

Herstellung einiger chiraler Aminodiole aus Weinsäure. Chirale Lithiumalanate für asymmetrische Hydrierungen

*Manfred Schmidt*¹⁾, *René Amstutz*²⁾, *Gerhard Crass* und *Dieter Seebach**

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
ETH-Zentrum, Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich, und

Institut für Organische Chemie der Universität Gießen,
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Lahn-Gießen

Eingegangen am 7. August 1979

Die stickstoff- und sauerstoff-substituierten chiralen Diole **1** werden aus Weinsäure oder Äpfelsäure hergestellt. Zur Einführung der Aminogruppen werden von der Weinsäure abgeleitete Elektrophile mit ansteigender Reaktivität verwendet: der Diester (\rightarrow **3**), das Ditosylat **4** (\rightarrow **5**), das Diepoxid **6** (\rightarrow **1a**, **e**, **g**, **h**) und das Säurechlorid **7a**. Die aus Äpfelsäure erhältlichen Alkylierungsmittel **9a** und **10c** dienen zur Synthese von **1i**. – Die Diole **1** werden mit Lithiumalanat zu cyclisch formulierten chiralen Komplexen **2** umgesetzt, welche Ketone mit prochiralem Carbonyl-C-Atom zu optisch aktiven Alkoholen reduzieren (Tab. 1 und 2). Aufgrund der Substituentenabhängigkeit und des Chiralitätssinnes der Produkte dieser asymmetrischen Synthese werden verschiedene Modelle **11**–**16** für den Mechanismus diskutiert.

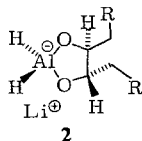
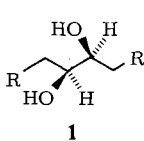
Preparation of Some Chiral Aminodiols from Tartaric Acid.

Chiral Lithium Aluminium Hydride Derivatives for Asymmetric Ketone Reductions

The nitrogen- and oxygen-substituted chiral diols **1** are prepared from tartaric or malic acid. For the introduction of the amino groups, tartaric acid derived electrophiles of increasing reactivity are used: The diester (\rightarrow **3**), the ditosylate **4** (\rightarrow **5**), the diepoxide **6** (\rightarrow **1a**, **e**, **g**, **h**), and the acyl chloride **7a**. The alkylating reagents **9a** and **10c**, obtained from malic acid, are employed for the synthesis of **1i**. – The diols **1** react with lithium aluminium hydride to give complexes, for which a cyclic structure **2** is assumed, and which reduce ketones with prochiral carbonyl C-atoms to optically active alcohols (table 1 and 2). From the effect of substitution and from the sense of chirality of the predominantly formed enantiomers, several models **11**–**16** are discussed as possible mechanisms of this asymmetric synthesis.

Vor einigen Jahren berichteten wir über die Umwandlung von Weinsäure in das Aminodiol **1a** und die Verwendung des als cyclisches Alkoxyaluminiumhydrid **2a** formulierten Komplexes für asymmetrische Hydrierungen³⁾. Außer in den damals zitierten, früheren Arbeiten (*Landor*, *Mosher*, *Červinka*, *Haller*) ist dieses Verfahren zur Chiralisierung von Lithiumalanat (LAH) mit Alkoholen und Aminoalkoholen^{4–8)}, mit anderen Diolen^{9–11)} und mit Mono- und Diaminen^{12,13)} mit mehr^{8,13)} oder weniger Erfolg angewendet worden. Mit einer Ausnahme¹⁰⁾ hat keiner der anderen Hilfsstoffe die in den von der Weinsäure stammenden Derivaten **1** und **2** vorhandene C₂-Symmetrie. Wir hofften, daß durch sie eine systematische Variation der Substituenten R in **1** zu über-

schaubaren Veränderungen des optischen Induktionsgrades, also zu einem besseren Verständnis des stereochemischen Verlaufs führen würde. Im Folgenden wird zunächst die Synthese der verschiedenen Diole beschrieben – die Zwischenprodukte sind zum Teil auch als chirale Bausteine für ganz andere Zwecke nützlich¹⁴⁾ – und dann ihre Anwendung für die asymmetrische Hydrierung von Ketonen und verbesserte mechanistische Deutungen.

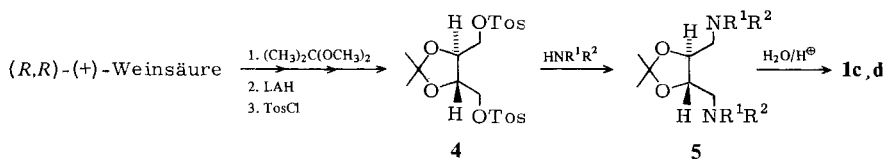
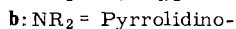
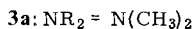
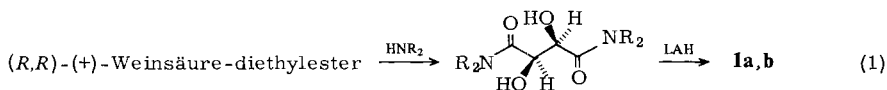


	R
a	N(CH ₃) ₂
b	Pyrrolidino-
c	Piperidino-
d	N(CH ₃)C ₆ H ₁₇

	R
e	N(CH ₃)C ₆ H ₅
f	N(CH ₃)-[CH ₂ CH ₂ O] ₃ -CH ₃
g	OCH ₃
h	OC ₆ H ₅
i	RCH ₂ /RCH ₂ = H/CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

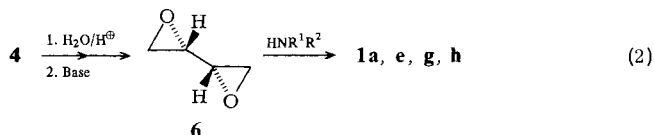
A. Synthese der Diole 1a–i

Der einfache, in zwei Stufen vom Weinsäureester zu **1a** führende Weg³⁾ nach Gleichung (1) erwies sich als nicht allgemein anwendbar: von vielen unter den verschiedensten Bedingungen getesteten Aminen wurde außer Dimethylamin³⁾ nur noch Pyrrolidin glatt zum Diamid **3b** acyliert. Weder saure oder alkalische Katalyse noch Erhitzen bis an die optische Stabilitätsgrenze des Weinsäureesters halfen. Reduktion des Pyrrolidids lieferte in guter Ausbeute das gewünschte Diaminodiol **1b**. – Als nächsten Weg versuchten wir die nucleophile Substitution der Tosylatgruppen in **4**^{4,17)}. Wie schon frühere Erfahrungen mit Dimethyldioxolanyl-tosylaten dieses Typs gezeigt hatten¹⁸⁾, ist der

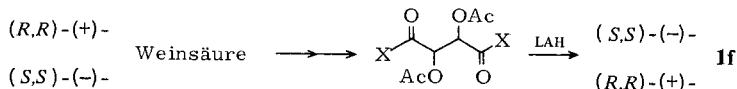


	NR ¹ R ²	NR ¹ R ²	
a	NHC ₆ H ₁₇	c	Piperidino-
b	Morpholino-	d	N(CH ₃)C ₆ H ₁₇

nucleophile Angriff stark behindert; Dimethylamin setzt sich zwar noch um, Diethylamin schon nicht mehr. Mit dem primären *n*-Octylamin und den Heterocyclen Morpholin und Piperidin erhält man die Bis(aminomethyl)dioxolane **5a**, **b** bzw. **c**, die Gefahr der Bildung von gespannten, *trans*-verknüpften 2,4-Dioxa-7-azabicyclo[3.3.0]octanen besteht offenbar nicht. *Leuckart-Wallach*-Methylierung des sekundären Amins **5a** führt zu **5d**. Die saure hydrolytische Acetonidspaltung **5** → **1** erwies sich als problematisch: durch Protonierung am Stickstoff liegen in saurem Medium natürlichlich Mono- und Diammoniumsalze von **5** vor, welche sich hartnäckig der für die Acetalspaltung nötigen *O*-Protonierung in unmittelbarer Nachbarschaft zum N⁺ widersetzen dürften. Mineralsäuren und erhöhte Temperatur sind erforderlich, um die Diole **1c** und **1d** freizusetzen, das Morpholinoderivat **4b** war unter den versuchten Hydrolysebedingungen entweder stabil oder es zersetzte sich total. – Die Schutzgruppe mußte also vor Einführung des Aminostickstoffs entfernt werden, unter Erhalt der nucleophilen Zentren in 1,4-Stellung. Hierzu bot sich das aus dem Ditosylat leicht zugängliche Diepoxid **6**^{17,19)} an. Es wurde glatt von Dimethylamin zum Diaminodiol **1a** geöffnet und setzte sich mit *N*-Methylanilin zu **1e** und mit Methanol und Phenol zu den Ethern **1g** bzw. **1h** um. Zur Bildung der aromatisch substituierten Verbindungen mußte allerdings auf

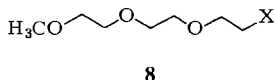


80–100 °C erhitzt werden. Die Reaktionen verliefen ohne Verlust an optischer Reinheit, was durch Drehwertvergleich von **1a** und **1g** mit unabhängig synthetisierten Proben^{3,17)} und durch das Ausbleiben von Enantiomereaufspaltungen in den ¹H-NMR-Spektren von **1e** und **h** in Gegenwart chiraler Verschiebungsreagentien nahegelegt wird. – Zur Synthese des Triethylenglycolderivates benutzten wir dann als schärfstes Elektrophil das *O,O'*-Diacetylweinsäure-dichlorid (**7a**), welches mit Phosphorpen-tachlorid aus der Dicarbonsäure (2,3-Diacetoxybernsteinsäure) in 65% Ausbeute erhalten wurde^{20a)}. Letztere wurde über das bekannte^{20b)} Anhydrid hergestellt. Die Umsetzung des Säurechlorids mit dem sekundären Amin **8f** verlief in über 90% Ausbeute, das entstandene Amid **7b** wurde in siedendem Tetrahydrofuran (THF) mit LAH zum Diol



