

Stereochemie aliphatischer Carbokationen, 9¹⁾

Substituenteneffekte bei der 1,2-Wasserstoffverschiebung

Wolfgang Kirmse*, Peter Feyen, Werner Gruber und Wolfgang Kapmeyer

Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum,
D-4630 Bochum, Postfach 2148

Eingegangen am 19. November 1974

Die Stereochemie am Ausgangspunkt von 1,2-Wasserstoffverschiebungen wurde an 2-Methylbutylaminen untersucht, deren 2-Methylgruppe Isopropyl-(10), Isopropenyl-(26), Phenyl-(32) oder Methoxy-Substituenten (50) trug. Die Desaminierung dieser Amine lieferte tertiäre Alkohole (3) als Hauptprodukte. Wir beobachteten überwiegende Konfigurationserhaltung am chiralen Zentrum, die in der oben angegebenen Reihenfolge der Substituenten von 7 auf 27% zunahm. Dieses Ergebnis kann mit einer partiellen Delokalisierung der entstehenden positiven Ladung durch π - und n-Donatoren erklärt werden.

Stereochemistry of Aliphatic Carbocations, 9¹⁾

Substituent Effects in 1,2 Hydride Shifts

The stereochemistry at the origin of 1,2 hydride shifts has been studied with 2-methylbutylamines which were substituted at the 2-methyl site by isopropyl (10), isopropenyl (26), phenyl (32) and methoxy groups (50), respectively. The deamination of these amines afforded tertiary alcohols (3) as the major products. Predominant retention of configuration at the chiral center was observed which increased from 7 to 27% in the order of substituents given above. The results may be attributed to partial delocalization of the incipient positive charge by π - and n-donors.

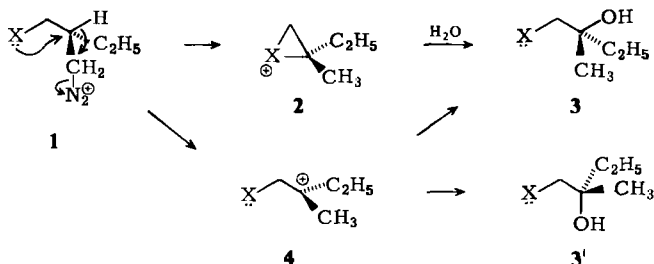
Frühere Untersuchungen zur Stereochemie am Ausgangspunkt von 1,2-Wasserstoffverschiebungen ergaben – mit einer Ausnahme²⁾ – weitgehende Racemisierung³⁾. Eine höhere Stereospezifität war zu erwarten, falls ein internes Nucleophil (X in 1) das chirale Zentrum gleichzeitig mit dem Abgang des Wasserstoffs anzugreifen vermag. Ein Reaktionsverlauf über das Onium-Ion 2 sollte zu Konfigurationserhaltung am Ausgangspunkt der Wasserstoffverschiebung führen. Ist dagegen das Kohlenstoffkation 4 Zwischenstufe (oder geht 2 erst nachträglich aus 4 hervor), dann entstehen beide Enantiomere des Produkts 3.

Wir berichten hier über Versuche mit 1, bei denen zunächst $X = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ als Prototyp einer „schlechten“ Nachbargruppe gewählt wurde. Hiermit vergleichen wir das Verhalten von $X = \text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ und C_6H_5 (π -Donatoren) sowie $X = \text{OCH}_3$ (n-Donator).

¹⁾ 8. Mitteil.: W. Kirmse, P. Plath und H. Schaffrodt, Chem. Ber. 108, 79 (1975).

²⁾ W. Kirmse und H. Arnold, Chem. Ber. 104, 1800 (1971).

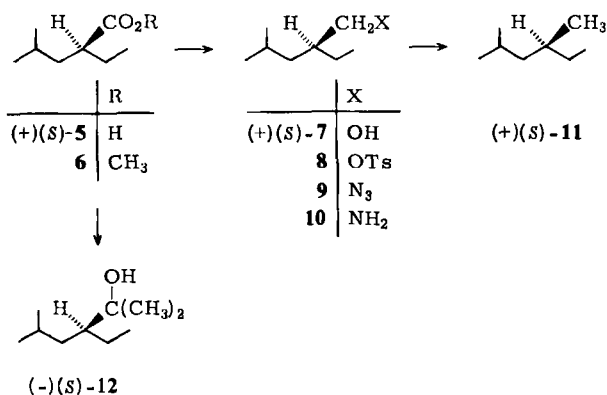
³⁾ W. Kirmse und W. Gruber, Chem. Ber. 104, 1789, 1795 (1971). Höhere Konfigurationserhaltung als bei den hier beschriebenen Desaminierungsreaktionen ergab die Solvolyse von *p*-Toluolsulfonsäureestern: D. J. Cram und J. Tadanier, J. Amer. Chem. Soc. 81, 2737 (1959).



1. Desaminierung von (+)(*S*)-2-Äthyl-4-methylpentylamin (10)

1.1. Synthese und Konfiguration von 10

2-Äthyl-4-methylpentansäure (5) wurde durch eine Malonester-Synthese dargestellt und durch Umkristallisieren des Brucin-Salzes in die Enantiomeren gespalten. Dabei wurde als maximaler Drehwert $\alpha_D^{24} = +13.44^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) erreicht. Durch Umsetzung des Methylesters 6 mit Methylmagnesiumjodid wurde linksdrehender Tetrahydrosantolina-Alkohol (12) erhalten, der *S*-Konfiguration besitzt⁴⁾. Der weitere Weg von 5 zu 10 führte nach bekannten Methoden über die Zwischenstufen 7–9. Die Reduktion des Tosylats 8 mit Lithiumalanat ergab 2,4-Dimethylhexan (11), $[\alpha]_D^{24} = +19.8^\circ$ (unverd.). (+)-11 besitzt auf Grund der Korrelation mit 2-Brombutan⁵⁾ *S*-Konfiguration. Der maximale Drehwert von 11, $[\alpha]_D^{25} = 20.1^\circ$ (unverd.)⁶⁾, bestätigt die enantiomere Reinheit unserer Verbindungen.



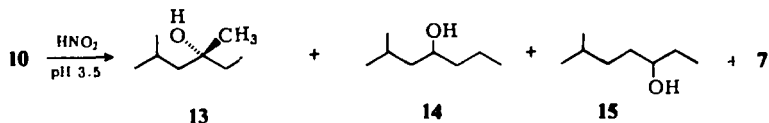
1.2. Desaminierung von 10

Die Umsetzung von 10 mit Natriumnitrit in wäßriger, perchlorsaurer Lösung lieferte 3,5-Dimethyl-3-hexanol (13) als Produkt einer 1,2-Wasserstoffverschiebung, 2-Methyl-4-heptanol (14) durch Äthylwanderung, 6-Methyl-3-heptanol (15) durch Isobutylwanderung und 7 als Resultat einer direkten Substitution, neben nicht näher untersuchten Alkenen. Tab. 1 zeigt die Ausbeuten.

⁴⁾ C. D. Poulter, R. J. Goodfellow und W. W. Epstein, *Tetrahedron Lett.* 1972, 71.

⁵⁾ P. A. Levene und R. E. Marker, *J. Biol. Chem.* 90, 405 (1931).

⁶⁾ L. Lardicci, F. Navari und R. Rossi, *Tetrahedron* 22, 1991 (1966).



Tab. 1. Produkte der Desaminierung von 10

Mittlere Konz. von 10 (M)	Alkene	Produkte (%)			
		13	14	15	7
0.28	39.5	40.2	2.2	4.7	4.4
1.5	39.2	40.5	2.2	5.5	5.4

Da die Stereochemie der Desaminierung von 1-Methylheptylamin zu 2-Octanol konzentrationsabhängig ist⁷⁾, wurde 10 bei zwei Konzentrationen umgesetzt, die oberhalb und unterhalb der „kritischen Micell-Konzentration“ (CMC) von 0.36 M lagen. Die CMC wurde aus der Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung ermittelt⁷⁾. Wie aus Tab. 1 hervorgeht, hat die Konzentration keinen nennenswerten Einfluß auf die Produktverhältnisse. Durch PGC abgetrenntes 13 besaß in beiden Versuchen jedoch unterschiedliche Drehung: $\alpha_D^{24} = +0.149^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) bei einer mittleren Konzentration von 0.28 M und $\alpha_D^{24} = +0.066^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) bei einer mittleren Konzentration von 1.5 M. Wie unten gezeigt wird, entspricht dies 3 bzw. 7% Konfigurationserhaltung am Ausgangspunkt der 1,2-Wasserstoff-Verschiebung. In Übereinstimmung mit früheren Versuchen³⁾ ist die Stereospezifität bei der Desaminierung von 10 gering.

