

35. Herstellung von Hilfsstoffen für die asymmetrische Synthese aus Weinsäure. Addition von Butyllithium an Aldehyde in chiralem Medium¹⁾

von Dieter Seebach, Hans-Otto Kalinowski, Bahram Bastani, Gerhard Crass,
Hermann Daum, Henning Dörr, Nicolaas P. DuPreez, Volker Ehrig, Werner Langer,
Christa Nüssler, Hoc-An Oei und Manfred Schmidt

Institute für Organische Chemie der Universität Karlsruhe (TH) und D-6300 Giessen

(22. X. 76)

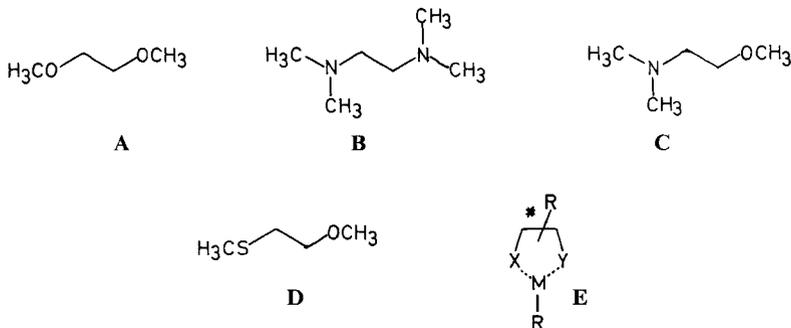
Preparation of Auxiliaries for Asymmetric Syntheses from Tartaric Acid. Additions of Butyllithium to Aldehydes in Chiral Media.

Summary

Chiral derivatives of the complexing 1,2-diheterosubstituted ethanes **A–D** are prepared from tartaric acid. The key starting materials are the succinic acid derivative **1**, the dioxolane **2a**, and the diamide **3a**. These are converted to the ethers, alkoxyamines, and alkylthioamines listed in the first column of Table 2 which also contains the derivatives **21c**, **22d**, and **23d** made from lactic acid, malic acid, and proline, respectively. It is shown that the highest optical yields (up to 40%) in reactions of butyllithium with aldehydes are obtained when mixtures of (–)-1,2,3,4-tetramethoxybutane (**4b**), (+)-2,3-dimethoxy-*N,N,N',N'*-tetramethyl-1,4-butanediamine (**17a**), and (–)-1,4-dimethoxy-*N,N,N',N'*-tetramethyl-2,3-butanediamine (**14c**) with pentane are used at temperatures down to –150° and ratios of auxiliary/butyllithium of up to 10:1 (see equation (1), Tables 2–4).

Seit einigen Jahren beschäftigen wir uns [1–4] mit der durch nicht kovalente Wechselwirkungen zwischen Hilfsstoff und Reaktanden verursachten, bisher kaum untersuchten [5], asymmetrischen Synthese. Hierfür müssen die Hilfsstoffe in grösseren Mengen einfach herstellbar, möglichst in beiden enantiomeren Formen zugänglich und leicht zurückgewinnbar sein. Als Vorläufer bietet sich daher Weinsäure an. Aus ihr sowie aus Milchsäure, Äpfelsäure und Prolin haben wir eine Reihe von Polyäthern, Alkoxyaminen und Thioäthern hergestellt. Sie leiten sich alle von 1,2-diheterosubstituierten Äthanen **A–D** ab. Von diesen haben sich Dimethoxyäthan (Glyme, **A**) und *N,N,N',N'*-Tetramethyläthylendiamin (**B**) als Lösungs- [6] und Komplexierungs-

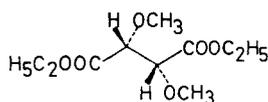
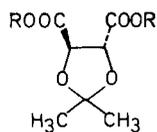
¹⁾ Teilweise aus den geplanten Dissertationen von G. Crass, W. Langer, H.-A. Oei und M. Schmidt, Universität Giessen.



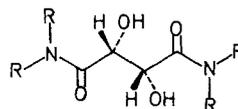
mittel [7] in der metallorganischen Synthese bewährt, so dass zu erwarten war, dass mit chiralen Komplexen **E** enantioselektive Synthesen möglich sind.

Wir beschreiben hier zunächst die Herstellung der Hilfsstoffe nach Verfahren, die zum Teil aus jahrelangen Erfahrungen resultieren, sowie Induktionsversuche bei der Addition von Butyllithium an Aldehyde. Viele der erhaltenen Zwischenstufen sind auch als Ausgangsprodukte für den Aufbau von optisch reinen Naturstoffen und pharmakologisch aktiven Verbindungen [8–10] sowie zur Herstellung von chiral modifiziertem Lithiumaluminiumhydrid [8] [9] [11] interessant. In allen folgenden Formeln sind die Konfigurationen der aus der natürlichen (*R,R*)-(+)-Weinsäure erhaltenen Produkte angegeben; wenn wir auch das Enantiomere herstellen, finden sich entsprechende Hinweise im exper. Teil.

A. Herstellung der Hilfsstoffe. – Wir gingen von den drei Weinsäurederivaten **1–3** aus. **1** erhielt man durch Verätherung ($\text{NaH}/(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$) von Weinsäureester [12], wofür wir eine racemisierungsfreie, einfache, ungefährliche Durchführungsvariante angeben, **2** direkt aus Weinsäure und Acetondimethylacetal [13] und **3** aus dem Ester und wasserfreiem Amin. Für den Übergang von der Säurestufe zur Alkohol- oder Aminstufe reduzierten wir die Ester mit Lithiumaluminiumhydrid, die Amide mit

**1**

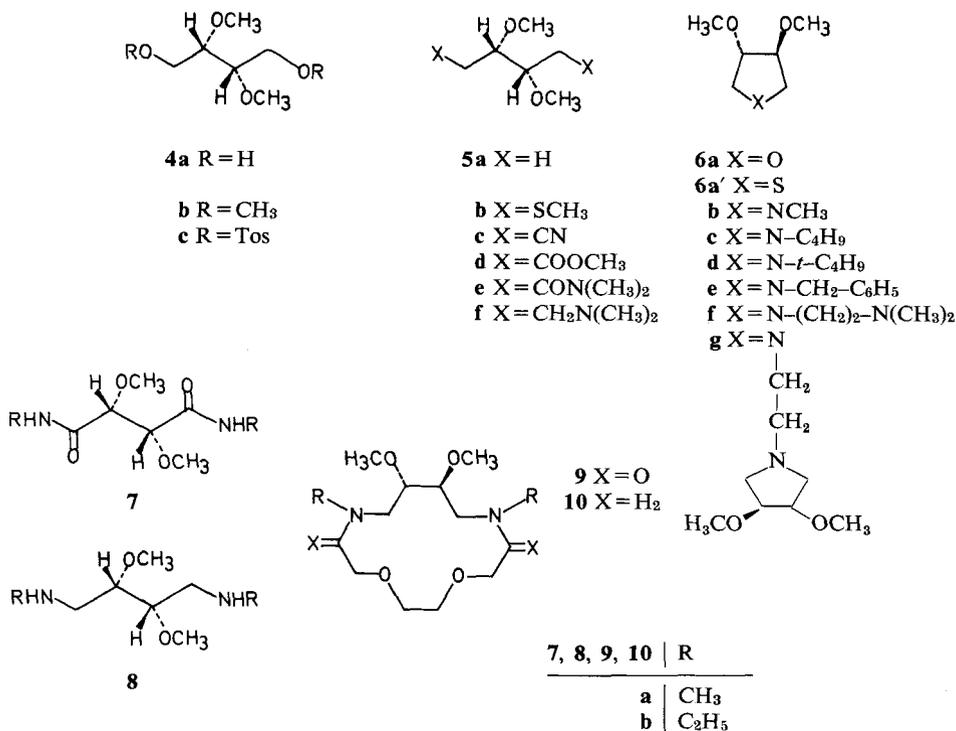
2a R = CH₃
2b R = C₂H₅



3a R = CH₃
3b R – R = (CH₂)₄

demselben Hydrierungsmittel oder mit Diboran. Katalytische Hydrierung gelang entweder nur mit geringen Ausbeuten oder unter so energischen Bedingungen, dass teilweise Racemisierung eintrat²⁾. Aus dem Dimethoxybernsteinsäureester **1** stellten wir die Verbindungen **4–6** und **7–10** her, erstere alle über das durch Reduktion des Esters erhaltene Dimethoxydiol **4a** [14] [15]. Dieses ging beim Erhitzen in DMSO in

²⁾ ... und dies, trotz Hilfe von Hydrierungsspezialisten zweier Firmen, denen wir für ihre Bemühungen danken.

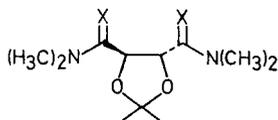


das Dimethoxytetrahydrofuran **6a** über. Unter Phasen-Transfer-Bedingungen mit Natronlauge/Dimethylsulfat [16] wurde es zum 1,2,3,4-Tetramethoxybutan (**4b**) veräthert oder mit Tosylchlorid zu **4c** tosyliert [14]. Nucleophile Substitution der *p*-Toluolsulfonatgruppen von **4c** lieferte letztlich alle offenkettigen und cyclischen Dimethoxyderivate **5** und **6a–6g**: 2,3-Dimethoxybutan (**5a**) durch LiAlH₄-Hydrierung, die Thioäther **5b** und **6a'** mit Natrium-methanthiolat³⁾, das Dimethoxyhexandiamin **5f** über das Dinitril **5c** [14], den Diester **5d** [14] und das Diamid **5e**, und die Pyrrolidine **6b–6g** durch Umsetzung mit Methyl-, Butyl-, *t*-Butylamin, Benzylamin *N,N*-Dimethyläthylendiamin bzw. Äthylendiamin. Die 14gliedrigen Cyclen **10** synthetisierten wir durch Überführung des Esters **1** zu den Amidinen **7** mit Methyl- bzw. Äthylamin, die zu den sekundären Diaminen **8** reduziert wurden; letztere cyclisierten wir mit dem Di-Säurechlorid der 3,6-Dioxa-korksäure nach dem Prinzip der *Lehnschen* Kryptatsynthesen [17] zu **9a** und **9b**, deren Diboranhydrierung die Aminoäther **10** ergab.

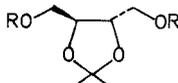
Der Acetonidester **2** diente als Ausgangsmaterial für die Herstellung der Verbindungen **11–15**. Über das Diamid **11a** erhielten wir das 3,4-Isopropylidendioxy-*N,N,N',N'*-tetramethyl-1,4-butandiamin **11b**. Über das Reduktionsprodukt **12a** [13] von **2** mit geschützten sekundären und freien primären HO-Gruppen war 1,4-

³⁾ **6a'** entsteht dabei vermutlich durch Cyclisierung des Monosubstitutionsproduktes zum Methylsulfoniumsalz von **6a'**, das von überschüssigem Thiolat desmethyliert wird.

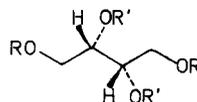
Dimethoxy-*N,N,N',N'*-tetramethyl-2,3-butandiamin **14c**, isomer zu **17a**, (vgl. unten) zugänglich: Verätherung zu **12b**, Abspaltung der Schutzgruppe zum Dimethoxydiol **13a**, Mesylierung zu **13b** und Substitution mit Azid zu **14a** führte unter Inversion an beiden Chiralitätszentren eine Stickstofffunktion ein. Reduktion des Diazids *in situ* (\rightarrow **14b**) und *Leuckart-Wallach*-Methylierung lieferte **14c**. Die Butylierung von **12a** mit Butyljodid/NaH in Dioxan lieferte **12d**, das zum Dibutoxydiol **13d** hydrolysiert wurde. Das hochreaktive Diepoxid **15** wurde durch Tosylierung des Diols **12a** zu **12c** [13] [18], Hydrolyse des Acetals zu **13c** und γ -Eliminierung mit KOH in Diäthyläther [19] hergestellt.



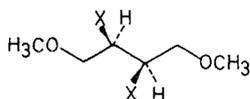
11a X = O
b X = H₂



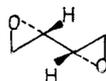
12a R = H
b R = CH₃
c R = Tos
d R = C₄H₉



13a R = CH₃, R' = H
b R = CH₃, R' = Mes
c R = Tos, R' = H
d R = C₄H₉, R' = H

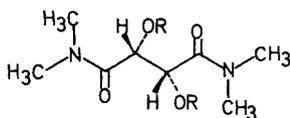


14a X = N₃
b X = NH₂
c X = N(CH₃)₂

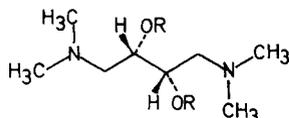


15

Schliesslich stellten wir aus Weinsäureamiden **3** die Alkoxyamine **17** und **20** her. Die Methylierung von **3a** und **3b** gelang mit Natriumhydrid/Dimethylsulfat oder Methyljodid. Dabei muss die Basenmenge genau dosiert sein, mit Überschuss kann Eliminierung von Methanol eintreten, was aus der Isolierung des achiralen Fumar säurederivates **18** bei einigen Versuchen zur Herstellung des Dimethoxyamids **16a** hervorgeht. Der bequemste Weg zu **16a** ist die Phasen-Transfer-Methode (konz. NaOH/(CH₃O)₂SO₂/Spur Triäthylbenzylammoniumchlorid) [16], während **16b** und der Octadecyläther **16c** nach einer neuen Variante der *Williamson*-Reaktion über das Tl-Alkoholat [20] erhalten wurde. Reduktion der Amide **16** und **19** produzierte die gewünschten Amine. Das Dimethoxydianin **17a** benutzten wir bisher am häufigsten für Induktionsversuche [4] (s. Abschnitt B). Wir haben schon mehrere Liter dieser Verbindung hergestellt, und die Gesamtausbeute von Weinsäureester zu **17a** beträgt 80–90%. Hier wie in den anderen Fällen sind wir sicher, dass bei den genannten Synthesen keine Verluste an optischer Aktivität auftreten, einmal, weil unter den verschiedensten Reaktions- und Rückgewinnungsbedingungen immer wieder reproduzierbar die gleichen Drehwerte der Produkte beobachtet wurden, zum anderen, weil Messungen mit chiralen NMR.-Verschiebungsreagentien keinen Anhaltspunkt dafür ergaben. Dasselbe gilt auch für die im nächsten Abschnitt erwähnten Verbindungen.



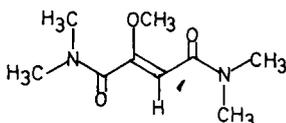
16



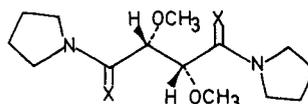
17

16, 17 | R

a	CH ₃
b	CH ₂ C ₆ H ₅
c	C ₁₈ H ₃₇



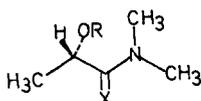
18



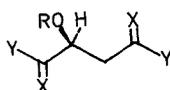
19 X=O

 20 X=H₂

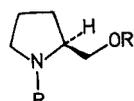
Um den Einfluss von Zahl und Abstand der Dimethylamino- und Methoxygruppen auf das Ausmass der asymmetrischen Induktion untersuchen zu können, überführten wir auch (*S*)-Milchsäure und (*S*)-Äpfelsäure, sowie (*R*)-Prolin in die Methoxyamine **21c**, **22d** und **23d**. Das C₃-Derivat **21c** wurde über Milchsäure-äthylester, das Amid **21a**, welches unter Phasen-Transfer-Bedingungen zu **21b** methyliert wurde, durch Reduktion mit LiAlH₄ erhalten. Bei der Synthese von **22d** aus Äpfelsäureester



21a R=H, X=O
b R=CH₃, X=O
c R=CH₃, X=H₂



22a R=H, X=O, Y=OC₂H₅
b R=H, X=O, Y=N(CH₃)₂
c R=CH₃, X=O, Y=N(CH₃)₂
d R=CH₃, X=H₂, Y=N(CH₃)₂

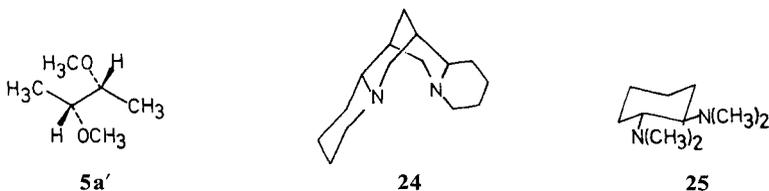


23a R=R'=H
b R=CHO, R'=H
c R=CHO, R'=CH₃
d R=R'=CH₃
e R=H, R'=CH₃
f R=NO, R=CH₃

22a trat im Methylierungsschritt (**22b** → **22c**) mit NaH/(CH₃O)₂SO₂ die schon oben erwähnte Eliminierung von Methanol (vgl. **18**) als Nebenreaktion auf, die bei Verwendung von NaOH/(CH₃O)₂SO₂/Triäthylbenzylammoniumchlorid weitgehend unterdrückt wurde. Prolin wurde zunächst zum Alkohol **23a** (Prolinol) hydriert [21], das mit Ameisensäure-methylester *N*-formyliert (→ **23b**), mit NaH/CH₃J veräthert (→ **23c**) und zu **23d** reduziert wurde.

