bildet¹⁾. Bei den α -Ketosaure-estern im Schema B ist offenbar der planare Acyl-Rest dem Y gleichzusetzen. Dadurch erhalten die beiden Regeln über die sterische Kontrolle der asymmetrischen Synthesen ihre physikalische Begründung.

Dem *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die Gewährung von Mitteln, mit welchen diese Untersuchung teilweise ausgeführt worden ist.

Experimenteller Teil²⁾.

(-)-Bornan-carbonsäure-(2) (VI). Zu 11,3 g Magnesiumspänen in 50 cm³ Äther liess man in 2 Std. unter Rühren eine Lösung von 56,4 g Bornyl-(2-endo)-chlorid, $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ ($c = 1,3$, Feinsprit), in 50 cm³ Toluol eintropfen. Es wurde 3 Std. unter Rückfluss erhitzt, dann mit Eis-Kochsalz-Mischung abgekühlt und 5 Std. unter Rühren mit dem Vibrator trockenes Kohlendioxyd eingeleitet. Das zähe Reaktionsprodukt wurde mit Wasser zersetzt und die Säure nach der Vorschrift von *H. Rupe & H. Hirschmann*³⁾ isoliert und über das Ammoniumsalz⁴⁾ gereinigt, Sdp. 147°/11 mm, Smp. 70–72°, $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$ ($c = 1,97$, Benzol)⁵⁾. Ausbeute 28,5 g.

(-)-Bornan-carbonsäure-(2)-chlorid. 28 g Bornan-2-carbonsäure wurden mit 40 g Thionylchlorid 1 Std. am Rückfluss erhitzt und das Säurechlorid nach Absaugen des überschüssigen Thionylchlorids am Vakuum in einem *Hickman*-Kolben destilliert. Sdp. 102–103°/11 mm.

Eine Probe des Chlorids wurde mit Wasser 2 Tage stehengelassen und die ausgefallene Säure bei 0,001 mm sublimiert. $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ ($c = 3,25$, Benzol).

(-)-Bornyl-(2)-methyl-keton (VII)⁶⁾. 11 g getrocknetes Cadmiumchlorid wurden unter Rühren in kleinen Portionen in eine aus 20 g Methyljodid und 2,8 g Magnesiumspänen in 50 cm³ Äther bereitete Lösung von Methylmagnesiumjodid eingetragen. Nach halbstündigem Kochen unter Rückfluss wurde der Äther abdestilliert, und mit gleicher Geschwindigkeit, wie der Äther destillierte, Benzol zufließen gelassen. In die Lösung von Dimethylcadmium wurden nach dem Abkühlen 20 g Bornan-carbonsäure-(2)-chlorid in 50 cm³ Benzol unter Rühren eingetropft, wobei Erwärmung bis zum Sieden eintrat. Man erhitzte 2 Std. unter Rückfluss und gab dann nach Abkühlen 200 cm³ Wasser und 30 cm³ 2-n. Schwefelsäure zu. Die Benzolschicht wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten Benzol- und Äther-Auszüge über Natriumsulfat und Eindampfen wurde das verbleibende Öl in einem *Hickman*-Kolben destilliert, Sdp. 103–105°/11 mm⁷⁾, $[\alpha]_D^{20} = -57,5^\circ$ ($c = 5,2$, Feinsprit). Ausbeute: 13,2 g.

Das Semicarbazon kristallisierte aus Alkohol in länglichen Prismen. Smp. 210 bis 215°⁷⁾.

¹⁾ Vgl. z. B. *C. G. Swain*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2306 (1947).

²⁾ Die Smp. sind korrigiert. Alle Drehungen wurden im 1-dm-Rohr gemessen.

³⁾ *Helv.* **11**, 1188 (1928).

⁴⁾ Vgl. *Ch. Rivière*, Ann. Chim. [12] **1**, 169 (1946).

⁵⁾ *H. Rupe & H. Hirschmann*, l. c. geben an: Smp. 73°, Sdp. 156°/13 mm; *G. Vavon & M. de Botton*, C. r. heb. Séances Acad. Sci. **237**, 729 (1953), geben an für (-)-Bornan-carbonsäure-(2-endo) $[\alpha]_D = -17,3^\circ$ (Benzol) und für (+)-Bornan-carbonsäure-(2-exo) $[\alpha]_D = +61,5^\circ$ (Benzol).

