

Stereochemie aliphatischer Carbokationen, 11¹⁾

Umlagerungen im 3-Methylhexyl-System

Wolfgang Kirmse*, Hans-Josef Ratajczak und Gebhard Rauleder

Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum,
Postfach 102148, D-4630 Bochum

Eingegangen am 29. September 1976

Die Desaminierung von (2*S*)-1-Ethyl-2-methylbutylamin (**12**) und (1*R*,2*S*)-1,2-Dimethylpentylamin (**26**) mit salpetriger Säure wurde untersucht. In beiden Fällen wird die Stereochemie am Ausgangspunkt der 1,2-H-Verschiebung, die zu **13** führt, von Micellbildung stark beeinflusst (Retention → Inversion mit zunehmendem Micell-Anteil). Am Ausgangspunkt von Ethyl- und Methylverschiebungen wurde Inversion beobachtet; im letzteren Fall erreicht die Stereospezifität in verdünnter Lösung 100%. Die stereochemischen Befunde, darunter der Verlauf der „direkten Substitution“ an **26**, sprechen für alkyl-verbrückte Ionen (protonierte Cyclopropane) als Zwischenstufen. Protonenverschiebungen innerhalb dieser Kationen, gestützt durch die Verteilung einer Deuterium-Markierung, erklären die partielle Racemisierung am Ausgangspunkt der Ethylwanderung ebenso wie die Konstitution und Stereochemie von Nebenprodukten. Alkylverschiebungen und die begleitenden Reaktionen werden durch Micell-Bildung behindert. Offene Kationen spielen in Micellen eine größere Rolle als in verdünnter Lösung.

Stereochemistry of Aliphatic Carbocations, 11¹⁾

Rearrangements in the 3-Methylhexyl System

The nitrous acid deamination of (2*S*)-1-ethyl-2-methylbutylamine (**12**) and of (1*R*,2*S*)-1,2-dimethylpentylamine (**26**) has been studied. In both cases the stereochemistry at the origin of the 1,2 hydride shifts leading to **13** was found subject to micellar control (retention → inversion with increasing micellation). Inversion was observed at the origin of ethyl and methyl shifts, the latter approaching 100% stereospecificity in dilute solution. Stereochemical evidence, including the course of the “direct displacement” at **26**, suggests the intermediacy of alkyl-bridged cations (protonated cyclopropanes). Proton shifts within these cations, supported by the distribution of a deuterium label, explain the partial racemization at the origin of the ethyl shift as well as the constitution and stereochemistry of minor products. Alkyl shifts and the related reactions are suppressed by micellation. Open cations are more important within micelles than in dilute solution.

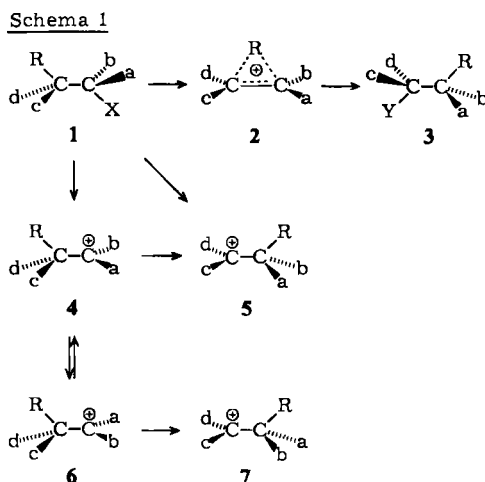
Kationische Umlagerungen in der Norbornan-Reihe und vielen anderen bicyclischen Systemen verlaufen mit hoher Stereospezifität. Als Ursache wurde σ -Delokalisierung zu verbrückten, „nichtklassischen“ Kationen diskutiert²⁾, aber auch eine den offenen, „klassischen“ Kationen innewohnende Selektivität, die durch das bicyclische Molekülgerüst bedingt ist³⁾.

¹⁾ 10. Mittel.: W. Kirmse und D. Krause, Chem. Ber. **108**, 1855 (1975).

²⁾ G. D. Sargent in Carbonium Ions (Herausg. G. A. Olah und P. v. R. Schleyer), Vol. III, S. 1099, Wiley-Interscience, New York 1972; G. A. Olah, Acc. Chem. Res. **9**, 41 (1976).

³⁾ H. C. Brown, Tetrahedron **32**, 179 (1976); G. M. Kramer, Adv. Phys. Org. Chem. **11**, 177 (1975).

Wir untersuchten daher, welche Faktoren die Stereochemie kationischer Umlagerungen in acyclischen Systemen bestimmen. Am *Endpunkt* von Alkyl-⁴⁾ und Wasserstoffverschiebungen⁵⁾ beobachtet man Inversion, deren Ausmaß mit zunehmender Stabilisierung der positiven Ladung am Endpunkt geringer wird. Diese Befunde lassen sich durch eine Beteiligung des wandernden Rests am Ionisierungsschritt erklären, die zu einem verbrückten Ion **2** oder direkt zum umgelagerten Ion **5** führt. Sie sind jedoch auch mit einem offenen Kation als Endpunkt der Umlagerung vereinbar, wenn die konformative Äquilibrierung **4** \rightleftharpoons **6** langsam im Vergleich zur Umlagerung **4** \rightarrow **5** ist (Schema 1).



Aufschlußreicher für die Natur der Zwischenstufen ist die Stereochemie am *Ausgangspunkt* der Umlagerung: während das verbrückte Ion **2** zu Inversion am Ausgangspunkt führt (Produkt **3**), ist die Stereochemie bei den offenen Ionen **5** bzw. **7** nicht definiert. Die hier mitgeteilten Desaminierungsreaktionen des (2*S*)-1-Ethyl-2-methylbutylamins (**12**) und des (1*R*,2*S*)-1,2-Dimethylpentylamins (**26**) liefern Informationen über die Stereochemie am Ausgangspunkt von Wasserstoff- und Alkylverschiebungen.

1. 4-Methylhexan-3-diazonium-Ionen

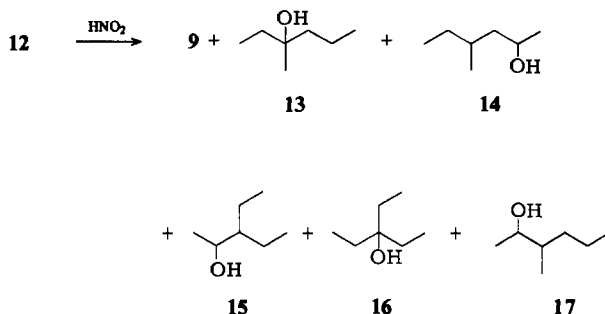
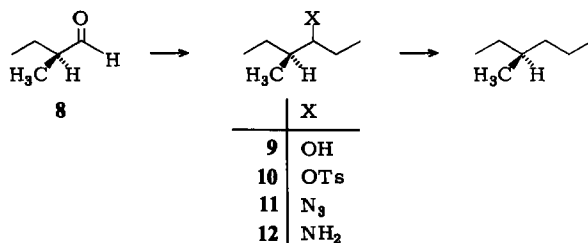
1.1. Synthese und Desaminierung von (2*S*)-1-Ethyl-2-methylbutylamin (**12**)

Die Synthese von **12** ging von (–)(*S*)-2-Methyl-1-butanol (optisch aktivem Gärungsamylalkohol) aus, der zu (+)(*S*)-2-Methylbutanal (**8**) oxidiert wurde. Umsetzung von **8** mit Ethylmagnesiumbromid lieferte 4-Methyl-3-hexanol (**9**) als Gemisch der Diastereomeren (3*S*,4*S*) und (3*R*,4*S*), das über das Tosylat **10** und das Azid **11** in **12** umgewandelt wurde. Da sowohl bei der Bildung wie bei der Grignard-Reaktion von **8** die Möglichkeit einer Racemisierung bestand, wurde die konfigurative Reinheit an C-4 (94%) durch Reduktion des Tosylats **10** zu (*S*)-3-Methylhexan⁶⁾ überprüft.

⁴⁾ W. A. Sanderson und H. S. Mosher, J. Am. Chem. Soc. **88**, 4185 (1966); R. D. Guthrie, ebenda **89**, 6718 (1967); G. Solladié, M. Muskatirovic und H. S. Mosher, Chem. Commun. **1968**, 809.

