

R. Haller und H.J. Schneider

Racematspaltung von 1,1-Diphenyl-alkan-2-olen¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Eingegangen am 14. Dezember 1972).

Zur Klärung des Reaktionsverlaufs der asymmetrischen Reduktion von 1,1-Diphenyl-alkan-2-onen wurden Racematspaltungen der 1,1-Diphenyl-alkan-2-ole durchgeführt. Es werden verschiedene erfolgreich verlaufene Spaltungsversuche beschrieben. Angegeben sind die Drehwerte der optisch reinen Enantiomere.

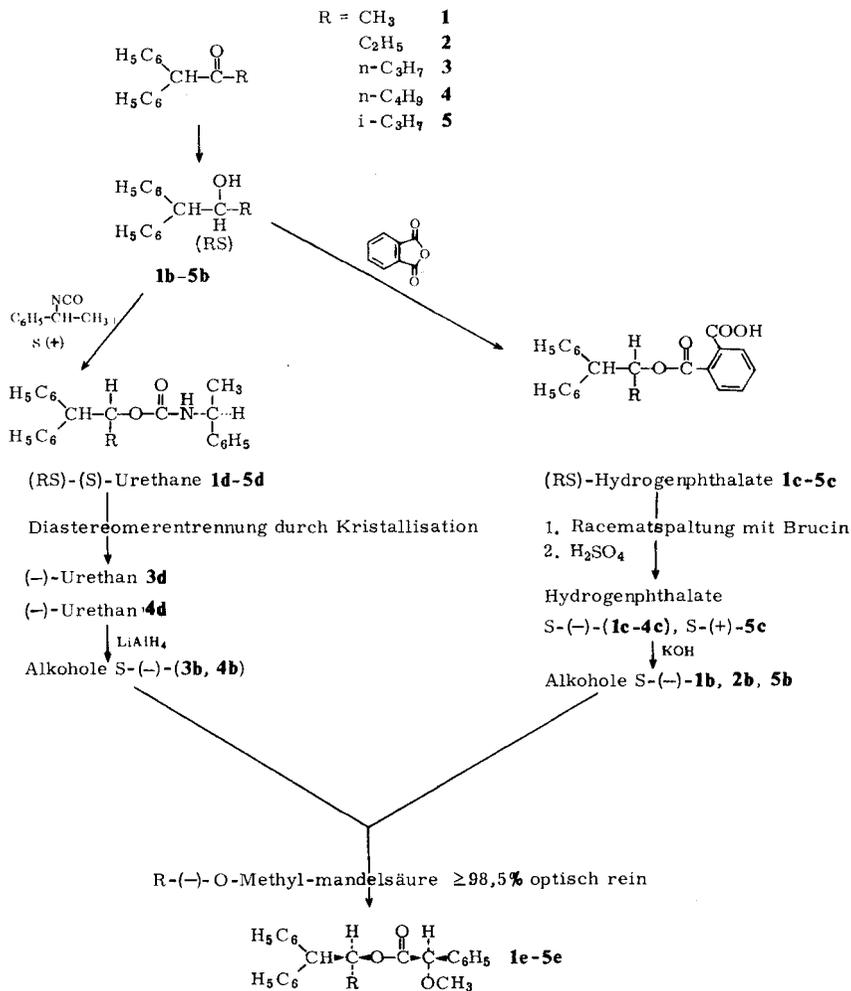
Optical Resolution of 1,1-Diphenyl-alkane-2-ols

Optical resolutions of 1,1-diphenyl-alkane-2-ols are described for elucidating the course of asymmetric reductions of 1,1-diphenyl-alkane-2-ones. The values of the optical rotations of the pure enantiomeric 1,1-diphenyl-alkane-2-ols are given.