B. Asymmetrische Synthese von Butyl-carbinolen aus Aldehyden und Butyl-lithium in Gegenwart chiraler Äther, Thioäther und Alkoxyamine. – Wie schon eingangs erwähnt, gibt es nur wenige Untersuchungen über den Einfluss chiraler, basischer

Lösungsmittel und Komplexbildner auf die Reaktionen alkali-organischer Verbindungen [5] [7] [22]. Die optischen Ausbeuten liegen oft unter 2%, meist unter 5%, höhere Werte sind Ausnahmen. Über die verwendeten Äther und Amine ist in einer Übersicht [5] zu lesen: 'It seems generally true that the monodentate chiral ethers give low asymmetric inductions as do the polydentate ethers such as mannitol hexamethyl ether and arabitol pentamethyl ether, while the didentate ether dimethoxybutane, and the didentate amine sparteine give the highest asymmetric inductions.' Die bis vor kurzem am intensivsten untersuchten Komplexbildner sind (+)-2,3-Dimethoxybutan (**5a'**; Enantiomeres von **5a**), das durch Verätherung des entsprechenden, bei einer Fermentation gebildeten Diols erhalten wird, und das Alkaloid (-)-Sparteine (**24**). Bei Reaktionen von *Grignard*-verbindungen wurde keine Steigerung der optischen Ausbeuten festgestellt, wenn die Menge des eingesetzten **5a'** relativ



zum Metallderivat über 1:1 hinaus erhöht wurde [23]. Von Sparteine wurde nur über (1:1)-Versuche mit Li- und Mg-organischen Verbindungen berichtet [22]. Schliesslich wurde neuerdings die Verwendung von (*R,R*)-(-)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-cyclohexandiamin (**25**) für asymmetrische RLi-Addition und LAH-Reduktion empfohlen [7].

Wir hatten nun zur Untersuchung enantioselektiver asymmetrischer Synthesen die oben beschriebenen offenkettigen und cyclischen Äther und Alkoxyamine zur Verfügung, allein sieben dimethylamino- und methoxysubstituierte Propane, Butane und Hexane, welche in Tabelle 1 zusammengestellt sind. Die einfache Rückgewinnung war bei den Aminogruppen enthaltenden Verbindungen durch Säureextraktion bei der Aufarbeitung zur Isolierung nicht aminhaltiger Derivate gewährleistet. 2,3-Dimethoxybutan (**5a**) liess sich wegen seines niedrigen Siedepunktes (109°) mit anderen Lösungsmitteln im Rotationsverdampfer verdampfen, in eine intensiv gekühlte Vorlage kondensieren und destillativ zurückgewinnen. 1,2,3,4-Tetramethoxybutan (**4b**)

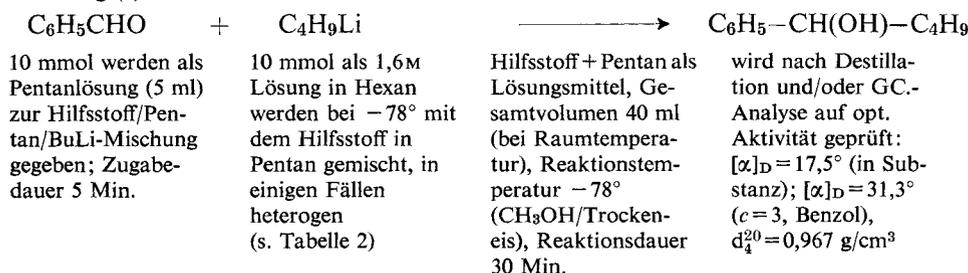
Tabelle 1. *Verwendete Dimethylamino- und methoxysubstituierte Propane, Butane und Hexane*

Zahl der C-Atome	Stellung der Heterogruppen in der Kette		Verbindung
	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ N	Nr.
3	2	1	21c
4	2, 3	–	5a
4	1, 2, 3, 4	–	4b
4	2	1, 4	22d
4	2, 3	1, 4	17a
4	1, 4	2, 3	14c
6	3, 4	1, 6	5f

ist relativ gut wasserlöslich, so dass es beim Aufarbeiten der Reaktionslösung mit Pentan aus diesem durch mehrmaliges Ausschütteln mit Wasser entfernt und aus letzterem durch Methylenchloridextraktion zurückerhalten wurde. Die schwefelhaltigen Derivate **5b** und **6a** liessen sich aus den Aufarbeitungslösungen von Induktionsversuchen durch Fällung mit Schwermetall-Ionen (Ag^+ [24], Hg^{2+}) abtrennen und wiedergewinnen.

Im folgenden werden die Ergebnisse von Induktionsexperimenten mit den verschiedenen Hilfsstoffen an der Standardreaktion der Gleichung (1) angegeben. Unter der Gleichung finden sich Informationen über die Durchführungsbedingungen (s. a. exper. Teil). Es wird hier bewusst allenfalls auf Besonderheiten hingewiesen und nicht auf Interpretationen eingegangen. Dies wäre verfrüht, weil wir noch nicht den Einfluss von gelegentlich auftretenden Niederschlägen, also der Inhomogenität der Mischung

Gleichung (1)



aus Hilfsstoff, Cosolvens und Butyllithium auf die optischen Ausbeuten kennen, und die Resultate einiger noch nicht abgeschlossener physikalisch-chemischer Untersuchungen abwarten wollen. Auch über Induktionen bei andersartigen Reaktionen werden wir getrennt berichten.

Wie die Tabelle 2 zeigt, erreichten wir – auch und gerade in Anwesenheit von mehr als zwei basischen Gruppen im Hilfsstoff – wesentlich grössere optische Ausbeuten als mit den bisher verwendeten Äthern und Aminen. Die höchsten Enantiomerenüberschüsse beobachteten wir bei Verwendung von 1,2,3,4-Tetramethoxybutan (**4b**), *N,N,N',N'*-tetramethyl-2,3-Dimethoxy-1,4-butandiamin (**17a**) und dem stellungsisomeren **14c** und nicht bei den verschiedenen cyclischen Derivaten mit stärkerer konformativer Fixierung der heterofunktionellen Gruppen (mit Ausnahme der beiden Pyrrolidinderivate **6c** und **6e**). Das langkettig substituierte **17c**, von dem wir erwarteten, dass es mit Butyllithium in Pentan inverse Micellen bildet [25], induzierte als einziges überhaupt nicht. Meist nahm das Ausmass der Induktionen mit steigender Menge an chiralem Hilfsstoff im Pentan-Medium zu. Ausnahmen: bei 2,3-Dimethoxybutan (**5a**), Spartein (**24**), dem Cyclohexandiamin **25** und den Pyrrolidinderivaten **6c** und **6e** war das Ausmass innerhalb der Reproduzierbarkeit *unabhängig* vom Überschuss; bei **14c** *nahm* die optische Ausbeute mit zunehmender Hilfsstoffmenge *ab*; beim 2-Methoxy-*N,N*-dimethyl-1-propanamin (**21c**) *drehte* sich die – geringe –

Gleichung (2)

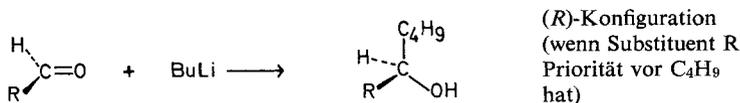
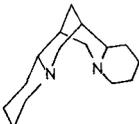
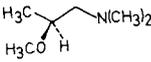
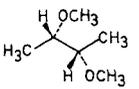
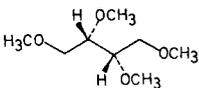
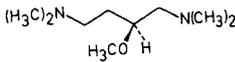
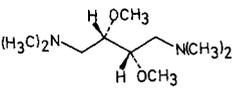
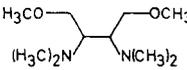
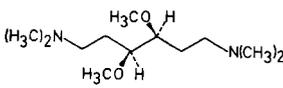
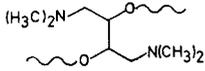
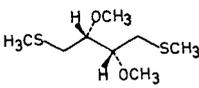
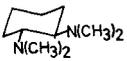
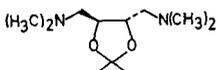
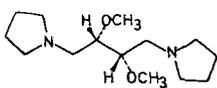
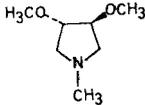
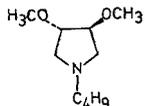
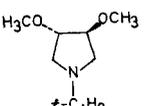
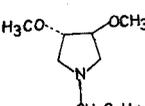
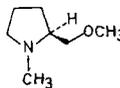
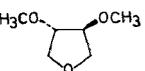
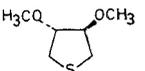
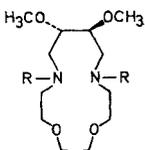
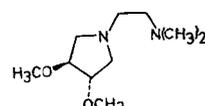


Tabelle 2. Addition von Butyllithium an Benzaldehyd unter Standardbedingungen (s. Gleichung (1)) in Gegenwart verschiedener chiraler Hilfsstoffe. Bestimmung der optischen Ausbeute s. exper. Teil.

Chiraler Hilfsstoff	Abs. Konfiguration von $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9)$ OH	Verhältnis Hilfsstoff/BuLi			
		1:1	5:1	10:1	
		opt. Ausbeute [%]			
24		<i>R</i>	9,0	9,0	9,0
21 c		<i>R, S</i>	3,0 (<i>S</i>) ^{a)}	1,3 (<i>R</i>) ^{a)}	3,5 (<i>R</i>) ^{a)}
5a		<i>R</i>	4,5 ^{a)}	4,5 ^{a)}	4,5 ^{a)}
4b		<i>R</i>	a)	26,0 ^{b)}	29,6
22d		<i>R</i>		9,0	
17a		<i>R</i>	10,5	17,9	19,0
14c		<i>S</i>	16,0 ^{a)}	8,5 ^{b)}	6,5 ^{b)}
5f		<i>R</i>	8,5	12,0	14,7
17c		–	– ^{b) c)}		
5b		<i>S</i>		15,5 ^{a)}	
25		<i>S</i>	5,6 ^{a)}	5,6 ^{a)}	
11b		<i>S</i>	2,5	6,1	8,0

Chiraler Hilfsstoff	Abs. Konfiguration von $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9)$ OH	Verhältnis Hilfsstoff/BuLi			
		1:1	5:1	10:1	
		opt. Ausbeute [%]			
20		<i>R</i>	6,0		
6b		<i>R</i>	6,5	8,9	10,1
6c		<i>R</i>	16,0 ^{b)}	15,5 ^{a), d)}	15,0 ^{a), d)}
6d		<i>R</i>	4,5 ^{b)}	6,5	
6e		<i>R</i>	17,4 ^{b)}	15,5 ^{a), d)}	16,5 ^{a), d)}
23d		<i>R</i>	1,0 ^{b)}	0 ^{b)}	
6a		<i>R</i>	13,2 ^{a)}		
6a'		<i>S</i>	8,5 ^{a)}		
10		<i>R</i>	4,2 R = CH ₃	10,6 R = C ₂ H ₅	
6f		<i>R</i>	0	0,5	2,5

^{a)} Niederschlag nach der Zugabe von Butyllithium.

^{b)} Trübe Lösung nach der Zugabe von Butyllithium.

^{c)} In 200 ml Pentan.

^{d)} Bei -60° .

Induktion beim Übergang vom Verhältnis 1:1 zu 5:1 zu 10:1 **21c**/BuLi gar um. Bei Verwendung der aus (*R,R*)-(+)-Weinsäure hergestellten Hilfsstoffe bildete sich nach Gleichung (2), $R=C_6H_5$, meist der (*R*)-konfigurierte Alkohol im Überschuss, was bevorzugtem Angriff der Li-Verbindung von der re-Seite entspricht. Ausnahmen waren (s. Tabelle 2) das Dioxolanderivat **11b**, die Schwefelderivate **5b** und **6a'** und **14c**, bei dessen Herstellung ja eine (C–O → N–C)-Inversion vorgenommen wurde. Überraschend ist, dass beim Übergang von **17a** zu **22d**, also durch Weglassen einer CH₃O-Gruppe und Konfigurationsumkehr am Bindungsort der anderen, keine Umkehr der Produktkonfiguration auftrat.

Um sicherzustellen, dass es sich bei der gewählten Standardreaktion nicht zufällig um eine Ausnahme handelt, setzten wir verschiedene aliphatische und aromatische Aldehyde in Gegenwart der beiden am höchsten induzierenden Verbindungen, **4b** und **17a**, unter obigen Standardbedingungen um. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, erreichten auch diese Umsetzungen vergleichbare optische Ausbeuten; das Überwiegen der Reaktion auf der enantiotopen re-Seite der Aldehyde blieb ebenfalls erhalten.

Tabelle 3. Addition von Butyllithium an verschiedene Aldehyde unter Standardbedingungen (s. Gleichung (1)) in Gegenwart von **4b** und **17a**. Verhältnis Hilfsstoff/Butyllithium 10:1, wenn nicht anders vermerkt. Bestimmung der optischen Ausbeuten und Konfigurationszuordnung s. exper. Teil

R im Aldehyd	R-CHO + C ₄ H ₉ Li → R-CH(OH)C ₄ H ₉		(Drehsinn) Konfig. des Alkohols (soweit bekannt)
	Enantiomerenüberschuss[%] mit 4b	mit 17a	
CH ₃ -	1,2	7,5	(+)- <i>S</i>
C ₂ H ₅ -	8,8	11,5	(+)- <i>S</i>
iso-C ₃ H ₇ -	18,0 ^{a)}	19,0	(+)- <i>R</i>
<i>t</i> -C ₄ H ₉ -	22,8 ^{a)}	13,5	(+)- <i>R</i>
(C ₂ H ₅) ₂ CH-	20,0 ^{a)}	19,0	(+)
cyclo-C ₆ H ₁₁ -	25,0	22,5	(+)- <i>R</i>
C ₆ H ₅ -	30,0	19,0	(+)- <i>R</i>
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	32,5 ^{a)}	11,5	(+)
2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	45,3 ^{a)}	10,5	(+)
2,4,6-(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ -	23,0	2,3	(+)

^{a)} Verhältnis Hilfsstoff/Butyllithium 5:1

Am Beispiel des Dimethoxybutandiamins **17a** untersuchten wir den Einfluss von absoluter Konfiguration des Hilfsstoffs, Temperatur und Cosolvens auf die Induktion der Standardreaktion (1). **17a** eignete sich hierfür besonders, weil es stets homogene Reaktionslösungen lieferte und selbst bei sehr tiefen Temperaturen (–150°) im Gemisch mit Pentan oder Isopentanfraktionen noch rührbar, mit allen Lösungsmitteln von Wasser bis zu gesättigten Kohlenwasserstoffen beliebig mischbar und als Weinsäurederivat in beiden enantiomeren Formen zugänglich war. Wie zu erwarten, lieferte das Enantiomere von **17a**, **17a'** aus der unnatürlichen (*S,S*)-(–)-Weinsäure Phenylbutylmethanol unter gleichen Bedingungen in gleicher optischer Ausbeute aber umgekehrter absoluter Konfiguration.

Der Enantiomerenüberschuss⁴⁾ nahm mit fallender Temperatur zu: in Tabelle 4 sind einige Werte bei fünf verschiedenen Temperaturen angegeben. Bei **4b** (Verhältnis zu BuLi 5:1) konnte die optische Ausbeute der Standardreaktion (Gleichung (1)) bei Temperaturerniedrigung von -78° (26%) auf -100° (30%) und -140° (38%) ebenfalls gesteigert werden.

Tabelle 4. Temperaturabhängigkeit der optischen Ausbeuten in **17a**/Pentan bei der Reaktion nach Gleichung (1)

Temperatur	0°	-78°	-120°	-120°	-140°	-150°
17a /BuLi	2	2	2	9	9	9
Pentan/ 17a	6	6	8	1,25	2,25	10,25
opt. Ausbeute	8,5	15	22	25	30	40

Als Cosolventien können ausser Pentan auch Toluol und Diäthyläther verwendet werden. Bei der Standardreaktion der Gleichung (1) und einem **17a**/BuLi-Verhältnis von 2:1 blieb die optische Ausbeute beim Übergang zum Toluol praktisch unverändert, in Äther nahm sie nur geringfügig – von 14 auf 13% – ab, während sie im stärker basischen THF auf 2,7% abfiel.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Tottoli*-Schmelzpunktbestimmungsapparat der Firma *Büchi* mit *Anschtz*-thermometern (50°-Bereich, 1/5°-Eichung) bestimmt. Die IR.-Spektren wurden mit dem *Perkin-Elmer* 225 Infrarotspektrophotometer (Angaben in cm^{-1}), die ^1H -NMR.-Spektren mit den Geräten *Jeol* JNM-MA-100, *Varian* T60 und *Varian* A60 aufgenommen; die ^{13}C -NMR.-Spektren mit dem *Varian* CFT20. Alle chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten [ppm], bezogen auf TMS als innerer Standard angegeben, die Kopplungskonstanten J in Hz. Die Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 141 der Firma *Perkin-Elmer* bei RT. gemessen, die Brechungsindices mit dem *Abbé*-Refraktometer der Firma *Carl Zeiss*.