⁵⁾ W. Kirmse, H. Arold und B. Kornrumpf, Chem. Ber. **104**, 1783 (1971); W. Kirmse und D. Krause, ebenda **108**, 1855 (1975).

⁶⁾ L. Lardicci, P. Salvadori und P. Pino, Ann. Chim. (Rom) **52**, 652 (1962).



Tab. 1. Desaminierung von 12. Produktverteilung der Alkohol-Fraktion (%)

Bedingungen	9	13	14	16	15	17 ^t	17 ^e
NaNO ₂ , HClO ₄ , pH 3.5			(cmc = 0.72 mol/Liter)				
<i>c_i</i> = 2.80 ^{a)}	27.1	62.8	4.1	1.9	3.3	0.5	0.3
1.30	29.7	54.2	6.4	0.7		9.0 ^{b)}	
0.41	34.8	48.8	5.6	0.2		10.6 ^{b)}	
0.08	32.4	55.2	2.8	0.1	7.3	1.5	0.7
NaNO ₂ , HCl, pH 3.5			(cmc = 1.4 mol/Liter)				
<i>c_i</i> = 3.30	51.4	33.9	6.9	0.5		7.3 ^{b)}	
1.40	47.9	40.3	2.5	–		9.3 ^{b)}	
0.27	38.3	43.5	6.0	–		12.3 ^{b)}	
Na ₂ [Fe(CN) ₅ NO], K ₂ CO ₃ , H ₂ O	24.0	65.0	3.8	0.5		6.7 ^{b)}	

^{a)} Anfangskonzentration des Amins, wobei als Lösungsvolumen das Mittel von Reaktionsbeginn und -ende eingesetzt wird.

^{b)} Summe 15 + 17.

Die Desaminierung von 12 unter verschiedenen Bedingungen (Tab. 1) ergab neben Alkenen (40–50%) die Alkohole 9 und 13–17. 13 und 14 entstehen durch 1,2-Wasserstoffverschiebung, wobei das tertiäre C-Atom bevorzugt wird. 15 ist das Produkt einer Ethylwanderung; schließt sich dieser noch eine 1,2-H-Verschiebung an, so bildet sich der tertiäre Alkohol 16. 3-Methyl-2-hexanol (17) ist formal das Resultat einer 1,3-H-

Verschiebung. Alle Alkohole wurden durch Vergleich mit authentischen Proben identifiziert. Ein Diastereomeren-Gemisch von **17** erhielt man aus 1-Methylbutylmagnesiumbromid und Acetaldehyd, die reine *threo*-Form⁷⁾ aus *trans*-2,3-Dimethyloxiran und Dipropylmagnesium (Inversion!)⁸⁾. Durch GC der Alkohole konnten **15** und *erythro*-**17** nicht getrennt werden, so daß in Tab. 1 meist nur die Summe **15** + **17** angegeben ist. Später gelang uns die Trennung von **15**, **17t** und **17e** in Form der 2-Acetoxypropionsäureester, wodurch zugleich die enantiomere Reinheit bestimmt werden konnte (s. unten).

Die Produktverteilung ist von der Ausgangskonzentration des Amins abhängig (Tab. 1). In Perchlorsäure nimmt mit wachsender Verdünnung die Bildung von **9**, **15** und **17** auf Kosten von **13** zu. Dieser Effekt wird wahrscheinlich durch Micellbildung der Alkylammonium-Ionen hervorgerufen⁹⁾. Die „kritische Micellkonzentration“ (*cmc*) von **12** in Perchlorsäure (pH 3.5), bestimmt aus der Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung, beträgt 0.72 mol/Liter. Unter Desaminierungsbedingungen (Zusatz von Na-Salzen) ist sie deutlich geringer (ca. 0.35 mol/Liter). Die Unterschiede zwischen den Desaminierungen in Perchlorsäure und Salzsäure sind teils durch die lockere Micellstruktur mit Chlorid als Gegenion⁹⁾, teils durch die konkurrierende Bildung von Alkylchloriden zu erklären. Die alkalische Desaminierung mit Dinatriumpentacyanonitrosylferrat („Nitroprussidnatrium“) zeigt ähnliche Produktverhältnisse wie die saure Desaminierung unter Micell-Bedingungen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß dieser Versuch aus Löslichkeitsgründen mit einer Suspension des Amins **12** durchgeführt werden mußte.

1.2. Stereochemie der 1,2-Wasserstoffverschiebung¹⁰⁾

Die absolute Konfiguration von (+)-*R*-**13** haben wir in einer früheren Arbeit durch Korrelation mit 2-Hydroxy-2-methylbuttersäure bestimmt¹¹⁾. Die kleine maximale Drehung von **13** ($[\alpha]_D^{22} = 1.49^\circ$, unverd., $l = 1$ dm) macht die polarimetrische Bestimmung der enantiomeren Reinheit von gaschromatographisch abgetrenntem **13** anfällig gegen geringe Verunreinigungen. Daher wurde zusätzlich die Aufspaltung des 3-CH₃ durch das chirale NMR-Verschiebungsreagens Tris(3-heptafluorpropyl-hydroxymethylen-*d*-camphorato)europium(III) herangezogen (Tab. 2).

In perchlorsaurem Lösung beobachtet man unterhalb der kritischen Micellkonzentration Retention, die bei steigendem c_i abnimmt und schließlich in Inversion übergeht. Trägt man die stereochemischen Ergebnisse als Funktion der Micell-Fraktion $F_m = (c_i - cmc)/c_i$ auf, so liegen sie annähernd auf einer Geraden¹⁰⁾. Demnach setzt sich die Gesamtreaktion aus einem Lösungs-Anteil mit vorwiegender Retention und einem Micell-Anteil mit vorwiegender Inversion zusammen. Dieses Verhalten entspricht – abgesehen vom Vorzeichen – der micellaren Kontrolle bei der direkten Substitution an 2-Octandiazonium-Ionen⁹⁾. Dort fand Moss in verdünnter Lösung vorwiegend Inversion und oberhalb der *cmc* zunehmend Retention. Die entgegengesetzte Stereochemie an benachbarten C-

⁷⁾ Die *threo*-Konfiguration entspricht dem Enantiomeren-Paar (2*R*,3*R*), (2*S*,3*S*).

⁸⁾ H. Felkin, C. Frajerman und G. Roussi, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 3704.

⁹⁾ R. A. Moss, C. J. Talkowski, D. W. Reger und C. E. Powell, J. Am. Chem. Soc. 95, 5215 (1973).

¹⁰⁾ Vorläufige Mitteilung: W. Kirmse, G. Rauleder und H. J. Ratajczak, J. Am. Chem. Soc. 97, 4141 (1975).

¹¹⁾ W. Kirmse, J. Knist und H. J. Ratajczak, Chem. Ber. 109, 2296 (1976).

Tab. 2. Stereochemie des 3-Methyl-3-hexanols (13) aus der Desaminierung von 12

Bedingungen	Konfig.	enantiom. Reinheit (%) aus α_D^{22}	Shift-Reagens	Reaktionsverlauf ^{a)}
HClO ₄ , pH 3.5				
$c_i = 2.80^b$	S	6.7	5.1	5.4% Inv.
1.94	S	2.5	1.3	1.4% Inv.
1.30	R	4.4	4.4	4.7% Ret.
0.41	R	16.7	17.5	18.1% Ret.
0.08	R	23.2	22.5	23.4% Ret.
HCl, pH 3.5				
$c_i = 3.30$	R	10.1	9.6	10.2% Ret.
2.40	R	15.4	13.9	14.8% Ret.
1.30	R	21.8	20.1	21.4% Ret.
0.27	R	20.5	19.6	20.9% Ret.
Na ₂ [Fe(CN) ₅ NO], K ₂ CO ₃ , H ₂ O	R	34.1	38.4	40.8% Ret.

^{a)} Spalte 4, korrigiert mit der enantiomeren Reinheit von 12 (94%).

^{b)} Anfangskonzentration des Amins, vgl. Tab. 1.