7a: X = Cl

b: X = N(CH₃)–[CH₂CH₂O]₃–CH₃



a: X = OH

b: X = OSO₂CH₃

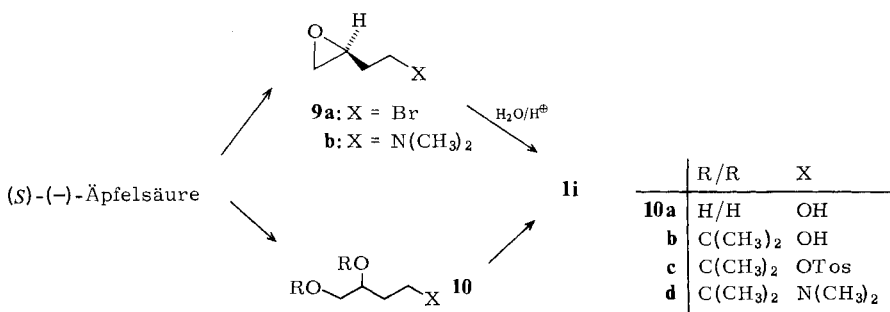
c: X = N₃

d: X = NH₂

e: X = NHCHO

f: X = NHCH₃

1f reduziert, welches auf diese Weise aus der natürlichen (*R,R*)- und aus der unnatürlichen (*S,S*)-Weinsäure in beiden enantiomeren Formen zugänglich ist. Bei mehrfacher Durchführung der Reaktionsfolge in beiden Chiralitätsreihen waren die Drehwerte aller Zwischenprodukte innerhalb der Meßgenauigkeit gleich, in der unnatürlichen Reihe stets einige Procente niedriger. Daraus schließen wir, daß die eingesetzte (*S,S*)-Weinsäure nicht 100% enantiomerenrein war, und daß unterwegs keinerlei Racemisierung zu *d,l*- oder Epimerisierung zu *meso*-Derivaten eingetreten ist. Das Amin **8f** stellten wir nach Standardverfahren aus dem käuflichen Triethylenglycol-monomethylether (**8a**) her: Mesylierung (\rightarrow **8b**), Umsetzung mit Natriumazid in wäßrigem Methanol (\rightarrow **8c**), Reduktion zum primären Amin **8d**, Formylierung (\rightarrow **8e**) und erneute Reduktion mit LAH. – Schließlich wurde das für Vergleichszwecke benötigte Monoamino-diol **1i** (kein C_2 -Molekül!) auf zwei unabhängigen Wegen aus der Äpfelsäure erhalten: einmal über das schon früher von uns beschriebene^{15,16} Bromepoxid **9a**, mit welchem Dimethylamin zu **9b** alkyliert wurde, worauf der Oxiranring – unter Retention am Chiralitätszentrum – sauer zum Diol geöffnet wurde (insgesamt neun Stufen von Äpfelsäure, ca. 16%); über das Triol **10a**²¹, dessen OH-Gruppen man im Acetonid **10b**²¹ schützte, Tosylierung (\rightarrow **10c**), Substitution mit Dimethylamin (\rightarrow **10d**) und Schutzgruppen-Abspaltung entstand **1i** in nur fünf Stufen (Gesamtausbeute 22%).



Alle Reaktionen wurden in größerem Maßstab und unter Optimierung der Bedingungen mehrfach durchgeführt, so daß die Produkte **1** und die Zwischenstufen als leicht zugänglich gelten können, siehe exp. Teil.

B. Asymmetrische Ketonreduktionen mit Komplexen **2** aus Lithiumalanat und den Diolen **1a** – **i**

Die Standard-Reduktionslösungen wurden durch Rühren einer äquimolaren Mischung aus LAH und Diol in Ether über Nacht hergestellt, also wie früher für **1a** beschrieben³. Aus der Abbildung geht hervor, daß z. B. die Bildung eines „konstanten“ Komplexes aus LAH und dem chiralen Triethylglycolderivat **1f**, nach dem spezifischen Drehvermögen zu schließen, mindestens acht Stunden erfordert. Man gab zu den so erhaltenen Komplexen bei Raumtemperatur Etherlösungen des zu reduzierenden Ketons und ließ für 4–24 Stunden reagieren [Dünnschicht(DC)- oder Gaschromatographie(GC)-Verfolgung]. Die mit dem Pyrrolidin **2b** und verschiedenen Ketonen erzielten Ergebnisse finden sich in Tab. 1 den früher mit **2a** erreichten Werten gegen-

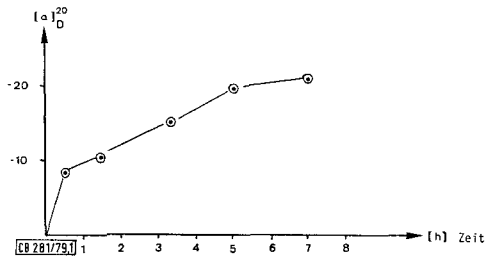


Abb. 1. Spezifische Drehwerte einer aus äquimolaren Mengen (*S,S*)-(–)-**1f** und homogen gelöstem LAH in Ether ($c = 2.5$) bei Raumtemperatur erhaltenen Lösung in Abhängigkeit von der Zeit. In THF betrug der Endwert $[\alpha]_D^{20} = -37.8^\circ$ ($c = 2$). Das nach Abziehen des Lösungsmittels der etherischen Lösung verbleibende gelbe Öl löste sich glatt in Benzol auf, $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ ($c \approx 5$)

Tab. 1. Reduktion von Ketonen mit **2b** in Ether. Die optischen Ausbeuten p wurden aus den angegebenen Drehwerten und den Literaturdaten (siehe die in Lit.³⁾ zitierte Lit.) für optisch reine Alkohole errechnet. Durchführung und Aufarbeitung sind gleich wie für **2a** früher beschrieben³⁾. Die in Klammern hinter den opt. Ausbeuten angegebenen Werte wurden mit **2a** erreicht³⁾

Keton	im Überschuß gebildetes Enantiomeres	$[\alpha]_D$	p (%)
1-Phenyl-1-ethanon	(<i>S</i>)-(–)-1-Phenyl-1-ethanol	-13.65°	30 (42)
1-(1-Naphthyl)-1-ethanon	(<i>S</i>)-(–)-1-(1-Naphthyl)-1-ethanol	-36°	45 (32)
1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1-ethanon	(<i>S</i>)-(–)-1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1-ethanol	-45.5°	87 (75)
2-Acetylpyridin	<i>S</i> -(–)-1-(2-Pyridyl)-1-ethanol	-7.3°	13 (21)
1-Phenyl-1-propanon	<i>S</i> -(–)-1-Phenyl-1-propanol	-7.1°	25 (44)
1-Phenyl-1-pentanon	<i>S</i> -(–)-1-Phenyl-1-pentanol	-2.9°	16 (47)
2,2-Dimethyl-1-phenyl-1-propanon	<i>S</i> -(–)-2,2-Dimethyl-1-phenyl-1-propanol	-2.6°	8 (21)
Cyclohexylphenylketon	<i>S</i> -(–)-Cyclohexylphenylmethanol	-4°	14 (53)
1-Indanon	<i>S</i> -(+)-1-Indanol	$+1.8^\circ$	5 (15)
3,3-Dimethyl-2-butanon	<i>S</i> -(–)-3,3-Dimethyl-2-butanol	$+1^\circ$	13 (12)
1-Cyclohexyl-1-ethanon	<i>S</i> -(+)-1-Cyclohexyl-1-ethanol	$+0.76^\circ$	13 (20)
1-Phenyl-2-propanon	<i>S</i> -(+)-1-Phenyl-2-propanol	$+3.2^\circ$	8
1-Phenyl-2-butanon	<i>S</i> -(+)-1-Phenyl-2-butanol	$+5.3^\circ$	15

übergestellt. Man sieht, daß bei erhöhter sterischer Behinderung am aromatischen Substituenten von Phenonen das Pyrrolidinderivat im Vergleich zu **2a** stärker induziert (87% optische Ausbeute bei Mesitylmethylketon), bei sperriger werdendem Alkylsubstituenten dagegen schwächer (nur noch 8% mit Pivalophenon). Bei Raumtemperatur und bei -78°C wurden bei der Reduktion von Acetophenon mit **2b** die gleichen optischen Ausbeuten (30%) beobachtet, auch Ersatz von Ether durch THF als Lösungsmittel oder Zugabe von einem Äquivalent Ethanol oder *tert*-Butylalkohol führte zu keiner nennenswerten Änderung, lediglich in Dioxan als Solvens wurde eine Steigerung auf 41% beobachtet. – Die mit den anderen Diolen **1c**–**i** erzielten optischen Ausbeuten der Acetophenonreduktion sind in Tab. 2 zusammengestellt. Man sieht, daß Vergröße-

rung der Substituenten am Stickstoff (**1b**, **c**, **d**, **f**), Verminderung der Basizität des Heteroatoms in 1,4-Stellung des Butangerüsts durch einen Phenylsubstituenten am Stickstoff (**1e**) oder durch Ersatz des Stickstoffs durch Sauerstoff (**1g**, **h**), Einbringen zusätzlicher Heteroatome (**1f**) und Verlust der C_2 -Symmetrie (**1i**), also *alle* gegenüber der Stammverbindung **1a** vorgenommenen Strukturvariationen die Effektivität der asymmetrischen Synthese am Beispiel des Acetophenons erniedrigt!