Abkürzungen: RV. = Rotationsverdampfer, i.V. = im Vakuum, RT. = Raumtemperatur.

Spartein (**24**) wurde in Form von Sparteinsulfat von der Firma *E. Merck*, Darmstadt, bezogen. Nach Behandlung mit Base wurde Spartein mit einem Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}} = -5,62^\circ$ (1 dm, in Substanz) erhalten. (*R, R*)-(-)-*N, N, N', N'*-Tetramethyl-1,2-cyclohexandiamin (**25**), $[\alpha]_{\text{D}} = 21,1^\circ$, ist über die Firma *Ventron*, Karlsruhe, beziehbar.

(*R, R*)-(+)-*Weinsäurediäthylester*. 1500 g (10 mol) (*R, R*)-(+)-Weinsäure, 1500 ml Äthanol, 1000 ml Chloroform und 30 g frisch beladener, stark saurer Ionenaustauscher (Lewatit 3333) werden am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion ist beendet, wenn keine Wasserabscheidung mehr zu beobachten ist. Sie erfordert je nach Aktivität des Austauschers bis zu 60 Std. Nach dem Abkühlen wird der Ionenaustauscher abfiltriert und die Mischung am Rotationsverdampfer (RV.) eingengt. Der Rückstand wird i.V. ohne Kolonne destilliert: ca. 1850 g (90%) Ester, Sdp. $107^\circ/0,7$ Torr ($[27]: 142^\circ/8$ Torr), $n_{\text{D}}^{20} = 1,4462$, $[\alpha]_{\text{D}} = +8,16^\circ$ (in Substanz) ($[27]: [\alpha]_{\text{D}}^{16} = +7,9^\circ$ (in Substanz)).

A. Herstellung der optisch aktiven Verbindungen aus Weinsäure. – (*R, R*)-(+)-2,3-Dimethoxybernsteinsäurediäthylester (**1**). In Abwandlung der in [12] angegebenen Vorschrift wird zur Suspension von 48 g (2 mol) sorgfältig durch Waschen mit Pentan von Mineralöl befreitem Natriumhydrid in 2000 ml Diäthyläther unter Rühren vorsichtig ein Gemisch aus 206 g (1 mol) Weinsäurediäthylester und 260 g (2,06 mol) Dimethylsulfat bei 0° (Badtemp.) getropft. Bei zu schneller Zugabe wird die

⁴⁾ Wir gehen davon aus, dass im Fall der hier vermessenen Alkohole die optische Ausbeute gleich dem Enantiomerenüberschuss ist, was – bei stark assoziierenden Verbindungen wie Carbonsäure – nicht der Fall sein muss [26].

Reaktion zu heftig. Nach der Zugabe (3 Std.) wird noch 3 Std. bei RT. gerührt. Das Fortschreiten der Reaktion kann am Aufhellen der anfänglich grauen Suspension beobachtet werden. Das Gemisch wird abgenutscht, der Filterkuchen 2mal mit je 500 ml Diäthyläther gewaschen und das Lösungsmittel am RV. abgezogen. Der Rückstand wird i.V. destilliert: 214 g (92%) farblose Flüssigkeit, Sdp. 90–97°/0,7 Torr, ([12]: 96–98°/0,01 Torr), $[\alpha]_D = +84^\circ$ (1 dm, in Substanz) ([12]: $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ$ ($c = 1,1$, Petroläther)).

(R, R)-(-)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarbonensäure-dimethylester (**2a**). Nach der Literaturvorschrift [13] wurden aus 300 g (2 mol) (R, R)-Weinsäure und 513 g (6,85 mol) 2,2-Dimethoxypropan 350 g (80%) **2a** gewonnen: $\alpha_D^{20} = -54,5^\circ$ (1 dm, in Substanz) ([13]: $[\alpha]_D^{20} = -53,1^\circ$ (1 dm, in Substanz)), Sdp. 81–84°/0,12 Torr ([13]: 82–90°/0,02 Torr).

(R, R)-(-)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarbonensäure-diäthylester (**2b**) wurde nach [13] hergestellt. Aus 105,9 g (0,512 mol) Weinsäurediäthylester und 53,9 g (0,615 mol) 2,2-Dimethoxypropan wurden 117 g (92,5%) **2b** erhalten: Sdp. 90°/0,2 Torr ([13]: 85–96°/0,04 Torr). Gemäss ¹H-NMR.-Spektrum [13] enthält das Produkt neben dem Äthyl- auch den Methylester.

(R, R)-(+)-N, N, N', N'-Tetramethyl-weinsäurediamid (**3a**). Aus 1000 ml 40proz. wässrigem Dimethylamin wird durch Zugabe von 50 g festem KOH, Umschwenken bis zur vollständigen Lösung, Zugabe von Siedesteinen und vorsichtiges Erwärmen das reine Dimethylamin über einen Rückflusskühler (Leitungswasser), durch einen Polyäthylenschlauch und einen KOH-Trockenturm in einen mit Trockeneis/Methanol gekühlten Kolben kondensiert. Mindestens 450 ml kaltes, verflüssigtes Amin werden in eine Lösung von 618 g (3 mol) Weinsäurediäthylester in 600 ml abs. Methanol gegossen und mindestens 3 Tage bei RT. im Abzug stehengelassen. Durch Animpfen und Stehenlassen im Kühlschrank über Nacht scheiden sich grosse Mengen farbloser, derber Kristalle ab, die abgenutscht und mit –30° kaltem Methanol gewaschen werden. Aus dem Filtrat erhält man durch Einengen weiteres Produkt. Die gesammelten Kristallisate werden i.V. bei 70–100° getrocknet. Das so in 95–98% (570–580 g) Ausbeute erhaltene Produkt ist für die Weiterverarbeitung rein genug.

Zur weiteren Reinigung kann aus Methanol/Essigester umkristallisiert werden: Smp. 188–189°, $[\alpha]_D = +43^\circ$ ($c = 3$, Äthanol). – IR. (CHCl₃): 3400, 3000, 2940, 1645, 1495, 1375, 1255, 1150, 1100, 1070. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 4,6 (*m*, 2H, 2HCO); 4,22 (*m*, 2H, 2HO); 2,91; 2,67 (*s*, 12H, 4H₃C–N).

C₈H₁₆N₂O₄ (204,1) Ber. C 47,05 H 7,90 N 13,72% Gef. C 47,47 H 8,11 N 13,82%

(R, R)-(+)-N, N, N', N'-Di(tetramethylen)weinsäurediamid ((R, R)-(+)-Weinsäuredipyrrolidid) (**3b**). Zu einer Lösung von 206 g (1 mol) Weinsäurediäthylester in 250 ml abs. Methanol werden 284 g (4 mol) frisch destilliertes Pyrrolidin gegeben, wobei eine Gelbfärbung der Lösung eintritt. Nach 3 Tagen bei RT. wird das Lösungsmittel und das überschüssige Pyrrolidin am RV. abgezogen. Der Rückstand (220 g (86%)) wird i.V. getrocknet und ist rein genug zur Weiterverarbeitung. Das Produkt kann aus Benzol umkristallisiert werden: Smp. 129–130°, $[\alpha]_D = +32,1^\circ$ ($c = 3$, Äthanol). – IR. (KJ): 3650–3000, 2960, 2870, 1630, 1450, 1390, 1345, 1105, 1085. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 4,44 (*s*, 2H, 2HCO); 4,27 (*s*, 2H, 2HO); 3,64 und 3,47 (*t*, je 4H, 4H₂C–N); 2,0–1,8 (*m*, 8H, 4H₂C).

C₁₂H₂₀N₂O₄ (256,3) Ber. C 56,24 H 7,87% Gef. C 56,41 H 8,05%

(S, S)-(+)-2,3-Dimethoxy-1,4-butandiol (**4a**). In einem 4-l-Dreihalskolben wird zu einer gerührten, im Eisbad gekühlten Mischung aus 45 g LAH und 1 l abs. Äther eine Lösung von 117 g (0,5 mol) **1** in 1 l Äther getropft. Es wird 4 Std. unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT. weitergerührt. Man hydrolysiert durch vorsichtige, aufeinanderfolgende Zugabe von 45 ml H₂O, 45 ml 15proz. NaOH-Lösung und 135 ml H₂O unter Eiskühlung und heftigem Rühren. Die Hydroxidniederschläge werden abfiltriert und 3mal mit je 500 ml Aceton ausgekocht. Die Lösungsmittel der vereinigten Filtrate werden abgezogen und der Rückstand i.V. destilliert, Sdp. 92–94°/0,005 Torr, $\alpha_D = +6,4^\circ$ (1 dm, in Substanz) ([14]: Sdp. 101°/0,1 Torr; $[\alpha]_{578}^{25} = +6,06^\circ$ ($c = 8,32$, Äthanol)).

(S, S)-(-)-1,2,3,4-Tetramethoxybutan (**4b**). Im 4-l-Kolben wird eine Mischung aus 320 g (4 mol) NaOH als 50proz. wässrige Lösung, 2 l Methylenchlorid, 378 g (3 mol) Dimethylsulfat und 0,5 g Triäthylbenzylammoniumchlorid heftig gerührt. Es werden 150 g (1 mol) **4a** langsam zugetropft. Das Lösungsmittel kommt dabei zum Sieden. Dann wird 24 Std. bei RT. gerührt. Es werden darauf nochmals 100 ml Dimethylsulfat langsam zugetropft und weitere 12 Std. gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 1 l 5proz. NH₃-Lösung versetzt und noch 5 Std. zur Zerstörung des Überschusses an Dimethylsulfat gerührt. Anschliessend wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase 2mal

mit je 300 ml Methylchlorid extrahiert, das Lösungsmittel über Na_2SO_4 getrocknet, abgezogen und der Rückstand destilliert: 160 g (90%) **4b** vom Sdp. $70^\circ/14$ Torr, $[\alpha]_D = -6,1^\circ$ ($c=4,7$, Benzol), $[\alpha]_D = -5,9^\circ$ (1 dm, in Substanz), $d_4^{20} = 0,9704$ g/cm³. – IR. (Film): 2980, 2900, 2820, 1460, 1360, 1340, 1250, 1190, 1100, 960, 925, 855. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl_3): 3,40–3,10 (*m*, 6H, 2H–C–O, 2H₂C–O); 3,3 (*s*, 6H, 2H₃C–O); 3,2 (*s*, 6H, 2H₃C–O).

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_4$ (178,23) Ber. C 53,92 H 10,18% Gef. C 53,76 H 10,22%

(*S,S*)-(+)-2,3-Dimethoxy-tetramethylen-di(*p*-toluolsulfonat) (**4c**). Zu 80 g (0,53 mol) **4a** in 400 ml Pyridin werden bei -20° innerhalb von 30 Min. unter Rühren 245,2 g (1,06 mol) Tosylchlorid gegeben, wobei die Temp. auf -10° ansteigt. Man lässt über Nacht bei RT. rühren und giesst dann das Gemisch auf 1 kg Eis. Das zunächst ölige Produkt kristallisiert beim Reiben. Es wird abgesaugt, mit H_2O gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert: 230 g (95%) vom Smp. $60\text{--}62^\circ$, $[\alpha]_D = +8,90^\circ$ ($c=4$, Chloroform) ([14]: Smp. 65° , $[\alpha]_D^{27,5} = 9,02^\circ$ ($c=4,6$, Chloroform)).

(*S,S*)-(–)-2,3-Dimethoxybutan (**5a**). In einem 4-l-Dreihalskolben werden 80 g (2,16 mol) LAH in 2 l Äther suspendiert. Zu der Mischung werden unter Rühren löffelweise und langsam insgesamt 300 g (0,65 mol) **4c** gegeben. Der Äther kommt dabei zum Sieden. Dann wird noch 4 Std. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend 4 Std. bei RT. gerührt. Man gibt vorsichtig nacheinander 80 ml H_2O , 240 ml 10proz. NaOH-Lösung und nochmal 200 ml H_2O zu. Der Niederschlag wird abgesaugt und noch 2mal mit Äther gewaschen. Der Äther wird mit Na_2SO_4 getrocknet und über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne abdestilliert, der Rückstand über eine Kolonne fraktioniert: 61 g (80%) vom Sdp. $109^\circ/760$ Torr ([23]: $109\text{--}110^\circ$), $\alpha_D = -3,86^\circ$ (1 dm, in Substanz) ([23]: $\alpha_D = +3,72^\circ$ (1 dm, in Substanz) für das (*R,R*)-Enantiomere). – IR. (Film): 2980, 2930, 2880, 2820, 1465, 1450, 1375, 1180, 1140, 1120, 975, 845. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl_3): 3,5–3,0 (*m*, 2H, 2H–C–O); 3,30 (*s*, 6H, 2H₃C–O); 0,99 (*d*, $J=6$, 6H, 2CH₃).

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2$ (118,18) Ber. C 60,98 H 11,94% Gef. C 60,91 H 12,00%

(*S,S*)-(+)-2,3-Dimethoxy-1,4-bis(methylthio)butan (**5b**) und (*S,S*)-(+)-3,4-Dimethoxythiolan (**6a'**). Eine auf -20° vorgekühlte Lösung von 96 g (2 mol) Methanthiol (frisch kondensiert) in 250 ml THF wird unter Rühren zu einer Suspension von 48 g (2 mol) Natriumhydrid in 150 ml THF getropft. Dann wird zu dieser Mischung langsam eine Lösung von 182 g (0,4 mol) **4c** in 800 ml THF getropft. Es wird noch 12 Std. unter Erhitzen unter Rückfluss gerührt und danach unter Kühlung so viel Wasser zugegeben, bis sich der Niederschlag gelöst hat. Die organische Phase wird nach Zugabe von 300 ml Äther abgetrennt und die wässrige Phase noch 3mal mit je 250 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen (3–4 mal) und anschliessend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt über eine 15-cm-Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert. **6a'**. Sdp. $55\text{--}57^\circ/1\text{--}2$ Torr, 27 g (45%), $\alpha_D = +94,1^\circ$ (1 dm, in Substanz). – IR. (Film): 2980, 2940, 2890, 2820, 1630, 1450, 1425, 1360, 1320, 1295, 1220, 1190, 1155, 1085, 1000, 955, 905, 870, 820, 780, 720, 660. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl_3): 3,96–3,80 (*t*, 2H, 2H–C–O); 3,32 (*s*, 6H, 2H₂C–O); 3,04–2,68 (*m*, 4H, 2H₂C–S).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ (148,22) Ber. C 48,62 H 8,16% Gef. C 48,48 H 8,33%

5b: Sdp. $62^\circ/0,05$ Torr, 33,5 g (40%), $\alpha_D = +29,5^\circ$ (1 dm, in Substanz) – IR. (Film): 2980, 2910, 2820, 1465–1390, 1360, 1320, 1230, 1185, 1170, 1140–1060, 955, 880, 770, 700, 660. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl_3): 3,58–3,24 (*m*, 2H, 2H–C–O); 3,45 (*s*, 6H, 2H₃C–O); 2,72 (*d*, 4H, 2H₂C–S); 2,16 (*s*, 6H, 2H₃C–S).

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$ (210,36) Ber. C 45,67 H 8,63% Gef. C 45,60 H 8,71%

(*S,S*)-(+)-3,4-Dimethoxy-adipodinitril (**5c**). Analog Vorschrift [14] werden 56,1 g (0,123 mol) **4c** in 400 ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren bei $20 \pm 3^\circ$ über einen Zeitraum von 3 Tagen mit 15 g NaCN in kleinen Portionen versetzt. Diese Mischung lässt man weitere 3 Tage bei der gleichen Temp. stehen. Danach wird die dunkelbraune Lösung in 1 l Wasser gegossen und mit insgesamt 2 l CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 3mal mit 400 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am RV. abgezogen und der Rückstand aus Benzol/Äther umkristallisiert: 15,2 g (76%). – Die physikalischen Daten entsprechen den Literaturwerten [14].

(*S,S*)-(–)-3,4-Dimethoxy-adipinsäure-dimethylester (**5d**). Analog [14] wird in einem 1-l-Dreihalskolben in die Lösung von 25,1 g (0,15 mol) Dinitril **5c** in 700 ml abs. Methanol unter Rühren bei RT.