Atomen läßt sich auf eine Vorzugsorientierung des Lösungsmittels als gemeinsame Ursache zurückführen: Orientierung des Lösungsmittels auf der Rückseite der Abgangsgruppe (verdünnte Lösung) führt bei direkter Substitution zu Inversion, nach Wasserstoffverschiebung jedoch zu Retention. Durch Micellbildung wird die Rückseitenorientierung des Lösungsmittels erschwert und ein Angriff von der Seite der Abgangsgruppe begünstigt; dies führt zu Retention bei direkter Substitution und zu Inversion nach 1,2-H-Verschiebung (Schema 2).

In salzsaurer Lösung ist dieser Effekt weniger ausgeprägt; man findet lediglich eine Abnahme der Konfigurationserhaltung bei sehr hohen Anfangskonzentrationen (Tab. 2). Die Stereochemie der direkten Substitution an 2-Octandiazonium-Ionen wird nach Moss⁹⁾ in salzsaurer Lösung durch Micellbildung nicht beeinflusst. Moss erklärt dies mit der stärkeren Hydratisierung des Chlorid-Ions im Vergleich zu Perchlorat und einem entsprechend „lockeren“ Aufbau der Micellen. Daß am Ausgangspunkt der 1,2-H-Verschiebung ein abgeschwächter Micell-Effekt noch wahrnehmbar ist, läßt sich qualitativ aus der Lage dieses Chiralitätszentrums „weiter im Inneren der Micelle“ verstehen.

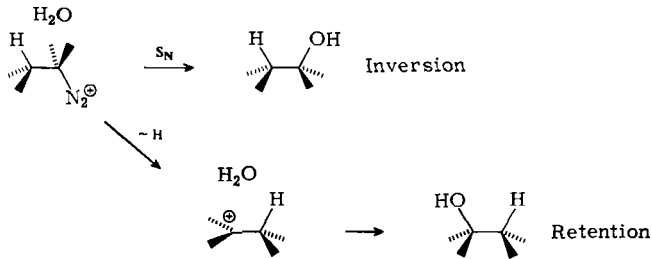
Überraschend ist die hohe Konfigurationserhaltung bei der alkalischen Desaminierung mit Dinatriumpentacyanonitrosylferrat. Es ist denkbar, daß hier Nitrosierung und Diazonium-Zerfall in der Ligandsphäre des Metalls ablaufen. Aus der Produktverteilung und aus stereochemischen Studien an verwandten Systemen erhält diese Vorstellung allerdings keine Stütze. Weitere Untersuchungen sind im Gang.

Der starke Einfluß äußerer Faktoren auf die Stereochemie von 1,2-Wasserstoffverschiebungen spricht gegen verbrückte Ionen¹²⁾ (Alkenprotonium-Ionen) als produktbestimmende Zwischenstufen.

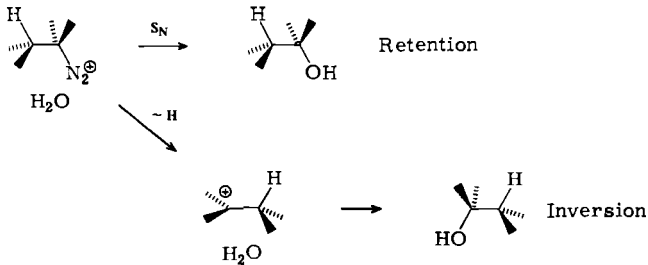
¹²⁾ D. J. Cram und J. Tadanier, J. Am. Chem. Soc. **81**, 2737 (1959).

Schema 2

Reaktion in Lösung:

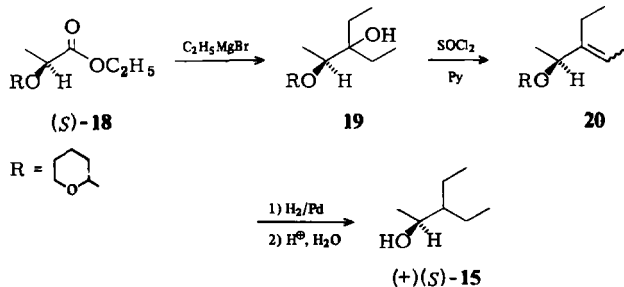


Micell-Reaktion:



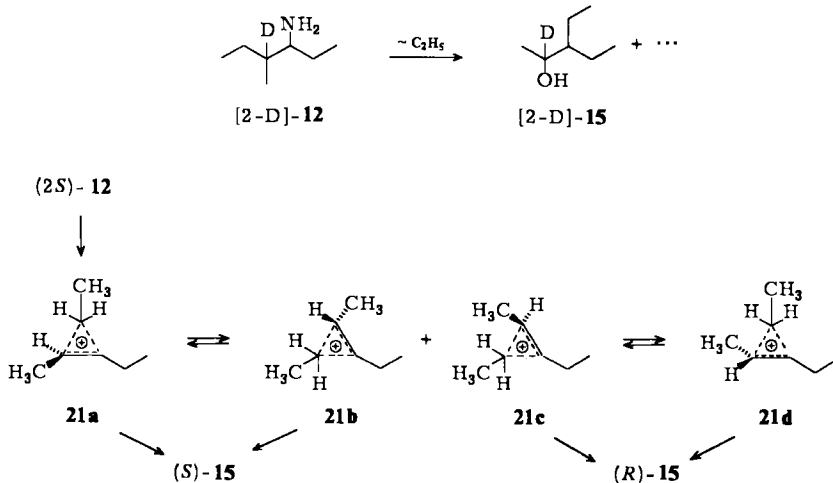
1.3. Stereochemie und Mechanismus der Ethylwanderung

Die Konfiguration von 3-Ethyl-2-pentanol (**15**) wurde durch Korrelation mit Milchsäure bestimmt. Nach Schutz der OH-Funktion des (*S*)-Milchsäure-ethylesters ergab die Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid den tertiären Alkohol **19**, der zu den Alkenen **20** dehydratisiert wurde (4 Isomere, jeweils 2 Diastereomere der *E*- und *Z*-Form, waren gaschromatographisch nachweisbar). Als Nebenprodukt entstand 3-Ethyl-2-pentanon, wahrscheinlich durch Abspaltung der Schutzgruppe aus dem nicht nachweisbaren Enol-ether. Katalytische Hydrierung und saure Hydrolyse lieferte (+)(*S*)-**15**. Die gleiche Konfiguration besaß **15** aus der Desaminierung von **12**, so daß am Ausgangspunkt der Ethylwanderung Inversion erfolgt ist.



Zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit wurden aus der Desaminierung von **12** die Alkohole **15** und **17** gemeinsam abgetrennt und mit einem Überschuß (*S*)-2-Acetoxypropionylchlorid vollständig verestert. Alle Ester (je 2 Diastereomere aus **15**, **17e** und **17t**) ließen sich gaschromatographisch auf Kapillarsäulen trennen. Bei Desaminierung in Perchlorsäure (pH 3.5), $c_i = 3$ mol/Liter (oberhalb der kritischen Micellkonzentration) entstand **15** mit 82% Inversion, bei $c_i = 0.08$ mol/Liter (unterhalb der *cmc*) mit 78% Inversion¹³⁾.

Dieses Resultat unterscheidet sich erheblich von dem einer analogen Methylwanderung (vgl. 2.3.), die in verdünnter Lösung mit nahezu vollständiger Inversion am Ausgangspunkt verlief und mit zunehmender Micellbildung eine Abnahme der Stereospezifität zeigte. Daher bestand der Verdacht, daß **15** nicht nur durch einfache 1,2-Ethylverschiebung gebildet wird. Um dies zu überprüfen, stellten wir aus [*2-D*]-**8**¹¹⁾ das deuterierte Amin [*2-D*]-**12** her. Hieraus durch 1,2-Ethylverschiebung entstandenes **15** sollte das gesamte Deuterium in 2-Stellung tragen. Das Fragment $m/e = 45$ ($\text{CH}_3\text{CH} - \text{OH}^+$) enthielt jedoch nur 79% ($c_i = 2.9$ mol/Liter) bzw. 75% ($c_i = 0.15$ mol/Liter) des Deuteriums¹⁴⁾. Wir schlagen folgenden Mechanismus vor, der die Deuteriumverteilung und die teilweise



Racemisierung am Ausgangspunkt der Ethylwanderung erklärt: Nimmt man ethylverbrückte Kationen **21** als Zwischenstufen an, so können diese durch H-Verschiebung zwischen den äquivalenten Ecken des protonierten Cyclopropanes racemisieren¹⁵⁾: **21a**, **b** und **21c**, **d** sind Enantiomere (von allen **21** gibt es *cis*- und *trans*-Formen, doch ist das für die Stereochemie der Produkte irrelevant). Gleichzeitig verteilt dieser Prozeß

¹³⁾ Mittelwerte aus 3 Desaminierungen ($\pm 2\%$) sind mit der enantiomeren Reinheit von **12** (94%) korrigiert.