⁶⁾ Vgl. *H. Rupe & H. Hirschmann*, *Helv.* **11**, 1191 (1928).

⁷⁾ *H. Rupe & H. Hirschmann*, *Helv.* **11**, 1191 (1928), geben an: Sdp. 106–108°/13 mm, $[\alpha]_D^{20} = -54,2^\circ$ (in Substanz). Semicarbazon Smp. 216°.

(-)-Bornyl-(2-endo)-methyl-carbinol (X). In eine Lösung von 2,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 60 cm³ Äther wurden in 1 Std. 8,7 g Bornyl-(2)-methyl-keton in 40 cm³ Äther eingetroppt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Es wurde abgekühlt, mit etwas Essigester und anschliessend mit Wasser und verdünnter Schwefelsäure versetzt und dreimal mit je 50 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Auszüge hinterliessen nach dem Verdampfen des Äthers 8,6 g eines farblosen Öles, das nach einigem Stehen teilweise kristallisierte, Sdp. 105–106°/10 mm. 7 g des rohen Reduktionsproduktes wurden in 15 cm³ Methanol gelöst und bis zur auftretenden Trübung mit Wasser versetzt. Beim Abkühlen in Trockeneis schieden sich feine, weisse Nadeln ab, die durch dreimaliges Umkristallisieren und Sublimation bei 0,001 mm und 60° gereinigt wurden. Smp. 62°, $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ ($c = 1,89$, Feinsprit). Ausbeute 2,6 g.

$C_{12}H_{22}O$ Ber. C 79,06 H 12,17% Gef. C 77,09 H 12,24%

p-Nitrobenzoat. Farblose Plättchen aus Alkohol. Zur Analyse wurde bei 0,001 mm und 110° sublimiert, Smp. 105°.

$C_{19}H_{25}O_4N$ Ber. C 68,86 H 7,60% Gef. C 68,93 H 7,54%

Phenylglyoxylat XII. 4,6 g des Alkohols wurden mit 50 cm³ Benzol, 50 cm³ Pyridin und 5 cm³ Phenylglyoxylsäurechlorid unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Tage stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung¹⁾ verblieben 6,8 g Ester, der durch Umkristallisieren aus Methanol-Wasser gereinigt wurde. Zur Analyse wurde bei 0,001 mm und 110° sublimiert, Smp. 71–72°, $[\alpha]_D^{20} = -22,5^\circ$ ($c = 1,51$, Feinsprit).

$C_{20}H_{26}O_3$ Ber. C 76,40 H 8,34% Gef. C 76,43 H 8,20%

Pyruvat XIV. 4,9 g des Alkohols wurden mit 4 cm³ frisch destillierter Brenztraubensäure 9 Std. auf 60–70° erwärmt und dabei ständig ein schwacher Strom getrockneten Chlorwasserstoffs durchgeleitet. Das Reaktionsprodukt wurde in 30 cm³ Äther aufgenommen und die Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und abermals mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers verblieben 5,59 g eines leichtflüssigen Öles, das zweimal im *Vigreux*-Kolben destilliert wurde. Der Ester zeigte einen Sdp. 149–150°/11 mm, $[\alpha]_D^{20} = -7,5^\circ$ ($c = 1,33$, Feinsprit). Ausbeute: 3,4 g.

$C_{15}H_{24}O_3$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,56 H 9,57%

Semicarbazon des Pyruvats. Feine Nadeln aus Methanol-Wasser, Smp. 212°.

$C_{16}H_{27}O_3N_3$ Ber. C 62,11 H 8,80% Gef. C 62,22 H 8,58%

(-)-Bornyl-(2-endo)-methyl-keton (VIIa). 3,2 g Bornyl-(2-endo)-methyl-carbinol²⁾ wurden mit 1,9 g Natriumdichromat in 12 cm³ Wasser und 1 cm³ konz. Schwefelsäure unter Rühren 4 Std. auf 50° erwärmt, hierauf wurde die Reaktionslösung dreimal mit je 20 cm³ Äther ausgeschüttelt. Nach Auswaschen der Ätherauszüge mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 2,8 g rohes Keton, das in einem *Hickman*-Kolben destilliert wurde. Sdp. 98–100°/10 mm, $[\alpha]_D^{20} = -59,5^\circ$ ($c = 2,33$, Feinsprit). Ausbeute: 2,49 g.

