

## 168. Zur Reaktion von monosubstituierten Epoxypropanen mit Benzylamin

1. Mitteilung über Ringöffnungsreaktionen kleiner Ringe

von Ueli Sulser, Jürg Widmer und Heinz Goeth

Abteilung Forschung, Sika AG, 8048 Zürich

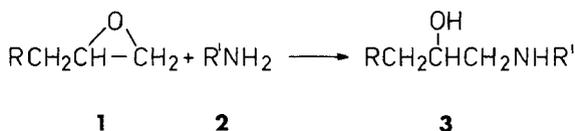
(19.IV.77)

### Reaction of monosubstituted epoxypropanes with benzylamine

#### Summary

The reaction of the epoxides of the general formula  $R-X-CH_2-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_2$  with benzylamine at 40, 50 and 60 °C has been examined. The determination of rate constants by variation of X has shown, that in the case of X = S or N no anchimeric acceleration occurred. These results have been approved by product analysis and by synthesis of the possible reaction products. Transition states of the epoxide/benzylamine reaction are discussed by means of the experimentally determined activation energy and activation entropy.

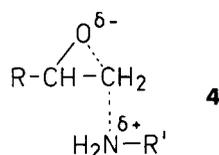
**Einleitung.** – Die technisch bedeutsame Ringöffnungsreaktion von 1,2-Epoxiden (1) mit primären oder sekundären Aminen ist schon öfters Gegenstand von Untersuchungen gewesen (vgl. z. B. [1–3]). Bei monoalkylsubstituierten Epoxypropanen sind dabei die sekundären Aminoalkohole von Typ 3 (normale Reaktionsprodukte) als einzige Monoadditionsprodukte nachgewiesen worden, während im Falle einer Konjugation des Oxiranringes mit einem  $\pi$ -Elektronensystem in der Regel Gemische der isomeren sekundären und primären Aminoalkohole (letztere als anormale Reaktionsprodukte betrachtet) gefunden worden sind.



Die Orientierung der Ringöffnung wird auf sterische [4] und induktive Effekte [5] [6] des Substituenten am Oxiranring zurückgeführt. Allgemein wird die Geschwindigkeit der Ringöffnungsreaktion mit nucleophilen Partnern durch elektronenziehende Substituenten am Oxiranring erhöht [5–8]. Die Möglichkeit einer Beteiligung von Nachbargruppen an der Ringöffnungsreaktion von 1,2-Epoxyalkanen mit primären oder sekundären Aminen scheint noch nicht untersucht wor-

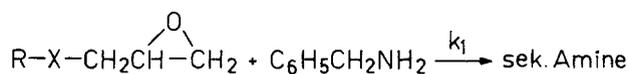
den zu sein. Dagegen wird z. B. für die Ringöffnung von 1-Benzoyl-2-phenyl-1,2-epoxypropan (Dyptonoxid) mit Salzsäure [9] und von 1-*p*-Methoxyphenyl-2-phenyl-1,2-epoxyäthan mit Benzoat-Ionen [10] eine Nachbargruppenbeteiligung des Carbonylsauerstoffatoms bzw. der Anisylgruppe angenommen. Kürzlich berichteten *Ikegami et al.* über eine Nachbargruppenbeteiligung des Schwefels bei Ringöffnungsreaktionen von Epoxymethylidenthiopyran mit  $\text{BH}_3/\text{LiBH}_4$ , Essigsäure und  $\text{BCl}_3$  [11].

Bezüglich des Mechanismus der Ringöffnungsreaktion von 1,2-Epoxiden durch nucleophile Agentien wird allgemein die Beteiligung polarer Übergangszustände z. B. vom Typ 4 in Betracht gezogen [12]. Die Beobachtung, dass die Reaktion in protischen polaren Lösungsmitteln wesentlich schneller abläuft als in aprotischen polaren Lösungen erklären z. B. *Parker & Rockett* [13] mit der Beteiligung von Wasserstoffbrücken zwischen Epoxid-Sauerstoffatom und einer Lösungsmittelmolekel im Übergangszustand.



Im Rahmen einer Arbeit zur Herstellung von Diepoxyalkanen, welche mit Polyaminen rasch ablaufende Polyadditionsreaktionen eingehen können, haben wir uns für den Einfluss von Heteroatomen in  $\beta$ -Stellung zum Ring von 1,2-Epoxypropanen auf Richtung und Geschwindigkeit der Ringöffnung interessiert. Die Untersuchungen wurden mit Benzylamin als nucleophilem Agens und den Modellverbindungen 5–11 in Dioxan/Wasser 4:1 durchgeführt.

Schema 1

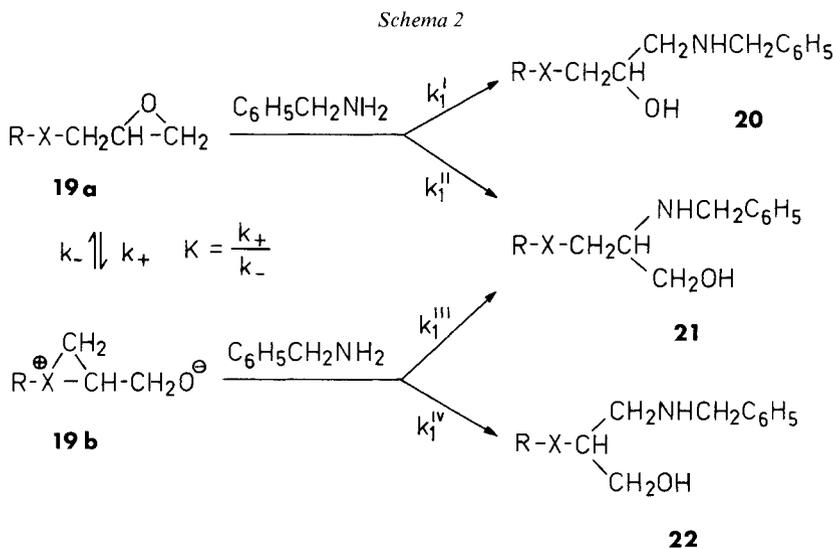


|    |  |    |
|----|--|----|
| 5  | R = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X = O      | 12 |
| 6  | R = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , X = S      | 13 |
| 7  | R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> , X = O                | 14 |
| 8  | R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> , X = S                | 15 |
| 9  | R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> , X = NCH <sub>3</sub> | 16 |
| 10 | R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , X = CH <sub>2</sub>                  | 17 |
| 11 | R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , X = CH <sub>2</sub>                  | 18 |

Im Falle von X=O, CH<sub>2</sub> konnten *Parker & Isaacs* [10] zeigen, dass sich das Epoxid in einer Reaktion 2. Ordnung (1. Ordnung bezüglich je Epoxid und Benzylamin) zunächst zu einer sekundären Aminoverbindung umsetzt, welche ihrerseits mit einer zweiten Epoxidmolekel zu einem tertiären Amin weiterreagiert. Mittels

Produkteanalyse konnten sie zeigen, dass es sich bei den Reaktionsprodukten stets um sekundäre Alkohole handelt. Im Vordergrund unserer Untersuchungen stand zunächst die Frage, ob im Falle der wenig untersuchten Verbindungen mit den nucleophilen Heteroatomen  $X=S$  und  $N$  eine Wechselwirkung dieser Atome mit der Epoxidgruppe nachzuweisen ist und inwieweit sich diese bei der Bildung der Ringöffnungsprodukte bemerkbar macht. So kann z. B. bei  $S_N2$ -Reaktionen der Modellverbindungen **6**, **8**, **9** und **11** eine Nachbargruppenbeteiligung nicht ausgeschlossen werden. In diesem Falle müssen als Zwischenstufe cyclische Sulfonium- bzw. Äthylenimmoniumionen vom Typ **19b** auftreten (Schema 2), welche mit den entsprechenden Epoxidverbindungen **19a** im Gleichgewicht stehen.