¹⁴⁾ Mit GC-MS erhaltene Werte (71% für $c_i = 2.9$ mol/Liter und 67% für $c_i = 0.15$ mol/Liter) wurden um 8% korrigiert, da die GC-Bande von **15** ca. 10% **17e** (Tab. 1) mit ca. 20% D im $\text{CH}_3\text{CH} = \text{OH}^+$ -Fragment (vgl. 1.4.) enthält.

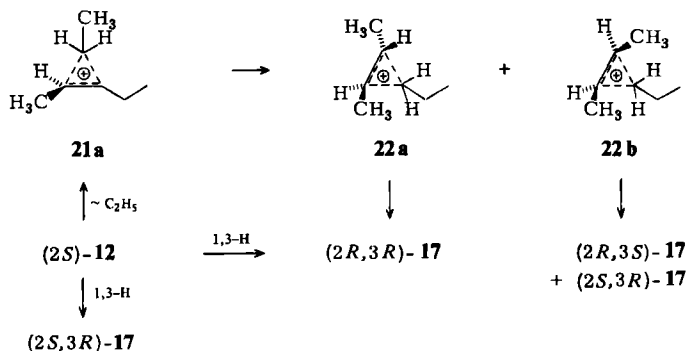
¹⁵⁾ Seitenprotonierte Cyclopropane führen zum gleichen Ergebnis. Die hier gewählte Formulierung ist die einfachste; sie impliziert keine Aussage über die relative Stabilität von ecken- und seitenprotonierten Cyclopropanen.

Deuterium in der 2-Position von **12** auf die Positionen 2 und 3 in **15**. Die degenerierte Umlagerung protonierter Cyclopropane ist beim Stammkörper wohlbekannt, dagegen bei höher substituierten Derivaten noch wenig untersucht¹⁶⁻¹⁸). Wie bei protoniertem Cyclopropan ist auch hier die Äquilibrierung bzw. Racemisierung unvollständig, da der Lösungsmittelangriff auf **21a** wirksam mit der Umlagerung konkurriert.

Wir ziehen diesen Mechanismus einer ebenfalls denkbaren degenerierten Methylverschiebung vor, da sich nach unseren bisherigen Erfahrungen einer Methylwanderung keine weiteren Umlagerungen anschließen¹⁾. Ferner lassen sich auch die Beobachtungen des folgenden Abschnitts mit Hilfe protonierter Cyclopropane plausibel deuten.

1.4. Bildungsweise des 3-Methyl-2-hexanols (**17**)

Falls **17** aus **12** durch direkte 1,3-H-Verschiebung entsteht, bleibt das Chiralitätszentrum unberührt und beide Diastereomere von **17** müssen die enantiomere Reinheit des Ausgangsmaterials **12** aufweisen. Die gaschromatographische Analyse der (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester bestätigte dies jedoch nur für die *threo*-Form ($95 \pm 5\%$), während *erythro*-**17** nur eine enantiomere Reinheit von $55 \pm 5\%$ ($c_i = 0.1$ mol/Liter) bzw. $59 \pm 2\%$ ($c_i = 3$ mol/Liter) zeigte. Die unterschiedliche enantiomere Reinheit der beiden Diastereomeren ergibt sich zwanglos aus einer Wasserstoffverschiebung zwischen den Ecken protonierter Cyclopropane. Wandert der Wasserstoff in **21a** nach der ethylsubstituierten Ecke, so entstehen hierdurch *cis*- und *trans*-Form des 2-Buten-proponium-Ions **22**. Während aus dem chiralen **22a** durch Lösungsmittelangriff an beiden methylsubstituierten Ecken nur (*2R,3R*)-**17** hervorgeht, liefert das achirale **22b** *erythro*-**17** als Racemat. Da **17e** aus **12** nur teilweise racemisiert war, muß mit der Bildung über **22b** (40–50%) eine direkte 1,3-H-Verschiebung zu (*2S,3R*)-**17** konkurrieren. Die (*2R,3R*)-Konfiguration von **17t** und die überwiegende (*2S,3R*)-Konfiguration von **17e** wurde durch unabhängige Synthesen bestätigt (vgl. 2.1.). Eine zusätzliche Stütze erhält unser Konzept durch die Desaminierung von [2-D]-**12**. Deutrierter **17t** aus diesem Versuch enthielt 24% ($c_i = 0.15$ mol/Liter) bzw. 19% ($c_i = 2.9$ mol/Liter) D in Position 2 (Fragment $m/e = 45$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{OH}^+$). Da das Auftreten von **22** zu einer gleichmäßigen Ver-



¹⁶⁾ C. J. Collins, Chem. Rev. **69**, 543 (1969).

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

¹⁸⁾ M. Saunders, P. Vogel, E. L. Hagen und J. Rosenfeld, Acc. Chem. Res. **6**, 53 (1973).

teilung des Deuteriums auf die Positionen 2 und 3 von **17** führen muß, sollte der racemische Anteil von **17e** doppelt so groß sein wie der D-Gehalt in 2-Stellung. Diese Erwartung ist innerhalb der Fehlergrenzen erfüllt.

2. 3-Methylhexan-2-diazonium-Ionen

2.1. Synthese und Desaminierung von (1*R*,2*S*)-1,2-Dimethylpentylamin (**26**)

Ausgehend von (+)(2*R*,3*R*)-Weinsäure stellten wir nach bekannten Methoden¹⁹⁾ (-)(2*S*,3*S*)-2,3-Butandiol her und erhielten hieraus nach dem Verfahren von Newman und Olson²⁰⁾ (-)(2*S*,3*S*)-2,3-Dimethyloxiran (**23**). Früher war **23** aus fermentativ gewonnenem (+)-2,3-Butandiol in der (2*R*,3*R*)-Form dargestellt worden; unser Drehwert $\alpha_D^{25} = -46.27^\circ$ (unverdünnt, $l = 1$ dm) stimmt mit den Literaturangaben $+46.75^\circ$ ²¹⁾ bzw. $+45.6^\circ$ ²⁰⁾ gut überein. Die Umsetzung von **23** mit Dipropylmagnesium⁸⁾ ergab (2*S*,3*S*)-**17**, das über Tosylat und Azid (Inversion an C-2) (1*R*,2*S*)-**26** lieferte.

Die kritische Micellkonzentration (*cmc*) (HClO₄, pH 3.5) lag bei **26** mit 0.53 mol/Liter etwas niedriger als bei **12**. Es wurde jeweils eine Desaminierung unterhalb ($c_i = 0.12$ mol/Liter) und oberhalb ($c_i = 2.3$ mol/Liter) der *cmc* durchgeführt (Tab. 3). Außer Alkoholen, die bereits aus der Desaminierung von **12** bekannt waren, trat 2-Methyl-3-hexanol (**27**) als Produkt der Methylwanderung und in Spuren 5-Methyl-3-hexanol (**28**) (Methylwanderung mit anschließender H-Verschiebung) auf. Einen deutlichen Konzentrations- bzw. Micell-Effekt erkennt man in der Zunahme der 1,2-H-Verschiebung und der Abnahme der Methylwanderung oberhalb der *cmc*. Die Stereochemie der 1,2-H-Verschiebung ändert sich von 10% Retention bei $c_i = 0.12$ mol/Liter nach 3% Inversion bei $c_i = 2.3$ mol/Liter. Der Einfluß der Micell-Bildung ist qualitativ derselbe wie bei **12**, jedoch weniger stark ausgeprägt.