Im Zusammenhang mit der Aufklärung des Reaktionsverlaufs der asymmetrischen Reduktion der 1,1-Diphenyl-alkan-2-one²⁾ **1a–5a** mit chiralen Lithiumalkoxyalantenen war es notwendig, die Maximaldrehwerte, die Enantiomerenreinheit¹⁾ sowie die absolute Konfiguration der entstehenden 1,1-Diphenyl-alkan-2-ole **1b–5b** zu ermitteln. Zu diesem Zwecke wurden Racematspaltungen durchgeführt und dabei zwei Wege gewählt, die beide auf der fraktionierten Kristallisation von diastereomeren Derivaten dieser Alkohole beruhen. Die erste Möglichkeit bestand darin, die von Cram und Abd Elhafez³⁾ im speziellen Fall von **1b** durchgeführte Racematspaltung des Hydrogenphthalates mit Brucin auch bei den Alkoholen der untersuchten sterischen Reihe, also **2b – 5b**, vorzunehmen. Als weitere Möglichkeit bot sich die Bildung diastereomerer Urethane mit (+)-Phenyläthylisocyanat⁴⁾ an, welches bereits mehrfach erfolgreich zur Racematspaltung von Amininen⁵⁾ bzw. Phenolen⁶⁾ eingesetzt worden war.

- 1 Aus der Dissertation H. J. Schneider, Freiburg i. Br. 1972; auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der DPhG in Marburg, Okt. 1972.
- 2 R. Haller und H. J. Schneider, Chem. Ber., 106, 1312 (1973)
- 3 D. J. Cram und F. A. Abd Elhafez, J. Amer. chem. Soc. 76, 28 (1954).
- 4 T. L. Cairns, J. Amer. chem. Soc. 63, 871 (1941).
- 5 R. B. Woodward, Pure Appl. Chem. 17, 519 (1968).
- 6 a) S. Hagishita, K. Kuriyama, M. Hayashi, Y. Nakano, K. Shingu und M. Nakagawa, Bull. chem. Soc. Japan 44, 496 (1971).
b) S. Hagishita und K. Kuriyama, Bull. chem. Soc. Japan 44, 617 (1971).

Das folgende Reaktionsschema gibt eine Übersicht über die durchgeführten Racematspaltungen, einschließlich des zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit gewählten Weges mit Hilfe der NMR-Spektroskopie¹⁾.



NMR¹⁾: *ein* diastereomeres Ester aus **1b, 2b, 4b, 5b** (≥98,5% optisch rein)
zwei diastereomere Ester aus **3b** (27% opt. rein)

Vollständig gespalten werden konnten durch fraktionierte Kristallisation der Brucinsalze der sauren Phthalate **1c** – **5c** aus einem Aceton/Wasser-Gemisch nur die Phthalate von **1b**, **2b** und **5b** (also **1c**, **2c**, **5c**), nicht jedoch die Phthalate **3c** und **4c** von **3b** und **4b**. Bei **3c** und **4c** gelang auf diesem Wege nur eine Antrennung bis zu 20–30 % Enantiomerenreinheit.

Bei der Umkristallisation wurden stets die S-konfigurierten Phthalate als schwerer lösliche Brucinsalze erhalten. Für (S)–**5c** war der Drehsinn in Methanol positiv, für (S)–**1c**–**4c** in Chloroform negativ (Tab. 1; 4).

Die sauren Phthalate **1c** – **5c** zeigen das gleiche Verhalten wie früher beschriebene Phthalsäuremonoester optisch aktiver sekundärer Alkohole⁷⁾. Sie kristallisieren als racemische Verbindungen⁸⁾ aus.

Demzufolge liegen die Schmelzpunkte der Racemate von **1c** – **5c** stets höher als die der reinen Enantiomere (Tab. 1), ebenso sind die Racemate (z. B. in Äther) schwerer löslich. Besonders deutlich war der Unterschied in der Löslichkeit zwischen (±)–**1c** und (+)– bzw. (–)–**1c**.

Diese Eigenschaften konnten dazu benutzt werden, aus der Mutterlauge das jeweils andere Enantiomer ebenfalls durch Abtrennen des leichter auskristallisierenden Racemates in optisch reiner Form zu gewinnen (bei **1c**, **2c** und **5c**).

Für die Phthalsäureester **3c** und **4c** konnte auf diesem Wege der überwiegende Anteil des racemischen Phthalats von den im Überschuß vorliegenden Enantiomeren entfernt werden, so daß auch hier Drehwerte nahe der Maximaldrehung angegeben werden können. Die IR-Spektren der Phthalate in KBr zeigen ebenfalls den erwarteten Unterschied zwischen dem Spektrum des Racemats und dem Spektrum eines Enantiomers⁹⁾.