Tab. 2. Optische Ausbeuten und absolute Konfiguration des im Überschuß gebildeten 1-Phenyl-1-ethanols bei der Acetophenon-, bei **2f** Propiophenon-Reduktion, mit den aus den Diolen **1a** – **i** und LAH erhaltenen Komplexen **2** unter Standardbedingungen (Ether, Raumtemperatur, 2–3 Parallelversuche); **1e** und **1h** mußten aus Löslichkeitsgründen in THF umgesetzt werden (s. exp. Teil). – In allen Fällen wurde der aus (*R,R*)-(+)-Weinsäure gewonnene Hilfsstoff eingesetzt, **1i** leitet sich dagegen von der (*S*)-(-)-Äpfelsäure ab; mit dem aus (-)-Weinsäure erhaltenen **1f** wurde – wie zu erwarten – innerhalb der Reproduzierbarkeit 1-Phenyl-1-propanol vom gleichen Drehwert, aber mit umgekehrtem Drehsinn isoliert

Komplex 2 aus 1 und LAH	spezif. Drehwert $[\alpha]_D$ (pur)	Alkohol	Chiralitätssinn
		opt. Ausb. [%]	
a	-15.8°	37	<i>S</i>
b	-12.8°	30	<i>S</i>
c	-7.2°	17	<i>S</i>
d	-10.7°	25	<i>S</i>
e	+1.0°	2.5	<i>R</i>
f	+1.9°*)	6.6	<i>R</i>
g	+0.3°	0.8	<i>R</i>
h	+0.8°	1.9	<i>R</i>
i	+0.5°	1.3	<i>R</i>
Zusatz von C_2H_5OH	-1.9°	4.6	<i>S</i>
<i>tert</i> - C_4H_9OH	-2.7°	6.4	<i>S</i>

*) Spezif. Drehwert des 1-Phenyl-1-propanols.

C. LAH-Reduktionen mit und ohne Diol **1** in chiralen Medien

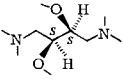
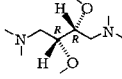
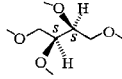
Da in Lösungen von Alkoxyaluminiumhydriden über Gleichgewichte freies LAH vorliegen und für Reduktionen verantwortlich sein könnte (s. z. B. Diskussion in Lit.^{3,11)}), führten wir Phenonreduktionen mit LAH mit und ohne vorherige Komplexierung zu **2a** und **2f** in chiralen Medien durch. Wie die Ergebnisse in Tab. 3 zeigen, steigt die optische Ausbeute auf den dreifachen Wert, wenn man zusätzlich zum chiralen Lösungsmittel (*S,S*)-DDB das (*S,S*)-Diol **1a** zugibt, sie geht bei dem von der unnatürlichen Weinsäure abgeleiteten (*R,R*)-DDB-Hilfsstoff sogar von ca. +10% auf -30%. Da in den beiden enantiomeren Lösungsmitteln das gleiche Enantiomere des Alkohols im Überschuß gebildet wird, dominiert also der chirale Einfluß des Komplexes **2a** (Diastereoselektivität) über den des Solvens (Enantioselektivität^{17,22)}).

Bei Verwendung des chiralen Tetramethoxybutans (TMB) ist die optische Ausbeute wesentlich geringer (s. Tab. 3), sie kehrt um, wenn man den Komplex **2f** statt des freien LAH verwendet; interessanterweise erzeugen *beide* enantiomeren Komplexe, also (*R,R*)- und (*S,S*)-**2f**, in TMB das gleiche Enantiomere des Reduktionsproduktes in ge-

ringem Überschuß (der Chiralitätssinn des Lösungsmiteleinflusses kehrt ohne und mit Komplexbildner um, dominiert aber die Reduktion mit den Komplexen).

Diese Versuche zeigen, daß nicht freies LAH/LiAl(OR*)₄, sondern wahrscheinlich die postulierten³⁾, cyclischen Komplexe **2** für die asymmetrischen Ketonhydrierungen verantwortlich sind.

Tab. 3. Reduktionen mit LAH und Komplexen **1a** und **1f** in chiralen Medien

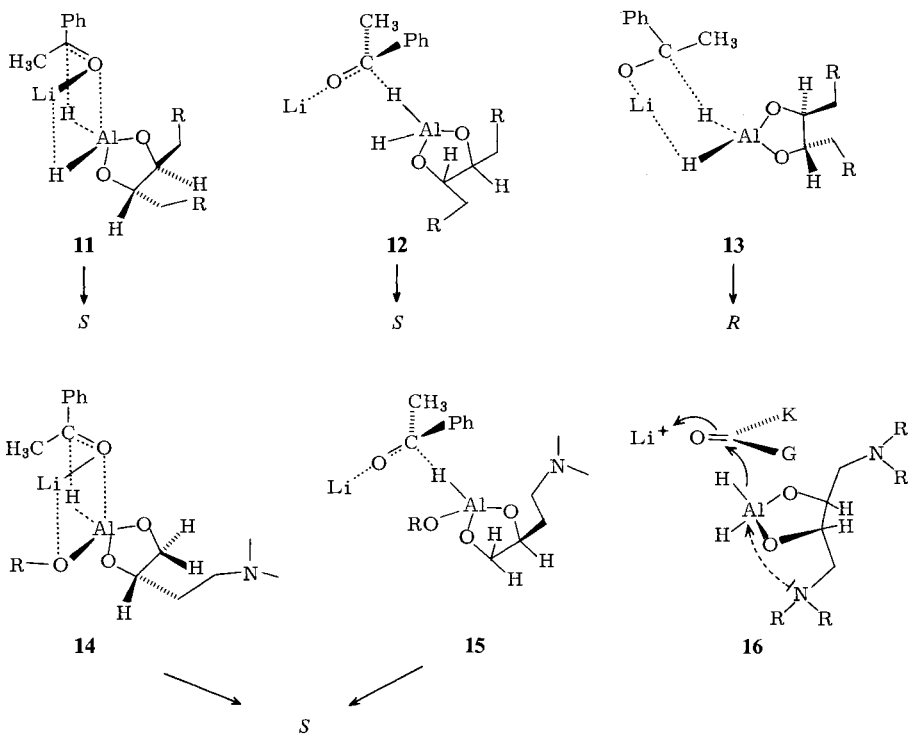
				
		(+)-DDB	(-)-DDB	(-)-TMB
Reduktion von Acetophenon (A) oder Propiophenon (B)		Überschuß-Enantiomeres und opt. Ausbeute bei Verwendung von chiralem Solvens oder Cosolvens		
		(+)-DDB	(-)-DDB	(-)-TMB
LAH ohne Diol 1				
A	(Raumtemp.)	(S)-(-), 11%	[(R)-(+), 11%] ^{a)}	
B	(- 18 °C)			(S)-(-), 2%
LAH + 1a (Komplex 2a)				
A	(Raumtemp.)	(S)-(-), 33%	(S)-(-), 29%	
LAH + (R,R)-(+)- 1f [(R,R)- 2f]				
B	(- 18 °C)			(R)-(+), 2.5%
LAH + (S,S)-(-)- 1f [(S,S)- 2f]				
B	(- 18 °C)			(R)-(+), 1.7%

^{a)} Dieser Wert wurde nicht bestimmt, er folgt aus dem danebenstehenden Versuch mit (+)-DDB.

D. Diskussion

In der früheren Arbeit³⁾ hatten wir zur Erklärung der bevorzugten Bildung (S)-konfigurierter Alkohole einen Mechanismus ohne Beteiligung des Li⁺-Ions formuliert, bezieht man es ein, so resultiert der wannenförmige²³⁾ Übergangszustand **11**. Ebenfalls *re*-Angriff erhält man bei Annahme des in **12** formulierten Übergangszustandes^{24,25)}, während die günstigste sesselförmige²³⁾ Annäherung der Reaktanden in **13** zu *si*-Angriff führt. Auch die Bildung von S-Alkohol mit dem alkoholmodifizierten Komplex **2i** kann durch den wannenförmigen Übergangszustand **14** mit pentakoordiniertem Aluminium und durch den direkten Angriff des Carbonyl-C-Atoms am Hydrid, **15**, gleichermaßen rationalisiert werden. – Die Abnahme der Induktionen in Abhängigkeit von R in **2**, siehe Tab. 2, könnte man damit erklären, daß größere Substituenten am Stickstoff durch die Drehbarkeit der zur CH₂-Gruppe führenden Bindungen einen „Scheibenwischereffekt“ haben, sie verwischen den Unterschied zwischen stärker und weniger behinderter Seite. Dies kann aber noch nicht alle Befunde erklären, das mecha-

nistische Bild ist sicherlich noch viel zu naiv: nicht nur die Raumerfüllung, sondern auch die Basizität oder Donoreigenschaften der Heteroatome in 1,4-Stellung haben ja einen großen Effekt, siehe z. B. **16**²⁶⁾.



Wir danken Herrn Prof. E. C. Ashby für wertvolle Diskussionsbeiträge. – Den Damen und Herren der analytischen Abteilungen in Gießen und Zürich sind wir zu Dank verpflichtet. – Die BASF AG (Ludwigshafen) und die Sandoz AG (Basel) haben die in Gießen bzw. an der ETH durchgeführten Teile dieser Arbeit großzügig unterstützt.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Tottoli-Schmelzpunktsbestimmungsapparatur gemessen; sie sind nicht korrigiert. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 225 und 297 Infrarot-Gitterspektrometer, Beckman Spektrometer IR 4250. – ¹H-NMR-Spektren: Jeol Minimar 100-, Varian T 60-, Varian EM 390-Gerät. Die NMR-Daten sind δ -Werte, bezogen auf TMS als inneren Standard. – Drehwerte: Perkin-Elmer Polarimeter 141 und 241, in 1-dm-, 0.1-dm- oder 0.01-dm-Quarzküvetten bei Raumtemperatur. – Alle Lösungsmittel wurden nach den üblichen Verfahren gereinigt²⁷⁾. THF und Diethylether wurden vor der Verwendung bei Induktionsversuchen unter Schutzgas von LiAlH₄ abdestilliert.