(Wasserkühlung) mit konz. H_2SO_4 getrocknetes HCl -Gas bis zur Sättigung (*ca.* 1 Std.) eingeleitet. Das Gemisch wird unter Rühren 2 Std. unter Rückfluss erhitzt, die Hälfte des Methanols danach abgezogen, mit 160 ml Wasser versetzt und über Nacht stehengelassen. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit insgesamt 500 ml CH_2Cl_2 . Die Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird abgezogen. Der gelbe, ölige Rückstand enthält neben **5d** 3,4-Dimethoxyadipinsäure. Zu ihrer Veresterung wird das Rohprodukt bei -20° zu einer bei dieser Temp. hergestellten Mischung aus 15 ml Thionylchlorid und 150 ml Methanol gegeben. Man lässt auf RT. kommen, und erwärmt noch 2 Std. auf $35-40^\circ$. Die niedrig siedenden Anteile werden am RV. abgezogen, der Rest in Äther gelöst, mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und schliesslich über Na_2SO_4 getrocknet. Der Äther wird abgezogen und der Rückstand i.V. destilliert: 26,1 g (73,5%). Die physikalischen Daten des Produktes entsprechen den Literaturwerten [14].

3,4-Dimethoxy-N,N,N',N'-tetramethyladipinsäurediamid (5e). Aus 400 ml 40proz. wässrigem Dimethylamin wird, wie bei der Herstellung von **3a** angegeben, mit 30 g KOH wasserfreies Amin erhalten. 26 g (0,111 mol) **5d** werden in *ca.* 30 ml abs. Methanol in einem 250-ml-Kolben gelöst, mit 100 ml frisch kondensiertem Dimethylamin versetzt und bei RT. stehengelassen. Nach 3 Tagen zeigt das NMR.-Spektrum einer Probe, dass erst 14proz. Umsetzung erfolgt ist. Nach weiteren 7 Tagen hat sich **5e** zu 32% gebildet. Daraufhin wird die Lösung in ein Glasdruckgefäss gegeben, nochmals mit 25 ml frisch kondensiertem Dimethylamin versetzt und im Ölbad 7 Tage bei $50-60^\circ$ gehalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man ein braunes Öl, von dem eine kleine Probe aus Pentan/Benzol umkristallisiert und NMR.-spektroskopisch untersucht wird. Ausbeute 22,5 g **5e** (80%, spektroskopisch ermittelt). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 4,25–3,85 (*m*, 2H, 2H–C–O); 3,42 (*s*, 6H, 2H₃C–O); 3,93 (*s*, 6H, 2H₃C–N); 2,97 (*s*, 6H, 2H₃C–N); 2,53 (*d*, *J* = 6, 4H, 2H₂C).

(*S,S*)-(–)-**3,4-Dimethoxy-N,N,N',N'-tetramethyl-1,6-hexandiamin (5f).** In einem 1-l-Dreihalskolben wird zu einer Suspension von 12 g LAH in 150 ml abs. THF eine Lösung von 22,5 g (0,1 mol) **5e** (ungereinigtes Rohprodukt) in 200 ml THF so getropft, dass das Lösungsmittel nicht zu heftig siedet. Danach wird 4 Std. unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT. weitergerührt. Es wird mit 10proz. KOH (25 ml) hydrolysiert, der Niederschlag abgesaugt und mit 700 ml THF ausgekocht. Das Lösungsmittel der vereinigten Filtrate wird abgezogen und der Rückstand i.V. destilliert (Sdp. $56-60^\circ/0,001$ Torr): 16,8 g (75%).

Die Siedetemp. steigt gegen Ende der Destillation auf 68° an. Die bei dieser Temperatur abgenommene Fraktion ist vermutlich durch 3,4-Dimethoxy-1,6-hexandiol verunreinigt, das vom noch im Rohprodukt von **5e** vorhandenen **5d** stammt. Zur weiteren Reinigung wird über 1 g LAH destilliert: Sdp. $48-50^\circ/0,01$ Torr, $\alpha_D = -53,8^\circ$ (1 dm, in Substanz). – IR. (Film): 2965, 2940, 2850, 2810, 2760, 1470, 1375, 1305, 1265, 1220, 1200, 1175, 1150, 1105, 1095, 1040, 1010, 962, 915, 890, 850, 760. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 3,39 (*s*, 6H, 2H₃C–O); 3,36–3,21 (*m*, 2H, 2H–C–O); 2,51–2,25 (*m*, 4H, 2H₂C–N); 2,18 (*s*, 12H, 4H₃C–N); 1,51–1,18 (*m*, 4H, 2H₂C).

$\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (232,2) Ber. C 62,06 H 12,06 N 12,06% Gef. C 61,90 H 12,14 N 12,10%

(*S,S*)-(–)-**3,4-Dimethoxy-tetrahydrofuran (6a).** 60 g (0,4 mol) **4a** werden in 600 ml DMSO gelöst und 18 Std. in einem 170° heissen Ölbad erhitzt [28]. Nach Abkühlen wird das Gemisch mit 400 ml Wasser versetzt und 6mal mit Äther (insges. 2l) extrahiert und die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt zur Entfernung von DMSO an 150 g Kieselgel mit Äther chromatographiert und anschliessend über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert. Letzte Verunreinigungen werden durch Destillation über LAH entfernt: 32 g (61%) **6a** vom Sdp. $98^\circ/50$ Torr, $\alpha_D = -31,8^\circ$ (1 dm, in Substanz). Die optische Reinheit wird mit Hilfe von chiralem Shiftreagens (Fa. Merck, Eu (TFC)₃) geprüft. – IR. (Film): 2980, 2930, 2895, 2820, 1468, 1382, 1341, 1312, 1285, 1215, 1194, 1110, 1080, 1050, 952, 929, 904, 852, 740. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 3,75–3,33 (*m*, 6H, 2H₂C–O, 2H–C–O); 3,06 (*s*, 6H, 2H₃C–O).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$ (132,16) Ber. C 54,53 H 9,15% Gef. C 54,17 H 9,22%

(*S,S*)-(+)-**3,4-Dimethoxy-N-methyl-pyrrolidin (6b).** 114,6 g (250 mmol) Di(*p*-toluolsulfonat) **4c** werden in einem Autoklaven mit 300 ml verflüssigtem Methylamin 18 Std. bei $60-70^\circ$ gehalten. Der Druck steigt dabei auf *ca.* 10 atm. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch in 2 l Diäthyläther aufgenommen, vom ausgefallenen Methylammonium(*p*-toluolsulfonat) abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird destilliert: 30 g (86%) **6b** vom Sdp. $118^\circ/100$ Torr, $\alpha_D = +29,9^\circ$ (1 dm, in Substanz). – IR. (Film): 2930, 2885, 2810, 2770, 1465, 1448, 1332, 1190, 1158,

1108, 1025, 962, 838, 750. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 3,74 (*t*, 2H, 2H–C–O); 3,35 (*s*, 6H, 2H₃C–O); 3,0–2,3 (*m*, 4H, 2H₂C); 2,28 (*s*, 3H, H₃C–N).

Pikrat (aus Äthanol): Smp. 80–81°, [α]_D = –8,33° (*c* = 1,44, Wasser).

C₁₃H₁₈N₄O₉ (374,3) Ber. C 41,71 H 4,85 N 14,97% Gef. C 41,79 H 4,78 N 14,91%

Die Umsetzung von Amininen, die oberhalb RT. siedend, wird analog in Rundkolben durch Erwärmen auf dem Wasserbad durchgeführt.

(*S,S*)-(+)–*N*-Butyl-3,4-dimethoxy-pyrrolidin (**6c**). 114,6 g (250 mmol) Di(*p*-toluolsulfonat) **4c** werden mit 80 g (1,09 mol) Butylamin unter Rühren 5 Std. auf 50° erwärmt. Nach Rühren über Nacht bei RT. werden die flüchtigen Anteile am RV. abgedampft und der Rückstand in 1 l Äther aufgenommen, wobei Butylammonium-*p*-toluolsulfonat ausfällt. Es wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand destilliert: 34,3 g (73%) vom Sdp. 40°/0,03 Torr, [α]_D = +43,6° (in Substanz), *d*²⁰ = 0,904 g/cm³. – IR. (Film): 2950, 2930, 2890, 2810, 2790, 1465, 1390, 1375, 1330, 1190, 1155, 1110, 1095, 975, 840. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 3,68–3,42 (*m*, 2H, 2H–C–O); 3,25 (*s*, 6H, 2H₃C–O), 2,88–2,18 (*m*, 6H, 3H₂C–N); 1,58–0,75 (*m*, 7H, CH₂–CH₂–CH₃).

C₁₀H₂₁NO₂ (187,2) Ber. C 64,20 H 11,32 N 7,48% Gef. C 64,00 H 11,33 N 7,35%

(*S,S*)-(+)–*N*-*t*-Butyl-3,4-dimethoxy-pyrrolidin (**6d**). Analog **6c** erhält man aus 115 g **4c** mit überschüssigem *t*-Butylamin (400 ml) 33 g (70%) **6d**: Sdp. 99–102°/10 Torr, $\alpha_D = +45,7^\circ$ (1 dm, in Substanz). – IR. (Film): 2970, 2930, 2900, 2815, 1460, 1380, 1365, 1358, 1332, 1245, 1220, 1205, 1190, 1110, 1095, 1039, 971, 838. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 3,70 (*t*, 2H, 2H–C–O); 3,35 (*s*, 6H, 2H₃C–O); 3,10–2,40 (*m*, 4H, 2H₂C–N); 1,05 (*s*, 9H, (H₃C)₃C). – ¹³C-NMR.: 85,1 (CH–O); 56,9 (CH₃–O); 52,0 (C(CH₃)₃); 50,8 (CH₂N); 25,7 (CH₃C).

Pikrat (aus Äthanol): Smp. 104–105°, [α]_D = +1,86° (*c* = 1,07, Aceton)

C₁₆H₂₄N₄O₉ (392,36) Ber. C 46,15 H 5,81 N 13,46% Gef. C 46,13 H 5,67 N 13,38%

(*S,S*)-(+)–*N*-Benzyl-3,4-dimethoxy-pyrrolidin (**6e**). Analog **6c** erhält man aus 115 g **4c** mit 111 g Benzylamin 32,4 g (59%) **6e** vom Sdp. 80°/0,03 Torr, [α]_D = +36,7° (in Substanz), *d*²⁰ = 1,023 g/cm³. – IR. (Film): 3080, 3060, 3020, 2980, 2930, 2890, 2810, 2790, 1700, 1600, 1580, 1490, 1465, 1450, 1380, 1370, 1330, 1290, 1250, 1190, 1155, 1110, 1025, 975, 960, 910, 885, 840, 740, 695. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 3,72–3,43 (*m*, 2H, 2H–C–O); 3,5 (*s*, 2H, H₂C–C₆H₅); 3,25 (*s*, 6H, 2H₃C–O); 2,93–2,23 (*m*, 4H, 2H₂C–N).

C₁₁H₁₉NO₂ (197,2) Ber. C 70,60 H 8,60 N 6,34% Gef. C 70,50 H 8,60 N 6,20%

(*S,S*)-(+)–3,4-Dimethoxy-*N*-(2-(dimethylamino)äthyl)-pyrrolidin (**6f**). Analog **6c** erhält man aus 115 g **4c** und 75 ml *N,N*-Dimethyläthylendiamin 45 g (90%) **6f** vom Sdp. 59–61°/0,005 Torr, $\alpha_D = +34,2^\circ$ (1 dm, in Substanz). – IR. (Film): 2975, 2940, 2890, 2815, 2765, 1460, 1332, 1260, 1190, 1151, 1110, 1039, 971, 840. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 3,73 (*t*, 2H, 2H–C–O); 3,35 (*s*, 6H, 2H₃C–O); 3,0–2,3 (*m*, 8H, 4H₂C–N); 2,20 (*s*, 6H, 2H₃C–N). – ¹³C-NMR. (CD₃COCD₃): 86,2 (CH); 59,3 (CH₂–CH(O)); 58,9 (CH₂–CH₂–N); 56,8 (CH₃–O); 55,1 (CH₂–N(CH₃)₂); 46,0 (CH₃–N).

C₁₀H₂₂N₂O₂ (202,2) Ber. C 59,37 H 10,96 N 13,85% Gef. C 59,09 H 11,14 N 13,95%

(*S,S,S,S*)-(+)–3,3',4,4'-Tetramethoxy-1,1'-äthylene-dipyrrolidin (**6g**). 115 g **4c** werden in 200 ml Diisopropylamin suspendiert und 7,5 g (8,4 ml) Äthylendiamin in 20 ml Diisopropylamin zugetropft. Das Gemisch wird 15 Std. auf 60° erwärmt, dann 48 Std. bei RT. weitergerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, das Lösungsmittel am RV. abgezogen und der Rückstand in Äther aufgenommen. Es wird nochmals filtriert. Beim Aufbewahren im Kühlschrank kristallisiert nicht umgesetztes Di(*p*-toluolsulfonat) **4c** aus. Aus der Mutterlauge kann **6g** durch Destillation in einer Ausbeute von ca. 45% gewonnen werden: Sdp. 120–125°/5 × 10^{–3} Torr. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 3,72 (*m*, 4H, 4H–C–O); 3,30 (*s*, 12H, 4H₃C–O); 3,0–2,3 (*m*, 12H, 6H₂C–N).

Dipikrat (aus Äthanol): Smp. 170° (Zers.), [α]_D = –51,8° (*c* = 1,1, Aceton). – IR. (KJ): 3080, 3020, 2935, 2815, 1640, 1550, 1490, 1432, 1365, 1325, 1275, 1163, 1105, 1079, 942, 931, 913, 790, 788, 748, 710, 680. – ¹H-NMR. (100 MHz, CD₃COCD₃): 8,82 (*s*, 4H, 4H–C(arom.)); 7,88 (*s*, 2H, 2HN⁺); 4,1–3,8 (*m*, 16H, 4H–C–O, 6H₂C–N); 3,28 (*s*, 12H, 4H₃C–O).

C₂₆H₃₄N₈O₁₈ (746,30) Ber. C 41,84 H 4,59 N 15,01% Gef. C 41,88 H 4,54 N 14,94%

(*R,R*)-(+)–2,3-Dimethoxy-*N,N'*-dimethylbernsteinsäurediamid (**7a**). Die Lösung von 49,2 g (0,2 mol) **1** in 100 ml Äthanol wird mit 49,6 g (1,6 mol) verflüssigtem Methylamin versetzt. Nach 3 Tagen Stehenlassen werden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit Äther gewaschen:

38 g (93%) vom Smp. 205° ([29]: 204–205°), $[\alpha]_D^{25} = +132,8^\circ$ ($c=2$, H₂O) ([29]: $[\alpha]_D^{25} = +132,6^\circ$ ($c=2$, H₂O)).

(R,R)-(+)-2,3-Dimethoxy-N,N'-diäthylbernsteinsäurediamid (**7b**). Analog zu **7a** werden 49,2 g (0,2 mol) **1** und 90 g (2 mol) Äthylamin in 100 ml Methanol umgesetzt. Man erhält nach Abziehen des Lösungsmittels und überschüssigen Amins 45 g (95%) eines dickflüssigen analysenreinen Öls, $[\alpha]_D^{25} = +110^\circ$ ($c=2$, H₂O). – IR. (Film): 3650–3300, 2970, 2930, 2900, 2870, 1650, 1540, 1460, 1435, 1350, 1350, 1320, 1280, 1150, 1130, 1110, 1100, 1065, 1055, 850. – ¹H-NMR. (100 MHz, CCl₄): 4,8 (s, 6H, 2H₃C–O); 4,44 (s, 2H, 2HC–O); 3,4–3,2 (m, 6H, 2NH, 2H₂C–N); 1,15 (t, $J=7$, 6H, 2H₃C–C).

C₁₀H₂₀N₂O₄ (228,29) Ber. C 52,61 H 8,83% Gef. C 52,41 H 8,89%

(S,S)-(–)-2,3-Dimethoxy-N,N'-dimethyl-1,4-butandiamin (**8a**). 40,8 g (0,2 mol) **7a** werden portionenweise zu einer Suspension von 42 g (1 mol) LiAlH₄ in 500 ml abs. Dioxan vorsichtig so zugegeben, dass die Reaktion nicht zu heftig wird, aber die Mischung immer siedet. Dann wird 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen werden vorsichtig nacheinander 42 ml Wasser, 42 ml 10proz. KOH-Lösung und schliesslich 126 ml Wasser zugegeben. Das Gemisch wird 1 Std. gerührt und dann abgenutscht. Der Filterkuchen wird mit siedendem Dioxan 3 Tage lang extrahiert, die gesammelten Filtrate eingedampft und mehrmals zur Entfernung des Wassers mit Benzol versetzt und eingengt. Das so gewonnene Rohprodukt wird über Nacht mit CaH₂ gerührt und dann destilliert: 14 g (39,4%) **8a** vom Sdp. 70°/6 Torr, $[\alpha]_D^{25} = -10,9^\circ$ (in Substanz) $d^{20} = 0,96$ g/cm³ – IR. (Film): 3500–3000, 2850, 2800, 1450, 1100, 850, 775. – ¹H-NMR. (100 MHz, CCl₄): 3,39 (m, 8H, 2H₃C–O, 2H–C–O); 2,7–2,3 (m, 4H, 2H₂C–N); 2,34 (s, 6H, 2H₃C–N); 1,4 (s, 2H, 2H–N).