Die Lösungen der sauren Phthalate in absol. Chloroform zeigen eine starke Konzentrationsabhängigkeit (s. **1c** in Tab. 1) der Drehwerte. Darüber hinaus wurde eine 50proz. Erhöhung der spezifischen Drehung von (S)–(–)-**2c** beim Wechsel des Lösungsmittels von absolutem Chloroform zu Chloroform, das 1 % Äthanol enthielt, beobachtet. Die Schärfe der Schmelzpunkte der sauren Phthalate und ihre Kristallform waren hier jeweils recht sichere Anzeichen, daß eine hohe optische Reinheit erreicht worden war.

Durch Verseifung der Hydrogenphthalate **1c** – **5c** mit methanolischer Kalilauge wurden die optisch reinen Alkohole ($p \geq 98,5$ %) **1b**, **2b**, **5b** erhalten, deren Drehwerte und Schmelzpunkte in Tab. 2 zusammengefaßt sind.

7 E. L. Eliel und J. T. Kofron, J. Amer. chem. Soc. 75, 4585 (1953).

8 E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 55; Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1966.

9 Abbildungen dieser Spektren finden sich in der Dissertation H. J. Schneider, Freiburg i. Br. 1972.

Tabelle 1: Maximal-Drehwerte und Schmelzpunkte der Hydrogenphthalate 1c – 5c

Hydrogenphthalat	Konfiguration	Schmp. °	$[\alpha]_D^{20}$ (Konz. %; Lösungsmittel)***)
(±)-1c	R,S	194 (a)	
(-)-1c	S	143 (b)	-13,8° (0,776; e) - 5,5° (3,617; e)
(±)-1c	R,S ³⁾	185,5 – 186,5	--
(-)-1c	S ³⁾	143	- 7,0° (3,6; e) - 6,2° (10,0; e)
(+)-1c	R ³⁾	143	+ 6,8° (4,0; e)
(±)-2c	R,S	175 – 176,5 (b)	--
(-)-2c	S	119,5 – 121 (b)	-14,9° (0,49; e) -20,9° (0,498; f)
(+)-2c	R	118,5 (b)	+14,8° (0,378; e)
(±)-3c	R,S	147 – 147,5 (b)	--
(-)-3c	S*	119 (b)	-12,4° (0,772; e)**
(±)-4c	R,S	116 – 118 (b)	--
(-)-4c	S*	109 (b)	-15,7° (0,663; e)**
(+)-4c	R*	--	+11,8° (1,41; e)**
(±)-5c	R,S	190 – 192 (c)	--
(+)-5c	S	165 (b)	+22,0° (1,239; g)
(-)-5c	R	165 – 166 (d)	-21,0° (0,405; g)

* Durch Vergleich mit 1c, 2c abgeleitete, vorläufige Angabe der Konfig.

** Opt. Reinheit unbekannt; *** Opt. Reinheit bei 1c, 2c, 5c über 98 %

Lösungsmittel zur Umkristallisation: a) Chloroform+Äther; b) Äther+Petroläther;

c) Aceton+Dichlormethan+Petroläther; d) Chloroform+Petroläther

Lösungsmittel zur Drehwertbestimmung: e) Chloroform absol.; f) Chloroform+1 % Äthanol;

g) Methanol absol.

Die Bildung der diastereomeren Urethane 1d – 5d aus (+)-Phenyläthylisocyanat und den Alkoholen 1b – 5b gelang durch achttägiges Erhitzen einer Benzollösung der beiden Komponenten am Rückfluß¹⁰⁾. Anhand der NMR-Spektren von 2d, 3d und 4d wurde deutlich, daß nach dieser Zeit noch 5 % freier Alkohol (2b, 3b, 4b) vorhanden war.