1. (*S,S*)-(-)-1,4-Dipyrrolidino-2,3-butandiol (**1b**) aus (*R,R*)-(+)-*N,N,N',N'*-Di(tetramethylen)-weinsäurediamid (**3b**): In einem 2-l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und einem Einfüllstutzen, dessen Ansatz höher liegen sollte, als die untere Kühlrippe der Kühlschlange, wurde zu einer Sus-

pension aus 52 g (1.35 mol) LiAlH_4 und 1.7 l absol. Ether (über LiAlH_4 destilliert) innerhalb von 2.5 h 76.8 g (0.3 mol) **3b**¹⁷⁾ gegeben. Anschließend wurde noch 24 h unter Rückfluß gekocht, bevor unter Eiskühlung 120 ml (6.7 mol) Wasser zugetropft wurden. Die Reaktion klang nach Zugabe der ersten 50 ml Wasser ab. Nach beendeter Zugabe wurde noch 3 h unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen. Der Hydroxidbrei wurde nun in einen Heißextraktor übergeführt und 2 Wochen mit siedendem Diethylether extrahiert. Ausb. 54 g (80%) **1b**, das aus Cyclohexan umkristallisiert wurde. Schmp. 68.5 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -30^\circ$ ($c = 2$, Benzol). – IR (KI): 3410, 2960, 2905, 2870, 2800, 1460, 1442, 1348, 1310, 1290, 1250, 1200, 1140, 1120, 1070, 1060, 980, 900, 880 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 5.1$ (s, 2H, 2 HO); 3.75 (t, 2H, 2 HCO); 3.1–2.3 (m, 12H, 6 $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$); 2.2–1.4 (m, 8H, 4 H_2C).

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (228.4) Ber. C 63.10 H 10.59 N 12.28 Gef. C 63.05 H 10.55 N 12.2

2. Herstellung der Diole **1c** und **1d** über das Ditosylat **4**

(*S,S*)-(-)-2,2-Dimethyl-4,5-bis(piperidinomethyl)-1,3-dioxolan (**5c**): 40 g (0.085 mol) **4** wurden in 250 ml (215 g, 2.5 mol) Piperidin erst 3 h bei 60 °C, dann 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Abkühlen bildete sich langsam ein dichter Niederschlag. Zum Aufarbeiten wurde das Reaktionsgemisch in 500 ml Wasser gegossen und dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase mit Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde ein gelbes Öl erhalten, das im Eisschrank auskristallisierte. Nach Umkristallisieren aus Cyclohexan fielen 22.1 g (88%) **5c** an. Schmp. 35 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -37.8^\circ$ ($c = 2$, MeOH). – IR (Film): 2980, 2930, 2850, 2780, 2720, 1475, 1450, 1440, 1375, 1365, 1350, 1320, 1295, 1275, 1240, 1210, 1165, 1120, 1070, 1055, 1035, 995, 860, 840, 820 cm^{-1} . – ¹H-NMR (60 MHz, CCl_4): $\delta = 3.6$ (t, 7 Hz, 2H, HC–O), 2.7–2.0 (m, 12H, 6 $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$), 1.7–1.2 (m, 12H, 6 H_2C), 1.27 (s, 6H, 2 H_3C).

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (296.5) Ber. C 68.87 H 10.87 N 9.45 Gef. C 69.07 H 10.82 N 9.39

(*S,S*)-(-)-1,4-Dipiperidino-2,3-butandiol (**1c**): 24.5 g (0.083 mol) **5c** wurden in 250 ml Ethanol und 250 ml 2N HCl 3 h bei 70 °C gerührt. Danach wurde mit festem Natriumhydroxid unter Eiskühlung bis zur Sättigung versetzt und ausgeethert. Trocknen über Na_2SO_4 und Abziehen des Ethers ergab ein zähes Öl. Versetzen mit Ethanol und Entfernen des Lösungsmittels i. Hochvak. (5×10^{-4} Torr) ergab sauberes **1c**, welches beim Behandeln mit Pentan auskristallisierte. Ausb. 15.5 g (72%), Schmp. 44 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -18.5^\circ$ ($c = 1.2$, EtOH). – IR (Film): 3380, 2990, 2930, 2850, 2780, 1470, 1450, 1440, 1375, 1365, 1350, 1325, 1300, 1245, 1210, 1165, 1155, 1120, 1075, 1055, 1035, 995, 960, 930, 890, 860, 840, 805 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CCl_4): $\delta = 4.0$ (s, 2H, 2 HO), 3.5 (t, 6 Hz, 2H, 2 HC–O), 2.8–2.1 (m, 12H, 6 $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$), 1.9–1.1 (m, 12H, 6 H_2C).

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (256.4) Ber. C 65.58 H 11.01 N 10.92 Gef. C 65.74 H 10.93 N 10.66

(*S,S*)-2,2-Dimethyl-4,5-bis(methyloctylaminomethyl)-1,3-dioxolan (**5d**): 47 g (0.1 mol) **4** wurden zusammen mit 117 g (0.9 mol) n-Octylamin 6 h auf 80 °C erwärmt, anschließend das Octylammonium-tosylat abgesaugt, mit Ether gewaschen, die Filtrate im Rotationsverdampfer eingengt und das überschüssige Amin i. Vak. abdestilliert. Der erstarrte Rückstand (40 g, 97%) wurde mit 30 ml Ameisensäure und 30 ml 37proz. Formalinlösung bis zum Ende der CO_2 -Entwicklung auf 80–90 °C erwärmt, das Reaktionsgemisch nach Abkühlen alkalisch gemacht und dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Das Lösungsmittel der Extrakte wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. entfernt und der Rückstand destilliert. Ausb. 23.5 g (63%). Sdp. 145 bis 147 °C/0.003 Torr. – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 3.90$ –3.63 (m, 2H, 2 HC–O); 2.63–2.06 (m, 8H, 4 $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$); 2.26 (s, 6H, 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{N}$); 1.66–0.66 (m, 30H, 12 H_2 ; 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}$); 1.37 (s, 6H, 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_2$ (412.7) Ber. C 72.76 H 12.70 N 6.79 Gef. C 72.76 H 12.47 N 6.54

(*S,S*)-(-)-1,4-Bis(methyloctylamino)-2,3-butandiol (**1d**): 4.9 g (12.5 mmol) **5d** wurden mit 45 ml Ethanol und 45 ml 2 N HCl versetzt und 4 h bei 70 °C gerührt. Es wurden so 3.6 g (83%) eines braunen Öls erhalten. Dieses wurde in Ether gelöst, mit Salzsäure als Hydrochlorid ausgefällt und abfiltriert. Aufnahmen des Hydrochlorids in Wasser, Alkalisieren mit Kaliumhydroxid und Aufarbeiten mit Diethylether ergab 2.5 g (57%) sauberes **1d**, das nicht kristallisierte. $[\alpha]_D = -16.5^\circ$ ($c = 1.5$, MeOH). – IR (Film): 3420, 2950, 2930, 2850, 2800, 1470, 1375, 1260, 1100, 1045, 870, 720 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.3$ (s, 2H, 2HO); 3.6 (t, 6 Hz, 2H, 2HC–O); 2.9–2.2 (m, 14H, 4H₂C–N, 2H₃C–N); 1.7–0.7 (m, 30H, 12H₂C, 2H₃C).

$\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2$ (372.6) Ber. C 70.92 H 12.99 N 7.52 Gef. C 70.8 H 13.1 N 7.46

3. Herstellung der Diole **1a**, **e**, **g**, **h** über das Diepoxid **6**

(*S,S*)-(-)-1,4-Bis(dimethylamino)-2,3-butandiol (**1a**): 0.86 g (10 mmol) **6**¹⁷⁾ in 5 ml Ether wurden mit 1.0 g (22 mmol) frisch kondensiertem Dimethylamin in 5 ml Ether versetzt und 2 d bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Abziehen des Ethers blieben 1.42 g (80%) **1a**. Sdp. 70 °C/0.5 Torr; $[\alpha]_D = -20.8^\circ$ ($c = 1.6$, Ether) (Lit.¹⁵⁾: 70 °C/0.5 Torr; $[\alpha]_D = -21.0^\circ$ ($c = 5.4$, Ether)).

(*S,S*)-(+)-1,4-Bis(*N*-methylanilino)-2,3-butandiol (**1e**): 3.0 g (0.035 mol) **6**¹⁷⁾ und 9 ml (8.9 g, 0.08 mol) *N*-Methylanilin wurden in 11 ml Benzol 14 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktion wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Benzol/Pentan umkristallisiert. Ausb. 9.4 g (89%). Schmp. 76.5 °C, $[\alpha]_D = +53.0 \pm 0.2^\circ$ ($c = 2$, CHCl_3). – IR (KI): 3400, 3095, 3060, 3030, 2990, 2960, 2940, 2880, 2820, 1600, 1575, 1505, 1475, 1455, 1430, 1415, 1360, 1335, 1240, 1195, 1165, 1120, 1090, 1060, 1040, 1025, 995, 980, 940, 880, 840, 750, 695 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.05$ (m, 10H, 10H–C(arom.)); 3.86 (m, 2H, 2HC–O); 3.45 (t, 5 Hz, 4H, 2H₂C); 2.95 (s, 6H, 2H₃C); 2.5 (s, 2H, 2HO).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (300.4) Ber. C 71.97 H 8.04 N 9.32 Gef. C 72.00 H 8.00 N 9.22

(*S,S*)-(-)-1,4-Dimethoxy-2,3-butandiol (**1g**): 1.0 g (11.6 mmol) **6**¹⁷⁾ wurden in 10 ml Methanol mit 2 Tropfen 70proz. Perchlorsäure als Katalysator 2 h unter Rückfluß erhitzt. Abziehen des Lösungsmittels und Destillation des Rückstandes ergaben 1.4 g (80%) **1g**. Sdp. 110 °C/10 Torr; Schmp. 28 °C; $[\alpha]_D = -2.5^\circ$ ($c = 1.9$, MeOH). – IR (Film): 3440, 3000, 2940, 2910, 2840, 1480, 1465, 1460, 1430, 1410, 1240, 1200, 1130, 1080, 1000, 970, 925, 700 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 4.0$ –3.1 (m, 8H, 2HC–O, 2H₂C–O, 2HO); 3.34 (s, 6H, 2OCH₃).