Dipikrat (aus Äthanol): Smp. 167–168°; $[\alpha]_D^{25} = -19,1^\circ$ ($c=2$, Aceton). – IR. (KJ): 3500, 3300–2600, 1645, 1620, 1550, 1490, 1430, 1325, 1270, 1160, 1100, 1080, 930, 915, 790, 747, 723, 713. – ¹H-NMR. (100 MHz, DMSO-d₆): 8,52 (s, 4H, 4H–C(arom.)); 8,36 (s, 4H, 2H₂N⁺); 3,6 (m, 2H, 2H–C–O); 3,3 (s, 6H, 2H₃C–O); 2,85 (m, 4H, 2H₂C–N); 2,48 (s, 6H, 2H₃C–N).

C₂₀H₂₆N₈O₁₄ (634,47) Ber. C 37,86 H 4,13% Gef. C 37,90 H 4,28%

(S,S)-(–)-N,N'-Diäthyl-2,3-dimethoxy-1,4-butandiamin (**8b**). 45,6 g (0,2 mol) **7b** werden in 100 ml abs. THF gelöst und in eine Suspension von 42 g (1 mol) LiAlH₄ in 800 ml abs. THF getropft. Das Gemisch beginnt bei der Zugabe zu siedeln. Dann wird 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Es wird wie bei **8a** hydrolysiert und aufgearbeitet: 20,2 g (50%) **8b** vom Sdp. 76°/5 Torr, $[\alpha]_D^{25} = -10,2^\circ$ (in Substanz); $d^{20} = 0,94$ g/cm³.

(S,S)-(–)-4,5-Dimethoxy-2,7-dimethyl-10,13-dioxa-2,7-diaza-1,6-cyclotetradecandion (**9a**). 5,28 g (0,03 mol) **8a** werden in 400 ml Benzol gelöst und gleichzeitig mit einer Lösung von 3,23 g (0,015 mol) 3,6-Dioxakorksäuredichlorid [17] in 400 ml Benzol jeweils mit einem Dosiertrichter mit möglichst gleicher Tropfgeschwindigkeit unter starkem Rühren (6000 UPM) in 2000 ml Benzol getropft. Die Zugabe ist nach ca. 6 Std. beendet. Danach wird die Lösung filtriert und das Filtrat eingedampft. Das so gewonnene Rohprodukt (3,6 g) wird mit Benzol über 40 g Al₂O₃ (neutral, Aktivitätsstufe II) filtriert: 2,45 g (51,3%) vom Smp. 99,5° (Benzol), $[\alpha]_D^{25} = -43,1^\circ$ ($c=3$, Aceton). – IR. (KJ): 2940, 1640, 1480, 1400, 1340, 1160, 1095, 1015, 985. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 3,46 (s, 6H, 2H₃C–O); 4,3–3,1 (m, 14H, 2H–C–O, 4H₂C–O, 2H₂C–N); 3,0 (m, 6H, 2H₃C–N).

C₁₄H₂₆N₂O₆ (318,36) Ber. C 52,81 H 8,23 N 8,88% Gef. C 53,08 H 8,45 N 8,74%

(S,S)-(–)-2,7-Diäthyl-4,5-dimethoxy-10,13-dioxa-2,7-diaza-1,6-cyclotetradecandion (**9b**). 3,74 g (0,02 mol) **8b** werden in 500 ml Benzol gelöst und gleichzeitig mit 4,3 g (0,02 mol) 3,6-Dioxakorksäuredichlorid in 500 ml Benzol über zwei Dosiertrichter in eine Lösung von 10 g (0,1 mol) Triäthylamin in 2000 ml Benzol mit möglichst gleicher Tropfgeschwindigkeit unter starkem Rühren (4000 UPM) gegeben. Die Zugabe ist nach ca. 8 Std. beendet. Danach wird filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält 6 g Rohprodukt, das mit Chloroform über 40 g Al₂O₃ (neutral, Aktivitätsstufe II) filtriert wird: 2,7 g (42%) **9b** als farbloses Öl, das direkt zu **10b** weiterverarbeitet wurde. $[\alpha]_D^{25} = -40,2^\circ$ ($c=5$, Benzol). – IR. (Film): 3000–2800, 1640, 1480–1420, 1130, 1090. – ¹H-NMR. (100 MHz, CCl₄): 4,8–4,2 (m, 14H, 4H₂C–O, 2H–C–O, 2H₂C–N); 3,44 (s, 6H, 2H₃C–O); 1,10 (t, 6H, 2H₃C–C).

(S,S)-(+)-9,10-Dimethoxy-7,12-dimethyl-1,4-dioxa-7,12-diazacyclotetradecan (**10a**). In einen 100 ml Dreihalskolben mit Serumkappe werden unter Argon 12 ml Diboran-Lösung (etwa 1 mol/l) mit Hilfe einer Spritze gegeben. Dann wird unter Eiskühlung langsam eine Lösung von 1 g **9a** in 10 ml abs. THF so zugegeben, dass die Reaktion nicht zu heftig wird. Dann wird das Eisbad entfernt

und das Gemisch auf RT. erwärmt. Nach 30 Min. wird die Lösung 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen werden vorsichtig tropfenweise 4 ml Wasser zugegeben. Ein weisser Niederschlag fällt aus. Das Gemisch wird sofort im RV. eingedampft und vom Wasser und THF befreit. Der feste Rückstand (Borsalze und Bis(diaminoboran)) wird mit warmem Chloroform gewaschen und das Filtrat eingedampft. Man erhält farblose Kristalle, die in 20 ml 6N Salzsäure aufgenommen und 3 Std. unter Rückfluss gekocht werden. Die Lösung wird dann im RV. eingedampft und der Rückstand in 5 ml Wasser gelöst. Diese Lösung wird über 15 g Anionenaustauscher (stark basisch), frisch mit 300 ml 2N NaOH aktiviert und mit Wasser gewaschen, filtriert. Die alkalische Fraktion wird 6mal mit 50 ml Chloroform extrahiert, das Chloroform abgezogen und der Rückstand destilliert: 0,7 g (76,5%) vom Sdp. 100°/0,05 Torr, $[\alpha]_D = +48,5^\circ$ ($c = 5$, Benzol). – IR. (Film): 3000–2700, 1450, 1345, 1297, 1115, 1095. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 3,65 (s, 4H, 2H₂C–O); 3,58 (s, 4H, 2H₂C–O); 3,49 (s, 8H, 2H₃C–O, 2H–C–O); 3,0–2,5 (m, 8H, 4H₂C–N); 2,39 (s, 6H, 2H₃C–N).

C₁₄H₃₀N₂O₄ (290,4) Ber. C 57,90 H 10,41% Gef. C 57,78 H 10,18%

(S,S)-(+)–7,12-Diäthyl-9,10-dimethoxy-1,4-dioxa-7,12-diazacyclotetradecan (**10b**). Analog zur Herstellung von **10a** wurden aus 1 g **9b** 0,68 g (72%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten: Sdp. 102–104°/0,001 Torr, $[\alpha]_D = +44^\circ$ ($c = 5$, Benzol). – IR. (Film): 2960, 2930, 2870, 2820, 1467, 1450, 1369, 1345, 1290, 1240, 1190, 1120, 1090, 990, 920, 830. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 3,8 (m, 10H, 4H₂C–O, 2H–C–O); 3,6 (s, 6H, 2H₃C–O); 2,8 (m, 12H, 6H₂C–N); 1,24 (t, 6H, 2H₃C–C).

C₁₆H₃₂N₂O₄ (316,43) Ber. C 60,73 H 10,19 N 8,85% Gef. C 60,64 H 10,14 N 8,81%

(R,R)-(+)-2,2,N,N,N',N'-Hexamethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxamid (**11a**). 255 g (1,03 mol) **2b** werden in 280 ml abs. Methanol mit 235 g verflüssigtem Dimethylamin versetzt. Die Lösung wird 3 Tage stehengelassen. Dann werden die leicht flüchtigen Anteile am RV. abgezogen. Das erhaltene Öl wird noch 3mal mit Benzol versetzt und am RV. eingedampft. Das leicht gelbliche Festprodukt wird mit Cyclohexan gewaschen: 240 g (95%) vom Smp. 83–84°, $[\alpha]_D = +53^\circ$ ($c = 3$, Benzol). – IR. (KJ): 2980, 2930, 1650, 1500, 1455, 1400, 1380, 1370, 1326, 1257, 1210, 1150, 1050, 980, 890, 860, 805, 765. – ¹H-NMR. (100 MHz, CCl₄): 5,09 (s, 2H, 2H–C–O); 3,16 und 2,92 (s, je 3H, 2H₃C–N) 1,38 (s, 6H, 2H₃C–C).

C₁₁H₂₀N₂O₄ (244,29) Ber. C 54,08 H 8,25% Gef. C 54,12 H 8,14%

(S,S)-(+)-3,4-Isopropylidendioxy-N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-butandiamin (**11b**). 230 g **11a** werden in 500 ml abs. THF gelöst und vorsichtig unter Rühren zu einer Suspension von 74 g LAH in 2000 ml abs. THF getropft. Bei der Zugabe kommt das THF zum Sieden. Dann wird noch 5 Std. unter Rückfluss gekocht sowie über Nacht bei RT. weitergerührt. Zur Hydrolyse werden dann vorsichtig unter Rühren nacheinander 74 ml Wasser, 150 ml 10proz. NaOH-Lösung und 150 ml Wasser zugegeben. Es wird abfiltriert und der Niederschlag 1mal mit THF ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden am RV. eingeeengt, die Hauptmenge des Wassers durch azeotrope Destillation mit Benzol entfernt. Das verbleibende Öl wird i.V. destilliert: 152 g (75%) vom Sdp. = 54°/0,8 Torr, $[\alpha]_D = +7,78$ (in Substanz), $d^{20} = 0,9171$ g/cm³. – IR. (Film): 3000–2700, 1470–1450, 1375, 1363, 1280–1190, 1160, 1150, 1110–1010, 980, 920, 910, 880, 840. – ¹H-NMR. (100 MHz, CCl₄): 3,85 (m, 2H, 2H–C–O); 3,5 (m, 4H, 2H₂C–N); 3,34 (s, 6H, 2H₃C–N); 1,32 (s, 6H, 2H₃C–C).

C₁₁H₂₄N₂O₂ (216,33) Ber. C 61,08 H 11,18% Gef. C 61,36 H 11,49%

(S,S)-(+)-4,5-Bis(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (**12a**) wurde nach [18] aus **340 g 2a** hergestellt: 215 g (85%) vom Sdp. 85°/0,2 Torr, ([18]: Sdp. 96,0–96,5°/0,5 Torr, Smp. 49,5–51,0, $[\alpha]_D^{20} = +4,1^\circ$ ($c = 5$, Chloroform)).

(S,S)-(–)-4,5-Bis(methoxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (**12b**). Zu 350 ml 50proz. NaOH-Lösung 1400 ml CH₂Cl₂ und 300 mg Triäthylbenzylammoniumchlorid werden unter starkem Rühren zunächst 320 ml (3,2 mol) Dimethylsulfat und dann 215 g (1,32 mol) **12a** getropft. Nach 4 Std. werden nochmals 100 ml Dimethylsulfat zugegeben. Dann wird über Nacht weitergerührt. Die gelbe organische Phase wird abgetrennt, mit verdünnter Ammoniaklösung und mit Wasser gewaschen, um das überschüssige Dimethylsulfat zu entfernen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel am RV. abgezogen: 198 g (79%). Nach der Destillation (Sdp. 49°/0,15 Torr) erhält man 168 g (67%): $\alpha_D = -1,7^\circ$ (1 dm, in Substanz), $[\alpha]_D = +7,2^\circ$ ($c = 4,8$, Tetrachlorkohlenstoff). – IR. (Film): 3000–2800, 1450, 1375, 1365, 1260–1040, 983, 958, 920–900, 850, 800. – ¹H-NMR. (100 MHz, CCl₄): 3,85 (m, 2H, 2H–C–O); 3,50 (m, 4H, 2H₂C–O); 3,34 (s, 6H, 2H₃C–O); 1,32 (s, 6H, 2H₃C–C).

C₉H₁₈O₄ (190,24) Ber. C 56,82 H 9,54% Gef. C 56,08 H 9,34%

(S,S)-(-)-2,2-Dimethyl-4,5-bis((tosyloxy)methyl)-1,3-dioxolan (**12c**). Nach [18] wurden aus 25,2 g **12a** und 63 g Tosylchlorid in 160 ml Pyridin 60 g (83%) **12c** erhalten: Smp. 80–81°, $[\alpha]_D = -12,9^\circ$ ($c=9,4$, Chloroform) ([18]: Smp. 90,5–92,0°, $[\alpha]_D^{20} = -12,4^\circ$ ($c=8,8$, Chloroform)).

(S,S)-(-)-4,5-Bis(butoxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (**12d**). 20,26 g (0,125 mol) **12a** und 64 g (0,25 mol) Butyljodid werden in 250 ml Dioxan zum Sieden erhitzt. Dann wird in kleinen Portionen 6 g (0,25 mol) NaH zugesetzt und noch 1 Std. gerührt. Man filtriert, nimmt den Rückstand in Wasser auf und extrahiert die wässrige Lösung mit Pentan. Die vereinigten organischen Phasen werden nach Trocknen über Na_2SO_4 am RV. eingengt, der Rückstand wird destilliert: 14,7 g (43%) vom Sdp. 92–93,5°/0,5 Torr, $[\alpha]_D = -1,06^\circ$ (in Substanz), $d^{20} = 0,927 \text{ g/cm}^3$. – IR. (Film): 3000–2800, 1480, 1465, 1455, 1430, 1377, 1366, 1300, 1250, 1210, 1168, 1160–1030, 990, 915, 900, 850. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CCl_4): 3,85 (m , 2H, 2H–C–O); 3,49 (m , 8H, 4H₂C–O); 1,90–1,25 (m , 8H, 4H₂C); 1,3 (s , 6H, 2H₃C–C); 1,1–0,8 (t , 6H, 2H₃C–CH₂).

$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (274,40) Ber. C 65,66 H 11,02% Gef. C 65,39 H 11,06%

(S,S)-(-)-1,4-Dimethoxy-2,3-butandiol (**13a**). 100 g (0,527 mol) **12b** werden mit 200 ml Methanol und 200 ml 2N HCl 5 Min. auf 75° erwärmt. Dann werden Methanol und Salzsäure am RV. bei 75° Badtemp. unter vermindertem Druck entfernt. Rohausbeute 73,4 g (93%), Sdp. 68°/0,2 Torr, Smp. 28°, $[\alpha]_D = -2,5^\circ$ ($c=2,5$, Methanol). – IR. (Film): 3440, 3000, 2940, 2910, 2840, 1480, 1465, 1460, 1430, 1410, 1240, 1200, 1130, 1080, 1000, 970, 925, 700. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CCl_4): 4,0–3,1 (m , 8H, 2H–C–O, 2H₂C–O, 2HO); 3,34 (s , 6H, 2H₃C–O).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ (150,17) Ber. C 47,70 H 9,29% Gef. C 47,66 H 9,48%

(S,S)-(-)-1,4-Dimethoxy-2,3-butandiyl-di(methansulfonat) (**13b**). Zu einer Mischung von 1850 ml Pyridin und 109 g (0,727 mol) **13a** werden bei –20° unter Rühren 186 g (1,62 mol) Methansulfonsäurechlorid innerhalb 5 Min. getropft. Nach 1 Std. wird die Mischung auf 1380 g Eis und 1380 g konz. HCl gegossen. Es wird 3mal mit Chloroform ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV. abgezogen: 173 g (77%) vom Smp. 52°, $[\alpha]_D = -25,9^\circ$ ($c=3,8$, Chloroform). – IR. (KJ): 3020, 2980, 2940, 2820, 1455, 1410, 1355, 1240, 1190, 1170, 1120, 1020, 970, 915, 825, 795, 765, 735, 660, 520. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 4,93 (m , 2H, 2H–C–O); 3,7 (d , 4H, 2H₂C–O); 3,43 (s , 6H, 2H₃C–SO₂); 3,1 (s , 6H, 2H₃C–O).

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_8\text{S}_2$ (306,35) Ber. C 31,36 H 5,83% Gef. C 31,34 H 5,92%

(S,S)-(-)-1,4-Di((tosyloxy)-2,3-butandiol (**13c**). 4,7 g (0,010 mol) **12c** werden mit 10 ml 2N HCl und 20 ml Methanol 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen bildet sich ein weisser Niederschlag. Die Mischung wird mit festem KOH neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert: 3,0 g (70%) vom Smp. 73°, $[\alpha]_D = -5,7^\circ$ ($c=5$, DMF). – IR. (KJ): 3520, 2950, 2920, 1595, 1495, 1450, 1400, 1355, 1305, 1290, 1210, 1190, 1175, 1120, 1095, 1020, 970, 905, 835, 815, 760. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 7,5 (q , 8H, 8H–C(arom.)); 4,0 (m , 6H, 2H₂C–O, 2H–C–O); 2,5 (s , 2H, 2OH), 2,45 (s , 6H, 2H₃C).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S}_2$ (430,5) Ber. C 50,22 H 5,15% Gef. C 49,99 H 5,05%

(S,S)-(+)-1,4-Dibutoxy-2,3-butandiol (**13d**). 3 g **12d** werden mit 30 ml 70proz. Essigsäure 24 Std. auf 70° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung am RV. eingengt. Dann werden 10 ml Benzol zugesetzt und erneut abdestilliert. Der Rückstand wird i.V. destilliert: 2,2 g (85,6%) vom Sdp. 84°/0,01 Torr, Smp. 33°, $[\alpha]_D = +7,14^\circ$ ($c=5$, Benzol). – IR. (KJ): 3650–3100, 2960, 2930, 2870, 1460, 1375, 1230, 1115. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CCl_4): 3,6 (m , 2H, 2H–C–O); 3,6–3,1 (m , 8H, 4H₂C–O); 2,69 (s , 2H, 2HO); 1,7–1,1 (m , 8H, 4H₂C); 0,94 (t , 6H, 2H₃C).