10 Kuriyama⁶⁾ beschreibt die erfolgreiche Bildung eines Urethans aus einem Phenol durch 25 std. Erhitzen in Toluol.

Tabelle 2: Drehwerte und Schmelzpunkte der Alkohole **1b** – **5b**

Alkohol	Konfiguration	Schmp. °	$[\alpha]_D^{20}$ (Konz.; Lösungsmittel)
(±)- 1b	R,S ³⁾	62	---
(-)- 1b	S ³⁾	48 – 49 (58–59)	-8,2° (9,0; CHCl ₃)
(+)- 1b	R ³⁾	48 – 49 (58–59)	+8,05° (9,0; CHCl ₃)
(±)- 1b	R,S	62	---
(-)- 1b	S	49 – 50	-8,05° (6,86; CHCl ₃) -7,90° (6,86; CHCl ₃)
(±)- 2b	R,S	44 – 46	---
(-)- 2b	S	54 – 55	-5,75° (0,976; CHCl ₃) -5,95° (2,119; CHCl ₃)
(±)- 3b	R,S	---	---
(-)- 3b	S	43 – 46	-53,7° (3,897; CH ₃ OH)*
(±)- 4b	R,S	60 – 61	---
(-)- 4b	S	57 – 59	-10,9° (2,377; CHCl ₃)
(±)- 5b	R,S	34	---
(-)- 5b	S	39 – 40	-9,85° (0,518; CHCl ₃) -39,6° (0,518; CH ₃ OH)

Alle Drehwerte entsprechen mind. 98,5 % Enantiomerenreinheit

*Korrigiert auf 100 % Enantiomerenreinheit

Die angegebenen absol. Konfigurationen beziehen sich auf die in ¹⁾ zusammengefaßten Ergebnisse der eigenen Untersuchungen an (-)-**1b**, (-)-**2b**, (-)-**3b**, (-)-**4b**, (-)-**5b**.

Deutliche Unterschiede der chemischen Verschiebungen in den Spektren diastereomerer Urethane, die im 1 : 1-Gemisch vorlagen, konnten nicht festgestellt werden. Diese Urethane (**1d** – **5d**) eignen sich daher nicht zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit mit Hilfe der NMR-Spektroskopie. Als vicinale Kopplungskonstanten $J_{1,2}$ zwischen H(1) und H(2) wurde für die Urethane **2d**, **3d** und **4d** der recht große Wert von 9,8 Hz gefunden, was darauf hindeutet, daß nahezu alle Moleküle von **2d**, **3d** und **4d** in einer gestaffelten Konformation vorliegen, in welcher H(1) antiperiplanar zu H(2) steht. Ein gleiches Verhalten zeigen auch andere acylierte Derivate dieser Alkohole (Hydrogenphthalate, Tab. 3, auch O-Methyl-mandelsäureester). Von den als ölige Flüssigkeiten erhaltenen Urethanen **1d** – **5d** konnten bisher nur **3d** und **4d** zur Kristallisation gebracht werden.

Das Urethan **3d** kristallisierte aus einer Xylol/Petroläther (1 + 10)-Lösung bei +2° in wenigen Std. in Form weißer Kristalle. Sämtliche in dieser Weise erhaltenen Fraktionen zeigten bei leicht

unterschiedlichen Schmp. spez. Drehungen $[\alpha]_D^{20}$ von $-33,0^\circ$ bis $-34,0^\circ$ (Tab. 5), weshalb zunächst angenommen wurde, daß nur *ein* Diastereomeres erhalten worden war. Das Urethan **4d** kristallisierte aus Toluol/Petroläther (1 + 20) innerhalb von 2 Tagen bei $+2^\circ$. Die Kristalle (Schmp. 87°) zeigten eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} -41,1^\circ$. Der Versuch, weitere Fraktionen von (–)-**4d** aus der Mutterlauge zu erhalten, gelang nicht.

Zur Gewinnung der optisch aktiven Alkohole **3b** und **4b** aus den Urethanen sollten diese mit Kalilauge verseift werden. Die von ^{6,11,12)} erfolgreich durchgeführte Verseifung verschiedener Urethane mit äthanol. Kalilauge ergab im Falle von **3d** und **4d** nach 5 Std. rotgefärbte Öle, die maximal 5 – 10 % freien Alkohol enthielten.

Als weitaus schonendere und somit auch erfolgreichere Methode wurde deshalb die Reduktion mit LiAlH_4 angewendet. Die Urethane **3d** und **4d** waren nach 118 Std. durch LiAlH_4 in Äther zu 95 % reduziert. Nicht umgesetztes Urethan wurde aus dem Gemisch mit dem Alkohol **3b** bzw. **4b** durch präp. DC abgetrennt.

Die Bestimmung der optischen Reinheit zeigte, daß (S)–(–)–**3b** zu 27 % optisch rein und (S)–(–)–**4b** optisch rein ($p \geq 98,5\%$) erhalten wurden¹⁾.