1.3. Absolute Konfiguration von 3,5-Dimethyl-3-hexanol (13)

Optisch aktives 13 haben von *Doering* und *Zeiss*⁸⁾ über das Brucinsalz des sauren Phthalats gewonnen. Sie erreichten durch fortgesetztes Umkristallisieren einen maximalen Drehwert von $[\alpha]_D^{27} = -3.45^\circ$ ($c = 5.1$ in 98proz. Äthanol). Wir erhielten $(-)-13$ durch asymmetrische Grignard-Reaktion von 4-Methyl-2-pentanone mit Äthylmagnesiumbromid in Gegenwart von $(-)$ -Menthol nach der Methode von *Rudner* und *Bafford*⁹⁾, $\alpha_D^{24} = -0.376^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm), $[\alpha]_D^{27} = -0.588^\circ$ ($c = 5.1$ in 98proz. Äthanol). 13 aus den Desaminierungsreaktionen, dessen geringe Drehung unverdünnt gemessen werden mußte, kann nun mit der maximalen Drehung von *Doering* und *Zeiss*⁸⁾ verglichen werden.

Zur Ermittlung der absoluten Konfiguration von 13 wurde 4-Methyl-3-penten-2-on mit Äthylmagnesiumbromid unter asymmetrischer Induktion mit 1,2:5,6-Diisopropyliden-D-glucosfuranose (DIPG)¹⁰⁾ zu 3,5-Dimethyl-4-hexen-3-ol (16), $\alpha_D^{23} = -0.265^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) umgesetzt. 16 wurde einerseits zu 13, $\alpha_D^{23} = -0.455^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) hydriert, andererseits zu $(+)-2$ -Hydroxy-2-methylbuttersäure (17) ozonisiert, welche

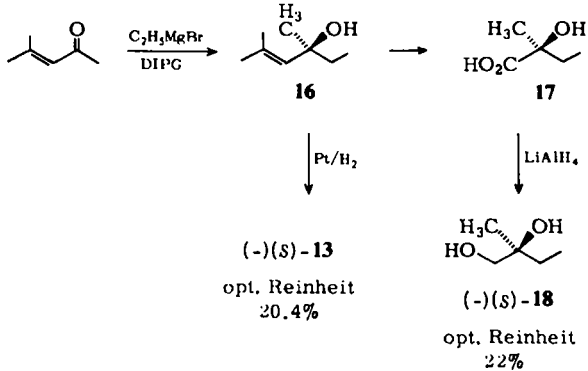
⁷⁾ R. A. Moss, C. J. Talkowski, D. W. Reger und C. E. Powell, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 5215 (1973), und dort zitierte Lit.

⁸⁾ W. v. E. Doering und H. Zeiss, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3966 (1948).

⁹⁾ Koppers Co. (Erf. B. Rudner und R. A. Bafford), U.S.-Pat. 3308172 (7. 3. 1967) [C. A. **69**, 26996 d (1968)].

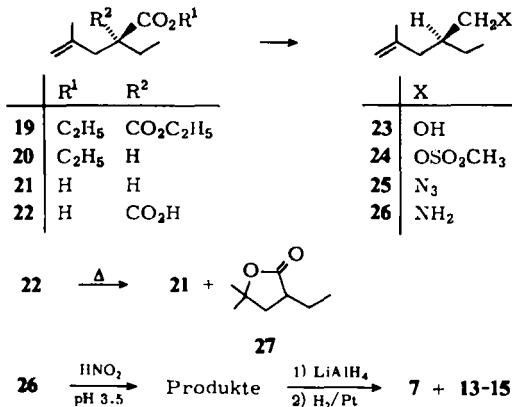
¹⁰⁾ T. D. Inch, G. J. Lewis, G. L. Sainsbury und D. J. Sellers, Tetrahedron Lett. **1969**, 3657.

S-Konfiguration besitzt¹¹⁾. Wegen Schwierigkeiten bei der Isolierung von **17** wurde der Ozonolyseansatz mit Lithiumalanat zu $(-)(S)$ -2-Methyl-1,2-butandiol (**18**), $\alpha_D^{23} = -2.14^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) reduziert. Dieser Wert entspricht 22% der maximalen Drehung von **18**¹²⁾, während das durch Hydrierung von **16** erhaltene $(-)(S)$ -**13** 20.4% der maximalen Drehung⁸⁾ zeigt. Die mit Hilfe von **16** als Schlüsselsubstanz durchgeführte Korrelation liefert nicht nur die absolute Konfiguration von **13**, sondern bestätigt auch den durch Racemat-Spaltung⁸⁾ gewonnenen Drehwert.



2. Desaminierung von (R)- und (S)-2-Äthyl-4-methyl-4-pentenylamin (**26**)

Die Darstellung von **26** schließt sich eng an die von **10** an. Bei der Malonester-Synthese von 2-Äthyl-4-methyl-4-pentensäure (**21**) wurde die Abspaltung einer Äthoxycarbonylgruppe aus **19** mit Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid¹³⁾ ausgeführt, da die Decarboxylierung der Dicarbonsäure **22** vorwiegend das Lacton **27** ergab. Die Racematspaltung von **21** gelang durch Umkristallisieren des Chininsalzes. Konfiguration und optische Reinheit von **21** ermittelte man durch Hydrierung zu **5**.



¹¹⁾ B. W. Christensen und A. Kjaer, Acta Chem. Scand. **16**, 2466 (1962).

¹²⁾ W. Kirmse, H. Arold und B. Kornrumpf, Chem. Ber. **104**, 1783 (1971).

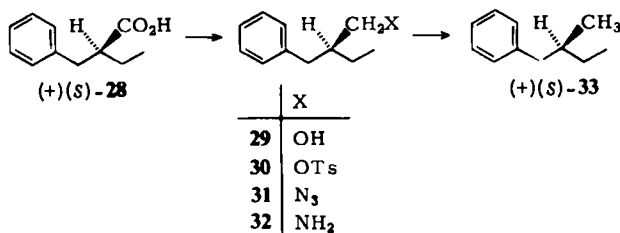
¹³⁾ A. P. Krapcho, G. A. Glynn und B. J. Grenon, Tetrahedron Lett. **1967**, 215.

Die Desaminierung von (+)-*R*-**26** (enantiomere Reinheit 88.5%) und (-)-*S*-**26** (enantiomere Reinheit 34.8%) erfolgte in wäßriger Perchlorsäure bei einer Amin-Konzentration von ca. 0.4 M. Die beiden Hauptprodukte **23** und 3,5-Dimethyl-5-hexen-3-ol wurden durch gaschromatographischen Vergleich mit authentischen Proben identifiziert. Versuche zur präparativen Abtrennung zeigten die Gefahr einer Dehydratisierung des 3,5-Dimethyl-5-hexen-3-ols. Daher wurde das Desaminierungsgemisch katalytisch zu den bekannten Produkten aus der Desaminierung von **10** hydriert. Da die Hydrierung durch die Anwesenheit von Salpetrigsäureestern behindert wurde, reduzierte man zunächst mit Lithiumalanat und hydrierte anschließend. GC der Reduktionsprodukte ergab Alkane (30–35%), **7** (20–30%), **13** (35–40%), **14** (2–3%) und **15** (1–2%). Gegenüber der Desaminierung von **10** zeigt sich eine Zunahme von **7** und eine Veränderung im Verhältnis **14/15**, die eine geringere Wanderungstendenz des Isobutenylrests andeutet.

13 aus der Desaminierung von (+)-*R*-**26** zeigte $[\alpha]_D^{27} = -0.35^\circ$ ($c = 3.44$ in 95proz. Äthanol), **13** aus der Desaminierung von (-)-*S*-**26** hatte $[\alpha]_D^{27} = +0.15^\circ$ ($c = 4.3$ in 95proz. Äthanol). Unter Berücksichtigung der enantiomeren Reinheit des Ausgangsmaterials bedeutet dies 11.5 bzw. 12.5% Konfigurationserhaltung am Ausgangspunkt der 1,2-Wasserstoffverschiebung. Die Doppelbindung in **26** bewirkt keine nennenswerte Erhöhung der Stereospezifität im Vergleich zu **10**.

3. Desaminierung von (*R*)- und (*S*)-2-Benzylbutylamin (**32**)

Durch Racematspaltung von 2-Benzylbuttersäure (**28**) mit 1-Phenyläthylamin konnten beide Enantiomeren in hoher optischer Reinheit gewonnen werden. Wir erreichten eine maximale Drehung von $[\alpha]_D^{22} = -41.5^\circ$ ($c = 2.5$ in Benzol), in guter Übereinstimmung mit dem Literaturwert¹⁴⁾ $[\alpha]_D = +40.99^\circ$. (+)-**28** wurde über die Zwischenstufen **29** und **30** in (+)-*S*-2-Benzylbutan (**33**)¹⁵⁾ umgewandelt und damit die absolute Konfiguration festgelegt. Aus der bekannten maximalen Drehung von **33**, $[\alpha]_D^{25} = 11.4^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) ergibt sich für **28** eine maximale Drehung von $[\alpha]_D^{22} = 41.4^\circ$; sie bestätigt das Ergebnis der Racematspaltung.