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_4$ (150.2) Ber. C 47.98 H 9.29 Gef. C 47.48 H 9.50

(*S,S*)-(-)-1,4-Diphenoxy-2,3-butandiol (**1h**): 7.5 g (80 mmol) Phenol wurden in 30 ml Wasser und 7.3 ml 11 N NaOH mit 1.8 g (21 mmol) **6**¹⁷⁾ 1 h bei 100 °C umgesetzt. Anschließend wurde noch 12 h bei Raumtemp. gerührt. Das Rohprodukt ergab nach Umkristallisieren aus Ethanol 3.3 g (57%) **1h**. Schmp. 133 °C; $[\alpha]_D = -11.0 \pm 0.2^\circ$ ($c = 3.6$, MeOH). – IR (KI): 3400, 3060, 3040, 2970, 2950, 2890, 1595, 1585, 1495, 1465, 1435, 1400, 1385, 1360, 1320, 1290, 1240, 1170, 1155, 1120, 1080, 1050, 1005, 995, 975, 885, 815, 775, 690, 610 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.2$ (m, 10H, 10H–C(arom.)); 4.21 (s, 6H, 2HC–O, 2H₂C–O); 2.73 (s, 2H, 2HO).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (274.3) Ber. C 70.06 H 6.61 Gef. C 69.87 H 6.63

4. Herstellung des Diols **1f**

3,6,9-Trioxa-1-decanol-methansulfonat (**8b**): 16.42 g (0.1 mol) **8a** zusammen mit 200 ml Pyridin wurden bei –30 °C innerhalb von 10 min mit 14.89 g (0.13 mol) Mesylchlorid versetzt. Man ließ die gelbliche Lösung sich auf Raumtemp. erwärmen, wobei sich ein Niederschlag von Pyridin-hydrochlorid bildete. Die Suspension wurde auf eine Mischung von 430 g Eis und 300 ml konz. Salzsäure gegossen, die wäßrige Phase sechsmal mit je 100 ml CHCl_3 extrahiert, die orga-

nischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und das CHCl_3 abgedampft. Die gelbliche Flüssigkeit wurde zweimal destilliert (Zersetzung bei Destillation). Ausb. an **8b**: 19 g (78.4%). Sdp. $152^\circ\text{C}/10^{-2}$ Torr. – IR (CCl_4): 3020, 2980, 2880, 2820, 1450, 1400, 1360, 1300, 1240, 1200, 1180, 1140, 1110, 1030, 970, 910 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.05$ (s, 3H, SCH_3); 3.4 (s, 3H, OCH_3); 3.5–3.9 (m, 10H, $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_2-\text{CH}_2-$); 4.4 (m, 2H, CH_2-OS).

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$ (242.3) Ber. C 39.67 H 7.49 Gef. C 39.49 H 7.45

1-Azido-3,6,9-trioxadecan (**8c**): Eine Lösung von 24.2 g (0.1 mol) **8b**, 79 g (1.2 mol) Natriumazid in 170 ml Wasser und 70 ml Methanol wurde 15 h bei 80°C gerührt, anschließend das Methanol abgedampft und die wäßrige Phase viermal mit je 150 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 17.3 g (91.5%) **8c** als gelbe Flüssigkeit. Zu analytischen Zwecken wurde 1 g Azid destilliert. Sdp. $58^\circ\text{C}/10^{-2}$ Torr. – IR (Film): 2980, 2920, 2870, 2820, 2100, 1450, 1350, 1300, 1250, 1200, 1110, 1020, 930 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.35$ (s, br., 5H, OCH_3 und CH_2-N_3); 3.45–3.8 (m, 10H, $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_2-\text{CH}_2-$).

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (189.2) Ber. C 44.43 H 7.99 N 22.21 Gef. C 44.32 H 8.05 N 22.29

3,6,9-Trioxadecylamin (**8d**): 17.3 g (91.5 mmol) **8c**, gelöst in 250 ml absol. Ether, wurden unter Rühren innerhalb von 30 min zu einer Suspension von 7.6 g (200 mmol) LiAlH_4 in 150 ml absol. Ether getropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. hydrolysierte man durch langsames Zutropfen von nacheinander 7.6 g Wasser, 7.6 g 2 N NaOH und 20 g Wasser, filtrierte den Hydroxidschlamm ab und wusch mehrmals mit CH_2Cl_2 den Filterkuchen aus. Man trocknete das Filtrat mit MgSO_4 , dampfte das Lösungsmittel ab und erhielt 14.9 g (99%) **8d** als Flüssigkeit. – IR (Film): 3600–3100, 3360, 2860, 1600, 1450, 1350, 1300, 1250, 1200, 1100, 1020, 930, 850 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.6$ (s, 2H, NH_2); 2.85 (t, 2H, 5.4 Hz, CH_2-N); 3.4 (s, 3H, OCH_3); 3.4–3.8 (m, 10H, $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_2-\text{CH}_2-$).

Oxalat: Schmp. 78°C .

$\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (253.3) Ber. C 42.68 H 7.56 N 5.53 Gef. C 42.11 H 7.74 N 5.52

N-(3,6,9-Trioxadecyl)formamid (**8e**): 18.1 g (0.111 mol) **8d** und 100 ml Ameisensäureethylester wurden 5 h unter Rückfluß gekocht und anschließend der überschüssige Ester abgedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser aufgenommen, die Lösung mit NaCl gesättigt und fünfmal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phasen über MgSO_4 und Abziehen des Lösungsmittels blieben 18.2 g (86%) **8e** als farblose Flüssigkeit zurück, die zur Weiterverarbeitung rein genug war. Für eine Analysenprobe wurde eine kleine Menge im Kugelrohr bei einer Badtemp. von 165°C und $2 \cdot 10^{-3}$ Torr destilliert. – IR (CCl_4): 3440, 3360, 2980, 2920, 2870, 2740, 1690, 1500, 1450, 1385, 1350, 1250, 1200, 1105, 1030, 910 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.4$ (s, 3H, OCH_3); 3.4–3.8 (m, 12H, $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_3-$); 6.7–7.0 (br., 1H, $-\text{NH}-\text{CO}-$); 8.2 (s, 1H, $\text{H}-\text{CON}$).

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (191.2) Ber. C 50.25 H 8.96 N 7.33 Gef. C 50.09 H 9.00 N 7.20

N-Methyl-3,6,9-trioxadecylamin (**8f**): Zu einer gerührten Suspension von 6.47 g (0.17 mol) LiAlH_4 in absol. Ether wurde innerhalb 25 min eine Lösung von 16.2 g (0.085 mol) **8e** getropft und 4 h bei Raumtemp. weitergerührt. Nach vorsichtiger Hydrolyse mit 6.5 ml Wasser, 6.5 ml 2 N NaOH und 20 ml Wasser wurden die Hydroxidniederschläge abgesaugt, mehrmals mit Methylenchlorid gewaschen, die Filtrate über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Nach Destillation fielen 11 g (75%) als farblose Flüssigkeit an. Sdp. $53^\circ\text{C}/0.02$ Torr. – IR (Film): 3600–3100, 3310, 2870, 1450, 1350, 1290, 1250, 1200, 1100, 1030, 980 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$

NMR (CDCl₃): δ = 1.2 (s, br., 1H, -NH-); 2.4 (s, 3H, -N-CH₃); 2.6 (dt, 2H, t 6.5 Hz; d 1.5 Hz, -CH₂-N); 3.3 (s, 3H, OCH₃); 3.4-3.7 (m, 10H, -[CH₂CH₂O]₂-CH₂).

Oxalat: Schmp. 112°C.

C₈H₁₇NO₃ · C₂H₂O₄ (267.3) Ber. C 44.93 H 7.92 N 5.24 Gef. C 44.81 H 7.88 N 5.27

O,O'-Diacetylweinsäure-dichlorid (**7a**): 13.3 g (0.061 mol) Diacetylweinsäureanhydrid²⁰ wurden in 20 ml heißem Wasser gelöst, das Wasser abgedampft und das zurückbleibende Öl 24 h i. Vak. bei 40°C getrocknet. Nun überdeckte man die Säure mit 75 ml Benzol und gab 38.5 g (185 mmol) PCl₅ hinzu, was zu einer langsamen Gasentwicklung führte. Nach 30 min bei Raumtemp. wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampfte das Benzol ab und nahm das Säurechlorid in heißem Pentan auf (400 ml), dekantierte vom nicht umgesetzten PCl₅ und vom wieder gebildeten Anhydrid und ließ auskristallisieren. Das Säurechlorid wurde zweimal aus Pentan umkristallisiert. Ausb. 11 g (65.5%), Schmp. 73°C. - IR (CCl₄): 3020-2940, 1810, 1765, 1420, 1370, 1290, 1265, 1190, 1130, 1075, 1015, 970 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.2 (s, 6H, 2 CH₃CO); 6.1 (s, 2H, 2O-CH-CO).