Aus der allgemeinen Reaktion von **19a** oder **19b** mit Benzylamin wären demnach neben dem normalen Additionsprodukt **20** die primären Aminoalkohole **21** und **22** zu erwarten. Da **21** sowohl aus **19a** wie auch aus **19b** gebildet werden kann, lässt sich die Existenz eines Gleichgewichtes  $19a \rightleftharpoons 19b$  nur aus dem Auftreten eines «Nachbargruppenproduktes» **22** eindeutig beweisen, dessen Nachweis allerdings durch die Grösse der Gleichgewichtskonstanten  $K$  limitiert ist.



Es ist bekannt, dass cyclische, dreigliedrige Sulfonium- oder Immoniumionen mit nucleophilen Agentien sehr rasch unter Ringöffnung zu den entsprechenden Thio- bzw. Aminoverbindungen weiterreagieren [14]. Im Fall einer Nachbargruppenbeteiligung sollte demnach eine beträchtliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber den Epoxiden mit  $X=O$  oder  $CH_2$  erwartet werden, sofern sich das Gleichgewicht  $19a \rightleftharpoons 19b$  rasch einstellt und  $K$  genügend gross ist.

**Resultate und Diskussion.** - Zur Untersuchung der Kinetik dieser Reaktion wurden stöchiometrische Mengen von Benzylamin und den Epoxiden **5-11** in Dioxan/Wasser 4:1 gelöst und die Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  bei 40, 50 und 60° nach

der differentiellen Methode aus den Konzentrations-Zeit-Kurven  $x(t)$  für Benzylamin und  $y(t)$  für die in der Folgereaktion gebildeten tertiären Amine bestimmt. Unter der Annahme eines  $S_N2$ -Mechanismus und unter Berücksichtigung des Gleichgewichtes  $19a \rightleftharpoons 19b$  erhält man für die 1. Stufe der Benzylamin/Epoxid-Bruttoreaktion die folgende Geschwindigkeitsgleichung:

$$\begin{aligned}
 -\frac{dx}{dt} &= (k_1^I + k_1^{II})[E_1]x + (k_1^{III} + k_1^{IV})[E_2]x \\
 &= (k_1^I + k_1^{II}) \frac{e - a + x - y}{K + 1} x + (k_1^{III} + k_1^{IV}) \frac{K(e - a + x - y)}{K + 1} x \\
 &= \frac{k_1^I + k_1^{II} + K(k_1^{III} + k_1^{IV})}{K + 1} (e - a + x - y)x \quad (I)
 \end{aligned}$$

Unter Einführung der beobachteten Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  in I erhält man den einfachen Ausdruck:

$$\frac{dx}{dt} = -k_1(e - a + x - y)x \quad (II)$$

$$\text{wobei } k_1 = \frac{k_1^I + k_1^{II} + K(k_1^{III} + k_1^{IV})}{K + 1}$$

Dabei bedeuten:

$[E_1]$  und  $[E_2]$  = Gleichgewichtskonzentrationen der Verbindungen **19a** bzw. **19b** zur Zeit  $t$ ;  $e$  = Anfangskonzentration des Epoxides;  $a$  = Anfangskonzentration des Benzylamins;  $x$  = Konzentration des Benzylamins zur Zeit  $t$ ;  $y$  = Totalkonzentration der tertiären Amine zur Zeit  $t$ .

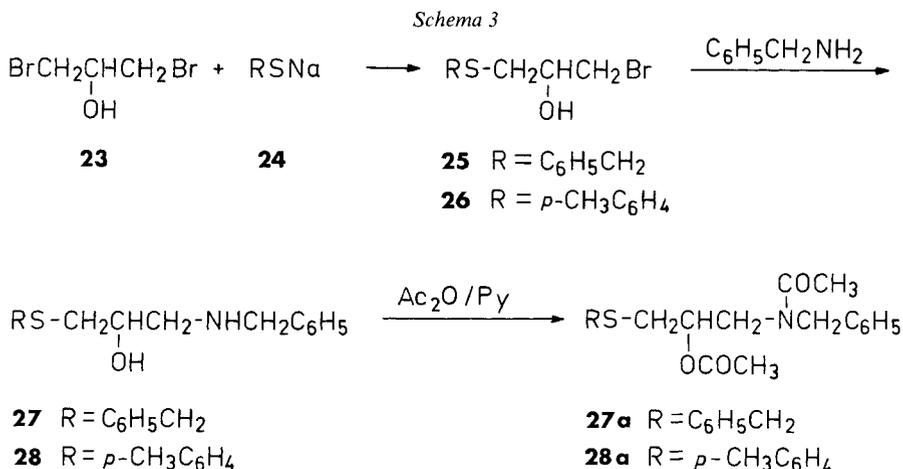
Die so erhaltenen Werte für die Geschwindigkeitskonstanten und die daraus berechneten Aktivierungsparameter sind in der *Tabelle* zusammengefasst.

Tabelle. Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion der Epoxide **5-11** mit Benzylamin

| Epoxid    | Geschwindigkeitskonstanten<br>$k_1 \cdot 10^5 (\pm 5\%) \text{ l mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ |      |      | $E_a$<br>kcal. mol <sup>-1</sup> | $\Delta H^\ddagger$<br>kcal. mol <sup>-1</sup> | $\Delta S^\ddagger$<br>e.u. |
|-----------|--|------|------|----------------------------------|--|-----------------------------|
|           | 40°  | 50°  | 60°  |                                  |  |                             |
| <b>5</b>  | 23,8   | 39,1 | 60,7 | 8,94                             | 8,30   | -48,2                       |
| <b>6</b>  | 18,3   | 28,7 | 51,5 | 12,31                            | 11,69  | -38,0                       |
| <b>7</b>  | 19,6   | 33,8 | 59,6 | 9,08                             | 8,46   | -47,7                       |
| <b>8</b>  | 13,3   | 24,3 | 43,4 | 12,20                            | 11,58  | -39,0                       |
| <b>9</b>  | 4,89   | 9,04 | 16,7 | 12,91                            | 12,29  | -38,6                       |
| <b>10</b> | 5,90   | 9,10 | 18,0 | 10,15                            | 9,73   | -47,1                       |
| <b>11</b> | 4,33   | 8,67 | 14,7 | 12,58                            | 11,96  | -39,9                       |

Die Isolierung und Analyse der Reaktionsprodukte ergab für die untersuchten Epoxide **5-11** jeweils nur zwei Produkte. Ihre chromatographische Trennung und die IR.-spektroskopische Untersuchung zeigte für alle untersuchten Systeme, dass es sich um Gemische eines sekundären Amins mit einem durch Folgereaktion aus

diesem entstandenen tertiären Amin handelte (*Schema 1*). Die Struktur der uns hauptsächlich interessierenden sekundären Amine **13** und **15** bzw. ihrer einfacher zu handhabenden Diacetylverbindungen **13a** und **15a** konnte durch spektroskopische Vergleiche mit den im folgenden beschriebenen synthetisch erhaltenen Verbindungen vom allgemeinen Typ **20**, **21** und **22** aufgeklärt werden. Die normalen Additionsprodukte werden im allgemeinen so synthetisiert, dass die durch Reaktion des Dibromides **23** mit dem Natriumsalz **24** leicht zugänglichen Bromhydrine **25** und **26** mit Benzylamin zu den Aminoalkoholen **27** bzw. **28** und durch anschließende Acetylierung zu **27a** bzw. **28a** umgesetzt werden (s. *Schema 3*).