(S,S)-(-)-1,4-Dimethoxy-2,3-butandiamin (**14b**). Zu 173 g (0,56 mol) **13b** in 1000 ml HMPA werden 224 g NaN_3 in 728 ml H_2O gegeben. Es wird 16–20 Std. bei 80° gerührt. Das Gemisch wird nach dem Abkühlen auf 10 l Wasser gegossen und portionsweise 3mal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte (3 l) werden über Na_2SO_4 getrocknet und auf 1 l eingengt. Die so erhaltene Lösung von (S,S)-2,3-Diazido-1,4-dimethoxy-butan (**14a**) wird direkt zu **14b** weiterverarbeitet.

Zu einer Suspension von 70 g (1,84 mol) LiAlH_4 in 1500 ml abs. Diäthyläther tropft man vorsichtig unter Rühren die Lösung von **14a**. Das Gemisch wird danach 3 Std. bei RT. gerührt. Zur Hydrolyse werden nacheinander 80 ml H_2O , 240 ml 15proz. KOH-Lösung und 80 ml H_2O hinzugefügt. Der Niederschlag wird abgesaugt und 3mal mit je 1000 ml THF ausgekocht. Die vereinigten THF-Lösungen werden am RV. eingedampft: 38 g (46%, bezogen auf eingesetztes **13b**), $[\alpha]_D = -15,8^\circ$ ($c=4,6$, Chloroform). Das so erhaltene rohe **14b** wird direkt zu **14c** methyliert.

(S,S)-(-)-1,4-Dimethoxy-N,N,N',N'-tetramethyl-2,3-butandiamin (**14c**). Unter Eiskühlung werden 35 g (0,236 mol) **14b**, 350 ml Formalin und 543 ml 99proz. Ameisensäure zusammengegeben und mindestens 7 Tage auf dem Ölbad bei 95° gerührt. Das Gemisch wird mit 25proz. KOH-Lösung alkalisch gemacht und 3mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im RV. abgezogen und der Rückstand über eine Vigreux-Kolonne destilliert: 13 g (27%) vom Sdp. 60°/0,4 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (in Substanz), $d_{20}^{20} = 0,911$ g/cm³. – IR. (Film): 2980, 2920, 2870, 2820, 2770, 1455, 1380, 1360, 1280, 1245, 1045, 975, 960, 910. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 3,38 (m, 4H, 2H₂C–O); 3,22 (s, 6H, 2H₃C–O); 2,63 (m, 2H, 2H–C–N); 2,3 (s, 12H, 4H₃C–N).

C₁₀H₂₄N₂O₂ (204,31) Ber. C 58,78 H 11,84 N 13,71% Gef. C 58,43 H 11,71 N 13,69%

(S,S)-(+)-1,2,3,4-Diepoxybutan (**15**). Eine gerührte Mischung aus 4,3 g (0,01 mol) **13c** und 40 ml Diäthyläther wird mit 1,2 g (0,021 mol) gepulvertem KOH versetzt. Man erhitzt 2,5 Std. unter Rückfluss. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Äther ausgewaschen, das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand destilliert: 0,7 g (81%) farblose Flüssigkeit vom Sdp. 64°/50 Torr ([19]: Sdp. 144,5–145,0°/760 Torr, Smp. 24,0–25,6°), $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$ (c = 4,6, Tetrachlorkohlenstoff) ([19]: $[\alpha]_D^{20} = 23,6^\circ$ (c = 2, Chloroform)). – IR. (Film): 2990, 1475, 1440, 1310, 1240, 960, 910, 865, 835, 795, 600, 520.

(R,R)-(+)-2,3-Dimethoxy-N,N,N',N'-tetramethyl-bernsteinsäurediamid (**16a**). Ein Gemisch aus 240 g 50proz. NaOH-Lösung (3 mol), 260 g Dimethylsulfat (2,06 mol), 1,5 l Methylenchlorid und 0,2 g Triäthylbenzylammoniumchlorid wird in einem 4l-Dreihalskolben heftig gerührt. Insgesamt 204 g **3a** (1 mol) werden löffelweise so zugegeben, dass die Mischung rührbar bleibt. Das Lösungsmittel kommt dabei zum Sieden. Nach der Zugabe wird noch 1 Tag bei RT. gerührt, dann mit Wasser versetzt und 3mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden am RV. eingengt. Nach vollständigem Abdampfen im RV. (bis +80° i.V.) fällt ein schwach gelbes Öl an, welches beim Erkalten kristallisiert. Dieses Produkt kann direkt zur Weiterverarbeitung zu **17a** verwendet werden. Umkristallisation aus Cyclohexan/wenig Benzol führt zu farblosen Prismen vom Smp. 63,2–63,5°. Ausbeute 220 g (95%), $[\alpha]_D^{20} = +116^\circ$ (c = 3, Benzol). – IR. (CCl₄): 2935, 2930, 1650, 1495, 1455, 1412, 1400, 1260, 1200, 1125, 1115, 1065, 938, 860, 640. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 4,61 (m, 2H, 2H–C–O); 3,42 (s, 6H, 2H₃C–O); 3,14 (s, 6H, 2H₃C–N); 2,90 (s, 6H, 2H₃C–N).

C₁₀H₂₀N₂O₄ (232,18) Ber. C 51,70 H 8,68 N 12,06% Gef. C 51,56 H 8,38 N 12,22%

Wird **16a** durch Umsetzung von **3a** mit NaH/Dimethylsulfat hergestellt, so wird insbesondere bei Verwendung von überschüssigem NaH das Eliminierungsprodukt **18** isoliert. N,N,N',N'-Tetramethyl-methoxyfumarsäurediamid (**18**) fällt als zähes Öl an, das nach der Destillation kristallisiert: Sdp. 111°/0,0007 Torr, Smp. 65° (aus CCl₄/Pentan). – IR. (KJ): 2930, 1665, 1655, 1645, 1600, 1500, 1450, 1438, 1400, 1330, 1238, 1140, 1117, 1010, 990, 860, 810, 735, 645. – ¹H-NMR. (100 MHz, CCl₄): 4,42 (s, 1H, HC=); 3,66 (s, 3H, H₃C–O); 2,94, 2,88, 2,84 (3s, 12H, 4H₃C–N).

C₉H₁₆N₂O₃ (200,24) Ber. C 53,98 H 8,06 N 13,99% Gef. C 54,26 H 7,89 N 14,17%

(S,S)-(+)-2,3-Dibenzoyloxy-N,N,N',N'-tetramethyl-bernsteinsäurediamid (**16b**). 4,08 g (0,02 mol) **3a** werden in 80 ml Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 10 g Tl(I)äthanolat (0,04 mol) rührt man 2 Std., gibt anschließend 4,8 ml (0,04 mol) Benzylbromid tropfenweise zu, rührt 1 Std. bei RT. und 5 Std. unter Erhitzen unter Rückfluss, filtriert die abgekühlte Mischung, wäscht den Niederschlag mit Acetonitril und engt die vereinigten Filtrate ein. Der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert: 5,2 g (89%) vom Smp. 77–78°, $[\alpha]_D^{20} = +89,2^\circ$ (c = 2, Benzol). – IR. (KJ): 3060, 3035, 2930, 1640, 1495, 1451, 1418, 1396, 1249, 1125, 1085, 1069, 1029, 857, 733, 697, 640. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 7,10 (s, 10H, 10H–C(arom.)); 4,65 (s, 2H, 2H–C–O); 4,40 (s, 4H, 2H₂C–O); 2,95, 2,80 (2s, 12H, 4H₃C–N).

C₂₂H₂₈N₂O₄ (384,48) Ber. C 68,72 H 7,34 N 7,29% Gef. C 67,47 H 7,32 N 7,28%

(S,S)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-2,3-distearoyloxy-bernsteinsäurediamid (**16c**). In einem 2-l-Dreihalskolben werden 40,8 g (0,2 mol) N,N,N',N'-Tetramethyl-weinsäurediamid (**3a**) zusammen mit 132 g (0,4 mol) Stearyl bromid in 1,2 l DMF unter Erwärmen gelöst. Darauf werden 100 g (0,4 mol) Tl(I)-Äthanolat unter Stickstoff bei ca. 70° zugegeben. Dann wird zur Vervollständigung der Reaktion noch 48 Std. bei dieser Temp. weitergerührt, das ausgefallene TlBr heiss abfiltriert und mit heissem DMF (400 ml) gewaschen. Beim Abkühlen des gelben Filtrats fällt reines **16c** in Form farbloser Nadeln aus. Es wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und i. HV. getrocknet: 119 g (84%) vom Smp. 75,6° (aus DMF), $[\alpha]_D^{20} = +26,7^\circ$ (c = 4,19, Chloroform). – IR. (Film): 3640–3120, 2970, 2910, 2805, 1640, 1465,

1455, 1395, 1375, 1255, 1115, 1090, 1070, 1055, 995, 975, 715. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 4,59 (s, 2H, 2H-C-O); 3,69–3,33 (m, 4H, 2H₂C-O); 3,1 (s, 6H, 2H₃C-O); 2,87 (s, 6H, 2H₃C-N); 1,25 (s, 64H, 32H₂C); 0,86 (t, $J=7$, 6H, 2H₃C-C).

$\text{C}_{44}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_4$ (709,19) Ber. C 74,52 H 12,51 N 3,95% Gef. C 74,69 H 12,73 N 4,01%

(S,S)-(+)-2,3-Dimethoxy-N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-butandiamin (**17a**). In einen 4l-Dreihalskolben werden 60 g LiAlH_4 und 2,2 l THF (von $\text{Na/K}/(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}$ destilliert) gegeben. Eine 1:1 Mischung von 232 g (1,0 mol) **16a** und THF wird so zugetropft, dass das Lösungsmittel siedet. Dann wird noch 3 Std. unter Rückfluss geheizt und über Nacht weitergerührt. Zur Hydrolyse werden unter Eiskühlung langsam und unter heftigem Rühren nacheinander 60 ml H_2O , 180 ml 10proz. wässrige KOH-Lösung und 60 ml H_2O zugegeben. Es wird filtriert und der Niederschlag noch 2mal mit frischem THF (von KOH destilliert) ausgekocht. Die vereinigten Lösungen werden am RV. eingengt, der Rückstand über eine kurze *Vigreux*-Kolonne destilliert: > 95% reines Produkt dessen Brechungsindex fast den theoretischen Wert erreicht ($[\alpha]_{\text{D}}$ spricht sehr empfindlich auf Verunreinigung durch Wasser an und ist an dieser Stelle zu niedrig). Für den Einsatz in metallorganischen Reaktionen wird frisch von LiAlH_4 destilliert. Ausbeute 180 g (90%), Sdp. 62–64°/3 Torr, $n_{\text{D}}^{20}=1,4343$, $[\alpha]_{\text{D}}=+14,7^\circ$ (in Substanz), $d_{4}^{20}=0,896$ g/cm³. – IR. (CCl_4): 2970, 2940, 2820, 2760, 1455, 1260, 1150, 1100, 1040, 750. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CCl_4): 3,4–3,0 (m, 2H, 2H-C-O); 3,2 (s, 6H, 2H₃C-O); 2,4–1,8 (m, 4H, 2H₂C-N); 2,10 (s, 12H, 4H₃C-N). – $^{13}\text{C-NMR}$. (CDCl_3): 78,9 (CH); 59,3 (CH₂); 58,4 (CH₃-O); 46,3 (CH₃-N).

$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (204,31) Ber. C 58,78 H 11,84 N 13,71% Gef. C 58,93 H 11,87 N 13,60%

Dipikrat (aus Äthanol): Smp. 151,2–152,0°, $[\alpha]_{\text{D}}=-20,5^\circ$ ($c=3$, Wasser).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_{16}$ (343,27) Ber. C 39,87 H 4,53 N 16,91% Gef. C 40,16 H 4,98 N 16,61%

[(S,S)-(+)-2,3-Dimethoxy-4-trimethylammonibutyl]-trimethylammonium-dijodid aus **17a** und Methyljodid.

$\text{C}_{12}\text{H}_{30}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (488,18) Ber. C 29,55 H 6,20 N 5,74% Gef. C 29,50 H 6,38 N 5,63%

[(S,S)-(+)-2,3-Dimethoxy-4-trimethylammonibutyl]-trimethylammonium-diperchlorat aus dem Dijodid mit HClO_4 : $[\alpha]_{\text{D}}=-19^\circ$ ($c=4$, Wasser).

$\text{C}_{12}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{10}$ (433,28) Ber. C 33,30 H 6,98 N 6,46% Gef. C 33,08 H 7,01 N 6,64%

Ausgehend von der unnatürlichen (S,S)-(-)-Weinsäure kann man über die Amide (-)-**3a** ($[\alpha]_{\text{D}}=-41,8^\circ$ ($c=3,01$, Äthanol)) und (-)-**16a** ($[\alpha]_{\text{D}}=-109,3^\circ$ ($c=3,16$, Benzol)) in gleicher Weise (-)-**17a** ($[\alpha]_{\text{D}}=-14,61^\circ$ (in Substanz)) erhalten. Dipikrat (aus Äthanol): $[\alpha]_{\text{D}}=+19,6^\circ$ ($c=3,49$, Aceton).

(S,S)-(+)-N,N,N',N'-Tetramethyl-distearoxy-1,4-butandiamin (**17c**). Zur Mischung aus 7 g LiAlH_4 und 100 ml Äther wird eine Lösung von 35,5 g (0,05 mol) **16c** in 400 ml Äther so gegeben, dass die Lösung unter Rückfluss siedet. Es wird über Nacht bei RT. gerührt, dann vorsichtig unter Kühlung mit 7 ml H_2O , 7 ml 15proz. NaOH-Lösung und 21 ml H_2O hydrolysiert und noch 2 Std. weitergerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat über Al_2O_3 (neutral, Aktivitätsstufe III) gegeben, das Lösungsmittel abgezogen und das verbleibende weisse, wachsartige Amin bei 0,1 Torr getrocknet: 21 g (61,6%) vom Smp. 34,5°, $[\alpha]_{\text{D}}=+3,9^\circ$ ($c=2,54$, Chloroform). – IR. (Film): 3560–3080, 2970, 2920, 2850, 2770, 1480, 1460, 1380, 1350, 1300, 1265, 1100, 1070, 1040, 1005, 985, 850, 730, 720, 710. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 3,66–3,23 (m, 6H, 2H-C-O, 2H₂C-O); 2,33 (m, 4H, 2H₂C-N); 2,2 (s, 12H, 4H₃C-N); 1,23 (s, 64H, 32H₂C); 1,03–0,66 (m, 6H, 2H₃C-C).

$\text{C}_{44}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_2$ (681,23) Ber. C 77,28 H 13,61 N 4,11% Gef. C 77,93 H 14,10 N 4,13%

R,R-(+)-2,3-Dimethoxy-N,N,N',N'-di(tetramethylen)bernsteinsäurediamid ((R,R)-(+)-2,3-Dimethoxy-bernsteinsäuredipyrrolidid) (**19**). In einem 4-l-Dreihalskolben werden 195 g (0,76 mol) **3b** und 198 g (1,57 mol) Dimethylsulfat in 1750 ml abs. THF gelöst und unter Rühren zum Sieden gebracht. Nach Entfernen der Heizquelle werden portionsweise insgesamt 36,4 g (1,52 mol) NaH während 5 Std. so zugegeben, dass das Lösungsmittel siedet. Dann wird noch 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Niederschlag wird abgenutzt und 2mal mit THF ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden am RV. eingedampft. Rohausbeute 218 g (100%), das direkt zu **20** weiterverarbeitet wurde.

Zur Bestimmung der physikalischen Daten wird eine Probe i.V. destilliert (Badtemp. 160°/0,001 Torr): $[\alpha]_{\text{D}}=+56^\circ$ ($c=5$, Benzol). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CCl_4): 4,24 (s, 2H, 2H-C-O); 4,0–3,2 (m, 8H, 4H₂C-N); 3,3 (s, 6H, 2H₃C-O); 2,1–1,7 (m, 8H, 2CH₂-CH₂).