C₈H₈Cl₂O₆ (271.0) Ber. C 35.45 H 2.98 Gef. C 35.36 H 3.13

(*R,R*)-(+)-2,3-Diacetoxy-*N,N'*-dimethyl-*N,N'*-bis(3,6,9-trioxadecyl)bernsteinsäurediamid (**7b**): Zu einer Lösung von 10.6 g (0.039 mol) **7a** in 300 ml absol. Ether wurde bei 0°C (Eiskühlung) eine Lösung von 13.84 g (0.078 mol) **8f** und 7.9 g (0.078 mol) Triethylamin in 100 ml absol. Ether getropft und noch 30 min bei Raumtemp. gerührt. Das ausgefallene Salz wurde abfiltriert, mehrmals mit Ether gewaschen und das Lösungsmittel der Filtrate abgedampft. Das zurückbleibende Öl wurde zur Entfernung nicht ausgefallenen Triethylammoniumchlorids in 500 ml Chloroform gelöst und dreimal mit 1 N HCl (mit NaCl gesättigt) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Abziehen des Lösungsmittels blieben 19.5 g (90.6%) **7b** als hellgelbes Öl zurück, das durch mehrmaliges Auskochen mit Pentan gereinigt wurde. $[\alpha]_D^{20}$ = +32.5° (*c* = 2, Aceton). - IR (CCl₄): 2980, 2920, 2880, 2820, 1745, 1660, 1480, 1450, 1415, 1370, 1290, 1220, 1110, 1010, 980 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.1 (s, 6H, 2 CH₃CO); 2.6, 2.7, 2.9 und 3.2 (4 s, 6H, *E, Z*, CO-N-CH₃); 3.3 (s, 6H, 2OCH₃); 3.4-3.8 (m, 24H, 12H₂C); 5.5-5.8 (4 s, 2H, *E, Z*, 2-O-CH-CO-N-).

C₂₄H₄₄N₂O₁₂ (552.6) Ber. C 52.17 H 7.97 N 5.07 Gef. C 51.98 H 8.15 N 5.03

(*S,S*)-(-)-1,4-Bis[methyl(3,6,9-trioxadecyl)amino]-2,3-butandiol (**1f**): In eine siedende Suspension von 11.8 g (0.312 mol) LiAlH₄ in 300 ml absol. THF wurde innerhalb von 5 min eine Lösung von 19.5 g (0.035 mol) **7b** in 20 ml absol. THF gespritzt und eine weitere h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen und Versetzen mit 300 ml Ether wurde durch aufeinanderfolgende Zugabe von 12 ml Wasser, 12 ml 2 N NaOH und 20 ml Wasser hydrolysiert, die Hydroxidniederschläge abfiltriert und mehrmals mit Methylenchlorid gewaschen. Die Filtrate wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und wiedergebildetes Amin **8f** bei 70°C/0.02 Torr im Kugelrohr abdestilliert. Der Rückstand wurde in 400 ml siedendem Pentan gelöst und auf -20°C abgekühlt, wobei sich ein Öl abschied. Das überstehende Pentan wurde dekantiert und das zurückbleibende gelbe Öl i. Vak. getrocknet. Ausb. an **1f**: 11 g (70%). $[\alpha]_D^{20}$ = -8.4° (*c* = 1, Aceton). - IR (Film): 3600-3100, 2880, 2820, 1450, 1350, 1300, 1250, 1200, 1100, 980, 950 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.3 (s, 6H, 2 N-CH₃); 2.4-2.7 (m, 8H, 4 H₂C-N); 3.3 (s, 6H, 2 OCH₃), 3.4-3.7 (m, 24H, 10 H₂C-O, 2 HC-O, 2 OH).

C₂₀H₄₄N₂O₈ (440.6) Ber. C 54.52 H 10.07 N 6.36 Gef. C 54.36 H 10.07 N 6.20

5. Herstellung von **1i** aus Äpfelsäure

(*S*)-(-)-4-Dimethylamino-1,2-epoxybutan (**9b**): 30.2 g (0.2 mol) **9a**¹⁵ und 82 g (1.8 mol) Dimethylamin, welches durch Destillation aus stark alkalischer wäßriger Lösung in eine Kühlfalle

gewonnen worden war, wurden in 1 l Ether bei Raumtemp. 2 d gerührt. Zum Aufarbeiten wurde das entstandene Dimethylamin-hydrobromid abfiltriert und die erhaltene Lösung zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die Etherextrakte wurden nun bei -18°C mit Na_2SO_4 getrocknet und danach das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgedampft. Ausb. 19.1 g (83%). Sdp. $53^{\circ}\text{C}/22$ Torr; $[\alpha]_{\text{D}} = -23.8^{\circ}$ ($c = 9.8$, Ether). – IR (Film): 3060, 2990, 2960, 2875, 2830, 2780, 2745, 1470, 1450, 1420, 1385, 1335, 1280, 1245, 1190, 1170, 1110, 1070, 1055, 1035, 1020, 930, 905, 880, 845, 795, 755 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.1-2.65$ (m, 3H, $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$, HCO); 2.6–2.3 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$); 2.11 (s, 6H, 2 H_3C); 1.9–1.48 (m, 2H, H_2C).

Pikrat: Schmp. 87°C .

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (344.3) Ber. C 41.86 H 4.68 N 16.27 Gef. C 41.87 H 4.60 N 16.39

(S)-(-)-4-(Dimethylamino)-1,2-butandiol (**1i**): 18.5 g (0.16 mol) **9b** in 1.6 l Wasser wurden mit 40 ml 70proz. Perchlorsäure versetzt und 1 d bei Raumtemp. gerührt. Das Gemisch wurde mit festem Kaliumhydroxid unter Eiskühlung auf pH 12 gebracht und die Lösung im Rotationsverdampfer soweit eingengt, daß gerade kein Niederschlag auftrat. Diese Lösung wurde nun am Perforator eine Woche mit Ether extrahiert. Ausb. 8.85 g (41%). Sdp. $53^{\circ}\text{C}/0.08$ Torr; $[\alpha]_{\text{D}} = -17.4 \pm 0.1^{\circ}$ ($c = 5$, MeOH). – IR (Film): 3375, 2950, 2870, 2830, 2790, 1470, 1460, 1450, 1265, 1175, 1105, 1050, 995, 845, 775 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.75$ (s, 2H, 2 HO); 4.1–3.4 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$, HCO); 2.6 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$); 2.3 (s, 6H, 2 H_3C); 2.0–1.3 (m, 2H, H_2C). – M^+ : Gef. 133.1101 für $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (GC 99.9%), ber. 133.1102.

(S)-(-)-2,2-Dimethyl-4-[2-(tosyloxy)ethyl]-1,3-dioxolan (**10c**): 29.6 g (0.2 mol) **10b**²¹) wurden in 120 ml frisch dest. Pyridin gelöst und bei 0°C (Eisbadkühlung: -8°C) mit 52 g (0.27 mol) Tosylchlorid versetzt. Nach 14 h Stehenlassen bei 0°C bildete sich ein dichter Niederschlag. Zum Aufarbeiten wurde mit 200 ml Wasser versetzt, worauf sich zwei Phasen bildeten und der Niederschlag in Lösung ging. Die organische Phase wurde nun abgetrennt und noch zweimal mit Wasser gewaschen. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt bei 50°C und 0.1 Torr während 3 h von leichter flüchtigen Begleitstoffen befreit. Auf diese Weise wurden 49 g (85%) **10c** erhalten, das als zähes Öl anfiel. $[\alpha]_{\text{D}} = -16.9 \pm 0.4^{\circ}$ ($c = 4$, MeOH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.81$ und 7.35 (A, A', B, B', 4 HC (arom.)); 4.37–3.74 (m, 4H, 2 $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$), 3.74–3.1 (m, 1H, HC–O); 2.48 (s, 3H, H_3C); 1.91 (dt, 6 Hz, 2H, H_2C); 1.38 (s, 3H, H_3C); 1.3 (s, 3H, H_3C).

(S)-(+)-4-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (**10d**): 74 g (0.247 mol) **10c** wurden in 100 ml Ether gelöst und dazu 80 g (1.8 mol) Dimethylamin gegeben. Es resultierte eine klare gelbe Lösung. Die Reaktionsmischung wurde insgesamt 5 h bei Raumtemp. gerührt, wobei nach 40 min eine Trübung auftrat. Nach Beendigung des Rührens trennte sich die Lösung in zwei Phasen. Die obere Phase wurde abgetrennt, mit 100 ml Ether verdünnt und mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die untere Phase wurde auf 50 ml Wasser gegeben und 2 d mit Ether extrahiert. Die gesammelten Etherextrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer und Destillation erhielt man 28.6 g (67%) **10d**. Sdp. $40^{\circ}\text{C}/0.6$ Torr; $[\alpha]_{\text{D}} = +6.5 \pm 0.1^{\circ}$ (pur), $d^{21.5} = 0.8969$. – IR (Film): 2985, 2940, 2865, 2820, 2765, 1460, 1380, 1370, 1250, 1215, 1160, 1100, 1065, 1040, 985, 900, 860, 795 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.4-3.2$ (m, 3H, $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ und HC–O); 2.57–2.1 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$); 2.2 (s, 6H, 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{N}$); 1.92 (m, 2H, H_2C); 1.41 (s, 3H, H_3C); 1.35 (s, 3H, H_3C).

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ (173.3) Ber. C 62.38 H 11.15 N 7.92 Gef. C 62.39 H 11.05 N 8.08

(S)-(-)-4-(Dimethylamino)-1,2-butandiol (**1i**): 18.3 g (0.105 mol) **10d** wurden in 100 ml Methanol und 105 ml (0.210 mol) 2 N HCl 20 min bei $60-70^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann mit festem Natriumhydroxid stark alkalisiert. Nach Abziehen des Methanols im Rotationsverdampfer wurde die wäßrige Lösung 4 d mit Ether extrahiert. Ausb. an **1i** nach der Destillation: 10.8 g (77.5%). Die physikalischen Daten stimmten mit denen überein, welche für **1i** aus **9b** erhalten wurden.