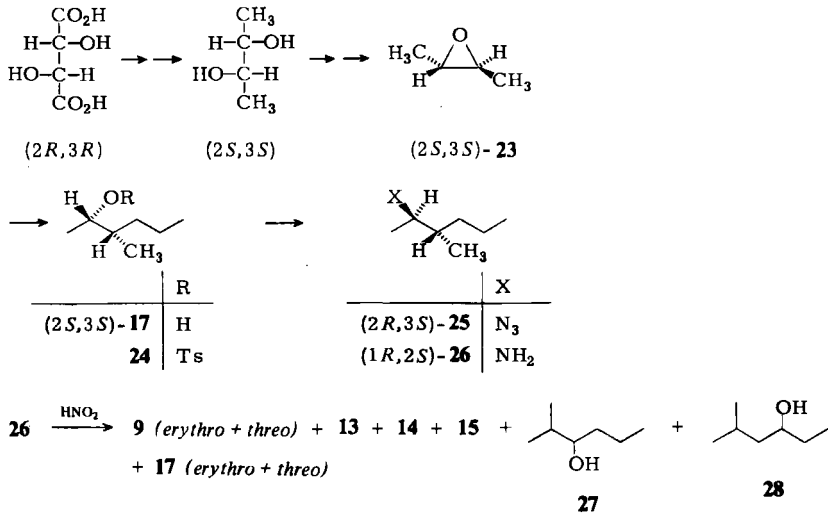
Tab. 3. Desaminierung von (1*R*,2*S*)-1,2-Dimethylpentylamin (**26**)

Produkte	%	$c_i = 0.12$ mol/Liter		%	$c_i = 2.3$ mol/Liter	
		Konfig.	enant. Reinh.		Konfig.	enant. Reinh.
9e	0.1	S,R	29	—		
9t	0.8	R,R	20	0.2		
13	33.8	S	10	49.0	R	3
14	0.1			0.1		
15	1.6		0	—		
17e	42.4	R,S	55	37.5	R,S	81
17t	7.9	S,S	92	9.3	S,S	95
27	13.0	R	100	3.7	R	88
28	0.3			0.2		

¹⁹⁾ P. W. Feit, J. Med. Chem. 7, 14 (1964); J. J. Plattner und H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc. 93, 1758 (1971).

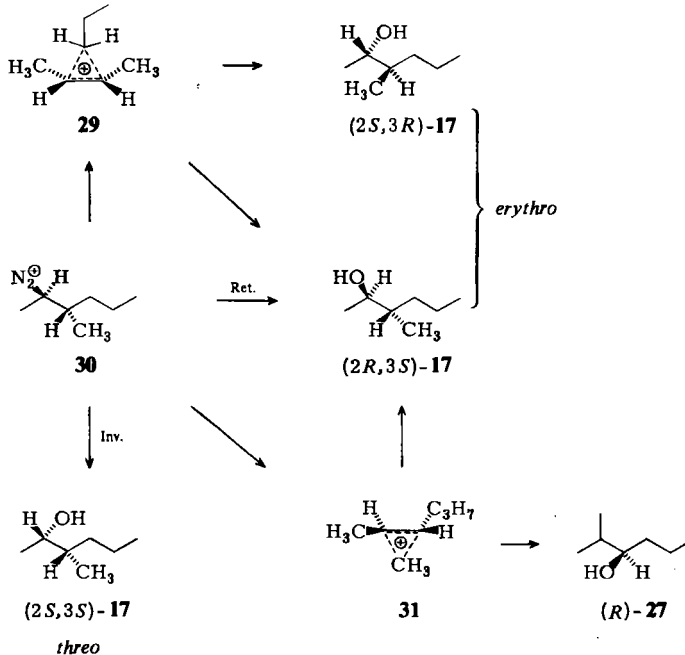
²⁰⁾ M. S. Newman und D. R. Olson, J. Org. Chem. 38, 4203 (1973).

²¹⁾ P. J. Leroux und H. J. Lucas, J. Am. Chem. Soc. 73, 41 (1951).



2.2. Stereochemie der „direkten Substitution“

Im Gegensatz zu 12 (Diastereomeren-Gemisch!) erlaubt 26 eine stereochemische Analyse der „direkten Substitution“ unter Bildung von 17. Es fällt auf, daß überwiegend 17e entsteht, was formal einer Konfigurationserhaltung entspricht. Das gleiche Phänomen wurde bei der Desaminierung von 1,2-Dimethylpropylamin beobachtet^{1,22)} während



²²⁾ A. G. Meek, Z. Z. Martin, H. A. Nadworny und M. S. Silver, J. Org. Chem. 41, 323 (1976).

1-Methylpropylamin und 1-Methylheptylamin in verdünnter Lösung unter überwiegender Inversion reagieren²³). Es liegt nahe, den Einfluß der α -Verzweigung mit der Bildung alkylverbrückter Ionen zu erklären, in unserem Falle **29** und **31**. Während das methylverbrückte Ion **31** neben (2*R*,3*S*)-**17** auch (*R*)-**27** liefern kann (vgl. 2.3.), entsteht aus dem achiralen, propylverbrückten Ion **29** racemisches **17e**. Ein Beitrag von **29** zur Produktbildung sollte sich daher in einer deutlich geringeren enantiomeren Reinheit von **17e** im Vergleich zu **17t** äußern. Die GC-Analyse der (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester bestätigte diese Erwartung (Tab. 3). Mit zunehmender Micellbildung stieg die enantiomere Reinheit von **17e** erheblich an, da unter diesen Bedingungen die Alkylverschiebungen abnehmen (vgl. Ausbeute von **27** aus **26** (Tab. 3) und von **15** aus **12** (Tab. 1)). Auch **17t** weist einen kleinen racemischen Anteil auf, der durch Umwandlung von **29** in das *trans*-Isomere (über offene Ionen oder durch reversible Protonenverschiebung) erklärt werden kann.

2.3. Stereochemie am Ausgangspunkt der Methylwanderung

Die *R*-Konfiguration von rechtsdrehendem 2-Methyl-3-hexanol (**27**) ergibt sich aus der Korrelation mit Valin²³). Die optische Drehung von **27** aus der Desaminierung von **26** ($c_i = 0.12$ mol/Liter), $[\alpha]_D^{22} = +23.19^\circ$, übertraf den höchsten Literaturwert²⁴), $[\alpha]_D^{20} = +21.25^\circ$. GC des (*S*)-2-Acetoxypropionsäureesters ergab $100 \pm 2\%$ enantiomere Reinheit. **27** entsteht daher in verdünnter Lösung mit vollständiger Inversion am Ausgangspunkt der Methylwanderung. Das methylverbrückte Kation **31** bietet hierfür die einfachste Erklärung. Oberhalb der *cmc* war die Stereospezifität geringer. Wir nehmen an, daß durch Micell-Bildung (geringere effektive H₂O-Konzentration) der Lösungsmittel-Angriff verzögert und so eine teilweise Racemisierung über offene Ionen ermöglicht wird. Analoge Beobachtungen zur Stereochemie der 1,2-Methylverschiebung machten wir bei der Desaminierung von 1,2-Dimethylpentylamin; das zunehmende Auftreten offener Ionen in der Micelle kann dort durch typische Folgeumlagerungen belegt werden²⁵). Andererseits fanden wir keine Hinweise auf eine Protonenverschiebung in **31** von der Methylgruppe an eine der alkylsubstituierten Ecken (derartige Isomere von **31** sollten mit Wasser zu 2- bzw. 4-Heptanol reagieren).