Da beide Reduktionen unter identischen Bedingungen durchgeführt wurden, kann angenommen werden, daß die niedrige optische Reinheit von (S)–**3b** nicht durch eine Racemisierung während der Lithiumalanatreduktion entstanden ist, sondern bereits das eingesetzte Urethan **3d** ein Gemisch beider Diastereomere ist (im Verhältnis SS : SR = 63,5 : 36,5). Für (+)–Phenyläthylisocyanat wurde S-Konfiguration angenommen, da bei der Bildung aus (S)–(–)–Phenyläthylamin das Chiralitätszentrum unverändert bleiben sollte.

Dieses Ergebnis zeigt, daß Lithiumalanat in Äther auch dazu geeignet ist, Urethane zu reduzieren, ohne daß an einem die Esterfunktion tragenden asymmetrischen Kohlenstoffatom Racemisierung befürchtet werden muß.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Alkohole **1b** – **5b**

1b – **5b** wurden durch LiAlH_4 -Reduktion der Ketone **1a** – **5a**^{1,13,14)} in Äther nach einer für **1b** von ¹⁵⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt (Ausb. $\sim 95\%$); in ihren physikalischen Daten stimmen sie mit den früher auf anderen Wegen dargestellten Alkoholen überein (vgl. Beilstein E II,6).

Hydrogenphthalate **1c** – **5c**

30 mMol des betreffenden Alkohols **1b** – **5b** und 30 mMol Phthalsäureanhydrid werden in 15 ml absol. Pyridin 14 Std. am Rückfluß erhitzt. Das Pyridin wird dann i. Vak. weitestgehend ent-

11 E. Magnien und R. Baltzly, J. org. Chemistry 23, 2029 (1958).

12 F. Mayer und A. Sieglitz, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 1835 (1922).

13 E. Walton, P. Ofner und R. H. Thorpe, J. chem. Soc. (London) 1949, 648.

14 F. F. Blicke und Eu-Phang Tsao, J. Amer. chem. Soc. 75, 5587 (1953).

15 S. Winstein, B. K. Morse, E. Grunwald, K. C. Schreiber und J. Corse, J. Amer. chem. Soc. 74, 1113 (1952).

fernt, die entstehende halbkristalline Masse mit 20proz. Schwefelsäure und Eis versetzt. Das Hydrogenphthalat wird mit Äther (**2c**, **3c**, **4c**) bzw. Chloroform (**1c**, **5c**) extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Die erhaltenen Kristalle werden aus Chloroform/Äther (**1c**, **5c**) bzw. Äther/Petroläther (**2c**, **3c**, **4c**) umkristallisiert.

Ausbeuten: Rohprodukte 83 – 98 %, nach Umkristallisation 60 – 90 %. Schmp.: s. Tab. 1.

(±) 1c :	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}$ (360,4)	Ber.: C 76,65	H 5,59
		Gef.: C 76,52	H 5,56
(±) 2c :	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}$ (374,4)	Ber.: C 76,98	H 5,92
		Gef.: C 75,90	H 6,04
(±) 3c :	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}$ (388,5)	Ber.: C 77,29	H 6,23
		Gef.: C 77,11	H 6,33
(±) 4c :	$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}$ (402,5)	Ber.: C 77,58	H 6,51
		Gef.: C 77,41	H 6,48
(±) 5c :	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}$ (388,5)	Ber.: C 77,29	H 6,23
		Gef.: C 77,45	H 6,29

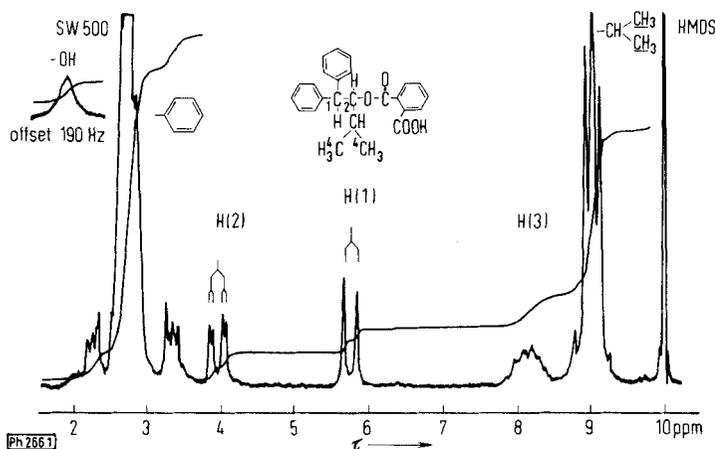


Abb. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(-)-5c$ bei 60 MHz (CDCl_3)