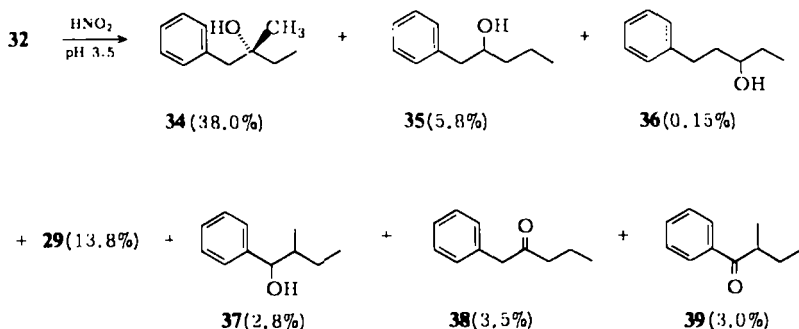


2-Benzylbutylamin (**32**) wurde auf dem Reaktionsweg **28** → **32** erhalten. Die Desaminierung ergab neben Alkenen (31.5%) 2-Methyl-1-phenyl-2-butanol (**34**) als Produkt einer 1,2-Wasserstoffverschiebung, 1-Phenyl-2-pentanol (**35**) durch Äthylwanderung, 1-Phenyl-3-pentanol (**36**) durch Benzylwanderung, 2-Benzyl-1-butanol (**29**) durch direkte

¹⁴⁾ R. H. Pickard und J. Yates, J. Chem. Soc. **95**, 1011 (1909).

¹⁵⁾ R. L. Letsinger, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 406 (1948).

Substitution und 2-Methyl-1-phenyl-1-butanol (**37**) durch 1,3-Wasserstoffverschiebung. Außerdem traten die **35** bzw. **37** entsprechenden Ketone **38** bzw. **39** auf. Die Oxidation sekundärer Alkohole unter Desaminierungsbedingungen ist nicht ungewöhnlich. Die Mengenverhältnisse zeigen, daß die Äthylwanderung gegenüber der Benzylwanderung bevorzugt wird. Auch bei **32** überwiegt die 1,2-Wasserstoffverschiebung gegenüber der Alkylwanderung.



Das stereochemische Resultat der Umwandlung **32** \rightarrow **34** bei verschiedenen Konzentrationen zeigt Tab. 2. Man findet unterhalb der kritischen Micellkonzentration von **32** (0.15 M) ca. 26% Retention; bei höheren Konzentrationen wird die Stereospezifität geringer. Absolute Konfiguration und maximale Drehung von **34** waren aus einer früheren Arbeit bekannt¹⁶⁾.

Tab. 2. Stereochemie der Umwandlung **32** \rightarrow **34**^{a)}

Konfig.	32 α_D^{22}	Konz. (M)	α_D^{31}	34 Konfig.	% Retention
S	+ 3.825	0.6	-0.53	R	6.3
R	- 3.792	0.3	+ 1.00	S	12.1
S	+ 3.825	0.1	- 2.14	R	25.6
S	+ 3.825	0.06	- 2.10	R	25.1
S	+ 3.825	0.03	- 2.35	R	28.1

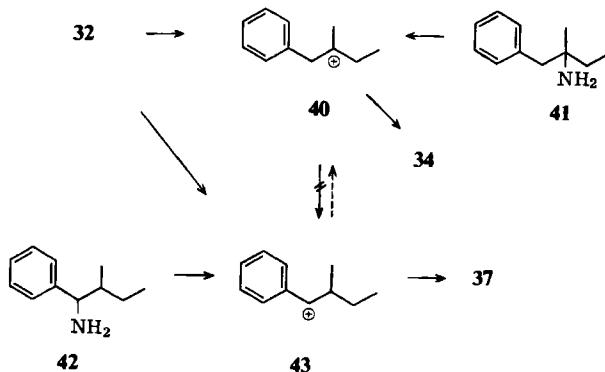
^{a)} Drehwerte unverdünnt, $l = 1$ dm.

Auffallend bei der Desaminierung von **32** war die Bildung von 2-Methyl-1-phenyl-1-butanol (**37**) und des entsprechenden Ketons **39**. 1,3-H-Verschiebungen in diesem Ausmaß (5.8%) sind bei aliphatischen Aminen selten¹⁷⁾. Wir prüften daher, ob **37** durch eine „echte“ 1,3-H-Verschiebung oder durch eine doppelte 1,2-H-Verschiebung über das tertiäre Kation **40** als Zwischenstufe entsteht. Die Desaminierung von 1-Benzyl-1-methylpropylamin (**41**) erzeugt **40** unmittelbar; sie lieferte ausschließlich **34** und kein **37**. Die 1,2-H-Verschiebung **40** \rightarrow **43** findet demnach in wäßriger Lösung nicht statt. Auch der

¹⁶⁾ W. Kirmse und P. Feyen, Chem. Ber. **108**, 71 (1975).

¹⁷⁾ J. L. Fry und G. J. Karabatsos in Carbonium Ions (Herausg. G. A. Olah und P. v. R. Schleyer), Vol. II, S. 527 ff., Wiley-Interscience, New York 1970.

umgekehrte Prozeß $43 \rightarrow 40$ erfolgt nur in sehr geringem Umfang: die Desaminierung von 2-Methyl-1-phenylbutylamin (**42**) ergab nur 0.7% **34** neben 96% **37**. Für 1,2-H-Verschiebungen zwischen tertiären und Benzyl-Positionen besteht eine ähnlich hohe Aktivierungsschwelle wie für die Umlagerungen tertiär-tertiär¹⁸⁾ und Benzyl-Benzyl¹⁹⁾.



4. Desaminierung von (*R*)-2-(Methoxymethyl)butylamin (**50**)

Die Darstellung von **50** erfolgte zunächst durch Addition von Methanol an 2-Äthylacrylonitril (**44**) und anschließende Reduktion mit Lithiumalanat. Alle Versuche, **50** mit optisch aktiven Säuren (Camphersulfonsäure, Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Ketopinsäure) in die Antipoden zu spalten, schlugen fehl. Dagegen gelang bei 2-(Methoxymethyl)buttersäure (**46**)²⁰⁾ die Racematspaltung durch fraktionierte Kristallisation des Ephedrinsalzes. Zur Kontrolle der jeweils erzielten enantiomeren Reinheit wurde **46** über das Säurechlorid in den (-)-Mentholster umgewandelt, dessen Diastereomere gaschromatographisch getrennt werden konnten. **46** mit einer enantiomeren Reinheit von 73% wurde in der üblichen Reaktionsfolge $47 \rightarrow 50$ weiterverarbeitet. Das Tosylat **48** reduzierte man mit Lithiumalanat zu (+)(*S*)-1-Methoxy-2-methylbutan (**51**), $[\alpha]_D^{20} = +0.473$ (unverdünnt). **51** ist aus (-)(*S*)-2-Methylbutanol (opt. aktiver Gärungsamylalkohol) zugänglich und besitzt eine maximale Drehung²¹⁾ $[\alpha]_D^{20} = +0.62^\circ$. Hieraus ergibt sich auch für **46** (*S*)-Konfiguration und eine enantiomere Reinheit von 76%, in guter Übereinstimmung mit der gaschromatographischen Methode.

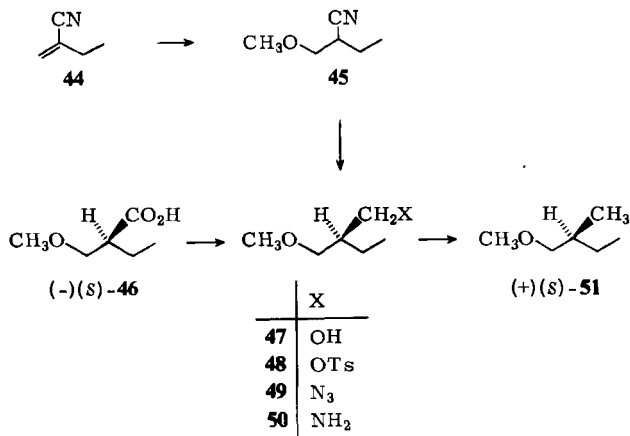
Hauptprodukt der Desaminierung von **50** waren 2-(Methoxymethyl)-2-butanol (**52**) und **47**. Äthylwanderung zu 1-Methoxy-2-pentanol (**53**) erfolgte nur zu 0.5%. 2-Methylbutanal (**54**) (2.6%) war das Resultat einer 1,3- oder mehrfachen 1,2-H-Verschiebung. Daneben entstanden Alkene (22%) und vier nicht identifizierte Produkte (zusammen 6.4%). Konfiguration und maximale Drehung von **52**, $\alpha_D^{20} = +5.82^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm), wurden mit Hilfe eines Präparats bestimmt, das aus (+)(*R*)-2-Methyl-1,2-butandiol (**18**)

¹⁸⁾ W. Kirmse, W. Gruber und J. Knist, Chem. Ber. **106**, 1376 (1973).