2.4. Bildungsweise von 4-Methyl-3-hexanol (**9**) und 3-Ethyl-2-pentanol (**15**)

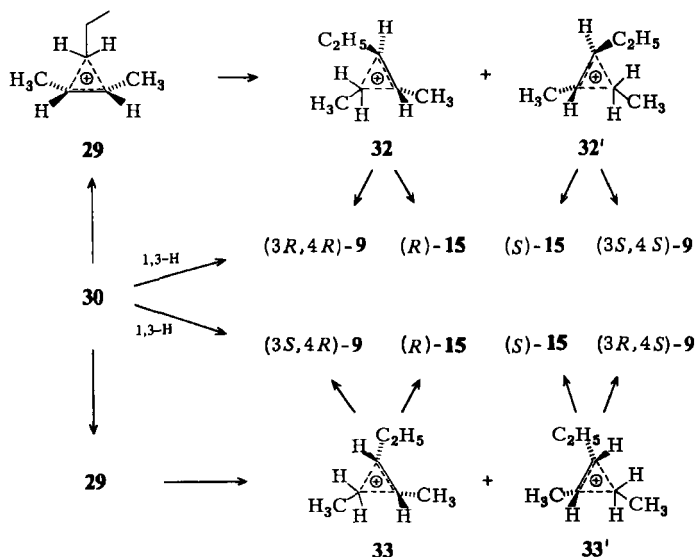
Die beiden Nebenprodukte entstanden nur in verdünnter Lösung in nennenswerter Menge. **9** ist formal das Ergebnis einer 1,3-H-Verschiebung. Bei direkter Wasserstoffübertragung von C-4 nach C-2 in **30** sollte das Chiralitätszentrum unberührt bleiben und ein Gemisch von (3*R*,4*R*)- und (3*S*,4*R*)-**9** entstehen. Wie die GC-Analyse der (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester zeigte, entsprach die Konfiguration des überwiegenden Enantiomeren von **9t** und **9e** dieser Erwartung, doch war die enantiomere Reinheit gering (20 bzw. 29%). Daher dürfte **9** hauptsächlich aus dem achiralen, verbrückten Ion **29** durch Protonenverschiebung an eine der methylsubstituierten Ecken entstanden sein. Die neuen verbrückten Ionen können als *trans*-Form **32** und als *cis*-Form **33** auftreten, jedoch beide als Racemat. Aus sterischen Gründen dürfte die Bildung von **32** begünstigt

²³) P. D. Bartlett, M. Kuna und P. A. Levene, J. Biol. Chem. **118**, 503 (1937).

²⁴) R. H. Pickard und J. Kenyon, J. Chem. Soc. **101**, 633 (1913).

²⁵) W. Kirmse und G. Rauleder, unveröffentlicht.

sein; dies erklärt die vorwiegende Bildung von **9t**. Die Zuordnung trafen wir wie folgt: Bei der Synthese aus **8** fällt **9** als *erythro/threo*-Gemisch an, jedoch haben beide Diastereomere *S*-Konfiguration an C-4. Die reine *erythro*-Form (als Racemat) erhielten wir neben **15** aus *cis*-2-Ethyl-3-methyloxiran und Diethylmagnesium analog Lit.⁸⁾



Aus den verbrückten Ionen **32** bzw. **33** erwartet man neben **9** (Angriff an der ethylsubstituierten Ecke) auch **15** (Angriff an der methylsubstituierten Ecke). Da es keinen konkurrierenden Reaktionsweg gibt, muß **15** als Racemat anfallen. Die GC-Analyse der (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester bestätigte diese Erwartung, allerdings mit einer Fehlergrenze von $\pm 10\%$.

3. Diskussion der Ergebnisse

Die am Ausgangspunkt von 1,2-H-Verschiebungen vorherrschende Retention, die geringe Stereospezifität und der starke Einfluß äußerer Faktoren (z. B. Micell-Bildung) sprechen gegen wasserstoff-verbrückte Ionen als Zwischenstufen. Die am Ausgangspunkt von Alkylverschiebungen vorherrschende Inversion und die vergleichsweise hohe Stereospezifität (besonders bei Methylwanderungen) sind dagegen mit alkyilverbrückten Zwischenstufen vereinbar.

In den hier untersuchten Systemen führt die H-Verschiebung zu einem tertiären, die Alkylverschiebung dagegen zu einem sekundären Carbokation. Man kann daher einwenden, daß die bevorzugte Bildung offener Kationen durch 1,2-H-Verschiebung nur auf der höheren Stabilität der tertiären Spezies beruht. Versuche zur Desaminierung von (*R*)-[2-D]-Pentylamin zeigten jedoch, daß die Stereochemie der H-Verschiebung durch ein sekundäres C-Atom als Ausgangspunkt nicht wesentlich verändert wird²⁶⁾.

²⁶⁾ H. J. Ratajczak, Dissertation, Univ. Bochum 1975.

Alkylverbrückte Ionen (protonierte Cyclopropane) und deren gegenseitige Umwandlung durch Protonenverschiebung „von Ecke zu Ecke“ bieten eine plausible Erklärung für die Struktur und Stereochemie der Reaktionsprodukte, für die unterschiedliche Stereospezifität am Ausgangspunkt von Methyl- und Ethylverschiebungen und für die Verteilung des Deuteriums bei der Desaminierung von [2-D]-12. Wenn für einzelne Beobachtungen auch alternative Deutungen denkbar sind, bleibt die Konsistenz des Gesamtbildes doch bemerkenswert. Die Konkurrenz von Umlagerung und Lösungsmittelangriff unterstreicht den Zwischenstufen-Charakter der protonierten Cyclopropane.

Die Bildung von Micellen erlaubt es, die Umgebung der Carbokationen unter Beibehaltung des Lösungsmittels zu verändern. Micell-Bildung behindert Alkylverschiebungen und die mit ihnen gekoppelten Reaktionen protonierter Cyclopropane. Die Untersuchung des Micell-Effekts liefert daher ein zusätzliches Argument für den inneren Zusammenhang dieser Umsetzungen. Offene Kationen spielen in Micellen eine deutlich größere Rolle als in Lösung – wahrscheinlich eine Folge der verminderten Solvation. In der Gasphase ist das 2-Propylkation nach Theorie^{27, 28)} und Experiment²⁹⁾ stabiler als protoniertes Cyclopropan. Belegt wird das Auftreten offener Kationen nicht nur durch die abnehmende Stereospezifität am Ausgangspunkt der Methylwanderung (26 → 27), sondern auch durch die Zunahme von Mehrfach-Umlagerungen (z. B. 12 → 16). Eine ausführliche Diskussion dieses Kriteriums wird an geeigneteren Beispielen erfolgen.

Experimenteller Teil

(4*S*)-4-Methyl-3-hexanol (9): Zu einer Grignard-Lösung aus 49,0 g (0,45 mol) Ethylbromid und 10,8 g (0,45 mol) Magnesium in 250 ml Ether tropfte man unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz 30,0 g (0,35 mol) (*S*)-2-Methylbutanal³⁰⁾, $[\alpha]_D^{22} = +32,97^\circ$ (unverd.), in 50 ml Ether. Anschließend rührte man 5 h bei Raumtemp. und hydrolysierte mit je 50 g Ammoniumchlorid und Wasser. Die Etherphase wurde dekantiert und das zurückbleibende Granulat zweimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherlösungen trocknete man über Magnesiumsulfat und fraktionierte über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen. Ausb. 33,5 g (81%), Sdp. 57–59°C/15 Torr, $n_D^{22} = 1,4237$, $\alpha_D^{22} = -8,06^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm), nach GC (50 m Kapillarsäule, Carbowax + KOH, 75°C, 1,3 ml N₂/min) zwei Diastereomere im Verhältnis 3:2. Lit.³¹⁾ Sdp. 58–60°C/15 Torr (Racemat).

(2*S*)-1-Ethyl-2-methylbutylamin (12): Zu 32,0 g (0,28 mol) 9 in 260 ml trockenem Pyridin gab man unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz innerhalb 1 h 53,5 g (0,28 mol) *p*-Toluolsulfonchlorid, ließ auf Raumtemp. erwärmen und rührte weitere 30 h. Man goß in eine Mischung von 780 g Eis und 650 ml konz. Salzsäure, schüttelte dreimal mit je 200 ml Ether aus und wusch die Etherauszüge mit 10proz. Salzsäure und NaHCO₃-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abziehen des Ethers i. Vak. blieben 70,5 g (95%) rohes Tosylat 10.