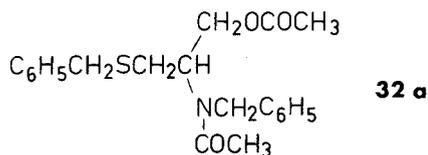
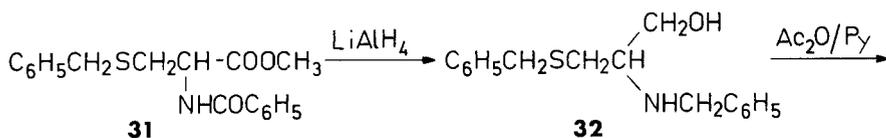
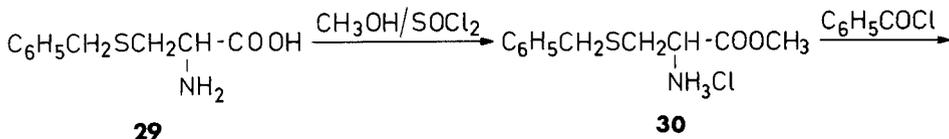


Die Synthese des anormalen Additionsproduktes von **6** erfolgte durch Veresterung von Benzylcystein (**29**) nach *Brenner* [15], Umsetzen des Aminosäureesters **30** mit Benzoylchlorid zum Benzoylderivat **31** und nachfolgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Aminoalkohol **32**, welcher anschliessend in das Diacetat **32a** überführt wurde (s. *Schema 4*). Versuche, die analoge Kresylthioverbindung zu synthetisieren, führten nicht zum Ziel.

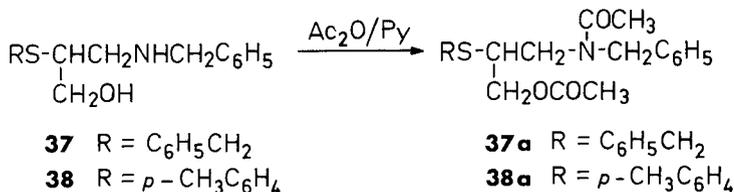
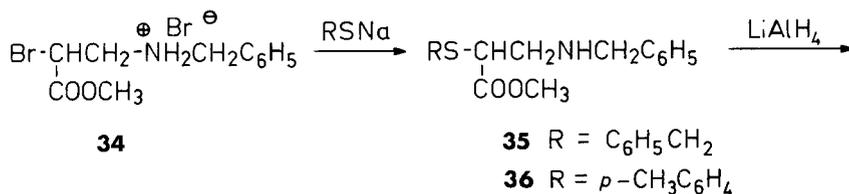
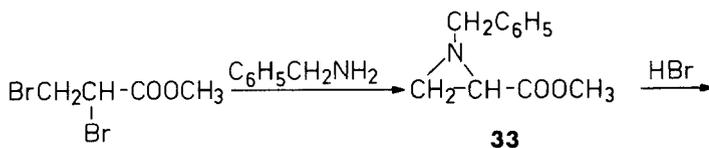
Die «Nachbargruppenprodukte» vom Typ **22** wurden wie folgt synthetisiert: Durch Ringspaltung des Benzylaziridins **33** mit Bromwasserstoff und anschliessende Umsetzung des Bromesters **34** mit dem Natriumsalz **24** wurden die Thioäther **35** und **36** erhalten, welche sich mit  $\text{LiAlH}_4$  zu den Aminoalkoholen **37** bzw. **38** reduzieren liessen.

Die Strukturen der Diacetylverbindungen **27a**, **28a**, **32a**, **37a** wurden massenspektrometrisch und durch ihre NMR.-Spektren bestätigt. Die Untersuchungen der Produktezusammensetzung der Reaktionsgemische der Verbindungen **6** und **8** mit Benzylamin im Überschuss ergab in beiden Fällen das Vorliegen eines Reaktionsproduktes (**13** bzw. **15**) in grossem Überschuss nebst Spuren des tertiärenamins. Die Produkte (**13a** bzw. **15a**) ergaben NMR.- und Massenspektren, die mit den Spektren der synthetisch erhaltenen Verbindungen **27a** bzw. **28a** identisch sind. Den Aminoalkoholen **13** und **15** muss also die Struktur eines normalen

Schema 4



Schema 5

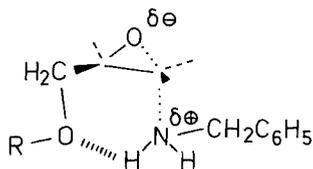


Additionsproduktes zugeordnet werden. Die Reaktionsprodukte von **9** und **11** konnten nicht durch eine unabhängige Synthese hergestellt werden. Ihre Strukturen wurden durch Vergleich mit den Massen- und NMR.-Spektren der Verbindungen **27a** und **28a** als die von normalen Additionsprodukten identifiziert: So

zeigten die NMR.-Spektren ihrer Diacetate ein charakteristisches Multipllett im Bereich von 4,0–5,0 ppm, welches den beiden nicht isochronen Methylenprotonen an C(1) zugeordnet werden muss. Dieses Signal tritt in den Spektren der synthetischen anormalen und «Nachbargruppenprodukte» nicht auf.

Aufgrund früherer Arbeiten kann die Bildung eines anormalen Additionsproduktes oder eines «Nachbargruppenproduktes» aus Verbindungen mit X=O oder X=CH<sub>2</sub> ausgeschlossen werden. Dieses Verhalten konnten wir nun auch anhand der aus den Reaktionsgemischen isolierten Verbindungen **12**, **14** und **17** bzw. **12a**, **14a** und **17a** durch Analyse ihrer IR.-, NMR.- und Massenspektren bestätigen. So zeigen z.B. die NMR.-Spektren in allen untersuchten Fällen das für normale Reaktionsprodukte charakteristische Multipllett der beiden nicht isochronen Methylenprotonen im Bereich von 4,00–5,00 ppm. Eine Hydrolyse der Ausgangsverbindungen **5–11**, die als Konkurrenzreaktion denkbar wäre, tritt nicht ein, da auch nach mehrtägigem Erwärmen der Lösungen dieser Verbindungen in Dioxan/Wasser 4:1 keine Hydrolyseprodukte nachgewiesen werden konnten.

Wie die Untersuchung der Reaktionsgemische gezeigt hat, treten keine anormalen Additionsprodukte oder Produkte auf, die durch Nachbargruppenbeteiligung eines S- oder N-Atoms entstehen könnten. Dies wird auch durch Betrachtung der Geschwindigkeitskonstanten der Verbindungen **6**, **8**, **9** und **11** bestätigt, die im Falle einer anchimeren Beschleunigung grösser sein sollten als die  $k_1$ -Werte der Verbindungen **5**, **7** und **10**. Da dies nicht der Fall ist, muss man annehmen, dass in allen von uns untersuchten Systemen die Reaktion nach dem gleichen Mechanismus abläuft. Das Auftreten von unterschiedlichen Werten der Aktivierungsentropie lässt sich im Falle der Verbindungen **5** und **7** durch Vergleich der Geometrie ihrer Übergangszustände (**39**) mit denjenigen der anderen Verbindungen erklären:

**39**

Die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zum Sauerstoffatom der Ätherfunktion, welche nur bei diesen Verbindungen möglich ist, äussert sich in einem Verlust der freien Drehbarkeit der RO-Gruppierung. Gleichzeitig wird die angreifende Benzylaminmolekel in einer für den Angriff am C(1) günstigen Lage fixiert, was mit einer Abnahme von  $\Delta S^\ddagger$  verbunden ist. Die höhere Aktivierungsentropie im Falle der S- und N-Analogen lässt sich auf eine grössere Anzahl von Rotationsfreiheitsgraden der am aktivierten Komplex beteiligten Bindungen zurückführen.