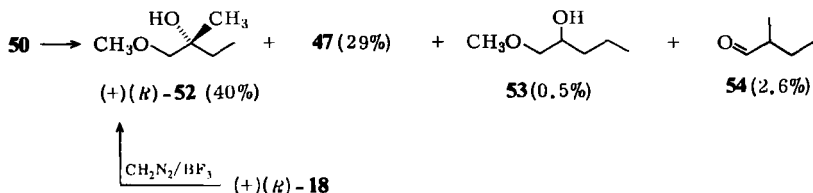
¹⁹⁾ W. Kirmse und G. G. Eigenwillig, Chem. Ber. **103**, 27 (1970).

²⁰⁾ F. Zymalkowski und A. W. Frahm, Arch. Pharm. (Weinheim) **297**, 219 (1964).

²¹⁾ C. Blomberg und J. Coops, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **83**, 1083 (1964).



und Diazomethan erhalten wurde. Mit der Drehung von **52** aus **50**, $\alpha_D^{20} = +1.18^\circ$, und der enantiomeren Reinheit von **50** (76%) berechnet man 27% Konfigurationserhaltung für die Umwandlung **50** \rightarrow **52**.



5. Diskussion der Ergebnisse

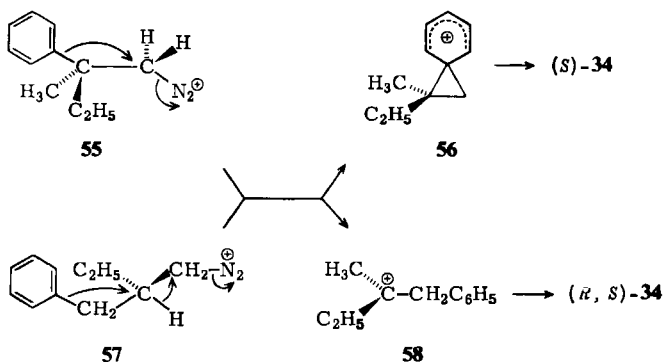
In Tab. 3 sind die stereochemischen Resultate dieser Arbeit zusammengefaßt. Sie lassen einen Einfluß von Donator-Substituenten auf die 1,2-Wasserstoffverschiebung im eingangs diskutierten Sinn erkennen, jedoch ist die Stereospezifität auch mit den „besten“ Substituenten noch gering. Überwiegend verlaufen die Reaktionen über das „offene“ Kation **4**.

Der Vergleich der verschiedenen Gruppen leidet etwas darunter, daß mit den schwer zugänglichen Verbindungen **26** und **50** die Konzentrationsabhängigkeit nicht untersucht wurde. Bei **26** könnte in stark verdünnter Lösung die Stereospezifität etwas höher sein als in Tab. 3 angegeben. Bei **50** ist dies weniger wahrscheinlich, da die hydrophile Methoxygruppe eine hohe kritische Micellkonzentration bedingt (ca. 1.5 M).

Tab. 3. Stereochemie der Umwandlung **1** \rightarrow **3**

X	Verbindung	% Retention
CH(CH ₃) ₂	10	7
C(CH ₃)=CH ₂	26	12.5
C ₆ H ₅	32	26
OCH ₃	50	27

Instruktiv ist ein Vergleich des Diazonium-Ions **55**¹⁶⁾ mit **57** (aus **32**). Der Zerfall dieser beiden Ionen führt über die gleichen Zwischenstufen **56** bzw. **58** zum tertiären Alkohol **34**. In **55** kann der Phenylrest den Abgang des Stickstoffs unterstützen, in **57** die 1,2-Verschiebung des Wasserstoffs. Wäre das stereochemische Resultat nur von der relativen Stabilität der Kohlenstoff-Kationen **56** und **58** abhängig, dann sollte **34** in beiden Fällen mit gleicher enantiomerer Reinheit entstehen. Tatsächlich ist die Konfigurationserhaltung bei **55** doppelt so hoch (54%) wie bei **57** (26%), d. h. die „Entstehungsgeschichte“ der Kohlenstoffkationen beeinflusst ihr stereochemisches Verhalten. Der Phenylrest engagiert sich bei der Stickstoffabspaltung aus **55** stärker als bei der 1,2-H-Verschiebung in **57**. Ob dieses Engagement in der Ausbildung eines Phenonium-Ions **56** oder nur in einer sterischen Abschirmung des tertiären Kations **58** besteht, können unsere Versuche nicht entscheiden.



Herrn J. Knist und Herrn H. J. Ratajczak danken wir für ihre Mitarbeit bei der Konfigurationsbestimmung von **13**, Herrn G. Rauleder für die Bestimmung von kritischen Micell-Konzentrationen.

Experimenteller Teil

(+)(S)-2-Äthyl-4-methylpentansäure (**5**): 21.6 g (0.15 mol) (R,S)-**5**²²⁾ und 64.7 g (0.15 mol) Brucin in 450 ml Äthanol versetzte man bei 60°C vorsichtig mit 1150 ml Wasser und ließ über Nacht bei Raumtemp. auskristallisieren; 43 g 5-Brucinsalz, Schmp. 64–65°C. Zwei weitere Kristallisationen aus Äthanol/Wasser (1:2) (775 bzw. 350 ml) ergaben 13 g 5-Brucinsalz, aus dem durch Ansäuern und Ausäthern 3 g (28%) (+)(S)-**5**, $\alpha_D^{24} = +13.44^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) erhalten wurden. Weiteres Umkristallisieren erhöhte den Drehwert nicht mehr.

3.6 g **5**, $\alpha_D^{24} = -6.09^\circ$ (aus den Mutterlaugen der Racematspaltung gewonnen) wurden in üblicher Weise mit Diazomethan verestert, Ausb. 3.2 g (81%) **6**, $\alpha_D^{24} = -5.00^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm). Man tropfte den Ester zu 0.1 mol Methylmagnesiumjodid und hydrolysierte nach 18 h Erhitzen unter Rückfluß mit Ammoniumchloridlösung. Aufarbeitung der Ätherphase und Kurzwegdestillation i. Vak. ergab ein Rohprodukt, das neben **12** noch 2.5% **6** enthält (GC: Fraktometer F 20, 25-cm-Kapillarsäule 10G10 (belegt mit Siliconöl DC 200), 90°C, 1 ml N₂/min., Ret.-Zeit **6** 8 min, **12** 12 min). PGC (Säule 0.5 × 360 cm, 20% Polypropylenglycol + 3% KOH auf Chromo-

²²⁾ P. A. Guye und J. Jeanprêtre, Bull. Soc. Chim. France [3], 13, 182 (1895); R. C. Amin, W. H. Hartung und C. W. Chapman, J. Amer. Pharm. Ass. 37, 243 (1948).

sorb A, 120–140°C, 140 ml N₂/min) ergab reinen Tetrahydrosantolina-Alkohol (**12**), $\alpha_D^{24} = +2.99^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm), $[\alpha]_D^{24} = +4.33^\circ$ ($c = 0.717$ in Cyclohexan). Das in Lit.⁴⁾ beschriebene (*S*)-**12**, $[\alpha]_D^{23} = -8.78^\circ$ ($c = 0.7$ in Cyclohexan) stammte aus Santolina-Alkohol mit 87.5% enantiomerer Reinheit. Mit diesen Daten berechnet man für (+)-(*S*)-**5** eine maximale Drehung $\alpha_D^{24} = +14.0^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

(+)-(*S*)-2-Äthyl-4-methyl-1-pentanol (**7**): Zu 2.4 g (60 mmol) Lithiumalanat in 120 ml Äther tropfte man langsam 6.5 g (45 mmol) (*S*)-**5**, $\alpha_D^{24} = +13.27^\circ$ (enantiomere Reinheit 98.5%) in 40 ml Äther, kochte 12 h unter Rückfluß und hydrolysierte vorsichtig mit 10 ml Wasser. Man dekantierte vom Aluminiumhydroxid ab, löst dieses in 10proz. Schwefelsäure und schüttelte dreimal mit je 50 ml Äther aus. Die vereinigten Ätherphasen wusch man mit NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat, engte im Rotationsverdampfer ein und fraktionierte über eine 15-cm-Vigreux-Kolonne. Ausb. 5.4 g (93%) **7**, Sdp. 84°C/18 Torr, $n_D^{26} 1.4264$, $\alpha_D^{24} = +8.75^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

C₈H₁₈O (130.2) Ber. C 74.84 H 13.84 Gef. C 74.78 H 13.91

(+)-(*S*)-2-Äthyl-4-methyl-1-pentanol-*p*-toluolsulfonsäureester (**8**): Zu 4.5 g (35 mmol) **7**, $\alpha_D^{24} = 8.75^\circ$, in 30 ml Pyridin gab man bei 0°C innerhalb 1 h 6.8 g (40 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid und rührte weitere 20 h bei Raumtemp. Man goß in 40 g Eis und 40 ml konz. Salzsäure, schüttelte dreimal mit je 50 ml Äther aus, wusch die Ätherauszüge mit je 20 ml 10proz. Salzsäure und gesätt. NaHCO₃-Lösung, trocknete über Magnesiumsulfat und entfernte den Äther im Rotationsverdampfer. Ausb. 9.1 g (92%) **8**, $\alpha_D^{25} = +5.64^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

IR (Film): 3560 (schwach), 2970–2870, 1600, 1495, 1465, 1365, 1190, 1175, 840–780 cm⁻¹.