81,0 g (0,3 mol) 10 und 32,5 g (0,5 mol) Natriumazid in 1,2 Liter Dimethylsulfoxid rührte man 20 h bei 80°C, goß anschließend in 6 Liter Eiswasser und schüttelte dreimal mit je 500 ml Ether aus. Die vereinigten Etherauszüge wusch man zweimal mit je 200 ml Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und entfernte den Ether, zuletzt i. Vak. Ausb. 41 g (97%) rohes Azid 11, ν_{N_3} 2100 cm⁻¹.

²⁷⁾ P. C. Hariharan, L. Radom, J. A. Pople und P. v. R. Schleyer, J. Am. Chem. Soc. 96, 601 (1974).

²⁸⁾ P. K. Bischof und M. J. S. Dewar, J. Am. Chem. Soc. 97, 2278 (1975).

²⁹⁾ S. L. Chong und J. L. Franklin, J. Am. Chem. Soc. 94, 6347 (1972).

³⁰⁾ E. J. Badin und E. Pascu, J. Am. Chem. Soc. 67, 1352 (1945); W. Kirmse und H. Arold, Chem. Ber. 104, 1800 (1971).

³¹⁾ D. Duveen und J. Kenyon, Bull. Soc. Chim. Fr. (5) 5, 1120 (1938).

Zu einer Suspension von 15 g (0.4 mol) Lithiumalanat in 250 ml Ether tropfte man langsam unter Rühren 41 g (0.29 mol) **11**. Nach 14 h hydrolysierte man unter Kühlung mit Eis/Kochsalz bis zur Bildung eines festen, weißen Niederschlags, der abgesaugt und gründlich mit Ether gewaschen wurde. Nach Einengen der Etherlösungen wurde das Amin **12** in 10proz. Salzsäure gelöst und die wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Ether ausgeschüttelt. Nun wurde das Amin aus der sauren, wäßrigen Lösung mit 20proz. Natronlauge freigesetzt, mit Ether ausgeschüttelt, über Kaliumcarbonat getrocknet und über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Ausb. 21.3 g (64%), Sdp. 76–77°C/100 Torr, 133–134°C/760 Torr, $n_D^{22} = 1.4223$, $\alpha_D^{22} = -4.20^\circ$ (Diastereomeren-Gemisch!). **12** wird in der Literatur ohne Angabe von Eigenschaften erwähnt³².

(S)-3-Methylhexan: Zu einer Suspension von 1.9 g (50 mmol) Lithiumalanat in 60 ml Ether tropfte man bei 0°C 20 g (74 mmol) **10** in 40 ml Ether, rührte 3 h bei Raumtemp. und hydrolysierte anschließend bis zur Bildung eines festen, weißen Niederschlags, der abgesaugt und mit Ether gewaschen wurde. Nach Abdestillieren des Ethers löste man den Rückstand in 30 ml Pentan und ozonisierte bei –80°C. Von den in Pentan unlöslichen Ozoniden wurde abdekantiert, das Pentan abdestilliert und (S)-3-Methylhexan durch PGC isoliert (4.5 m Säule mit 20% Polypropylenglykol und 3% KOH auf Chromosorb A, 60°C, 100 ml N₂/min). $[\alpha]_D^{25} = +8.85^\circ$ (enantiomere Reinheit 94%), $n_D^{25} = 1.3858$. Lit.⁶¹: $[\alpha]_D^{25} = +9.43^\circ$ (unverd.), $n_D^{25} = 1.3861$.

Desaminierung von **12**: Jeweils 4.03 g (35 mmol) **12** wurden mit verd. Perchlorsäure (Salzsäure) auf die gewünschte Anfangskonzentration gebracht und bei 25°C mindestens 1 Äquivalent Natriumnitrit (bei verdünnten Lösungen ist ein Überschuß erforderlich) in konz. wäßr. Lösung langsam zugetropft. Dabei wurde der pH-Wert (Glaselektrode) durch gleichzeitige Zugabe von Perchlorsäure (Salzsäure) konstant gehalten und die Gasentwicklung in einem Azotometer verfolgt. Nach beendeter Gasentwicklung (bei verdünnten Lösungen mehrere d) nahm man die Reaktionsprodukte in Ether auf, behandelte zur Reduktion von Salpetrigsäureestern mit 2 g Lithiumalanat (2 h bei Raumtemp.) und hydrolysierte dessen Überschuß mit 3 ml Wasser und 2 ml 20proz. Natronlauge. Die Produktverteilung (Tab. 1) wurde durch GC (50 m Kapillarsäule, belegt mit Carbowax + 3% KOH, 75°C, 1.3 ml N₂/min) bestimmt. Retentionszeiten: **13**³³) 15.9 min; **16**³⁴) 16.9; **9t** 22.3; **9e** 23.3; **14**¹¹) 24.1 und 24.7; **17t**⁸) 26.0; **17e**⁸) und **15**³⁵) 27.5. Die präparative Abtrennung von **13** erfolgte auf einer Säule 0.8 × 600 cm, 20% Carbowax + 3% KOH auf Chromosorb W, 95°C, 90 ml He/min. Erneute GC von abgetrenntem **13** ergab keine signifikante Änderung der enantiomeren Reinheit.

Unter den gleichen Bedingungen wurde die Fraktion **15** + **17** abgetrennt und mit (S)-2-Acetoxypropionylchlorid³⁶ verestert. Zu 1 mmol Alkohol in 1 ml Pyridin gab man bei 0°C 0.3 g (2 mmol) Säurechlorid und erwärmte innerhalb 1 h auf 70°C. Man goß in Eiswasser, säuerte mit Salzsäure an und schüttelte dreimal mit je 5 ml Ether aus. Nach Waschen mit Wasser und NaHCO₃-Lösung wurden die Etherauszüge über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und gaschromatographisch untersucht (50 m Kapillarsäule mit Carbowax + KOH, wie oben, 125°C). Retentionszeiten der (S)-2-Acetoxypropionsäureester: (2R,3R)-**17** 50.6 min; (R)-**15** 52.6; (2R,3S)-**17** 53.4; (2S,3S)-**17** 55.6; (S)-**15** 56.4; (2S,3R)-**17** 57.3. Die enantiomere Reinheit des (S)-2-Acetoxypropionylchlorids (80 ± 1%) wurde durch analoge Umsetzung mit optisch reinem (+)(S)-2-Butanol³⁷, $[\alpha]_D^{27} = +13.5^\circ$ (unverd.), bestimmt und bei der Auswertung berücksichtigt.

³²) W. E. Pereira Jr. und B. Halpern, Aust. J. Chem. **25**, 667 (1972).

³³) A. G. Davies, J. Kenyon und L. W. F. Salamé, J. Chem. Soc. **1957**, 3148; A. G. Davies und R. Feld, ebenda **1958**, 4637.

³⁴) M. J. Timmermans und M. Hennaut-Roland, J. Chim. Phys. **52**, 233 (1955).

³⁵) E. Fourneau und N. Tiffeneau, C. R. Acad. Sci. **145**, 437.

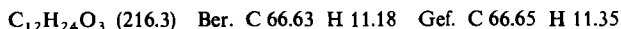
³⁶) C. M. Bean, J. Kenyon und H. Phillips, J. Chem. Soc. **1936**, 307.

³⁷) R. H. Pickard und J. Kenyon, J. Chem. Soc. **99**, 45 (1911).

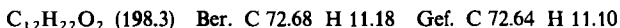
Zur alkalischen Desaminierung tropfte man 48 g (0.17 mol) Dinatriumpentacyanonitrosylferrat (Nitroprussidnatrium) in 180 ml sauerstofffreiem Wasser zu 3.22 g (28 mmol) **12** und 1.5 g (14 mmol) Kaliumcarbonat in 60 ml Wasser. Nach beendeter Stickstoffentwicklung gab man 40 g Kaliumcarbonat zu, schüttelte mehrmals mit Ether aus und untersuchte die Etherszüge wie oben.