Die Diskrepanz der praktisch gleichen Aktivierungsenergien der S- und N-Verbindungen einerseits und ihrer spezifischen Geschwindigkeiten andererseits lässt sich damit erklären, dass im Falle der N-Verbindungen die Übergangszustände durch die N-Methylgruppe sterisch gehindert sind.

Dass bei der Reaktion von Epoxiden mit Aminen auch induktive Effekte in Betracht gezogen werden müssen, äussert sich im Unterschied zwischen den  $k_1$ -Werten der *O*-Verbindungen und der Verbindung **10**.

Wir danken Herrn Prof. *M. Hesse*, Universität Zürich, für die Aufnahme der Massenspektren und Herrn *H. Frohofer*, Universität Zürich, für Analysen.

### Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen.* Die Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die kolorimetrischen Messungen wurden auf einem Kolorimeter (*Metrohm*, Herisau) in 95proz. Äthanol durchgeführt. IR.-Spektren auf den Geräten *Perkin-Elmer* Modell 21 und 157 G; Angaben in  $\text{cm}^{-1}$ . 60-MHz- $^1\text{H}$ -NMR.-Spektren, wenn nicht anders angegeben, in  $\text{CDCl}_3$ ; chem. Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan. *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplett, *qa*=Quartett, *m*=Multiplett. Massenspektren auf einem *CEC*-Gerät Typ 21-110 B oder auf *Varian* MAT711, Direkteinlass, 70eV; Angaben in *m/e* (%).

Abdampfoperationen, wenn nicht anders angegeben, bei 40° Badtemperatur/12-15 Torr im Rotationsverdampfer (RV.). Chromatographie an Kieselgel (*Merck*; 0,05-0,2 mm). Dünnschichtchromatogramme (DC.) an Kieselgel HF<sub>254</sub> auf *Merck*-Fertigplatten, die vor Gebrauch bei 120° aktiviert wurden. DC.- und SC.-Lösungsmittelsysteme für die Aminoalkohole: 1000 ml abs. Methanol + 1,5 ml  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25proz.); für die *N,O*-Diacetylaminoalkohole: Chloroform/Essigester/Benzol 15:9:1. Entwicklung der DC. durch aufeinanderfolgendes Besprühen mit  $\text{Ce(IV)}$ -sulfat-Reagens [16] und Kaliumjodoplatinat [17]; dabei bedeutet CR.+KPR.: Farbreaktion nach Besprühen mit diesen beiden Reagentien.

Zur Analyse und für massenspektrometrische Untersuchungen wurden die Substanzen jeweils 20 Std. bei 50° und 0,001 Torr getrocknet. Das Dioxan (*Merck p.a.*) wurde jeweils vor Gebrauch über basischem Aluminiumoxid *Merck*, Aktivität I, absolutiert und anschliessend an einer *Vigreux*-Kolonnen unter Stickstoff fraktioniert destilliert. Das Benzylamin (*Merck p.a.*) wurde über Kaliumhydroxid getrocknet und bei 13 Torr unter Stickstoff über eine *Vigreux*-Kolonnen fraktioniert destilliert.

**Messung der Reaktionsgeschwindigkeit.** - Durch Mischen genau eingewogener Mengen von Benzylamin, Epoxid und Dioxan/Wasser 4:1 bei der gewünschten Temperatur wurden Lösungen hergestellt, die jeweils 0,6 molal an Epoxid und 0,3 molal an Benzylamin waren. Den auf  $\pm 0,1^\circ$  thermostatisierten Lösungen wurden mit zunehmender Reaktionsdauer zunehmende Probemengen (0,5 bis 1,5 ml) entnommen und in 25-ml-Messkolben mit abs. Methanol bei 22° verdünnt. Aus den so hergestellten Lösungen wurden sofort drei Proben zu je 5 ml entnommen, in drei 50-ml-Messkolben pipettiert und mit 5 ml einer Iproz. alkoholischen Lösung von Salicylaldehyd (*Fluka p.a.*) versetzt. Nach 2stdg. Stehenlassen wurde mit abs. Methanol aufgefüllt und dann die Extinktion der drei Proben bei 404 nm gemessen. Aus drei Werten wurde der Mittelwert genommen. Zur Bestimmung der tertiären Amine wurde den Reaktionslösungen in zeitlichen Abständen je 1 ml entnommen und in 50-ml-Erlenmeyerkolben mit 15 ml Essigsäureanhydrid und 5 ml abs. Eisessig 2 Std. bei 30° stehengelassen. Anschliessend wurden die tertiären Amine mit wasserfreier 0,1N Perchlorsäure (*Merck p.a.*) in Eisessig potentiometrisch titriert.

**1. Synthese der Epoxidverbindungen 5-10.** - 1.1. *1,2-Epoxy-3-(p-tolyloxy)-propan (5)* wurde durch fraktionierte Destillation des käuflichen Produktes (*Ciba-Geigy AG*) über eine *Vigreux*-Kolonnen bei 71-72°/0,02 Torr rein erhalten. - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3000, 1605, 1590, 1495, 1240 (Oxiran). - NMR.: 2,24 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,6-3,0 (*m*, 2H-C(1)); 3,15-3,5 (*m*, 1H-C(2)); 3,7-4,35 (*m*, 2H-C(3)); 6,6-7,3 (*m*, 4H, arom.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (164,21) Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,11 H 7,40%

1.2. *1,2-Epoxy-3-(p-tolythio)-propan (6)* [18]. Die nach *Culvenor et al.* aus *p*-Thiokresol und Epichlorhydrin hergestellte Verbindung wurde durch Fraktionierung unter Stickstoff bei 85-88°/0,005 Torr gereinigt. Für die kinetischen Messungen wurde die bei 86° übergehende Mittelfraktion verwendet. - IR.

(CHCl<sub>3</sub>): 3010, 1500, 1230 (Oxiran). - NMR.: 2,29 (*m*, 1H-C(1)); 2,98 (*d*, 2H, S-CH<sub>2</sub>, *J*=4,8); 2,9-3,3 (*m*, 1H-C(2)); 6,8-7,4 (*m*, 4H, arom.).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>OS (180,25) Ber. C 66,64 H 6,70 S 17,78% Gef. C 66,60 H 6,75 S 17,99%

1.3. *1-Benzyl-2,3-epoxypropan* (**7**) [19] aus Natriumbenzylalcoholat und Epichlorhydrin<sup>1)</sup>. Die Reinigung erfolgte durch fraktionierte Destillation unter Stickstoff bei 52-55°/0,001 Torr. Für kinetische Messungen wurde die bei 53-54° übergehende Mittelfraktion verwendet. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3015, 1500, 1230 (Oxiran). - NMR.: 2,4-2,8 (*m*, 2H-C(1)); 3,0-3,3 (*m*, 1H-C(2)); 3,3-3,9 (*m*, 2H-C(3)); 4,48 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 7,33 (*s*, 5H, arom.).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (164,21) Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,39 H 7,51%

1.4. *1-Benzylthio-2,3-epoxypropan* (**8**). Zu einer Lösung von 55 g (0,6 mol) Epichlorhydrin<sup>1)</sup> in 200 ml abs. Äthanol wurde unter Rühren bei -5° eine Lösung von 93 g (0,55 mol) Kaliumbenzylthiolat in 600 ml abs. Äthanol getropft. Anschliessend wurde noch 2 Std. weitergerührt und vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid abfiltriert. Nach dem Abdampfen blieb ein leicht gelbes Öl zurück, das in frisch destilliertem Äther aufgenommen und je 2mal mit Wasser und ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt wurde. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers wurden 92 g noch leicht gelbes Rohprodukt erhalten. Durch fraktionierte Destillation unter Stickstoff bei 80-84°/0,05 Torr wurden 52 g (52%) reines **8** erhalten. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3015, 1500, 1230 (Schulter (Oxiran)). - NMR.: 2,4-2,8 (*m*, 2H-C(1), 2H-C(3)); 2,9-3,2 (*m*, 1H-C(2)); 3,80 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>S); 7,31 (*s*, 5H, arom.).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>OS (180,27) Ber. C 66,63 H 6,71 S 17,79% Gef. C 66,42 H 6,71 S 17,67%

1.5. *1-(N-Benzylmethylamino)-2,3-epoxypropan* (**9**) [20] aus *N*-Benzylmethylamin und Epichlorhydrin<sup>1)</sup>. Das Produkt wurde durch fraktionierte Destillation unter Stickstoff bei 65-69°/0,001 Torr gereinigt. Für die Kinetik wurde die bei 67-68° übergehende Fraktion verwendet. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3015, 1500, 1235 (Oxiran).