C₁₅H₂₄O₃S (284.4) Ber. C 63.38 H 8.45 S 11.27 Gef. C 63.46 H 8.60 S 11.08

6.8 g (24 mmol) (*S*)-**8** reduzierte man mit 3.2 g (80 mmol) Lithiumalanat, wie für **5** beschrieben. Mikrodestillation ergab 1.9 g (70%) rohes 2,4-Dimethylhexan (**11**), das noch 2–3% Olefine enthielt. Abtrennung durch PGC (Varian-Aerograph A 90-P3, Säule 0.8 × 600 cm, 20% Siliconöl SE 52 auf Chromosorb W, 100°C, 100 ml He/min) lieferte reines **11**, $\alpha_D^{25} = +13.63^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm), $[\alpha]_D^{25} = +19.57^\circ$ (unverd.), optische Reinheit 97.4%⁶⁾.

(+)-(*S*)-2-Äthyl-4-methylpentylamin (**10**): 16 g (56 mmol) **8**, $\alpha_D^{32} = +5.64^\circ$, in 250 ml Dimethylsulfoxid rührte man 44 h bei 90°C mit 9.0 g (0.14 mol) Natriumazid in gesättigter, wäßr. Lösung. Man goß in 1.5 Liter Wasser, schüttelte dreimal mit je 200 ml Äther aus, wusch die Ätherauszüge dreimal mit je 50 ml Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und entfernte den Äther im Rotationsverdampfer. Das rohe Azid **9** ($\nu_{N_3} 2100$ cm⁻¹) reduzierte man 20 h bei Raumtemp. mit 9.5 g (0.25 mol) Lithiumalanat in 200 ml Äther. Man arbeitet wie bei **7** auf, extrahiert jedoch den Aluminiumhydroxid-Niederschlag 12 h mit Äther. Fraktionierte Destillation der vereinigten Ätherphasen ergab 5.84 g (80%) **10**, Sdp. 56°C/16 Torr, $n_D^{27} 1.4261$, $\alpha_D^{24} = +2.455^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm), kritische Micell-Konzentration in verd. Perchlorsäure (pH 3.5) aus der Oberflächenspannung (Tensiometer nach Lecomte de Nouy der Fa. Krüss Hamburg): 0.365 m.

C₈H₁₉N (129.2) Ber. C 74.42 H 14.73 N 10.85 Gef. C 74.25 H 14.62 N 10.86

Desaminierung von **10**: 2.0 g (15.5 mmol) **10**, $\alpha_D^{24} = +2.455^\circ$, in 40 ml Wasser wurden mit 9 ml 2 N HClO₄ gelöst und auf pH 3.5 eingestellt (Anfangskonzentration 0.31 M). Bei Raumtemp. tropfte man unter Rühren 2.4 g (35 mmol) Natriumnitrit in 9 ml Wasser zu und weitere 2 ml 2 N HClO₄, um den pH-Wert konstant zu halten (Glaselektrode) („Endkonzentration“ 0.26 M). 2 h nach Ende des Zutropfens waren 332 ml (95%) Stickstoff entwickelt; man schüttelte dreimal mit je 10 ml Äther aus, wusch die Ätherauszüge mehrmals mit NaHCO₃-Lösung und trocknete über Magnesiumsulfat.

Analog verfuhr man mit 5.0 g (39 mmol) **10**, $\alpha_D^{24} = +2.34^\circ$, in 20 ml 2 N HClO₄, 3.1 g (45 mmol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser und weiteren 4 ml 2 N HClO₄ (Anfangskonzentration 1.9 M, „Endkonzentration“ 1.15 M).

GC (F 20, 50-m-Kapillarsäule 12G3, belegt mit Polypropylenglycol, 110°C, 1.1 ml N₂/min): Olefine Ret.-Zeit 336–387 s, 3,5-Dimethyl-3-hexanol (**13**) 708, 2-Methyl-4-heptanol (**14**)²³ 962, 6-Methyl-3-heptanol (**15**)²⁴ 1062, 7 1476 (Mengenverhältnisse vgl. Tab. 1). Nach Einengen der Ätherlösung bis zu einer Konzentration von ca. 50% isolierte man **13** durch PGC, wie oben für **12** beschrieben; $\alpha_D^{24} = +0.149^\circ$ bzw. $+0.066^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm). Bei PGC von optisch aktivem **13** (s. u.) trat keine Racemisierung ein.

(-)(*S*)-3,5-Dimethyl-3-hexanol (**13**)⁹: Zu einer Lösung von Äthylmagnesiumbromid, dargestellt aus 60 g (0.5 mol) Äthylbromid, 12.2 g (0.5 mol) Magnesiumspänen und 1 Liter Äther, gab man bei 0°C zunächst 39 g (0.25 mol) (-)-Menthol und anschließend 25 g (0.25 mol) Isobutylmethylketon. Nach 18 h bei 30°C wurde mit 75 g Ammoniumchlorid in 300 ml Wasser hydrolysiert, die Ätherphase abgetrennt und die wäbr. Phase noch dreimal ausgeäthert. Durch fraktionierte Destillation erhielt man 22 g (68%) **13**, Sdp. 55.5°C/15 Torr, n_D^{20} 1.4258, $\alpha_D^{24} = -0.376^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm). Lit.²⁵ für (*R,S*)-**13**: Sdp. 59°C/15 Torr, n_D^{20} 1.4265. Reinigung durch PGC (Bedingungen wie für **12**) änderte den Drehwert nicht.

(-)(*S*)-3,5-Dimethyl-4-hexen-3-ol (**16**): Eine Lösung von 0.35 mol Äthylmagnesiumbromid in 100 ml Äther tropfte man zu 52 g (0.1 mol) 1,2:5,6-Diisopropyliden-D-glucufuranose in 300 ml Äther und gab anschließend 9.4 g (95 mmol) 4-Methyl-3-penten-2-on (Mesityloxid) in 50 ml Äther zu. Nach Hydrolyse mit Ammoniumchloridlösung, Ausäthern und Trocknen (MgSO₄) entfernte man den Äther i. Vak. Der Rückstand wurde mit 100 ml kaltem (0°C) Pentan ausgezogen, ungelöstes Glucosederivat abgesaugt und auf der Nutsche zweimal mit je 50 ml kaltem Pentan gewaschen. Aus der Pentanlösung kristallisierte im Tiefkühlschrank (-25°C) weiteres Glucosederivat aus. Die Pentanlösung wusch man dreimal mit je 50 ml Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat, engte im Rotationsverdampfer ein und destillierte i. Vak. über eine 25-cm-Vigreux-Kolonne. Ausb. 6.2 g (54%), Sdp. 46–48°C/8 Torr, n_D^{23} 1.4458, $\alpha_D^{23} = -0.265^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm). Lit.²⁶ für (*R,S*)-**16**: Sdp. 48–50°C/5–6 Torr, n_D^{17} 1.4460.

Hydrierung dieses Präparats mit Adams-Katalysator (PtO₂) in Essigester bei Raumtemp. und Normaldruck ergab (-)(*S*)-**13**, Ausb. 83%, Sdp. 58–60°C/18 Torr, n_D^{23} 1.4261, $\alpha_D^{23} = -0.455^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm), enantiomere Reinheit 20.4%.

Ozonolyse von **16**: 12.8 g (0.1 mol) **16** in 100 ml Methanol behandelte man bei -78°C bis zum Austreten von Ozon mit einem ozonhaltigen Sauerstoffstrom (3–4 h). Man gab 6.2 g (0.11 mol) Dimethylsulfid zu, ließ während 12 h auf Raumtemp. erwärmen und tropfte dann 1.9 g (50 mmol) Natriumborant und 0.3 g Natriumcarbonat in 5 ml Wasser zu. Nach Abklingen der Wärmeentwicklung destillierte man Methanol bei Normaldruck ab, wobei ausfallende Salze durch Wasserzugabe in Lösung gehalten wurden. Die wäbr. Phase schüttelte man dreimal mit je 20 ml Äther aus, trocknete über Natriumsulfat und fraktionierte über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne. Ausb. 2.3 g (20%) (*S*)-2-Methyl-1,2-butandiol (**18**)¹², Sdp. 78–81°C/1 Torr, $\alpha_D^{23} = -2.14^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm), enantiomere Reinheit 22%.