6. Hydrierungen mit Komplexen 2

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Ketonen mit einem Komplex aus LiAlH_4 und einem Diol (AAV-1): Die Herstellung der Komplexe 2 und die nachfolgenden Reduktionen wurden unter trockenem Argon oder Stickstoff ausgeführt. Als Reaktionsgefäß diente ein 100-ml-Kolben mit seitlichem Ansatz, der mit einer Serumkappe und Parafilm verschlossen war. Ein Magnetstab diente als Rührer. Als Lösungsmittel wurde, wenn nicht anders angegeben, Diethylether verwendet. Die Reaktionen wurden im Normalfall bei Raumtemp. durchgeführt, die Diolzugabe erfolgte bei 0°C.

Zur Herstellung des Komplexes wurden 266 mg (7 mmol) Lithiumaluminiumhydrid eingewogen und der Kolben mit einem Dreiweghahn verschlossen. Nach dreimaligem Evakuieren und Spülen mit Schutzgas wurden durch den seitlichen Ansatz 20 ml Ether zugespritzt. Zur so erhaltenen, gerührten Suspension wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 7 mmol Diol in 20–30 ml Ether langsam zugespritzt. Es trat hierbei starke Wasserstoffentwicklung ein. Der Reduktionskomplex fiel teilweise aus. Diese Mischung wurde nun 15 h bei Raumtemp. gerührt.

In die farblose bis graue Suspension wurden dann bei Raumtemp. 7 mmol Keton gespritzt. Die Reduktionsdauer betrug in Abhängigkeit vom verwendeten Keton 4–10 h.

Zum Aufarbeiten wurden die Ansätze auf die gleiche Menge 2 N HCl gegeben und dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Extrakte wurden dann einmal mit 2 N HCl und anschließend mit Wasser bzw. gesättigter NaCl-Lösung solange gewaschen, bis das Waschwasser neutral war. Die wäßrige Phase wurde zur Rückgewinnung der chiralen Diole aufgehoben. Aus den organischen Extrakten wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 durch Einengen im Rotationsverdampfer das Rohprodukt isoliert, das durch Destillation oder Chromatographie gereinigt wurde. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die so gereinigten Produkte. Umkristallisation wurde vermieden, um eine Enantiomerenanreicherung auf diesem Wege auszuschließen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Ketonen mit einem Komplex aus LiAlH_4 , Diol und zusätzlichem Alkohol (AAV-2): Wie in AAV-1 wurden 7 oder 10 mmol (266 oder 379 mg) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml Ether suspendiert und die äquimolare Menge (7 bzw. 10 mmol) Diol in 20–30 ml Ether bei 0°C zugespritzt. Diese Mischung wurde nun 5 h gerührt, bevor ebenfalls 7 bzw. 10 mmol des verwendeten Alkohols in 10 ml Ether bei Raumtemp. zugegeben wurden. Anschließend wurde weitere 8–10 h bei Raumtemp. gerührt. In die so erhaltene Suspension wurde nun die äquimolare Menge Keton in 20 ml Ether zugespritzt, bevor 24–30 h reduziert wurde. Die Aufarbeitung erfolgte, wie in AAV-1 beschrieben.

Diol 1b: (*S*)-(+)-1-Phenyl-2-propanol: 0.94 g (7 mmol) Benzylmethylketon wurden in 4.5 h zu 0.77 g (81%) Alkohol reduziert. $[\alpha]_{\text{D}} = +3.19^\circ$ ($c = 2.19$, Chloroform) [Lit.²⁸]: $[\alpha]_{\text{D}} = +33.76^\circ$ (Chloroform), $p = 8.3\%$. – IR (Film): 3550, 3360, 3080, 3060, 3020, 2960, 2920, 1603, 1595, 1495, 1450, 1370, 1345, 1300, 1205, 1190, 1175, 1105, 1075, 1035, 1025, 935, 835, 740, 695, 595, 500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 7.1$ (s, 5H, 5 HC (arom.)); 3.9 (m, 1H, HC–O); 2.7 (m, 2H, H_2C); 2.1 (breites s, 1H, HO); 1.2 (d, 6 Hz, 3H, H_3C).

(*S*)-(+)-1-Phenyl-2-butanol: 1.04 g (7 mmol) Benzylethylketon ergaben nach 4 h Reduktion 0.94 g (89%) 1-Phenyl-2-butanol. $[\alpha]_{\text{D}} = +5.3^\circ$ (pur) [Lit.²⁹]: $[\alpha]_{\text{D}} = -34.5^\circ$ (pur), $p = 15.5\%$. – IR (Film): 3550, 3400, 3080, 3060, 3020, 2960, 2930, 2870, 1605, 1580, 1485, 1450, 1375, 1355, 1235, 1205, 1175, 1150, 1110, 1075, 1045, 1030, 1010, 980, 930, 910, 850, 740, 645, 600, 530 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 7.1$ (s, 5H, 5 HC (arom.)); 3.5 (m, 1H, HC–O); 2.6 (m, 2H, H_2C); 1.9 (s, 1H, HO); 1.4 (m, 2H, H_2C); 1.0 (m, 3H, H_3C).

(*S*)-(–)-1-(2-Pyridyl)-1-ethanol: 0.848 g (7 mmol) Acetylpyridin wurden 24 h reduziert. Beim Aufarbeiten wurde im Gegensatz zu AAV-1 keine 2 N HCl eingesetzt, sondern der entstandene

Alkohol aus der neutralen wäßrigen Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Ausb. 0.46 g (37%). $[\alpha]_D = -7.27^\circ$ ($c = 4.4$, EtOH) [Lit.³⁰]: $[\alpha]_D = +62^\circ$ ($c = 2.5$, Ethanol), $p = 12.8\%$. – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.4$ (m, 1H, HC=N (arom.)); 7.74–6.9 (m, 3H, 3 HC (arom.)); 4.82 (q, 7 Hz, 1H, HC–O); 4.39 (s, 1H, HO); 1.44 (d, 7 Hz, 3H, H₃C).

Reduktion mit 2a nach AAV-1

(S)(-)-1-(2-Pyridyl)-1-ethanol: 0.848 g (7 mmol) Acetylpyridin wurden 20 h reduziert. Zum Aufarbeiten wurde das Reaktionsgemisch auf 35 ml Wasser gegeben und die wäßrige Phase mit konz. Salzsäure neutralisiert. Es wurden so nach Destillation 0.4 g (47%) des Alkohols gewonnen. $[\alpha]_D = -12.12^\circ$ ($c = 6.5$, Ethanol), $p = 21\%$. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den oben angegebenen überein.

Reduktionen von Acetophenon mit einem Komplex aus LiAlH₄ und den Diolen 1a, d, e, g, h, i nach AAV-1

Diol 1c: 0.84 g (7 mmol) Acetophenon wurden mit 2.02 g (7 mmol) Reduktionskomplex 6 h reduziert. Ausb. 0.70 g (83%) (S)(-)-1-Phenyl-1-ethanol. $[\alpha]_D = -7.47^\circ$ (pur), $p = 17.4\%$.

Diol 1d: 7 mmol Acetophenon ergaben nach Reduktion mit 2.144 g (7 mmol) Komplex 0.61 g (71%) opt. akt. Alkohol. $[\alpha]_D = -10.9^\circ$ (pur), $p = 25.5\%$. Im Verlauf der Aufarbeitung fiel das Diol 1d als dritte Phase zwischen Ether- und Wasserschicht an und konnte so leicht abgetrennt werden.

Diol 1e: 7 mmol Keton wurden mit 2.324 g (7 mmol) Reduktionskomplex in insgesamt 75 ml THF als Lösungsmittel (aus Gründen der Löslichkeit) innerhalb von 4.5 h reduziert. Ausb. 0.75 g (89%). $[\alpha]_D = +1.06^\circ$ (pur), $p = 2.5\%$.

Diol 1g: 7 mmol (1.288 g) Reduktionskomplex reduzierten 7 mmol Acetophenon in 17 h zu 0.51 g (60%) reinem Alkohol. $[\alpha]_D = +0.32^\circ$ (pur), $p = 0.75\%$.

Diol 1h: 260 mg (7 mmol) LiAlH₄ und 1.92 g (7 mmol) 1h wurden in 40 ml THF 15 h gerührt, anschließend 0.84 g (7 mmol) Acetophenon zugegeben und 3 h reduziert. Nach Aufarbeitung mit verd. Salzsäure/Ether (AAV-1) erhielt man 1.96 g Rohprodukt, in dem sich der größte Teil des Diols befand, das mit Pentan ausgefällt und abfiltriert wurde. Nach Entfernen des Pentans i. Vak. und Destillation blieben 0.62 g (74%) 1-Phenyl-1-ethanol, $[\alpha]_D^{20} = +0.85^\circ$ (pur), $p = 2.0\%$. Das restliche Diol wurde durch Alkalisieren der wäßrigen Phase und Extraktion mit Ether zurückgewonnen.

Diol 1i ohne zusätzlichen Alkohol: Der Reduktionskomplex wurde nach AAV-1 aus 266 mg LiAlH₄ und 0.93 g 1i angesetzt, und nach 12 h Rühren wurden 7 mmol Acetophenon 6 h reduziert. Ausb. 0.8 g (95%) Alkohol. $[\alpha]_D = +1.7^\circ$ (pur), $p = 4\%$.

Diol 1i mit tert-Butylalkohol: 10 mmol Reduktionskomplex reduzierten 7 mmol (0.84 g) Acetophenon (AAV-2) in 22 h zu 0.72 g (85%) Alkohol. $[\alpha]_D = -2.73^\circ$ (pur), $p = 6.4\%$.

Reduktion von Propiophenon mit 2f: 3.0 g (6.8 mmol) 1f, gelöst in 50 ml Toluol, wurden mit 8 ml (7.5 mmol) einer etherischen LiAlH₄-Lösung versetzt und der nach 4stdg. Rühren bei Raumtemp. noch vorhandene ölige Niederschlag durch Zugabe von 80 ml Toluol in Lösung gebracht. Anschließend wurden 0.8 g (6 mmol) Propiophenon zugegeben und 10 h bei Raumtemp. weitergerührt. Danach wurde durch Zugabe von 0.3 ml Wasser und 0.3 ml 2 N NaOH hydrolysiert, die Hydroxidniederschläge abfiltriert, die Filtrate mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand destilliert. Ausb. 0.7 g (85%), $[\alpha]_D^{20} = +2.5^\circ$ (pur), $p = 8.6\%$.