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO (177,25) Ber. C 74,54 H 8,53 N 7,90% Gef. C 74,41 H 8,63 N 8,18%

1.6. *1,2-Epoxy-4-phenylbutan* (**10**). Zu einer Lösung von 26,4 (0,2 mol) 4-Phenylbuten-1 in 100 ml Methylenchlorid wurde bei 25° eine Lösung von 44,8 g 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure (*Fluka*) in 100 ml abs. Äther unter starkem Rühren getropft. Das Gemisch wurde 4 Std. bei der gleichen Temperatur weitergerührt, dann bei 25° i.R.V. eingengt und der Rückstand in 200 ml Chloroform aufgenommen. Die Chloroformphase wurde filtriert und dann 3mal mit 10proz. Natriumsulfatlösung und 4mal mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Anschliessend wurde noch je einmal mit Wasser und ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen wurde ein farbloses, leicht bewegliches Öl erhalten, das nach fraktionierter Destillation bei 49-51°/0,001 Torr 22,5 g (75%) reines **6** ergab. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3015, 1500, 1235 (Oxiran).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O (148,21) Ber. C 81,04 H 8,15% Gef. C 81,19 H 8,44%

1.7. *N-(2,3-Epoxypropyl)-N-methylanilin* (**11**) [21] aus *N*-Methylanilin und Epichlorhydrin<sup>1)</sup>. Das Produkt wurde durch fraktionierte Destillation unter Stickstoff bei 64-70°/0,001 Torr gereinigt. Für kinetische Untersuchungen wurde die bei 69-70° übergehende Fraktion verwendet. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3015, 1600, 1510, 1245 (Oxiran). - NMR.: 2,4-3,3 (*m*, 2H-C(1), 1H-C(2)); 2,98 (*s*, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,3-3,6 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)); 6,5-7,0 (*m*, 5H, arom.).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO (163,22) Ber. C 73,59 H 8,03 N 8,58% Gef. C 73,44 H 8,06 N 8,72%

**2. Isolierung der Reaktionsprodukte 12-18 und ihre Acetylierung zu den *N, O*-Diacetaten 12a-18a.** - Um die Folgereaktion (*Schema 1*) zu tertiären Aminen weitgehend zu unterdrücken, wurden Lösungen angesetzt, die das Benzylamin in vierfach molarem Überschuss enthielten.

Zur Herstellung der Diacetylverbindungen **12a-18a** wurden jeweils 1 mmol des Aminoalkohols mit 2 ml Essigsäureanhydrid und 3 ml abs. Pyridin versetzt und unter Stickstoff 15 Std. bei 40° stehen gelassen. Das Gemisch wurde anschliessend bei 60° mehrmals mit Benzol i.R.V. eingedampft und das zurückbleibende Öl nach Chromatographie an Kieselgel im Kugelrohr bei 80-100°/0,001 Torr destilliert.

<sup>1)</sup> Epichlorhydrin = 1-Chlor-2,3-epoxypropan.

2.1. *1-Benzylamino-3-(p-tolyloxy)-propan-2-ol (12) aus Benzylamin und 1,2-Epoxy-3-(p-tolyloxy)-propan (5)*, 0,821 g **5** und 2,146 g Benzylamin wurden in 20 g Dioxan/Wasser 4:1 gelöst und 15 Std. unter Stickstoff stehengelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das überschüssige Benzylamin i.H.V. (0,01 Torr) bei 40° Wasserbadtemperatur abdestilliert. Der Rückstand, ein gelbliches Öl, begann nach kurzer Zeit zu kristallisieren. Nach Chromatographie an Kieselgel wurden 1,16 g (86%) farbloses, kristallines **12** erhalten, das aus Cyclohexan/Äthanol umkristallisiert wurde. Smp. 82-83°; DC.: CR.+KPR. blauviolett. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3400, ca. 3350 (br.), 1604, 1593, 1495, 1240. - NMR.: 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,50 (m, 2H, OH, NH); 2,7-2,9 (m, 2H-C(1)); 3,7-4,2 (m, 1H-C(2), 2H-C(3), 2H benzyli); 6,6-7,4 (m, 4H, arom.); 7,30 (s, 5H, arom.).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (271,37) Ber. C 75,24 H 7,80 N 5,16% Gef. C 75,44 H 8,09 N 5,09%

2.2. *Acetylierung von 12 zu 1-(N-Acetylbenzylamino)-2-acetoxy-3-(p-tolyloxy)-propan (12a)*. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurden 0,257 g (77%) farbloses Öl erhalten, das sich im DC. als einheitlich erwies. IR. (Film): 3060, 3030, 2933, 1740 (CO), 1650, 1603, 1590, 2496, 1404. - NMR.: 1,85-2,20 (m, 3H, NCOCH<sub>3</sub>; 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 2,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,4-5,2 (m, 2H-C(1); 2H-C(3), 2H, benzylamino); 5,2-5,6 (m, 1H-C(2)); 6,9-7,5 (m, 9H, arom.). - MS.: 355 (M<sup>+</sup>, 2), 312(3), 295(10), 248(38), 204(13), 188(3), 162(7), 146(9), 120(27), 108(9), 91(100), 77(8), 65(12), 43(48).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> (355,44) Ber. C 70,93 H 7,09 N 3,91% Gef. C 70,88 H 7,09 N 3,73%

2.3. *1-Benzylamino-3-(p-tolythio)-propan-2-ol (13) aus Benzylamin und 1,2-Epoxy-3-(p-tolythio)-propan (6)*, 2,141 g Benzylamin und 0,900 g **6** wurden in 20 ml Dioxan/Wasser 4:1 gelöst und 15 Std. unter Stickstoff bei 60° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurden 1,06 g (74%) eines schwach gelben, im DC. einheitlichen Öles erhalten, das nach 3stdg. Stehenlassen bei 0° zu einer kristallinen Masse erstarrte. Nach Umkristallisieren aus Cyclohexan/Äthanol wurden farblose Nadeln vom Smp. 68-69° erhalten. - DC.: KPR.: gelb, CR.+KPR.: gelb mit braunvioletttem Rand. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3068, 3035, 3000, 1600, 1494. - NMR.: 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,4-2,8 (m, 1H, OH; 1H, NH; 2H-C(1)); 2,85-3,0 (m, 2H-C(3)); 3,5-4,0 (m, 1H-C(2); 2H, benzyli); 6,9-7,4 (m, 4H, arom.); 7,27 (s, 5H, phenyl). - MS.: 288 (M<sup>+</sup>+1, 3), 287 (M<sup>+</sup>, 7), 269(3), 243(1), 197(1), 166(1), 150(2), 146(4), 137(5), 124(5), 123(8), 121(12), 120(94), 118(6), 106(4), 92(11), 91(100), 77(5), 65(10).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NOS Ber. C 71,04 H 7,36 N 4,87 S 11,16%  
(287,43) Gef. ,, 71,01 ,, 7,36 ,, 4,91 ,, 11,21%

*Pikrat*: Smp. 145-147° (aus Äthanol).