²³) L. Henry, C. R. Acad. Sci. **143**, 102 (1906); J. Muset, Bull. Acad. Roy. Belg. Cl. Sci. **1906**, 775 [C. A. **1**, 1969 (1907)].

²⁴) A. L. Henne und A. H. Matuszak, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 1649 (1944); G. L. Dorough, H. B. Glass, T. L. Gresham, G. B. Malone und E. E. Reid, ebenda **63**, 3100 (1941).

²⁵) A. Meyer und M. Tuot, C. R. Acad. Sci. **196**, 1231 (1933); J. Cymerman, I. M. Heilbron und E. R. H. Jones, J. Chem. Soc. **1945**, 90.

²⁶) R. Jacquemain, C. R. Acad. Sci. **198**, 482 (1934).

2-Äthyl-4-methyl-4-pentensäure (21)

a) 60 g (0.32 mol) 1-Äthyl-3-methyl-3-buten-1,1-dicarbonsäure (Äthyl-methylallyl-malonsäure) (22)²⁷⁾ wurden bei 4 Torr und 150–160°C Badtemp. decarboxyliert. Die Reaktionsprodukte (47 g) rührte man 1 h mit 100 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung, verdünnte mit 75 ml Wasser und schüttelte dreimal mit je 50 ml Äther aus. Durch Einengen und fraktionierte Destillation der Ätherphase erhielt man 28 g (60%) α -Äthyl- γ , γ -dimethyl- γ -butyrolacton (27), Sdp. 92°C/1 Torr, n_D^{20} 1.4585.

IR (Film): 1760 (C=O), 1165, 1110 (C–O) cm⁻¹. – NMR (CCl₄, TMS intern): 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.45 (m, 1H).

C₈H₁₄O₂ (142.2) Ber. C 67.57 H 9.93 Gef. C 67.45 H 9.88

Die wäbr. Lösung wurde unter Eiskühlung mit 2 N HCl auf pH 2 angesäuert, dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt und der Äther nach Trocknen über Magnesiumsulfat im Rotavapor entfernt (zuletzt bei 2 Torr). Ausb. 14 g (30%) 21, n_D^{26} 1.4371.

IR (Film): 3500–2300 (OH), 3080 (=C–H), 2980 (C–H), 1700 (C=O), 1650 (C=C) cm⁻¹. – NMR (CCl₄, TMS intern): 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.7 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.75 (s, breit, 2H), 12.35 (s, 1H).

C₈H₁₄O₂ (142.2) Ber. C 67.57 H 9.93 Gef. C 67.64 H 9.84

b) 593 g (2.45 mol) 1-Äthyl-3-methyl-3-buten-1,1-dicarbonsäure-diäthylester (Äthyl-methylallyl-malonsäure-diäthylester) (19)²⁷⁾, 300 g (6.12 mol) Natriumcyanid und 1.2 Liter Dimethylsulfoxid (über Al₂O₃ getrocknet) wurden unter Stickstoff 4 h bei 160°C gerührt, 7 Liter Wasser zugegeben und dreimal mit je 600 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen wusch man fünfmal mit je 100 ml Wasser, trocknete über Natriumsulfat, entfernte den Äther im Rotationsverdampfer und fraktionierte i. Vak. über eine 30-cm-Vigreux-Kolonnen. Ausb. 289 g (69%) 2-Äthyl-4-methyl-4-pentensäure-äthylester (20), Sdp. 66–67°C/9 Torr, n_D^{22} 1.4262.

IR (Film): 3080 (=C–H), 2980 (C–H), 1740 (C=O), 1655 (C=C) cm⁻¹. – NMR (CCl₄, TMS intern): 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.3 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.1 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.7 (s, breit, 2H).

C₁₀H₁₈O₂ (170.3) Ber. C 70.54 H 10.66 Gef. C 70.45 H 10.75

287 g (1.7 mol) 20, 156 g (278 mol) Kaliumhydroxid, 340 ml Wasser und 680 ml Äthanol wurden 3 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Hauptmenge Äthanol entfernte man am Rotationsverdampfer und säuerte unter Eiskühlung mit halbkonz. Salzsäure auf pH 2 an. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäbrige dreimal mit je 400 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Magnesiumsulfat und entfernte den Äther im Rotationsverdampfer (zuletzt bei Raumtemp. und 2 Torr). Ausb. 233 g (92%) 21, Eigenschaften wie unter a).

Zur Racematspaltung löste man 71 g (0.5 mol) 21 und 162.2 g (0.5 mol) Chinin unter leichtem Erwärmen in 1.7 Liter Äthanol und versetzte unter Rühren mit 1.7 Liter Wasser. Nach 18 h bei Raumtemp. wurden bei 60°C weitere 6.6 Liter Wasser unter gutem Rühren (keine Trübung!) zugegeben. Beim Abkühlen auf 50–55°C beginnt das Chininsalz auszukristallisieren (evtl. animpfen). Die Kristallisation muß sehr langsam erfolgen. Aus mehreren Ansätzen mit insgesamt 238 g 21 erhielt man nach siebenmaliger Kristallisation 76.1 g (19.5%) Chininsalz, Schmp. 107°C, aus dem durch Ansäuern mit ca. 150 ml 2 N HCl auf pH 1, Ausäthern usw. 19.2 g (16.2%) 21, α_D^{24} = +9.367° (unverd., l = 1 dm), gewonnen wurden.

Hydrierung dieses Präparats mit Adams-Katalysator (PtO₂) in Äther bei Raumtemp. und Normaldruck ergab 5, α_D^{24} = –11.90° (unverd., l = 1 dm). Damit ist die Konfiguration von (+)-21 als R und die enantiomere Reinheit des obigen Präparats zu 88.5% festgelegt. Aus den Mutterlaugen der Racematspaltung wurde (–)(S)-21, enantiomere Reinheit 34.8%, erhalten.

²⁷⁾ M. de M. Campos und L. do Amaral, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 92 (1965).

2-Äthyl-4-methyl-4-penten-1-ol (**23**): Reduktion von 18.1 g (0.13 mol) **21**, $\alpha_D^{24} = +9.367$, mit 7.2 g (0.195 mol) Lithiumalanat in 400 ml Äther nach der Vorschrift für **7** ergab 12.5 g (77%) **23**, Sdp. 53–55°C/2 Torr, n_D^{22} 1.4463, $\alpha_D^{24} = +0.235^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

IR (Film): 3600–3100 (OH), 3080 (=C–H), 2960–2870 (C–H), 1650 (C=C), 1460 (C–H), 1040 (C–O) cm^{-1} . – NMR (CCl_4 , TMS intern): 0.95 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.10–1.58 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.94 (s, 1H, mit D_2O austauschbar), 3.46 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4.72 (s, breit, 2H).

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}$ (128.2) Ber. C 74.94 H 12.58 Gef. C 74.79 H 12.69

2-Äthyl-4-methyl-4-pentenylamin (**26**): Zu 12.4 g (98 mmol) **23**, $\alpha_D^{24} = +0.235^\circ$, in 300 ml Methylenchlorid und 20.2 g (0.2 mol) Triäthylamin tropfte man bei -10°C langsam 17.25 g (0.15 mol) Methansulfochlorid, rührte noch 1 h bei Raumtemp., schüttelte nacheinander mit 50 ml Eiswasser, zweimal 20 ml 10proz. Salzsäure, 30 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung und 30 ml gesätt. Kochsalz-Lösung aus, trocknete über Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer, zuletzt bei 1 Torr. Ausb. 20.9 g (100%) **24** (Rohprodukt), $\alpha_D^{24} = +4.03^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

Rohes **24** wurde nach den Angaben für **8** 16 h bei 35°C mit Natriumazid zu **25** umgesetzt, Ausb. 73.5%, $\alpha_D^{24} = +20.98^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) (Rohprodukt). **25** reduzierte man wie **9** mit Lithiumalanat und erhielt **26** mit 90% Ausb. Das Rohprodukt enthielt nach GC (50-m-Kapillarsäule, belegt mit Carbowax-KOH, 120°C , 1.3 ml He/min) 8–9% Verunreinigungen. Reines **26** wurde durch PGC (Säule 0.6×450 cm, 20% Polypropylenglycol und 3% KOH auf Chromosorb A, 100°C , 140 ml N_2 /min) abgetrennt, n_D^{23} 1.4465, $\alpha_D^{24} = +2.138^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

IR (Film): 3360, 3280 (NH), 3060 (=C–H), 2950–2860 (C–H), 1640–1570 (breit, NH). – NMR (CCl_4 , TMS intern): 0.95 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.1 (s, 2H), 1.1–1.56 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.56 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4.7 (s, breit, 2H).