Desaminierung von [2-D]-12: [2-D]-12 wurde aus [2-D]-8¹¹⁾ nach den Angaben für **12** dargestellt und desaminiert. Produktverteilung $c_i = 2.9$ (0.15) mol/Liter: **9** 37.2 (39.7) %, **13** 52.5 (48.5), **14** 4.4 (2.7), **16** 1.3 (0.04), **15** + **17** 8.9 (11.7). Die GC-Peaks (Kapillarsäule wie oben) von **17t** und **15** + **17e** wurden mittels GC-MS-Kombination (Varian-MAT CH 7) untersucht. Um Isotopenfraktionierung auszuschließen (der scheinbare D-Gehalt des Fragments *m/e* 45/46 nahm vom Anfang zum Ende der Peaks hin ab) wurden 10–12 Messungen über die gesamte Peak-Breite ausgeführt und gewogene Mittelwerte gebildet. Zur Abschätzung der Daten für **15** vgl. Fußnote¹⁴⁾.

(+)(*S*)-3-Ethyl-2-pentanol (**15**): Zu 29.5 g (0.25 mol) (–)(*S*)-Milchsäure-ethylester und 125 ml 2,3-Dihydro-4*H*-pyran gab man 20–30 mg *p*-Toluolsulfonsäure und hielt nach Abklingen der exothermen Reaktion 3 h bei Raumtemp. Überschüssiges Dihydropyran wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand (51 g) **18** mit einer Grignard-Lösung aus 65.4 g (0.6 mol) Ethylbromid und 14.6 g (0.6 mol) Magnesium in 500 ml Ether umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung (vgl. **9**) erhielt man 47 g (87%) 3-Ethyl-2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-3-pentanol (**19**), Sdp. 55°C/0.01 Torr.



Zu 10.8 g (50 mmol) **19** in 100 ml trockenem Pyridin tropfte man 6.54 g (55 mmol) Thionylchlorid und erhitzte nach Abklingen der exothermen Reaktion 1.5 h auf 130°C. Man goß in eine Mischung von 300 g Eis und 100 ml konz. Salzsäure, schüttelte dreimal mit je 100 ml Ether aus, wusch die Etherszüge mit Wasser und NaHCO₃-Lösung, trocknete über Kaliumcarbonat und entfernte den Ether i. Vak. Nach Kurzwegdestillation i. Vak. erhielt man 5.5 g Produktgemisch, das laut GC (50 m Kapillarsäule, belegt mit Carbowax + KOH, 80°C) 3-Ethyl-2-pentanon, 3-Ethyl-3-penten-2-ol (2 Isomere, identifiziert durch Hydrierung zu 3-Ethyl-2-pentanol) und 3-Ethyl-2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-3-penten (**20**) (4 Isomere) enthielt. **20** wurde durch PGC (6 m Säule mit 20% Carbowax + 3% KOH, 150°C) isoliert.



Während die Hydrierung des rohen Produktgemischs nicht gelang (Vergiftung des Katalysators?), wurde durch PGC abgetrenntes **20** mit Palladium auf Aktivkohle (4 at H₂, Parr-Apparatur) hydriert. Hierbei trat teilweise Abspaltung der Schutzgruppe ein (GC), die durch Schütteln mit Ether/4 *N* HCl vervollständigt wurde. Nach Reinigung durch PGC (6 m Säule mit 20% Carbowax + 3% KOH, 100°C, 90 ml He/min) zeigte (*S*)-**15** $[\alpha]_D^{22} = +1.74^\circ$ (unverd.). Die enantiomere Reinheit wurde durch GC der (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester zu 87.8% bestimmt; die maximale Drehung von (*S*)-**15** beträgt demnach $[\alpha]_D^{22} = +1.98^\circ$ (unverd.).

(1*R*,2*S*)-1,2-Dimethylpentylamin (**26**): (2*S*,3*S*)-2,3-Butandiol, $[\alpha]_D^{20} = +13.78^\circ$, Lit.¹⁹⁾ $[\alpha]_D^{20} = +12.85^\circ$, setzten wir nach *Newmann* und *Olson*²⁰⁾ zu (2*S*,3*R*)-3-Chlor-2-butylacetat um, $\alpha_D^{25} = -12.95^\circ$ (unverd., *l* = 1 dm), Lit.²⁰⁾ $\alpha_D^{25} = +13.32^\circ$ für das (2*R*,3*S*)-Enantiomere. Hieraus entstand mit KOH (2*S*,3*S*)-2,3-Dimethylloxiran (**23**) (87% Ausb.), $\alpha_D^{25} = -46.27^\circ$ (unverd., *l* = 1 dm); Lit.²⁰⁾ $\alpha_D^{25} = +45.6^\circ$, Lit.²¹⁾ $\alpha_D^{25} = +46.75^\circ$ für (2*R*,3*R*)-**23** aus fermentativ gewonnenem Glycol.

Zu einer Grignard-Lösung aus 36.9 g (0.3 mol) 1-Brompropan und 7.3 g (0.3 mol) Magnesium in 250 ml Ether tropfte man 31 g (0.35 mol) 1,4-Dioxan (MgBr₂-Dioxan-Komplex fiel als farbloser Niederschlag aus), gab nach 12 h 8.2 g (0.11 mol) (2*S*,3*S*)-**23** in 20 ml Ether hinzu und kochte 25 h unter Rückfluß. Nach Hydrolyse mit 33 g Ammoniumchlorid und 33 ml Wasser wurde abgesaugt und gründlich mit Ether nachgewaschen. Nach Abdestillieren des Ethers und Fraktionieren

über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne erhielt man 9.3 g (71%) (2*S*,3*S*)-**17**, Sdp. 63–64°C/15 Torr, $\alpha_D^{25} = -17.27^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

Die Umwandlung **17** → **26** folgte den Angaben für **12** und verlief über das Tosylat **24** (92% Ausb.) und das Azid **25**, dessen Reduktion mit Lithiumalanat 65% (1*R*,2*S*)-**26** ergab, Sdp. 81–82°C/100 Torr, $\alpha_D^{25} = -21.87^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm). Racemisches **26** wurde in Lit.³⁸⁾ nach Methoden erhalten, die ein Diastereomeren-Gemisch erwarten lassen, Sdp. 138–140°C/760 Torr.

Desaminierung von 26: Ausführung und GC-Analyse entsprachen den Angaben für **12**, Produkterteilung vgl. Tab. 3. Durch PGC wurden abgetrennt: **13**, $\alpha_D^{22} = -0.151^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) ($c_i = 0.12$ mol/Liter) bzw. $\alpha_D^{22} = +0.030^\circ$ ($c_i = 2.3$ mol/Liter). Das entspricht einer enantiomeren Reinheit von 10.1% bzw. 2.0%; mit Hilfe des chiralen NMR-Verschiebungsreagenzes wurden 9.9 bzw. 3.7% gefunden. **27**, $[\alpha]_D^{22} = +23.19^\circ$ ($c_i = 0.12$ mol/Liter). Lit.²⁴⁾ $[\alpha]_D^{20} = +21.25^\circ$. Durch GC des (*S*)-2-Acetoxypropionsäureesters wurde die enantiomere Reinheit = 100% gefunden. Bei $c_i = 2.3$ mol/Liter reichte die Menge an **27** zur Bestimmung des Drehwerts nicht aus; die Estermethode ergab eine optische Reinheit von 88%.

In weiteren PGC-Fractionen wurden **9t** + **9e** (verunreinigt mit wenig **27**) sowie **15** + **17t** + **17e** erhalten. Die (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester von **9** hatten folgende Retentionszeiten (50 m Kapillarsäule, belegt mit Polypropylenglycol, 120°C): (3*R*,4*R*) 57.5 min; (3*R*,4*S*) 60.0, (3*S*,4*S*) 61.1, (3*S*,4*R*) 62.3. Sie wurden bestimmt mit Hilfe des oben dargestellten Präparats von **9**, das vorwiegend (3*R*,4*S*)- und (3*S*,4*S*)-**9** enthält; ferner wurde aus *cis*-Pentenoxyd und Diethylmagnesium (analog zur Synthese von 2*S*,3*S*-**17**) ein 1:1-Gemisch von (3*R*,4*S*)- und (3*S*,4*R*)-**9** erhalten. Retentionszeiten der (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester von **15** und **17** vgl. unter Desaminierung von **12**; Ergebnisse der GC-Auswertung in Tab. 3.

³⁸⁾ E. Rohrmann und H. A. Shonle, J. Am. Chem. Soc. **66**, 1517 (1944).