$C_{12}H_{20}O$ Ber. C 79,94 H 11,18% Gef. C 79,82 H 11,12%

Semicarbazon. Prismen aus Alkohol. Smp. 215–219°. $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ ($c = 0,68$, Chloroform).

$C_{13}H_{23}ON_3$ Ber. C 65,78 H 9,77% Gef. C 65,70 H 9,79%

Abbau des (-)-Bornyl-(2-endo)-methyl-ketons zum (-)-Borneol (IX). 1,4 g Bornyl-(2-endo)-methyl-keton liess man mit 15 cm³ einer 0,5-m. Lösung von Benzopersäure in Chloroform bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen. Nach 11 Tagen wurde

¹⁾ Vgl. W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog, *Helv.* **36**, 331 (1953).

²⁾ Aus Verseifung des entsprechenden Atrolactinsäure-esters zurückerhalten. Vgl. S. 312.

mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt und das Chloroform abdestilliert. Das verbleibende Öl wurde mit 20 cm³ methanolischer Kalilauge 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Extraktion mit Äther und üblicher Aufarbeitung wurden die erhaltenen neutralen Anteile an 20 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III) chromatographiert. Dabei konnten mit 150 cm³ Petroläther 72 mg des Ausgangsmaterials zurückgewonnen werden. Mit 220 cm³ Benzol wurden 443 mg (–)-Borneol aus der Säule eluiert. Smp. 206°, $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ ($c = 2,55$, Feinsprit)¹⁾.

Zur Analyse wurden die vereinigten Benzol-Fractionen bei 12 mm und 100° sublimiert.

C₁₀H₁₈O Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,53 H 11,86%

Das IR.-Absorptionsspektrum des erhaltenen (–)-Borneols in Nujol war mit demjenigen eines authentischen Vergleichspräparates identisch und stark verschieden von dem IR.-Absorptionsspektrum des (–)-Isoborneols.

(–)-Bornyl-(2)-phenyl-keton (VIII). Aus 26 g Bornan-carbonsäure-(2)-chlorid und dem Grignard'schen Reagens aus 19,8 g Brombenzol wurden nach der Methode von G. Quesnel & F. Tatibuet²⁾ 11,7 g rohes Keton vom Sdp. 170–182°/11 mm erhalten. 11 g des Ketons wurden mit 100 cm³ Alkohol, 10 cm³ Pyridin und 10 g Hydroxylamin-hydrochlorid 2 Std. auf 80–85° erwärmt und über Nacht stehengelassen. Die Hälfte des Alkohols wurde am Vakuum abdestilliert, dann mit 100 cm³ Wasser versetzt, worauf sich das Oxim nach einiger Zeit in weissen Kristallen abschied, die aus Alkohol umkristallisiert wurden.

6,3 g des Oxims zersetzte man durch Erhitzen mit 30 cm³ 50-proz. wässriger Essigsäure und 6 cm³ Brenztraubensäure während 5 Std. auf 70–80°. Die Reaktionslösung wurde nach Zugabe von 100 cm³ Wasser mit Äther extrahiert. Nach dem Eindampfen der mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschenen Äther-Auszüge verblieb ein viskoses Öl vom Sdp. 113–114°/0,1 mm, $[\alpha]_D^{20} = -5,4^\circ$ ($c = 4,43$, Feinsprit). Ausbeute: 3,2 g.

C₁₇H₂₂O Ber. C 84,25 H 9,15% Gef. C 84,11 H 9,04%

Oxim. Aus Alkohol längliche Prismen vom Smp. 144°.