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}$ (127.2) Ber. C 75.52 H 13.47 N 11.01 Gef. C 75.50 H 13.52 N 11.03

Analogue erhielt man aus ($-$)-**21**, enantiomere Reinheit 34.8%, ($-$)-**26**, $\alpha_D^{24} = -0.802^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

Desaminierung von **26**: 3.9 g (35 mmol) (+)-**26**, enantiomere Reinheit 88.5%, wurden in 65 ml Wasser und ca. 17 ml 2 N HClO_4 bei pH 3.5 und 22°C durch Zutropfen von 4.7 g (68 mmol) Natriumnitrit in 8 ml Wasser und 12 ml 2 N HClO_4 desaminiert (16 h). Im Verlauf der Reaktion gab man 20 ml Äther zu, um ausfallende Produkte zu lösen, und schüttelte anschließend noch viermal mit je 10 ml Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge wusch man mit Wasser und gesätt. NaHCO_3 -Lösung, trocknete über Magnesiumsulfat und analysierte durch GC (50-m-Kapillarsäule 12G3, mit Polypropylenglycol belegt, 100°C , 1 ml N_2 /min): Olefine (30–37%) 233–353 s, 3,5-Dimethyl-5-hexen-3-ol (34–43%) 763, 2-Methyl-1-hepten-4-ol (?) (3–4%) 1101, 6-Methyl-6-hepten-3-ol (?) (1–2%) 1403, **23** (15–17%) 1910. Ein Vergleichspräparat von 3,5-Dimethyl-5-hexen-3-ol wurde aus 2-Methylallylmagnesiumchlorid und 2-Butanon dargestellt; die Zuordnung der sekundären Alkohole stützt sich auf das Ergebnis der katalytischen Hydrierung (s. u.).

Die oben erhaltene Ätherlösung der Desaminierungsprodukte tropfte man unter Eiskühlung zu 0.7 g Lithiumalanat in 10 ml Äther, rührte 4 h bei Raumtemp., tropfte 3 ml Wasser hinzu, saugte den Niederschlag ab und wusch ihn zehnmal mit je 5 ml Äther aus. Die vereinigten Ätherlösungen trocknete man über Magnesiumsulfat, engte auf 30 ml ein und hydrierte mit Adams-Katalysator (PtO_2) 4 d bei Raumtemp. (Wasserstoffaufnahme 565 ml). GC (Bed. wie oben) zeigte nun Alkane (30–35%) 285–360 s, **13** (35–40%) 775, **14** (2–3%) 1145, **15** (1–2%) 1289, 7 (20–30%) 1855. Die Zunahme von **7** gegenüber **13** geht auf Salpetrigsäureester in der Desaminierungsmischung zurück, die IR-spektroskopisch zu erkennen sind, sich aber bei GC zersetzen. Daher waren die Produktverhältnisse aus mehreren Ansätzen nur mäßig reproduzierbar.

Nach Entfernen des Äthers und der Alkane im Rotationsverdampfer isolierte man **13** durch PGC (Säule 0.6×450 cm, 20% Polypropylenglycol und 3% KOH auf Chromosorb A, Temperaturprogramm 105–150°C, 150 ml N_2 /min), $[\alpha]_D^{27} = -0.35^\circ$ ($c = 3.44$ in 95proz. Äthanol). Analog erhielt man aus der Desaminierung von (–)(S)-**26** (enantiomere Reinheit 34.8%) **13** mit $[\alpha]_D^{27} = +0.15^\circ$ ($c = 4.3$ in 95proz. Äthanol).

2-Benzyl-1-butanol-*p*-toluolsulfonsäureester (**30**): Reduktion von (–)(R)-2-Benzylbuttersäure¹⁴, $[\alpha]_D^{22} = -41.0^\circ$ ($c = 2.73$ in Benzol), enantiomere Reinheit 98.8%, mit Lithiumalanat nach der Vorschrift für **7** ergab (R)-2-Benzyl-1-butanol (**29**), Ausb. 90%, Sdp. 124–127°C/10 Torr, $n_D^{24} 1.5116$, $\alpha_D^{20} = -4.73^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm). Lit.²⁸) für racemisches **29**: Sdp. 114–116°C/8 Torr, $n_D^{20} 1.5182$.

Aus (R)-**29** erhielt man nach der Vorschrift für **8** das Tosylat **30**, Ausb. 94%, Schmp. (roh) 26°C, $\alpha_D^{23} = -24.01^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm als unterkühlte Flüssigkeit).

IR (Film): 3045–3010 (Ar–H), 2970–2870 (C–H), 1600 (aromat. C=C), 1495, 1465 (C–H), 1355, 1190, 1170 (SO₂O) cm^{-1} .

C₁₈H₂₂O₃S (318.4) Ber. C 67.92 H 6.92 S 10.06 Gef. C 68.04 H 7.03 S 9.95

Analog dargestelltes (+)(S)-**30**, enantiomere Reinheit 29.5%, ergab bei Reduktion mit Lithiumalanat (wie für **8** beschrieben) (+)(S)-2-Benzylbutan (**33**), Sdp. 71–72°C/10 Torr, $n_D^{24} 1.4889$, $[\alpha]_D^{25} = +3.24^\circ$ (unverd.), enantiomere Reinheit¹⁵) 28.6%.

2-Benzylbutylamin (**32**): Die Umwandlung von **30** in **32** folgte den Angaben für **10**, Ausb. 72%, Sdp. 112.5°C/10 Torr, $n_D^{23} 1.5152$, (R)-Form $\alpha_D^{22} = -3.792^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) (enantiomere Reinheit 98.8%), (S)-Form $\alpha_D^{22} = +3.825^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) (enantiomere Reinheit 99.3%). CMC = 0.15 M (in verd. Perchlorsäure, pH 3.5).

IR (Film): 3360–3100 (N–H), 3060–3010 (Ar–H), 2970–2870 (C–H), 1660–1530 (N–H), 1600 (aromat. C=C), 1490, 1450 (C–H), 1370, 1060, 735, 700 cm^{-1} .

C₁₁H₁₇N (163.3) Ber. C 80.93 H 10.50 N 8.58 Gef. C 80.82 H 10.48 N 8.42

Desaminierung von **32**: Nach den Angaben für **10** wurden umgesetzt: 4 g (S)-**32** in 800 ml Wasser und 20 ml 2 N HClO₄, 2 g (S)-**32** in 200 ml Wasser und 10 ml 2 N HClO₄, 1.2 g (S)-**32** in 73 ml Wasser und 5 ml 2 N HClO₄, 5.2 g (R)-**32** in 100 ml Wasser und 19 ml 2 N HClO₄, 1.96 g (S)-**32** in 100 ml Wasser und 10 ml 2 N HClO₄ (Anfangskonz. vgl. Tab. 2).

GC (25-m-Kapillarsäule belegt mit Siliconöl DC 200, 90°C, 2 ml N_2 /min): Olefine (31.5%) 500–800 s, **34**¹⁶⁾ (38.0%) 1400, **39**²⁹⁾ (3.0%) 1500, **38**³⁰⁾ (3.5%) 1650, **37**³¹⁾ (2.8%) 1720, **35**³²⁾ (5.8%) 1860, **36**³²⁾ (0.15%) 2100, **29** (13.8%) (2530). Die Mengenangaben beziehen sich auf die Anfangskonz. 0.3 M. Eine nennenswerte Konzentrationsabhängigkeit der Produktverteilung wurde nicht beobachtet.

Zur präparativen Abtrennung von **34** tropfte man die Ätherlösung der Desaminierungsprodukte zu 1 g Lithiumalanat in 20 ml Äther, hydrolysierte nach 1 h mit 5 ml Wasser, dekantierte vom Aluminiumhydroxid-Niederschlag und wusch diesen mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherlösungen trocknete man über Magnesiumsulfat, engte auf 10–15 ml ein und isolierte **34** durch PGC: Säule 0.6×270 cm mit 20% Polypropylenglycol und 5% KOH auf Chromosorb A, 140°C,

²⁸⁾ M. T. Bogert und G. Powell, J. Amer. Chem. Soc. **53**, 2747 (1931); P. Mastagli, Ann. Chim. (Paris) **10**, 281 (1938).

²⁹⁾ U. Schöllkopf und W. Fabian, Liebigs Ann. Chem. **642**, 1 (1961).

³⁰⁾ A. I. Vogel, J. Chem. Soc. **1948**, 610.

³¹⁾ J. W. E. Glattfeld und C. N. Cameron, J. Amer. Chem. Soc. **49**, 1043 (1927).

³²⁾ S. Siegel, W. M. Boyer und R. R. Jay, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3237 (1951); R. O. Roblin, D. Davidson und M. T. Bogert, ebenda **57**, 151 (1935).

170 ml N₂/min. (Nach Austreten von **34** – ca. 3 h – erhöhte man die Temp. auf 160°C.) Die gaschromatographische Reinheit des abgetrennten **34** betrug mindestens 99,9%; optische Drehung vgl. Tab. 2.