Racematspaltung von $(\pm)-1c - 5c$; **1c** nach³⁾

10 mMol Hydrogenphthalat **1c** – **5c** und 10 mMol Brucin werden in 20 ml heißem Aceton gelöst und 10 ml Wasser zugegeben. Nach einigen Std. bei Raumtemperatur kristallisierte das Brucinsalz in Form von Nadeln aus. Das Brucinsalz wird mit Äther gewaschen (zum Entfernen von überschüssigem Hydrogenphthalat bzw. Brucin) und die Umkristallisation bis zum Erreichen eines konstanten Drehwertes wiederholt.

Tabelle 3: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten (*J*) in den NMR-Spektren der Hydrogenphthalate **1c** – **5c**
 [τ (ppm) bei 60 MHz (CDCl_3)]

Hydrogen- phthalat	Aryprotonen	H (1)	H (2)	H (3)	H (4)	H (5)	H (6)	OH	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$
(\pm) - 1c	2,72 (12H)	9,97 D	4,00 dQ	8,67 D	–	–	–	–0,30	10,0 Hz	–
	2,13 3,08 (1H) (1H)									
(\pm) - 2c *	2,67 (12H)	5,63 D	3,95 dQ	8,3 Q	9,00 T	–	–	4,35 (3H)	10,1 Hz	–
	2,2 3,2 (1H) (1H)									
(\pm) - 3c	2,70 (12H)	5,67 D	3,90 dQ	8,2	8,8 M	9,13 T	–	0,15	9,8 Hz	–
	2,17 3,22 (1H) (1H)									
(\pm) - 4c	2,70 (12H)	5,77 D	3,93 M	8,2	8,9 M	9,18 T	–	–0,03	10,2 Hz	–
	2,18 3,22 (1H) (1H)									
$(-)$ - 5c ** (Abb. 1)	2,75 (12H)	5,73 D	3,95 dQ	8,2 M	9,00 D	–	–	–1,23	10,4 Hz	2,8 Hz
	2,27 3,36 (1H) (1H)				9,08 D					

*) $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{COCD}_3$; **) Innerer Standard: Hexamethyldisiloxan (HMDS)
 Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS) bei **1c** – **4c**

Die wäßrige Lösung des Brucinsalzes wird mit eiskalter verd. Schwefelsäure und Äther geschüttelt, die Ätherphase mit Wasser neutralgewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die z. T. ölig anfallenden Hydrogenphthalate werden aus Äther/Petroläther (40 – 60°) bei 0° bis –20° umkristallisiert.

Aus den Mutterlaugen wird auf gleiche Weise das jeweils andere Enantiomer in zunächst nicht optisch reiner Form erhalten. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äther mit steigendem Petroläther_{40–60°}-Zusatz wird das schwerer lösliche Racemat abgetrennt. Zuletzt kristallisieren die nahezu optisch reinen Hydrogenphthalate aus in Form schöner Kristallplättchen.

(–)-1c-Brucin-Salz: 7. Fraktion: Schmp. 134,5 – 138,5°

(–)-2c-Brucin-Salz: 6. Fraktion: Schmp. 147°

(–)-3c-Brucin-Salz: 5. Fraktion: Schmp. 176 – 180°

(–)-4c-Brucin-Salz: 5. Fraktion: Schmp. 177 – 179°

Tabelle 4: Drehwerte ($[\alpha]_{\lambda}^{20}$ und α_{λ}^{20}) der Hydrogenphthalate 1c – 5c*)