C₁₇H₂₃ON Ber. C 79,33 H 9,01% Gef. C 79,26 H 8,87%

(+)-Bornyl-(2-endo)-phenyl-carbinol (XI). 2,5 g Bornyl-(2)-phenyl-keton in 20 cm³ Äther wurden mit 900 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm³ Äther reduziert. Die übliche Aufarbeitung ergab 2,2 g eines hochviskosen Öles. Sdp. 112°/0,1 mm, $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ ($c = 2,08$, Feinsprit).

C₁₇H₂₄O Ber. C 83,58 H 9,90% Gef. C 83,30 H 9,78%

p-Nitrobenzoat. Prismen aus Alkohol, Smp. 129°.

C₂₄H₂₇O₄N Ber. C 73,26 H 6,92% Gef. C 73,01 H 6,85%

Phenylglyoxylat XIII. 1,8 g des Carbinols XI, 15 cm³ Benzol, 15 cm³ Pyridin und 3 cm³ Phenylglyoxylsäurechlorid wurden 2 Tage stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung verblieben 2,51 g Neutralkteile, die an 70 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III) chromatographiert wurden, wobei mit 600 cm³ Petroläther 1187 mg Substanz eluiert wurden. 400 cm³ eines Gemisches Petroläther-Benzol 9:1 lösten weitere 722 mg aus der Säule. Beide Fraktionen kristallisierten beim Bespritzen mit Methanol in feinen Nadeln, Smp. 77–78°. Zur Analyse wurde dreimal aus Alkohol umkristallisiert und 12 Std. am Hochvakuum bei 90° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$ ($c = 2,07$, Feinsprit).

C₂₅H₂₈O₃ Ber. C 79,75 H 7,50% Gef. C 79,69 H 7,47%

¹⁾ (–)-Borneol: Smp. 207,2° (J. D. M. Ross & I. C. Sommerville, J. chem. Soc. **128**, 2773 (1926)); $[\alpha]_D^{20} = -37,1^\circ$ (Alkohol) (J. Kenyon & H. E. M. Priston, ibid. **127**, 1481 (1925)).

²⁾ Bull. Soc. chim. France **1947**, 1079.

Atrolactinsäure. Die Reaktion der α -Ketocarbonsäure-ester mit Methyl- bzw. Phenylmagnesiumhalogeniden zu Atrolactinsäure-estern und die anschliessende Verseifung zu Atrolactinsäure wurde nach der von *W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog*¹⁾ beschriebenen Versuchsmethodik durchgeführt.

In der Tab. 2 sind die verwendeten Mengen des α -Ketocarbonsäure-esters und der Ausbeute an Atrolactinsäure sowie ihr spezifisches Drehungsvermögen in Feinsprit angegeben.

Tabelle 2.

Ester, g	Atrolactinsäure		
	g	$[\alpha]_D$	(c)
XII, 0,31	0,15	+ 20°	(2,27)
XIII, 0,54	0,17	+ 15,4°	(8,42)
XIV, 0,74	0,35	– 8,7°	(10,1)

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Im Einklang mit den früher entwickelten Anschauungen über den sterischen Verlauf der asymmetrischen Synthesen geben die Phenylglyoxylate XII und XIII der beiden bisher unbekannten optisch aktiven Hilfsalkohole X und XI durch Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid und alkalische Verseifung der Reaktionsprodukte optisch hochaktive L-(+)-Atrolactinsäure (XV).

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

36. Konfiguration des Cocains und Derivate der Ecgoninsäure

von *E. Hardegger* und *H. Ott*.

(14. XII. 54.)

Nach *Ö. Kovacs, G. Fodor & J. Weisz*²⁾ muss dem natürlichen *l*-Cocain die Konstitution I oder II in der hier willkürlich gewählten Sesselform zugeschrieben werden. Die Formeln I und II sind optische Antipoden, die demzufolge an den asymmetrischen C-Atomen 1, 2, 3, 5 entgegengesetzte Konfiguration aufweisen.

Um zu entscheiden, ob dem natürlichen *l*-Cocain die Formel I oder II zukommt, ist es hinreichend, ein einziges der 4 asymmetrischen C-Atome des *l*-Cocains mit dem D-Glycerinaldehyd als konfiguratives Bezugssystem in eindeutiger Weise zu verknüpfen.

¹⁾ Helv. **36**, 331 (1953).

²⁾ Helv. **37**, 892 (1954).