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S Ber. C 53,48 H 4,68 N 10,85 S 6,21%  
(516,54) Gef. ,, 53,57 ,, 4,83 ,, 11,15 ,, 6,47%

2.4. *Acetylierung von 13 zu 1-(N-Acetylbenzylamino)-2-acetoxy-3-(p-tolythio)-propan (13a)*. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie wurden 0,239 g (64%) im DC. einheitliches, farbloses Öl erhalten. DC.: KPR.: gelb, CR.+KPR.: gelb. - IR. (Film): 3063, 3032, 2925, 1740 (CO), 1650, 1495. - NMR.: 1,8-2,3 (m, 3H, NCOCH<sub>3</sub>; 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,85-3,7 (m, 2H-C(1), 2H-C(3)); 4,0-5,0 (m, 2H, benzylamido); 5,0-5,4 (m, 1H-C(2)); 6,9-7,5 (m, 9H, arom.). - MS.: 371 (M<sup>+</sup>, 2), 311(6), 220(6), 206(3), 188(49), 178(11), 162(6), 146(35), 137(10), 120(25), 119(11), 116(10), 91(100), 65(13), 43(49).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S Ber. C 67,89 H 6,78 N 3,77 S 8,63%  
(371,50) Gef. ,, 67,99 ,, 6,89 ,, 3,52 ,, 8,60%

2.5. *1-Benzylamino-3-benzyloxy-propanol-2 (14) aus Benzylamin und 1-Benzloxy-2,3-epoxypropan (7)*, 0,821 g **7** und 2,155 g Benzylamin wurden in 20 g Dioxan/Wasser 4:1 gelöst und 15 Std. bei 60° unter Stickstoff stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurden 0,948 g (70%) im DC. einheitliches Öl erhalten, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Nach weiterer Reinigung durch Kugelrohrdestillation (Luftbad) bei 140-145°/0,001 Torr wurden 0,871 g farbloses Öl erhalten. DC.: CR.+KPR. braunviolett. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3580, 3340, 3065, 3035, 3005, 1605, 1397, 1455. - NMR.: 2,4-2,6 (m, 1H, OH; 1H, NH; 2H-C(1)); 3,3-3,5 (m, 2H-C(3)); 3,65-4,0 (m, 1H-C(2), 2H, benzylamino); 4,51 (s, 2H, benzyloxy); 7,1-7,4 (m, 10H, arom.).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (271,35) Ber. C 75,24 H 7,80 N 5,16% Gef. C 74,99 H 7,80 N 5,04%

2.6. *Acetylierung von 14 zu 1-(N-Acetylbenzylamino)-2-acetoxy-3-benzoyloxypropan (14a)*. Nach üblicher Aufarbeitung und 2maliger Chromatographie an Kieselgel wurden 0,1989 g (55%) im DC. einheitliches farbloses Öl erhalten. – IR. (Film): 3060, 3075, 2935, 2865, 1740(CO), 1650, 1497. – NMR.: 1,8–2,3 (*m*, 3H, NCOCH<sub>3</sub>; 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 3,3–3,8 (*m*; 2H–C(1); 2H–C(3)); 4,1–5,1 (*m*, 2H, benzylamido); 4,50 (*s*, 2H, benzoyloxy); 5,1–5,56 (*m*, 1H–C(2)); 6,9–7,4 (*m*, 10H, arom.). – MS.: 355 (*M*<sup>+</sup>, 12), 312(14), 295(4), 264(2), 222(17), 204(7), 189(5), 174(4), 162(10), 148(7), 120(50), 106(7), 91(100), 65(7), 43(31).

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (355,44) Ber. C 70,93 H 7,09 N 3,91% Gef. C 71,21 H 7,24 N 3,84%

2.7. *1-Benzylamino-3-benzylthio-propan-2-ol (15) aus Benzylamin und 1-Benzylthio-2,3-epoxypropan (8)*. 0,903 g **8** und 2,155 g Benzylamin wurden in 20 ml Dioxan/Wasser 4:1 bei 60° unter Stickstoff 15 Std. stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurden 0,974 g (68%) eines im DC. einheitlichen, kristallinen Produktes erhalten, das aus Cyclohexan/Äthanol umkristallisiert wurde. Smp. 78–79°, DC.: CR.+KPR. gelb. – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3070, 3030, 3004, 1604, 1496, 1455. – NMR.: 2,2–2,7 (*m*, 1H, OH; 1H, NH, 2H–C(1) 2H–C(3)); 3,5–3,9 (*m*, 1H–C(2), 2H, benzylamino; 2H, benzylthio); 7,23 (*s*, 10H, arom.). – MS.: 287 (*M*<sup>+</sup>, 1), 197(4), 196(32), 134(6), 121(8), 120(82), 106(3), 92(8), 91(100), 65(6), 28(11).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NOS Ber. C 71,04 H 7,36 N 4,87 S 11,16%  
(287,43) Gef. „ 71,20 „ 7,54 „ 4,78 „ 10,95%

2.8. *Acetylierung von 15 zu 1-(N-Acetylbenzylamino)-2-acetoxy-3-benzylthio-propan (15a)*. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurden 0,301 g (81%) farbloses, im DC. einheitliches Öl erhalten. – IR. (Film): 3080, 3060, 3030, 2422, 1740(CO), 1650, 1497. – NMR.: 1,85–2,2 (*m*, 3H, NCOCH<sub>3</sub>; 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 2,4–2,7 (*m*, 2H–C(3)); 3,3–3,7 (*m*, 2H–C(1)); 3,72 (*s*, 2H, benzylthio); 4,1–5,0 (*m*, 2H, benzylamido); 5,0–5,4 (*m*, 1H–C(2)); 6,9–7,5 (10H, arom.). – MS.: 371 (*M*<sup>+</sup>, 1), 311(9), 220(41), 188(7), 178(5), 162(3), 146(8), 120(25), 106(6), 91(100), 65(11), 43(34).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NS Ber. C 67,89 H 6,78 N 3,77 S 8,63%  
(371,50) Gef. „ 68,14 „ 6,71 „ 3,50 „ 8,84%

2.9. *1-Benzylamino-3-(N-benzylmethylamino)-propan-2-ol (16) aus Benzylamin und 1-(N-Benzylmethylamino)-2,3-epoxypropan (9)*. 0,891 g **9** und 2,152 g Benzylamin wurden in 20 g Dioxan/Wasser 4:1 gelöst und 15 Std. unter Stickstoff bei 60° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und 2maliger Chromatographie an Kieselgel wurden 0,511 g (36%) leicht gelbliches, im DC. einheitliches Öl erhalten, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. DC.: CR.+KPR. violett-braun. IR. (Film): 3410, 3310, 3070, 3003, 1600, 1495, 1454. – NMR.: 2,21 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,2–3,0 (*m*, 1H, OH; 1H, NH; 2H–C(1); 2H–C(3)); 3,4–4,0 (*m*, 1H–C(2); 2H, benzylamino; 2H, benzylmethylamino); 7,28 (*s*, 10H, arom.). – MS.: 284 (*M*<sup>+</sup>, 1), 281(1), 266(2), 265(1), 205(1), 175(3), 164(5), 160(8), 159(24), 150(5), 148(6), 147(3), 146(11), 145(5), 135(16), 134(57), 133(2), 132(2), 122(8), 121(3), 120(12), 119(3), 92(9), 91(110), 65(5), 58(2), 44(4), 42(2).

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ON<sub>2</sub> (284,38) Ber. C 76,01 H 8,51 N 9,85% Gef. C 75,76 H 8,45 N 9,73%

*Di-Pikrat*: Smp. 168–171°.