Verbindung	589 nm	578 nm	546 nm	436 nm	365 nm	Konz. (g/100 ml)	Lsg.-Mittel
S-(–)-1c	–0,106 –13,8	–0,109 –14,2	–0,128 –16,7	–0,263 –34,3	–0,511 –66,7	0,766	CHCl_3
S-(–)-1c (bei 27°)	–0,199 –5,50	–0,212 –5,86	–0,252 –6,97	–0,537 –14,8	–1,003 –28,5	3,617	"
S-(–)-2c	–0,073 –15,0	–0,078 –15,9	–0,092 –18,8	–0,199 –40,6	–0,420 –85,7	0,49	CHCl_3
S-(–)-2c	–0,105 –21,0	–0,113 –22,6	–0,132 –26,5	–0,276 –55,4	–0,570 –114,3	0,498	" + 1 % Äthanol
R-(+)-2c	+0,058 +14,9	+0,064 +16,4	+0,076 +19,5	+0,166 +42,6	+0,350 +89,7	0,390	CHCl_3
S-(–)-3c	–0,096 –12,4	–0,101 –13,1	–0,118 –15,3	–0,238 –30,8	–0,464 –60,1	0,772	CHCl_3
S-(–)-4c	–0,104 –15,7	–0,111 –16,7	–0,128 –19,3	–0,256 –38,6	–0,499 –75,3	0,663	CHCl_3
R-(+)-4c	+0,166 +11,8	+0,191 +13,5	+0,220 +15,6	+0,407 +28,9	–	1,41	CHCl_3
S-(+)-5c	+0,273 +22,0	+0,275 +22,2	+0,313 +25,3	+0,505 +40,8	+0,710 +57,3	1,239	CH_3OH
R-(–)-5c	–0,085 –21,0	–0,088 –21,7	–0,100 –24,7	–0,160 –39,5	–0,224 –55,3	0,405	CH_3OH

*) Es sind die mit dem Polarimeter PE-141 gemessenen Werte zuerst angegeben, darunter die daraus berechneten spez. Drehwerte $[\alpha]_{\lambda}^{20}$. Außer für (–)-3c, (+)-4c und (–)-4c entsprechen die Angaben den Drehwerten der mind. 98,5 % optisch reinen Hydrogenphthalate.

Hydrolyse der Hydrogenphthalate

0,1 Mol Hydrogenphthalat und 0,5 Mol Kaliumhydroxid werden (nach¹⁶), verändert) in 150 ml Methanol/Wasser-Gemisch (1 + 1) 12 Std. erhitzt und dann aufgearbeitet. Es wurden die optisch aktiven Carbinole **1b** – **5b** erhalten. Schmp. und Drehwerte s. Tab. 2.

Herstellung der diastereomeren Urethane 1d – 5d

Von optisch reinem (+)-Phenyläthylisocyanat wurde eine Stammlösung in absol., thiophenfreiem Benzol hergestellt, die für die folgenden Versuche verwendet wurde.

14,2 mMol eines Alkohols (**1b** – **5b**) wurden mit 14,2 mMol (+)-Phenyläthylisocyanat (2,08 g) in 20 g Benzol am Rückfluß unter Zusatz eines Tropfens Pyridin erhitzt. Durch IR-Spektroskopie wurde die Urethanbildung kontrolliert. Nach 167 Std. (**1d**, **2d**, **4d**) bzw. 210 Std. (**3d**, **5d**) waren weniger als 5 % freie Alkohole ($\nu_{\text{OH}} = 3580 \text{ cm}^{-1}$) bzw. freies Isocyanat ($\nu_{\text{N}=\text{C}=\text{O}} = 2250 \text{ cm}^{-1}$) vorhanden.

Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und die erhaltenen schwach gelben, öligen Flüssigkeiten dem Versuch der Kristallisation unterworfen.

Urethan 3d: Eine Lösung von 5,5 g des als Öl erhaltenen **3d** in 10 ml Xylol wurde mit Petroläther_{40–60}° (~ 100 ml) versetzt, bis eine leichte Trübung entstand. Aus dieser Lösung kristallisierte **3d** nach wenigen Std. bei +2° in Form weißer Kristalle aus. Nachfolgende Kristallisationen ergaben insgesamt 2,48 g **3d**, mit Schmp. von 83 – 86,5° (Drehwerte s. Tab. 5). Die IR-Spektren¹⁾ sprechen für das Vorliegen eines Diastereomergemisches.

1. Fraktion: C ₂₆ H ₂₉ NO ₂ (387,5)	Ber.: C 80,59	H 7,54	N 3,62
	Gef.: C 80,48	H 7,48	N 3,62

Urethan 4d: 5,6 g **4d** wurden in etwas Toluol aufgenommen und Petroläther bis zur leichten Trübung zugesetzt. Nach 2 Tagen bei +2° kristallisierte (–)-**4d**.