Desaminierung von 1-Benzyl-1-methylpropylamin (41): 1.2 g (7.4 mmol) **41**³³⁾ in 20 ml Wasser und ca. 5 ml 2 N HClO₄ (pH 3.5) wurden mit 1.5 g (22 mmol) Natriumnitrit in 6 ml Wasser und weiteren 3 ml 2 N HClO₄ nach den Angaben für **10** umgesetzt und aufgearbeitet. GC (Bedingungen wie bei **32**) zeigte neben Alkenen (3%) als Hauptprodukt **34** (96%). Von drei weiteren, nicht identifizierten Substanzen (zusammen < 1%) stimmte keine in der Retentionszeit mit **37** überein.

2-Methyl-1-phenylbutylamin (42): Aus 2-Methyl-1-phenyl-1-butanol (**37**)³¹⁾ erhielt man **42** über das Tosylat und Azid nach der Vorschrift für **10**. Ausb. 64%, Sdp. 87–88°C/2 Torr.

C₁₁H₁₇N (163.3) Ber. C 80.93 H 10.50 N 8.58 Gef. C 80.86 H 10.61 N 8.44

Desaminierung von 42: 3.32 g (20 mmol) **42** in 55 ml Wasser und ca. 11 ml 2 N HClO₄ (pH 3.5) wurden mit 4.83 g (70 mmol) Natriumnitrit in gesätt. wäßr. Lösung nach den Angaben für **10** umgesetzt und aufgearbeitet. GC (25-m-Kapillarsäule belegt mit Siliconöl DC 200, 90°C, 2.1 ml N₂/min): Olefine (0.5%) 516–633 s, Salpetrigsäureester von **37** (31.6%) 1066, **34** (0.7%) 1166, **39** (0.5%) 1266, **37** (62.3%) 1527, nicht identifizierte Substanz (2.4%) 3177. Durch Reduktion mit Lithiumalanat wurde der Salpetrigsäureester in **37** umgewandelt, dessen Anteil auf 94% stieg.

2-(Methoxymethyl)butylamin (50): Zu Natriummethylat-Lösung, dargestellt aus 1 g Natrium und 20 ml Methanol, tropfte man 8.1 g (0.1 mol) 2-Äthylacrylonitril³⁴⁾, rührte 2 h bei 50°C, entfernte das Methanol im Rotationsverdampfer, nahm den Rückstand in Äther auf, wusch die Ätherlösung mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und fraktionierte i. Vak. Ausb. 5.3 g (47%) 2-(Methoxymethyl)butyronitril (**45**), Sdp. 94°C/50 Torr.

11.3 g (0.1 mol) **45** wurden in 100 ml Äther mit 5 g (0.15 mol) Lithiumalanat reduziert und nach den Angaben für **10** aufgearbeitet. Ausb. 7.8 g (66%) **50**, Sdp. 63°C/34 Torr.

C₆H₁₅NO (117.2) Ber. C 61.49 H 12.90 N 11.95 Gef. C 61.08 H 12.83 N 11.88

(–)(*S*)-2-(Methoxymethyl)buttersäure (**46**): 45 g (0.27 mol) (–)(1*R*,2*S*)-Ephedrin in 300 ml Äther versetzte man unter Eiskühlung mit 36 g (0.27 mol) (*R,S*)-**46**²⁰⁾ in 100 ml Äther. Das ausfallende Salz wurde aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Man setzte jeweils aus einer Probe des Salzes **46** mit 2 N HCl frei, rührte 0.3 g mit 3 ml Thionylchlorid 2 h bei Raumtemp., entfernte überschüssiges Thionylchlorid im Rotationsverdampfer, löste den Rückstand in 5 ml Pyridin und gab dazu 355 mg (–)-Menthol, [α]_D²⁰ = –58.0° (*c* = 10 in Äthanol). Nach 12 h bei Raumtemp. säuerte man mit 4 N HCl an, schüttelte mit Äther aus, wusch mit NaHCO₃-Lösung und entfernte den Äther im Rotationsverdampfer. GC (25-m-Kapillarsäule, belegt mit Polypropylenglycol, 120°C, 1 ml N₂/min) zeigte die Peaks der diastereomeren **46**-Mentholester nach 63 und 65.5 min. Mit (*R,S*)-**46** war das Diastereomerenverhältnis 1.00 ± 0.02, so daß asymmetrische Induktion auszuschließen ist. Nach 7–8 Kristallisationen des Ephedrinsalzes erreichte man eine enantiomere Reinheit von 73%, Ausb. 14% (bezogen auf das *S*-Enantiomere), Sdp. 57°C/0.002 Torr, α_D^{20} = –0.219° (unverdünnt, *l* = 1 dm).

(+)(*R*)-2-(Methoxymethyl)-1-butanol (**47**): Reduktion von 24.2 g (0.185 mol) (–)(*S*)-**46**, enantiomere Reinheit 73%, mit 7 g (0.2 mol) Lithiumalanat in 300 ml Äther ergab nach üblicher Aufarbeitung (vgl. 7) 19.7 g (88%) **47**, Sdp. 45°C/4 Torr, α_D^{19} = +1.976° (unverd., *l* = 1 dm).

C₆H₁₄O₂ (118.2) Ber. C 60.98 H 11.94 Gef. C 60.92 H 11.85

³³⁾ N. Kornblum und D. C. Iffland, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2137 (1949); H. B. Hass, E. J. Berry und M. L. Bender, ebenda **71**, 2290 (1949).

³⁴⁾ W. J. Bailey, F. E. Naylor und J. J. Hewitt, J. Org. Chem. **22**, 1076 (1957).

Wie für die Umwandlung 7 → 11 beschrieben, erhielt man aus diesem Präparat (*S*)-1-Methoxy-2-methylbutan (**51**)²¹, nach PGC (Säule 0.6 × 450 cm, 20% Polypropylenglycol auf Chromosorb A, 60°C, 220 ml N₂/min) und Kurzwegdestillation $\alpha_D^{20} = +0.356^\circ$ (unverd., *l* = 1 dm), $[\alpha]_D^{20} = 0.473^\circ$, enantiomere Reinheit 76%.

(+)(*R*)-2-(Methoxymethyl)butylamin (**50**): Aus 19.7 g (0.17 mol) (*R*)-**47**, enantiomere Reinheit 76%, erhielt man nach den Vorschriften für die Umwandlung 7 → 10 12.3 g (63%) (*R*)-**50**, Sdp. 67°C/25 Torr, $\alpha_D^{19} = 1.970^\circ$, dessen Spektren mit denen des Racemats (s. o.) übereinstimmten.

Desaminierung von (*R*)-**50**: 8.2 g (70 mmol) (*R*)-**50** setzte man mit 6.9 g (0.1 mol) Natriumnitrit in verd. perchlorsaurer Lösung bei pH 4 um (Anfangskonzentration ca. 1 M) und arbeitete wie üblich durch Ätherextraktion auf. GC (50-m-Kapillarsäule, belegt mit Polypropylenglycol, 90°C, 1.2 ml N₂/min): Olefine (22.4%) 7.1–10.5 min, 2-Methylbutanal (**54**) (2.6%) 7.8, 2-(Methoxymethyl)-2-butanol (**52**) (40.0%) 14.4, 1-Methoxy-2-pentanol (**53**)³⁵ (0.5%) 22.6, vier unbekannte Substanzen (4.5, 0.6, 0.6 und 0.7%) 23.5, 24.5, 32.9 und 36.3, **47** (29.0%) 38.8. **52** wurde durch PGC (Säule 0.6 × 450 cm, 20% Polypropylenglycol auf Chromosorb A, 80°C, 220 ml N₂/min) abgetrennt und durch Kurzwegdestillation gereinigt: $\alpha_D^{20} = +1.181^\circ$ (unverd., *l* = 1 dm), enantiomere Reinheit 20.3% (s. u.).

(+)(*R*)-2-(Methoxymethyl)-2-butanol (**52**): 4.0 g (38 mmol) (*R*)-2-Methyl-1,2-butandiol, $\alpha_D^{22} = +2.87^\circ$ (unverd., *l* = 1 dm), enantiomere Reinheit 29.6%, wurden mit ätherischer Diazomethanlösung (dargestellt aus 7.7 g (75 mmol) Nitrosomethylharnstoff) in Gegenwart von 3 Tropfen Bortrifluorid-Ätherat umgesetzt. Nach Waschen, Trocknen und Einengen der Ätherlösung wurde durch PGC (Bedingungen wie oben) **52** (85.5%) von 1,2-Dimethoxy-2-methylbutan (15.5%) getrennt und durch Kurzwegdestillation gereinigt, $\alpha_D^{20} = +1.720^\circ$ (unverd., *l* = 1 dm).

C₆H₁₄O₂ (118.2) Ber. C 60.98 H 11.94 Gef. C 60.88 H 11.88

³⁵) I. Ribas und E. Tapia, An. Soc. Espan. Fis. Quim. **30**, 944 (1932) [C. A. **27**, 1323 (1933)]; A. Servia, An. Soc. Espan. Fis. Quim. **32**, 149 (1934) [C. A. **28**, 3379 (1934)].