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>15</sub> (742,58) Ber. C 48,52 H 4,07 N 15,09% Gef. C 48,67 H 4,07 N 15,29%

2.10. *Acetylierung von 16 zu 1-(N-Acetylbenzylamino)-2-acetoxy-3-(N-benzylmethylamino)-propan (16a)*. Nach üblicher Aufarbeitung und 2maliger Chromatographie an Kieselgel wurden 0,210 g (57%) leicht gelbliches, im DC. einheitliches Öl erhalten. DC.: CR.+KPR. violett. – IR. (Film): 3065, 3033, 2940, 2850, 2800, 1740(CO), 1650, 1605 (Schulter), 1497. – NMR.: 1,95–2,2 (*m*, 3H, NCOCH<sub>3</sub>; 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 2,27 (*s*, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2,3–2,6 (*m*, 2H–C(3)); 3,3–3,7 (*m*, 2H–C(1); 2H, benzylmethylamino); 4,1–5,1 (*m*, 2H, benzylamido); 5,1–5,5 (*m*, 1H–C(2)); 6,9–7,5 (*m*, 10H, arom.). – MS.: 368 (*M*<sup>+</sup>, 5), 353(1), 308(8), 277(6), 217(7), 162(2), 160(8), 146(5), 134(100), 128(5), 120(18), 106(6), 91(100), 65(8), 43(20).

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (368,45) Ber. C 71,71 H 7,66 N 7,60% Gef. C 71,32 H 7,63 N 7,65%

2.11. *1-Benzylamino-4-phenyl-butan-2-ol (17) aus Benzylamin und 1,2-Epoxy-4-phenyl-butan (10)*. 0,744 g **10** und 2,140 g Benzylamin wurde in 20 ml Dioxan/Wasser 4:1 gelöst und 15 Std. unter Stickstoff

bei 60° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurden 0,918 g (72%) leicht gelbes Öl erhalten. Nach Kugelrohrdestillation bei 140–152°/0,01 Torr wurde ein farbloses, langsam kristallisierendes Präparat erhalten, das sich im DC. als einheitlich erwies. Smp. 48–49°. DC.: CR.+KPR.: violett. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3032, 3015, 3309, 1603, 1500. - NMR.: 1,4–1,9 (*m*, 2H–C(3)); 2,1–2,9 (*m*, 1H, OH; 1H, NH; 2H–C(1), 2H–C(3), 2H–C(4)); 3,3–3,8 (*m*, 1H–C(2); 2H, benzylamino); 7,21 (*s*, 5H, phenyl); 7,29 (*s*, 5H, phenyl).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO (255,35) Ber. C 79,95 H 8,29 N 5,48% Gef. C 79,67 H 8,18 N 5,62%

2.12. *Acetylierung von 17 zu 1-(N-Acetylbenzylamino)-2-acetoxy-4-phenylbutan (17a)*. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurden 0,289 g (85%) farbloses, im DC. einheitliches Öl erhalten. - IR. (Film): 3063, 3030, 2930, 1740(CO), 1650, 1495. - NMR.: 1,6–2,2 (*m*, 3H, NCOCH<sub>3</sub>; 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 2H–C(3)); 2,3–2,8 (*m*, 2H–C(4)); 3,1–3,6 (*m*, 2H–C(1)); 4,0–5,3 (*m*, 1H–C(2); 2H, benzylamido); 6,9–7,5 (*m*, 10H, arom.). - MS.: 339 (*M*<sup>+</sup>, 11), 296(17), 279(4), 188(10), 175(5), 162(6), 146(6), 120(56), 106(7), 71(5), 65(11), 43(60).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (339,42) Ber. C 74,30 H 7,42 N 4,13% Gef. C 74,18 H 7,52 N 4,19%

2.13. *1-Benzylamino-3-(N-methylanilino)-propan-2-ol (18) aus Benzylamin und N-(2,3-Epoxypropyl)-N-methyl-anilin (11)*, 0,817 g **7** und 2,134 g Benzylamin wurden in 20 g Dioxan/Wasser 4:1 gelöst und 15 Std. unter Stickstoff bei 60° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und 2maliger Chromatographie an Kieselgel wurde ein leicht gelbes Öl erhalten, das sich im DC. als einheitlich erwies. Nach 3tägigem Stehenlassen bei 0° wurden 0,486 (36%) kristallines **14** erhalten. Smp. 58–59°. DC.: CR. orange-rot, CR.+KPR. violett. - IR.: CHCl<sub>3</sub>): 3425, 3320, 3070, 3030, 1600, 1500. - NMR.: 2,0–2,8 (*m*, 1H, OH; 1H, NH; 2H–C(1)); 2,91 (*s*, 3H, N–CH<sub>3</sub>); 3,1–3,4 (*m*, 2H–C(3)); 3,6–4,2 (*m*, 1H–C(2); 2H, benzylamino); 6,5–7,4 (*m*, 5H, phenyl); 7,30 (*s*, 5H, phenyl).

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (270,38) Ber. C 71,51 H 8,20 N 10,36% Gef. C 75,86 H 8,17 N 10,46%

*Pikrat*: Smp. 169–173° (aus Äthanol).

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> (499,49) Ber. C 55,31 H 5,04 N 14,02% Gef. C 55,19 H 5,13 N 14,29%

2.14. *Acetylierung von 18 zu 1-(N-Acetylbenzylamino)-2-acetoxy-3-(N-methylanilino)-propan (18a)*. Nach üblicher Aufarbeitung und 2maliger Chromatographie an Kieselgel wurden 0,248 g (70%) gelbliches Öl erhalten, das sich im DC. als einheitlich erwies. DC.: CR. orange-rot. - IR. (Film): 3060, 3028, 2937, 1740(CO), 1650, 1600. - NMR.: 1,8–2,2 (*m*, 3H, NCOCH<sub>3</sub>; 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 2,91 (*s*, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,0–3,9 (*m*, 2H–C(1); 2H–C(3)); 4,1–5,1 (*m*, 2H, benzylamido); 5,1–5,6 (1H–C(3)); 6,5–6,9 (*m*, 3H, arom.); 6,9–7,5 (*m*, 7H, arom.). - MS.: 354 (*M*<sup>+</sup>, 11), 294(2), 251(1,5), 203(1), 188(3), 162(2), 146(11), 120(100), 106(8), 91(28), 83(11), 77(8), 65(4), 51(4), 43(18).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (354,43) Ber. C 71,16 H 7,39 N 7,90% Gef. C 70,92 H 7,27 N 7,84%

**3. Synthese der Aminoalkohole.** - 3.1. *1-Benzylthio-3-brompropan-2-ol (25)*. Zu einer Lösung von 4,53 g (0,03 mol) 1,3-Dibrom-propan-2-ol wurde innerhalb von 2 Std. bei 0° unter kräftigem Rühren eine Lösung von 2,45 g (0,02 mol) Benzylmercaptan und 0,02 mol Natriummethylat in 20 ml abs. Methanol getropft und anschliessend noch 1 Std. bei 20° gerührt. Der Abdampfdruckstand wurde in Chloroform aufgenommen, vom ausgeschiedenen NaCl abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Es blieb ein gelbes Öl zurück, das an Kieselgel mit Benzol/Chloroform 1:1 chromatographiert wurde. Die das Hauptprodukt enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand (2,77 g) bei 96–100°/0,001 Torr im Kugelrohr (Luftbad) destilliert. Es wurden so 2,01 g (38,5%) farbloses, nicht kristallisierbares **25** erhalten. DC.: KPR. gelb. - NMR.: 2,3–2,7 (*m*, 2H–C(3); 1H, OH); 3,3–4,0 (*m*, 2H–C(1); 1H–C(2)); 3,72 (*s*, 2H, benzylthio); 7,28 (*s*, 5H, phenyl).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrOS Ber. C 45,99 H 5,02 S 12,28 Br 30,60%  
(261,17) Gef. ,, 46,21 ,, 5,11 ,, 12,50 ,, 30,59%