1,6 g Schmp. 87° [α]_D²⁰ – 41,1° (1,597; CHCl₃)

Weitere Kristallisationsversuche aus der Mutterlauge schlugen fehl. Mutterlauge: gelbes Öl [α]_D²⁰ – 20,1° (1,663; CHCl₃)

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3395 \text{ cm}^{-1}$ (KBr) $\nu_{\text{NH}} = 3445 \text{ cm}^{-1}$ (CCl₄) 3420 cm^{-1} (Benzol)

$\nu_{\text{CO}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$ (KBr) $\nu_{\text{CO}} = 1720 \text{ cm}^{-1}$ (CCl₄) 1720 cm^{-1} (Benzol)

IR-Abb. u. NMR: vgl.¹⁾

Gewinnung der Alkohole 3b und 4b aus den Urethanen 3d und 4d

a: Der Versuch einer alkalischen Verseifung nach⁶⁾ verlief im wesentlichen erfolglos und lieferte zu > 90 % das betreffende Urethan zurück.

b: Reduktion von 3d mit LiAlH₄

1,78 g Urethan **3d** in 25 ml absol. Äther wurden zu einer Suspension von 2 g LiAlH₄ in 100 ml absol. Äther getropft. Der Reaktionsansatz wurde 120 Std. am Rückfluß erhitzt (bei kürzeren Reduktionszeiten waren noch größere Mengen Urethan im IR-Spektrum nachzuweisen). Anschließend wurde nacheinander mit 2 ml Wasser (5 Min.), 6 ml 15proz. Kalilauge (10 Min.) und 3 ml Wasser (20 Min.) hydrolysiert, wodurch körniges Aluminiumoxid erhalten wurde (nach dem in¹⁷⁾ angegebenen Verfahren). Das Aluminiumoxid wurde abfiltriert und die Ätherphase 2 mal

16 D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez und H. Weingartner, J. Amer. chem. Soc. 75, 2293 (1953).

17 V. M. Mičović und M. Lj. Mihailović, J. org. Chemistry 18, 1190 (1953).

Tabelle 5: Drehwerte*) (α_D^{20} und $[\alpha]_D^{20}$) der Urethane **4d** und **3d**

Verbindung	598 nm	578 nm	546 nm	436 nm	365 nm	Konz. (g/100 ml)	Lösungs- mittel
4d**)	-0,656	-0,683	-0,786	-1,436	-2,306	1,597	CHCl ₃
	-41,1	-42,8	-49,2	-88,9	-144,4		
Mutterlauge							
4d	-0,34	-0,362	-0,413	-0,733	-1,205	1,663	CHCl ₃
	-20,9	-21,8	-24,8	-44,1	-72,5		
3d***)	-0,532	-0,558	-0,640	-1,160	-1,986	1,584	CHCl ₃
1. Fraktion	-33,6	-35,2	-40,4	-73,2	-125,4		
2. Fraktion	-0,555	-0,580	-0,665	-1,202	-2,052	1,632	CHCl ₃
	-34,0	-35,5	-40,7	-73,7	-125,7		
3. Fraktion	-0,537	-0,563	-0,655	-1,164	-1,976	1,626	CHCl ₃
	-33,0	-34,6	-39,6	-71,6	-121,5		

*) Erläuterung s. Tab. 4

) Optisch reines diastereomeres Urethan aus S-(–)-4b** und (+)-Phenyläthylisocyanat

) Diastereomereingemisch 63,5 : 36,5 aus S-(–)-3b** (27 % opt. rein) und (+)-Phenyläthylisocyanat.

mit 4n H₂SO₄ (30 ml), dann mit Wasser neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Äther i. Vak. abgedampft.

Zurück blieb **3b** als ein farbloses Öl, das nach längerem Stehen fest wurde: 0,972 g (88 % d. Th.), Schmp. 43 – 46°

Nach dem NMR-Spektrum waren noch ~ 5 % Urethan **3d** enthalten.

Der Alkohol wurde mit präp. DC auf Kieselgel mit Chloroform/Äthanol (96 + 4) als Fließmittel von nicht umgesetztem Urethan befreit.

$[\alpha]_D^{20}$ –14,3° (3,897; Methanol)

Reduktion von **4d** mit LiAlH₄

Reduktion wie bei **3d** beschrieben. – Aus 1,1 g **4d** wurden 0,622 g (–)-**4b** erhalten (89 % d. Th.), das ebenfalls über präp. DC von Spuren **4d** befreit wurde.

$[\alpha]_D^{20}$ –10,9° (2,377; CHCl₃)