(S,S)-(+)-1,1'-(2'',3''-Dimethoxy(tetramethylen))-dipyrrolidin (**20**). In einem 4l-Dreihalskolben werden 58 g LiAlH_4 in 1600 ml abs. THF unter Rühren zum Sieden erhitzt. Dazu wird eine 1:1

Mischung von rohem **19** und abs. THF so getropft, dass der Rückfluss bestehen bleibt. Dann wird noch 3 Std. unter Rückfluss gekocht und ca. 5 Std. ohne Heizung weitergerührt. Zur Hydrolyse werden 150 g 10proz. KOH-Lösung langsam zugegeben. Dabei erstarrt die Mischung, so dass eventuell noch etwas THF zugegeben werden muss. Der Niederschlag wird abfiltriert und 2mal mit THF ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden am RV. eingedampft. Der Rückstand wird i. V. destilliert: 111 g (57% bezogen auf 0,76 mol **19**) vom Sdp. 80–81°/0,1 Torr, $[a]_D^{20} = +5,82^\circ$ (in Substanz), $d_4^{20} = 0,9703 \text{ g/cm}^3$. – IR. (Film): 3000–2500, 1455, 1400, 1345, 1285, 1190, 1095, 900, 880. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CCl_4): 3,6 (*m*, 2H, 2H–C–O); 3,6–3,1 (*m*, 8H, 4H₂C–O); 2,69 (*s*, 2H, 2HO); 1,7–1,1 (*m*, 8H, 4H₂C–C); 0,94 (*t*, $J = 7$, 6H, 2H₃C).

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (256,39) Ber. C 65,59 H 11,01% Gef. C 65,84 H 11,33%

Zur weiteren Charakterisierung wurde in Äthanol das Dipikrat hergestellt: Smp. 179–180°, $[a]_D^{20} = +4,18^\circ$ ($c = 1,9$, Aceton).

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_{16}$ (714,6) Ber. C 43,70 H 4,80% Gef. C 43,90 H 5,09%

B. Umwandlungsprodukte von Milchsäure, Äpfelsäure und Prolin. – (S)-(–)-N,N-Dimethylmilchsäureamid (**21a**). Aus 200 ml 40proz. Lösung von Dimethylamin in H₂O wird durch Versetzen mit KOH, Umschütteln bis zur vollständigen Lösung und Erwärmen Dimethylamin freigesetzt, welches nach Trocknen mit KOH in einem Kältebad kondensiert wird (s.o.). Mindestens 70 g so gewonnenes reines Dimethylamin wird zu einer Lösung von 118 g (1 mol) Milchsäurediäthylester in 150 ml Methanol gegeben. Nach 3 Tagen bei RT. werden die leicht flüchtigen Bestandteile am RV. abgezogen und der Rückstand destilliert: 111 g (95%) vom Sdp. 85°/5 Torr ($[30]$: Sdp. 56–57°/0,6 Torr), $a_D = -8,1^\circ$ (1 dm, in Substanz). – IR. (Film): 3420, 2980, 2930, 1650, 1505, 1450, 1380, 1260, 1165, 1105, 1030, 950, 890, 770, 730. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CCl_4): 4,25 (*m*, 1H, H–C–O); 3,7 (*s*, 1H, HO); 2,85 (2*s*, je 3H, 2H₃C–N); 1,20 (*d*, $J = 6$, 3H, H₃C).

(S)-(–)-2-Methoxy-N,N-dimethylpropionsäureamid (**21b**). 120 g (1,5 mol) 50proz. NaOH-Lösung werden mit 500 ml Methylenchlorid, 150 ml (1,5 mol) Dimethylsulfat und 0,1 g Triäthylbenzylammoniumchlorid gemischt und heftig gerührt. 117 g (1 mol) N,N-Dimethylmilchsäureamid (**21a**) werden langsam zugetropft. Das Lösungsmittel kommt dabei zum Sieden. Dann wird die Mischung noch 1 Tag bei RT. gerührt, mit 500 ml Wasser versetzt und 5mal mit je 200 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand destilliert: 110 g (94%) vom Sdp. 80°/16 Torr. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 3,9 (*m*, $J = 6$, 1H, H–C–O); 3,15 (*s*, 3H, H₃C–O); 3,0, 2,8 (2*s*, je 3H, 2H₃C–N); 1,2 (*d*, $J = 6$, 3H, H₃C).

(S)-(–)-2-Methoxy-N,N-dimethylpropylamin (**21c**). 37 g (1 mol) LiAlH₄ werden in 1 l THF suspendiert. 131 g (1 mol) 2-Methoxy-N,N-dimethylpropionsäureamid (**21b**) in 150 ml THF werden langsam zugetropft, wobei das Lösungsmittel siedet. Dann wird noch 3 Std. unter Rückfluss geheizt und über Nacht weitergerührt. Die Mischung wird durch aufeinanderfolgende Zugabe von 40 ml H₂O, 120 ml 10proz. KOH-Lösung und 40 ml H₂O hydrolysiert. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und noch 2mal mit je 300 ml THF ausgekocht. Die organischen Phasen werden eingedampft und der Rückstand fraktioniert: 87 g (74%), $a_D = -20,0^\circ$ (1 dm, in Substanz), Sdp. 57°/110 Torr ($[31]$: Sdp. 84–86°/760 Torr). – IR. (Film): 2970, 2940, 2820, 2770, 1460, 1370, 1265, 1135, 1105, 1085, 1035, 855, 840. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CCl_4): 3,4–2,9 (*m*, 1H, H–C–O); 3,15 (*s*, 3H, H₃C–O); 2,10 (*s*, 6H, 2H₃C–N); 2,2–1,9 (*m*, 2H, H₂C–N); 1,0 (*d*, $J = 6$, 6H, 2H₃C).

(S)-(–)-Äpfelsäurediäthylester (**22a**). 402 g (3 mol) (S)-(–)-Äpfelsäure, 550 ml Äthanol, 600 ml Chloroform und 30 g frisch beladener stark saurer Ionenaustauscher (Lewatit 3333) werden in einem 2-l-Dreihalskolben mit Wasserabscheider unter Rückfluss und Rühren erhitzt. Nach ca. 48 Std. ist die Reaktion beendet. Der Ionenaustauscher wird nach Abkühlen der Lösung abfiltriert, das Lösungsmittel am RV. abgezogen und der Rückstand destilliert: 493 g (86,5%) vom Sdp. 85–86°/0,5 Torr, $a_D = -10,4^\circ$ (in Substanz) ($[30]$: $[a]_D^{20} = -10,18^\circ$ (in Substanz)).

(S)-N,N,N',N'-Tetramethyläpfelsäurediamid (**22b**). 380 g (2 mol) **22a** werden in 400 ml Methanol gelöst, mit 300 g frisch kondensiertem Dimethylamin versetzt und bei RT. stehengelassen. Nach 7 Tagen hat sich das Amid laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu 92% gebildet. Nach Abziehen des Lösungsmittels am RV. wird ein farbloses viskoses Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wird. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 5,27 (*s*, 1H, HO); 4,67 (*t*, $J = 7$, 1H, H–C–O); 3,07, 3,0, 2,87 (3*s*, 12H, 4H₃C–N); 2,57 (*m*, 2H, H₂C).

(S)-2-Methoxy-N,N,N',N'-tetramethylbernsteinsäurediamid (**22c**). In einem 11-Dreihalskolben werden 75,6 g (0,6 mol) Dimethylsulfat und 250 mg Triäthylbenzylammoniumchlorid in 200 ml

Methylenchlorid gelöst und mit 30 ml 50proz. NaOH-Lösung versetzt. Eine Lösung von 60 g (*ca.* 0,3 mol) rohem **22b** in 200 ml Methylenchlorid wird bei RT. unter Rühren zugetropft. Dann rührt man weitere 3 Std. und lässt über Nacht stehen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase 3mal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels werden 56 g (98%) Rohprodukt **22c** erhalten, das direkt in die folgende Reaktion eingesetzt wird. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 4,62 (*t*, *J* = 7, 1H, H-C-O); 3,27 (*s*, 3H, H₃C-O); 3,1, 3,02, 2,9, 2,87 (4*s*, 12H, 4H₃C-N); 2,73 (*m*, 2H, H₂C).

(R)-(-)-2-Methoxy-N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-butandiamin (**22d**). 19 g LiAlH₄ in 500 ml THF suspendiert, werden langsam mit einer Lösung von 45 g rohem **22c** in 500 ml THF versetzt. Dann wird 3 Std. unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT. gerührt. Nach der Hydrolyse mit 19 ml Wasser, 19 ml 15proz. Natronlauge und 57 ml Wasser wird der Niederschlag abgesaugt und mit 11 THF ausgekocht. Das Lösungsmittel der vereinigten Filtrate wird abgezogen: 31 g (88,5%) rohes **22d**. Die weitere Reinigung erfolgt durch präp. Gas-Chromatographie (GC. der Firma *Hupe & Busch*, Säule SE 30, 140° Säulentemp.): $\alpha_D = -36^\circ$ (1 dm, pur). – IR. (Film): 2975, 2940, 2855, 2815, 2780, 1690, 1460, 1380, 1263, 1110, 1040, 845. – ¹H-NMR. (100 MHz, CCl₄): 3,3 (*s*, 3H, H₃C-O); 3,36–3,15 (*m*, 1H, H-C-O); 2,19 (*s*, 6H, 2H₃C-N); 2,13 (*s*, 6H, 2H₃C-N); 2,49–2,04 (*m*, 4H, 2H₂C); 1,74–1,38 (*m*, 2H, H₂C).

C₉H₂₂N₂O (174,29) Ber. C 62,02 H 12,72 N 16,08% Gef. C 61,59 H 12,93 N 16,24%

(S)-(+)-2-Hydroxymethylpyrrolidin (*Prolinol*) (**23a**) wird nach [21] hergestellt: Sdp. 58°/0,9 Torr ([21]: 98°/10 Torr), $[\alpha]_D = +40^\circ$ (*c* = 1, Benzol).

(S)-(-)-2-Hydroxymethyl-1-formyl-pyrrolidin (**23b**). Unter Rühren und Kühlen werden 8,1 g (0,11 mol) Ameisensäureäthylester zu 10,1 g (0,1 mol) **23a** gegeben. Nach 30 Min. werden die flüchtigen Anteile am RV. abgezogen und der Rückstand i.V. destilliert: 11g (85%) vom Sdp. 122°/0,5 Torr, $[\alpha]_D = -18^\circ$ (*c* = 2, Benzol). – IR. (Film): 3380, 2940, 2870, 1650, 1420, 1385, 1035. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 8,21, 8,17 (2*s*, 1H, H-C=O); 4,87 (*s*, 1H, HO); 4,4–3,1 (*m*, 5H, H₂C-O, H-C-N, H₂C-N); 2,2–1,6 (*m*, 4H, 2H₂C).

C₆H₁₁NO₂ (129,16) Ber. C 55,79 H 8,58 N 10,85% Gef. C 55,39 H 8,63 N 10,83%

(S)-(-)-2-Methoxymethyl-1-formyl-pyrrolidin (**23c**). Zu 12,9 g (0,1 mol) **23b** in 150 ml abs. THF werden 21,3 g (0,15 mol) Methyljodid und dann portionsweise 2,6 g (0,11 mol) NaH gegeben. Dann wird das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht, in gesättigte Kochsalzlösung gegeben und 3mal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am RV. abgezogen und der Rückstand i.V. destilliert: 11,4 g (80%) vom Sdp. 67°/0,25 Torr, $n_D^{20} = 1,4752$, $[\alpha]_D = -43,5^\circ$ (*c* = 2, Benzol). – IR. (Film): 2980, 2930, 2880, 2830, 1665, 1445, 1390, 1380, 1110. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 8,34; 8,3 (*s*, 1H, H-C=O); 4,2–3,0 (*m*, 5H, H₂C-N, H₂C-O, H-C-N); 3,27 (*s*, 3H, H₃C-O); 2,2–1,47 (*m*, 4H, 2H₂C).

C₇H₁₃NO₂ (143,18) Ber. C 58,72 H 9,15 N 9,78% Gef. C 58,68 H 9,23 N 9,62%

(S)-(-)-2-Methoxymethyl-1-methylpyrrolidin (**23d**). 4 g LiAlH₄ in 200 ml abs. Diäthyläther werden unter Rühren suspendiert und mit der Lösung von 14,1 g (0,1 mol) **23c** in 100 ml abs. Äther so versetzt, dass der Äther leicht siedet. Dann wird 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Zur Hydrolyse werden vorsichtig 12 ml Wasser und 4 ml 10proz. KOH-Lösung zugetropft. Der Niederschlag wird abgesaugt und 2mal mit Äther ausgekocht. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden über Na₂SO₄ getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand i.V. fraktioniert: 7,2 g (56%) **23d** vom Sdp. 36–38°/10 Torr, $[\alpha]_D = -44,5^\circ$ (*c* = 2, Benzol). – IR. (Film): 2960, 2930, 2870, 2830, 2800, 2770, 1455, 1350, 1110. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 3,7–2,4 (*m*, 5H, H₂C-O, H₂C-N, HC-N); 3,33 (*s*, 3H, H₃C-O); 2,68 (*s*, 3H, H₃C-N); 2,33–1,5 (*m*, 4H, 2H₂C).

C₇H₁₅NO (129,20) Ber. C 65,07 H 11,70 N 10,84% Gef. C 65,65 H 11,85 N 10,76%

(S)-(+)-2-Methoxymethylpyrrolidin (**23e**). 1,43 g (0,01 mol) **23c** werden mit 20 ml 10proz. KOH-Lösung 4 Std. im Ölbad bei 130° unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch 4mal mit Äther extrahiert und die Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand i.V. destilliert: 0,73 g (65%) vom Sdp. 62°/40 Torr, $[\alpha]_D = +3^\circ$ (*c* = 2, Benzol), $n_D^{20} = 1,4467$. – IR. (Film): 3330, 2950, 2860, 2820, 1450, 1375, 1100. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 3,5–2,6 (*m*, 5H, H₂C-O, H-C-N, H₂C-N); 3,33 (*s*, 3H, H₃C-O); 2,68 (*s*, 1H, HN); 2,33–1,5 (*m*, 4H, 2H₂C).

C₆H₁₃NO (115,17) Ber. C 62,57 H 11,38 N 12,16% Gef. C 60,55 H 11,43 N 12,37%

(S)-(-)-N-Nitroso-2-methoxymethylpyrrolidin (**23f**). Das wie oben beschrieben erhaltene **23e** wird unter Kühlen und Rühren mit 3 ml Eisessig versetzt und langsam 5 ml einer gesättigten wässrigen NaNO₂-Lösung zugetropfelt. Nach 6 Std. Rühren bei RT. wird die saure Lösung 3mal mit Äther extrahiert, die Extrakte mit NaCl-Lösung und NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am RV. abgezogen und der Rückstand i.V. destilliert: 0,91 g (49%) **23f** als gelbliche Flüssigkeit vom Sdp. 59–61°/0,5 Torr, $[\alpha]_D = -91^\circ$ ($c=2$, Benzol), $n_D^{20} = 1,4807$. – IR. (Film): 2980, 2930, 2890, 2820, 1455, 1420, 1295, 1115. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 4,8–3,2 (*m*, 5H, H₂O–C, H–C–N, H₂C–N); 3,37 (*s*, 3H, H₃C–O); 2,4–1,7 (*m*, 4H, 2H₂C).

C₆H₁₂N₂O₂ (144,17) Ber. C 49,98 H 8,39 N 19,43% Gef. C 49,95 H 8,45 N 19,62%

C. Asymmetrische Alkoholsynthese. – *Allgemeine Vorschrift für die asymmetrische Synthese von Butylmethanolen aus Aldehyden und Butyllithium in Gegenwart von chiralen Alkoxyaminen.* Je nach gewünschtem Molverhältnis von chiralem Hilfsstoff zu Butyllithium werden Pentan und das Alkoxyamin so zusammengegeben, dass ein Gesamtvolumen von 40 ml entsteht, wenn unten nicht anders angegeben. Zu dieser magnetisch geführten Lösung werden unter Argon bei –78° 10 mmol Butyllithium (*ca.* 1,7M in Hexan), dann innerhalb von genau 5 Min. eine Lösung von 10 mmol Aldehyd in 5 ml Pentan mit Hilfe einer Spritze gegeben. 30 Min. nach der Zugabe entfernt man das Kältebad und lässt noch 1 Std. weiter rühren. Nach der Zugabe von 2 ml Wasser wird vorsichtig unter Eiskühlung mit 2N HCl angesäuert (Kontrolle mit pH-Papier) und das Gemisch mit 2mal 5 ml Pentan in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird 3mal mit 10 ml Pentan extrahiert. Die vereinigten Pentanextrakte werden mit 20 ml ges. NaHCO₃-Lösung und 3mal mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über 10 g Na₂SO₄ wird abfiltriert, das Na₂SO₄ mit 3mal 10 ml Pentan nachgewaschen und die vereinigten Pentanextrakte am RV. eingengt. Der Rückstand wird i.V. destilliert und eventuell durch präp. Gas-Chromatographie gereinigt.