Zur Rückgewinnung des Diols wurde der Destillationsrückstand in 25 ml 2 N NaOH gelöst, dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert und nach Trocknen über MgSO₄ das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das rohe 1f wurde in 350 ml siedendem Pentan gelöst, bei -20°C ausgefällt,

das überstehende Pentan dekantiert und der Rückstand i. Vak. von Lösungsmittelrückständen befreit. Auf diese Weise wurde **1f** in Ausbeuten von 70–90% zurückgewonnen.

Rückgewinnung chiraler Diole (wenn nicht gesondert erwähnt)

Variante A: Die sauren Auszüge aus den einzelnen Reduktionen wurden gesammelt und unter Kühlen im Eisbad und Rühren mit festem Natriumhydroxid alkalisch gemacht. Nun wurde diese Lösung im Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft und der erhaltene Feststoff mit siedendem Ether 1–2 Wochen im Heißextraktor extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde dann der Ether abgedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Destillation oder Umkristallisation gereinigt. Auf diese Weise konnten die Diole in der Regel zu 60–70% zurückgewonnen werden. Eine Racemisierung wurde in keinem Fall beobachtet.

Variante B: Hierbei wurden die sauren Auszüge ebenfalls alkalisiert, jedoch anschließend nur soweit eingengt, daß mit vernünftigen Mengen (je nach Größe des Perforators) gearbeitet werden konnte. Falls nicht eingengt wurde oder beim Einengen noch kein Konzentrationsniederschlag von Natriumchlorid auftrat, wurde die Lösung zusätzlich bis zur Sättigung mit Kochsalz versetzt. Diese Lösung wurde nun in einen Perforator gegeben und 3 d mit Diethylether extrahiert. Die Diole fielen hierbei in 80–85% Ausb. optisch rein an.

Reduktion von Acetophenon mit LiAlH_4 in chiralem Medium: 10 mmol (379 mg) LiAlH_4 wurden zusammen mit 30 ml (26.9 g, 133 mmol) DDB und 10 ml Pentan im 100-ml-Kolben mit seitlichem Ansatz unter Argon bei Raumtemp. 3 h gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung auf -78°C abgekühlt und bei dieser Temp. 20 mmol (2.4 g) Acetophenon in 10 ml Pentan zugespritzt und 1 h gerührt. Zum Aufarbeiten wurde auf 0°C erwärmt und mit 5 ml Wasser hydrolysiert. Danach wurde die wäßrige Phase mit 2 N HCl angesäuert. Ausb. 0.34 g (14%) an (*S*)-(-)-1-Phenyl-1-ethanol. $[\alpha]_{\text{D}} = -5^\circ$ ($c = 7.7$, MeOH), $p = 11\%$.

*Reduktion von Acetophenon mit einem Komplex aus LiAlH_4 und **1a** in Gegenwart des chiralen Lösungsmittels DDB*

a) *Mit (S,S)-(+)-DDB:* 266 mg (7 mmol) LiAlH_4 wurden in 20 ml Ether suspendiert und dazu unter Eiskühlung 10 ml (+)-DDB und weiter 1.23 g (7 mmol) **1a** gegeben. Diese Mischung wurde zur Stabilisierung des Komplexes 15 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurden 0.84 g (7 mmol) Acetophenon in 20 ml Ether zugespritzt und 23 h reduziert. $[\alpha]_{\text{D}} = -14.3^\circ$ (pur), $p = 33.2\%$.

b) *Mit (R,R)-(-)-DDB:* Wie unter a) wurden mit 10 mmol Komplex 10 mmol Acetophenon in Gegenwart von 16.5 ml (-)-DDB reduziert. Ausb. 0.85 g (69%) Alkohol. $[\alpha]_{\text{D}} = -12.48^\circ$ (pur), $p = 29\%$.

*Reduktion von Propiophenon mit **2f** in Gegenwart des chiralen Lösungsmittels TMB:* 313 mg (8.24 mmol) LiAlH_4 wurden in 5 ml TMB gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 3.67 g (8.24 mmol) (*R,R*)-(+)-Diol **1f** in 2 ml TMB versetzt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wurde auf -18°C gekühlt, mit 0.55 g (4.1 mmol) Propiophenon versetzt und noch 3 h bei -18°C und weitere 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Hydrolyse mit 0.7 ml 2 N NaOH wurde die Mischung mit 150 ml Ether versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats nach Trocknen mit MgSO_4 i. Vak. entfernt. Der größte Teil des eingesetzten TMB wurde bei $100^\circ\text{C}/16$ Torr abdestilliert, der Destillationsrückstand in 50 ml 2 N NaOH gelöst und dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Das Lösungsmittel der Extrakte wurde nach Trocknen über MgSO_4 i. Vak. entfernt und der Rückstand destilliert. Das Destillat wurde in 75 ml Pentan gelöst und zur Entfernung des restlichen TMB zehnmal mit je 10 ml Wasser gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde das 1-Phenyl-1-propanol durch präp. GC (Säule: OV 101, 140°C , isotherm) gereinigt: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.13^\circ$ ($c = 2.5$, Chloroform), $p = 2.5\%$. Die Reduktion mit dem (*S,S*)-(-)-Diol **1f** wurde analog durchgeführt: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.75^\circ$ ($c = 2.5$, Chloroform), $p = 1.7\%$.

Literatur

- 1) Aus der Dissertation von *M. Schmidt*, Univ. Gießen 1979.
- 2) Aus der Diplomarbeit von *R. Amstutz*, ETH Zürich 1978.
- 3) *D. Seebach* und *H. Daum*, Chem. Ber. **107**, 1748 (1974).
- 4) *M. Carmack* und *Ch. Kelly*, J. Org. Chem. **33**, 2171 (1968).
- 5) *J. Jacquet* und *J. P. Vigneron*, Tetrahedron Lett. **1974**, 2065.
- 6) *J. Jacquet* und *J. P. Vigneron*, Tetrahedron **32**, 939 (1976).
- 7) *U. Valcavi*, *P. Balzano* und *V. Monnterosso*, Ann. Chim. **65**, 91 (1975).
- 8) *R. S. Brinkmeyer* und *V. M. Kapoor*, J. Am. Chem. Soc. **99**, 8339 (1977).
- 9) *E. D. Lund* und *P. E. Shaw*, J. Org. Chem. **42**, 2073 (1977).
- 10) *N. Baggett* und *P. Stribblehill*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1977**, 1123.
- 11) *Th. H. Johnson* und *K. C. Klein*, J. Org. Chem. **44**, 461 (1979).
- 12) *S. Yamauchi*, *F. Yasuhara* und *K. Kabuto*, J. Org. Chem. **42**, 1578 (1977).
- 13) *M. Asami*, *H. Ohno*, *S. Kobayashi* und *T. Mukaiyama*, Bull. Chem. Soc. Jpn. **51**, 1869 (1978).
- 14) *D. Seebach* und *H. O. Kalinowski*, Nachr. Chem. Techn. **24**, 415 (1976).
- 15) *D. Seebach*, *B. Seuring*, *H. O. Kalinowski*, *W. Lubosch* und *B. Renger*, Angew. Chem. **89**, 270 (1977); *B. Seuring* und *D. Seebach*, Helv. Chim. Acta **60**, 1175 (1977).
- 16) *B. Seuring* und *D. Seebach*, Liebigs Ann. Chem. **1978**, 2044.
- 17) *D. Seebach*, *H. O. Kalinowski*, *B. Bastani*, *G. Crass*, *H. Daum*, *H. Dörr*, *N. P. DuPreez*, *V. Ehrig*, *W. Langer*, *C. Nüssler*, *H.-A. Oei* und *M. Schmidt*, Helv. Chim. Acta **60**, 301 (1977).
- 18) *H. Meyer* und *D. Seebach*, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 2261.
- 19) *P. W. Feit*, J. Med. Chem. **7**, 14 (1964).
- 20) ^{20a)} Vgl. a. *C. Innis* und *G. Lamaty*, Nouv. J. Chim. **1**, 503 (1977). — ^{20b)} *P. C. Austin* und *J. R. Park*, J. Chem. Soc. **1926**, 127.
- 21) *H. Hayashi*, *K. Nakanishi*, *C. Brandon* und *J. Marmur*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 8749 (1973).
- 22) *D. Seebach* und *W. Langer*, Helv. Chim. Acta **62**, 1701, 1710 (1979). — *D. Seebach*, *G. Crass*, *E.-M. Wilka*, *D. Hilvert* und *E. Brunner*, ibid. **62**, 2695 (1979).
- 23) *E. C. Ashby* und *J. R. Boone*, J. Am. Chem. Soc. **98**, 5524 (1976).
- 24) *J. L. Pierre* und *H. Handel*, Tetrahedron Lett. **1974**, 2317.
- 25) *N. T. Anh* und *O. Eisenstein*, Nouv. J. Chim. **1**, 61 (1977).
- 26) Vergleiche hierzu die für die Reduktion von Aminocyclopentanon vorgeschlagene Beteiligung des basischen Zentrums an der Hydridübertragung: *M. T. Maurette*, *C. Benard* und *A. Lattes*, Tetrahedron **30**, 3695 (1974).
- 27) Autorenkollektiv, Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1975.
- 28) *R. H. Pickard* und *J. Kenyon*, J. Chem. Soc. **105**, 1115 (1914).
- 29) *P. A. Levene* und *A. Rothen*, J. Org. Chem. **1936**, 76.
- 30) *J. Kopylov*, *E. Kariv* und *L. L. Miller*, J. Am. Chem. Soc. **99**, 3450 (1977).

[281/79]