Zur Wiedergewinnung des Alkoxyamins werden die gesammelten wässrigen sauren Phasen mehrerer Versuche mit festem KOH bis zur Sättigung versetzt und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand destilliert. Zur Verwendung für asymmetrische Synthesen muss erneut über LiAlH₄ destilliert werden.

Bei Verwendung der nicht stickstoffhaltigen chiralen Äther bzw. Thioäther erübrigt sich die Zugabe von Salzsäure vor dem Aufarbeiten; statt dessen werden die Pentanextrakte mehrmals mit Wasser extrahiert, wobei im Falle der chiralen Äther diese in die wässrige Phase gehen. Durch Extraktion der wässrigen Phase mit Methylenchlorid werden sie zurückgewonnen und durch Destillation über LiAlH₄ gereinigt.

Im Falle der Thioäther wird die Pentanlösung mit 50 ml einer gesättigten AgNO₃-Lösung [24] versetzt, der Niederschlag abgetrennt und die organische Phase wie oben beschrieben weiterverarbeitet. Für die Rückgewinnung der Thioäther wird die wässrige Phase und der Niederschlag mit konz. NH₃ versetzt und mit Äther extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Thioäther durch Destillation zurückgewonnen.

Die asymmetrischen Synthesen bei Temp. tiefer als –80° werden am besten im Pentanbad in einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer durchgeführt, da bei diesen tiefen Temp. oft Niederschläge auftreten bzw. das Gemisch honigartige Konsistenz annimmt. In einem typischen Experiment wird das Gemisch Dimethoxybutandiamin **17a**/Pentan (s. Tab. 4) auf –80° abgekühlt, 10 mmol Butyllithium zugegeben und das Pentanbad durch Hinzufügen von flüssigem N₂ eingefroren, wobei sich eine Temp. von –150° einstellt. Dann wird, wie in der allgemeinen Vorschrift beschrieben, der Aldehyd in Pentan zugeben und das Gemisch aufgearbeitet.

Die optischen Ausbeuten der so erhaltenen Butylmethanole werden mit Hilfe der aus der Literatur bekannten Drehwerte der Alkohole errechnet oder mit Hilfe des optisch aktiven Verschiebungsreagens Tris(3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-d-campherato)europium (Firma Aldrich, Optishift III) ¹H-NMR.-spektroskopisch in der folgenden Weise bestimmt: Eine 0,3M Lösung des betreffenden Alkohols in CDCl₃ wird im 5 mm NMR.-Röhrchen mit steigenden Mengen an optisch aktivem Verschiebungsreagens versetzt. Die Menge an Verschiebungsreagens wird so gewählt, dass sich das Verhältnis Verschiebungsreagens/Alkohol von Messung zu Messung verdoppelt. Auftretungen der Signale der beiden enantiomeren Alkohole werden an ihrer unterschiedlichen Signalintensität im Vergleich zum unter gleichen Bedingungen aufgenommenen Spektrum einer racemischen Probe erkannt. Die maximale Menge Verschiebungsreagens, nach der in der Regel keine weitere Verbesserung der Aufspaltung beobachtet wird, liegt etwa bei 60 mol-%. Die Bestimmung des Enantio-

merenüberschusses erfolgt durch Mittelwertbildung der 10mal von beiden Seiten des Spektrums her integrierten Signale. Bei sehr geringen Signalauffrennungen werden anstelle des Integrationsverhältnisses die Signalhöhen zur Berechnung verwendet.

Im folgenden sind die Daten der durch asymmetrische Synthese erhaltenen Butylmethanole aufgeführt (s. auch Tab. 2 und 3).

2-Hexanol. Hilfsstoff **17a**: Ausbeute 0,6 g (57%), Sdp. 57°/18 Torr ([32]: 137–138°/760 Torr), $[\alpha]_D = +0,88^\circ$ ($c=7,9$, Äthanol) ([33]: $[\alpha]_D = +12,7^\circ$ ($c=1$, Äthanol)), (*S*)-Konfiguration, optische Ausbeute 7,5%. Hilfsstoff **4b**: Ausbeute 0,5 g (47%), durch präp. GC. gereinigt (*Varian Aerograph* 2700, Säule Silicon OV 101, 130°, Injektor 150°, Detektor 150°), $[\alpha]_D = +0,14^\circ$ ($c=10,0$, Äthanol), optische Ausbeute 1,2%.

3-Heptanol. Hilfsstoff **17a**: Ausbeute 0,9 g (77%), Sdp. 72°/18 Torr ([33]: 66°/16 Torr), $[\alpha]_D = +0,75^\circ$ (in Substanz) ([33]: $[\alpha]_D = +6,68^\circ$ (in Substanz)), $[\alpha]_D = +9,63^\circ$ ($c=5$, Äthanol), (*S*)-Konfiguration, optische Ausbeute 11,5%. Hilfsstoff **4b**: Ausbeute 0,85 g (73%), Sdp. 63°/12 Torr, $[\alpha]_D = +0,85^\circ$ ($c=10,3$, Äthanol), optische Ausbeute 8,8%.

2-Methyl-3-heptanol. Hilfsstoff **17a**: Ausbeute 1,1 g (85%), Sdp. 70°/14 Torr ([34]: 72°/17 Torr), $[\alpha]_D = +5,25^\circ$ ($c=10,0$, Äthanol) ([33]: $[\alpha]_D = +27,67^\circ$ ($c=10$, Äthanol)), (*R*)-Konfiguration, optische Ausbeute 19%. Hilfsstoff **4b**: Ausbeute 1,0 g (77%), Sdp. 74°/18 Torr, $[\alpha]_D = +4,92^\circ$ ($c=11,8$, Äthanol), optische Ausbeute 18%.

2,2-Dimethyl-3-heptanol. Hilfsstoff **17a**: Ausbeute 1,2 g (84%), Sdp. 70°/10 Torr ([35]: 76°/23 Torr), $\alpha_D = +4,6^\circ$ (1 dm, in Substanz) ([35]: $\alpha_D = +34,24^\circ$ (1 dm, in Substanz)), (*R*)-Konfiguration, optische Ausbeute 13,5%. Hilfsstoff **4b**: Ausbeute 1,25 g (87%), Sdp. 74°/16 Torr, $\alpha_D = +7,8^\circ$ (1 dm, in Substanz), optische Ausbeute 22,8%.

3-Äthyl-4-octanol. Hilfsstoff **17a**: Ausbeute 1,35 g (85%), Sdp. 90°/10 Torr, Reinheit 99,5% (gas-chromatographisch bestimmt auf *Perkin-Elmer* 900 (Säule OV101), Temperaturprogramm 50–250°), $[\alpha]_D = +2,1^\circ$ ($c=7,9$, Äthanol), optische Ausbeute 19% (NMR.-spektroskopisch bestimmt). – IR.(Film): 3380, 2980, 2940, 2890, 1470, 1460, 1385, 1320, 1280, 1150, 1125, 1010, 915, 905, 840. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 3,7–3,5 (*m*, 1H, H–C–O); 1,8 (*s*, 1H, HO); 1,7–1,0 (*m*, 11H, HC, 5H₂C); 0,88 (*t*, 9H, 3H₃C).

Hilfsstoff **4b**: Ausbeute 1,30 g (82%), Sdp. 97°/16 Torr, $[\alpha]_D = +2,2^\circ$ ($c=10,8$, Äthanol), optische Ausbeute 20% (NMR.-spektroskopisch).

1-Cyclohexyl-1-pentanol. Hilfsstoff **17a**: Ausbeute 1,5 g (88%), Sdp. 77°/1 Torr, $[\alpha]_D = +2,7^\circ$ ($c=10,7$, Benzol) ([36]: $\alpha_D = +12,6^\circ$ (in Substanz)), (*R*)-Konfiguration, optische Ausbeute 22,5% (NMR.-spektroskopisch). Hilfsstoff **4b**: Ausbeute 1,4 g (82%), Sdp. 77°/1 Torr, $[\alpha]_D = +3,1^\circ$ ($c=10,4$, Benzol), optische Ausbeute 25% (NMR.-spektroskopisch).

1-Phenyl-1-pentanol. Hilfsstoff **17a**: Ausbeute 1,5 g (91%), Sdp. 84°/1 Torr ([27]: 141°/25 Torr), $[\alpha]_D = +3,3^\circ$ (in Substanz) ([37]: $[\alpha]_D = +17,5^\circ$ (in Substanz)), (*R*)-Konfiguration, optische Ausbeute 19% (s. auch Tab. 4 und Text). Hilfsstoff **4b**: Ausbeute 1,4 g (85%), Sdp. 84°/1 Torr, $[\alpha]_D = +5,25^\circ$ (in Substanz), optische Ausbeute 30%.

1-(4-Methylphenyl)-1-pentanol. Hilfsstoff **17a**: Ausbeute 1,6 g (90%), Sdp. 85°/0,6 Torr, Reinheit 99,7% (gas-chromatographisch), $[\alpha]_D = +3,06^\circ$ ($c=6,5$, Benzol), optische Ausbeute 11,5% (NMR.-spektroskopisch). – IR. (Film): 3390, 3100, 3050, 3030, 2960, 2930, 2870, 1515, 1470, 1460, 1380, 1200, 1180, 1115, 1045, 1015, 945, 900, 825, 765. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 7,4–7,0 (*m*, 4H, 4H–C(arom.)); 4,6 (*t*, *J*=7, 1H, H–C–O); 2,34 (*s*, 3H, H₃C–C(arom.)); 2,02 (*s*, 1H, HO); 2,0–1,0 (*m*, 6H, 3H₂C); 0,88 (*t*, *J*=7, 3H, H₃C–C).

Hilfsstoff **4b**: Ausbeute 1,4 g (79%), Sdp. 85°/0,6 Torr, $[\alpha]_D = +8,65^\circ$ ($c=12,1$, Benzol), optische Ausbeute 32,5% (NMR.-spektroskopisch).

1-(2-Methylphenyl)-1-pentanol. Hilfsstoff **17a**: Ausbeute 1,5 g (85%), Sdp. 84°/0,6 Torr, Reinheit 99,5% (gas-chromatographisch), $[\alpha]_D = +3,56^\circ$ ($c=7,2$, Benzol); optische Ausbeute 10,5% (NMR.-spektroskopisch). – IR. (Film): 3360, 3070, 3030, 2960, 2940, 2870, 1495, 1470, 1465, 1385, 1060, 1040, 1015, 760, 730. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 7,6–7,0 (*m*, 4H, 4H–C(arom.)); 4,90 (*t*, *J*=6, 1H, H–C–O); 2,29 (*s*, 3H, H₃C–C(arom.)); 2,10–1,10 (*m*, 7H, HO, 3H₂C); 0,89 (*t*, *J*=7, 3H, H₃C).

Hilfsstoff **4b**: Ausbeute 1,5 g (85%), Sdp. 84°/0,6 Torr, $[\alpha]_D = +15,3^\circ$ ($c=10,8$, Benzol), optische Ausbeute 45,3% (NMR.-spektroskopisch).

1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1-pentanol. Hilfsstoff **17a**: Ausbeute 1,8 g (87%), Sdp. 93°/0,1 Torr, Reinheit 99,8% (gas-chromatographisch), $[\alpha]_D = +0,48^\circ$ ($c=9,4$, Benzol), optische Ausbeute 2,3% (NMR.-spektroskopisch). – IR. (Film): 3410, 3020, 2970, 2940, 2880, 1615, 1470, 1460, 1450, 1380,

1050, 1010, 860. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 6,80 (s, 2H, 2H-C(arom.)); 5,10 ($d \times d$, 1H, H-C-O); 2,38 (s, 6H, 2H₃C-C(arom.)); 2,22 (s, 3H, H₃C-C(arom.)); 2,20–1,10 (m, 7H, 3H₂C, HO); 0,88 (t, 3H, $J=7$, H₃C).

Hilfsstoff **4b**: Ausbeute 1,7 g (83%), Sdp. 114°/0,9 Torr, $[\alpha]_{\text{D}} = +4,87^\circ$ ($c=9,7$, Benzol), optische Ausbeute 23% (NMR.-spektroskopisch).

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Se 158/4, 5) und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für grosszügige Unterstützung, den Firmen *Benckiser* (Ludwigshafen), *Boehringer* (Ingelheim), *Cephasaar* (Rohrbach/Saar), *Chemische Fabrik Uetikon* (Schweiz) und der *Metallgesellschaft* (Frankfurt) für die zur Verfügung gestellten Chemikalien. Herrn Prof. *J. M. Lehn* (Strassburg) danken wir für die Zusammenarbeit bei der Herstellung der Macrocyclen. Frau *U. Schleenbecker* danken wir für die Anfertigung des Manuskriptes.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *D. Seebach, H. Dörr, B. Bastani & V. Ehrig*, *Angew. Chem.* **81**, 1002 (1969); *ibid.* *Int. Ed.* **8**, 982 (1969).
- [2] *D. Seebach & H. Daum*, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 2795 (1971).
- [3] *D. Seebach & H.-A. Oei*, *Angew. Chem.* **87**, 629 (1975); *ibid.* *Internat. English Ed.* **14**, 634 (1975).
- [4] *D. Seebach*, *Schriftenreihe des Fonds der Chemischen Industrie*, 1975, S. 13.
- [5] *J. D. Morrison & H. S. Mosher*, 'Asymmetric Organic Reactions', Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey 1971, Kapitel 10.
- [6] *M. Fieser & L. F. Fieser*, 'Reagents for Organic Synthesis', Bd. 1, S. 267.
- [7] *A. W. Langer*, 'Polyamine-Chelated Alkali Metal Compounds', *Advances in Chemistry Series*, No. 130, American Chemical Society, Washington, D.C. 1974.
- [8] *D. Seebach & H. Meyer*, *Angew. Chem.* **86**, 40 (1974); *ibid.* *Internat. English Ed.* **13**, 77 (1974).
- [9] *H. Meyer & D. Seebach*, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 2261.
- [10] *D. Seebach & H.-O. Kalinowski*, *Nachr. Chem. Techn.* **24**, 415 (1976).
- [11] *D. Seebach & H. Daum*, *Chem. Ber.* **107**, 1748 (1974).
- [12] *I. Felner & K. Schenker*, *Helv.* **53**, 754 (1970).
- [13] *M. Carmack & J. J. Kelly*, *J. org. Chemistry* **33**, 2171 (1968).
- [14] *A. C. Cope & A. S. Metha*, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 5626 (1964).
- [15] *K. Mori*, *Tetrahedron* **30**, 4223 (1974).
- [16] *A. Merz*, *Angew. Chem.* **85**, 868 (1973); *ibid.* *Internat. English Ed.* **12**, 846 (1973).
- [17] *B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage & J. Blanzat*, *Tetrahedron* **29**, 1629 (1973).
- [18] *P. W. Feit*, *J. med. Chemistry* **7**, 14 (1964).
- [19] *P. W. Feit*, *Chem. Ber.* **93**, 116 (1960).
- [20] *H.-O. Kalinowski, D. Seebach & G. Crass*, *Angew. Chem.* **87**, 812 (1975); *ibid.* *Int. Ed.* **14**, 762 (1975).
- [21] *F. P. Doyle, M. D. Metha, G. S. Sach & J. L. Pearson*, *J. chem. Soc.* **1958**, 4458.
- [22] *H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya & R. Noyari*, *Tetrahedron* **27**, 905 (1971).
- [23] *N. Allentoff & G. F. Wright*, *J. org. Chemistry* **22**, 1 (1957).
- [24] *M. Pailer, W. Oesterreicher & E. Simonitsch*, *Mh. Chem.* **96**, 784 (1965).
- [25] *E. J. Fendler*, in *E. H. Cordes*, 'Reaction Kinetics in Micelles', S. 127 ff., Plenum Press, New York 1973.
- [26] *A. Horeau*, *Tetrahedron Letters* **1969**, 3121.
- [27] *Handbook of Chemistry and Physics*, 51th edition.
- [28] *B. T. Gillis & P. E. Beck*, *J. org. Chemistry* **28**, 1388 (1963).
- [29] *Beilstein*, *Handbuch der organischen Chemie*, E II/4, 582.
- [30] *W. P. Ratchford & C. H. Fischer*, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 1911 (1947).
- [31] *A. C. Cope, J. M. Kliegman & E. C. Friedrich*, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 287 (1967).
- [32] *R. H. Pickard & J. Kenyon*, *J. chem. Soc.* **99**, 45 (1911).
- [33] *R. H. Pickard & J. Kenyon*, *J. chem. Soc.* **103**, 1923 (1913).
- [34] *R. H. Pickard & J. Kenyon*, *J. chem. Soc.* **101**, 620 (1912).
- [35] *W. M. Foley, F. J. Welch, E. M. La Combe & H. S. Mosher*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 2779 (1959).
- [36] *R. A. Levene & A. Rothen*, *J. org. Chemistry* **1**, 76 (1936).
- [37] *R. MacLeod, F. J. Welch & H. S. Mosher*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 876 (1960).