3.2. *1-Benzylamino-3-benzylthio-propan-2-ol (27) aus 25*. 0,300 g **25** und 2 g Benzylamin wurden in 10 ml abs. Methanol gelöst und 2½ Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Benzylamin i. HV. bei 40° Badtemperatur abgedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und 3mal mit

Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde eingeengt und 2mal mit Äthanol eingedampft. Das zurückbleibende gelbliche Öl wurde an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Abdampfen und Trocknen i. HV. wurden 0,250 g (87%) kristallines **27** vom Smp. 78-79° (Äthanol/Cyclohexan) erhalten. Misch-Smp. mit **11**: 78-79°. DC.: KPR. gelb. - IR., NMR.- und Massenspektren waren identisch mit jenen von **15**.

|                   |              |        |        |          |
|-------------------|--------------|--------|--------|----------|
| $C_{17}H_{21}NOS$ | Ber. C 71,04 | H 7,76 | N 4,87 | S 11,16% |
| (287,43)          | Gef. „ 70,75 | „ 7,49 | „ 4,93 | „ 11,18% |

3.3. (N-Acetylbenzylamino)-2-acetoxy-3-benzylthio-propan **27a** durch Acetylierung von **27**. 0,120 g **27** wurden in einem Gemisch aus 1,5 ml abs. Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 15 Std. unter Stickstoff bei 60° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurden 0,117 g (89) im DC. einheitliches **27a** erhalten, das dünnschichtchromatographisch und spektroskopisch (IR., NMR., MS.) mit **15a** identisch war.

|                     |              |        |        |         |
|---------------------|--------------|--------|--------|---------|
| $C_{21}H_{25}NO_3S$ | Ber. C 67,89 | H 6,70 | N 3,77 | S 8,63% |
| (371,50)            | Gef. „ 68,20 | „ 6,53 | „ 3,79 | „ 8,75% |

3.4. 1-Benzylamino-3-(p-tolylthio)-propan-2-ol (**28**) und 1-(N-Acetylbenzylamino)-2-acetoxy-3-(p-tolylthio)-propan (**28a**). Diese beiden Verbindungen wurden nach dem gleichen Syntheseprozess hergestellt wie **27** bzw. **27a** (vgl. Schema 3). Ihre IR.- und NMR.-Spektren waren identisch mit den Spektren von **13** bzw. **13a**. Auch zeigte ein Misch-Smp. von **26** mit **13** keine Depression.

3.5. 2-Benzylamino-3-benzylthiopropanol **32** durch Reduktion aus **31**. Zu einer Lösung von 0,650 g **31** in 100 ml abs. Tetrahydrofuran wurden rasch 0,800 g Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Anschliessend wurde die Suspension unter Stickstoff und Rühren 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zerstörung des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids mit feuchtem Tetrahydrofuran wurde vom ausgefallenen Aluminiumhydroxid abzentrifugiert und der Rückstand noch 5mal mit Tetrahydrofuran extrahiert. Die vereinigten Zentrifugate wurden eingedampft und das zurückbleibende gelbliche Öl an Kieselgel mit CH<sub>3</sub>OH/25proz. NH<sub>3</sub>-Lösung 500:1 chromatographiert. Es wurden so 410 mg farbloses **32** (Öl) erhalten. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3450, 3320, 3080, 3070, 3010, 2930, 1605, 1495, 1455. - NMR.: 2,17 (s, 2H, OH, NH); 2,3-3,0 (m, 3H); 3,1-4,0 (m, 6H); 7,27 (s, 5H, arom.); 7,30 (s, 5H, arom.). - MS.: 287 (M<sup>+</sup>, 1), 257(1), 256(6), 181(1), 176(1), 162(1), 151(5), 150(44), 146(1), 132(2), 121(1), 118(1), 107(2), 106(5), 105(3), 104(4), 103(3), 92(10), 91(100), 90(2), 89(3), 77(4), 65(13).

|                   |              |        |        |          |
|-------------------|--------------|--------|--------|----------|
| $C_{17}H_{21}NOS$ | Ber. C 71,04 | H 7,36 | N 4,87 | S 11,16% |
| (287,43)          | Gef. „ 70,76 | „ 7,34 | „ 4,99 | „ 11,03% |

3.6. Acetylierung von **32** zu 1-Acetoxy-2-(N-acetylbenzylamino)-3-benzylthio-propan **32a**. 0,220 g **32** wurden 20 Std. bei 40° in 5 ml Pyridin/Acetanhydrid 3:2 stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel mit CHCl<sub>3</sub>/Essigester/Benzol 15:9:1 wurden 0,256 g (90%) reines **32a** (Öl) erhalten. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3070, 3040, 3000, 1740(CO), 1640, 1495. - NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,87 (d, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,10 (d, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,57 (d, J=4 Hz, 2H-C(3)); 3,50-4,80 (m, 7H); 7,29 (s, 10H, arom.). - MS.: 371 (M<sup>+</sup>, 0,6), 328(1), 310(1), 280(2), 256(2), 234(3), 222(5), 221(1), 220(7), 206(1), 193(2), 192(15), 189(4), 188(3), 175(2), 174(6), 162(10), 151(2), 146(2), 134(1), 133(2), 132(5), 131(7), 130(4), 129(3), 124(2), 123(3), 122(3), 120(1), 106(4), 92(9), 91(100), 89(4), 65(11).

|                     |              |        |        |         |
|---------------------|--------------|--------|--------|---------|
| $C_{21}H_{25}NO_3S$ | Ber. C 67,89 | H 6,78 | N 3,77 | S 8,63% |
| (371,50)            | Gef. „ 67,51 | „ 6,85 | „ 3,57 | „ 8,30% |

3.7. N-Benzyl-aziridin-carbonsäuremethylester (**33**) wurde nach Stollberg *et al.* [22] aus 1,2-Dibrompropionsäuremethylester und Benzylamin hergestellt. Reinigung des Produktes durch fraktionierte Destillation bei 95-98°/0,001 Torr. - IR. (Film): 3070, 3040, 2960, 1750(CO), 1735 (Schulter). - NMR.: 1,6-1,8 (m, 1H-C(2)); 2,0-2,3 (m, 2H-C(3)); 3,48 (s, 2H, benzyl); 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,30 (s, 5H, arom.).

3.8. 2-Brom-3-benzylamino-propionsäuremethylester-hydrobromid (**34**). Zu 45 ml (0,106 mol) 30proz. Bromwasserstoffsäure in Äthanol wurden bei 0° 13,33 g **33** unter Rühren getropft. Anschliessend wurde 24 Std. bei 5° stehengelassen, das Gemisch auf die Hälfte seines Volumens eingedampft und das Hydrobromid mit Benzol/Cyclohexan 1:1 ausgefällt. Nach Abfiltrieren des Niederschlages und Umkristallisieren aus Benzol/Äthanol wurden 12 g (49%) reines, kristallines **34** vom Smp. 143-145° erhalten. - IR. (KBr): 3423, 3060, 3020, 2700, 2595, 1720, 1680, 1550. - NMR. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,3-3,7 (m,

2H-C(3)); 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,32 (s, 2H, benzyl); 5,06 (t, J=7 Hz, 1H-C(2)); 7,3-7,9 (m, 5H, arom.); 9,6 (s, br., 2H, NH<sub>2</sub>).

|   |               |         |         |           |
|---|---------------|---------|---------|-----------|
| C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> | Ber. C 37,42  | H 4,28  | N 3,97  | Br 45,27% |
| (353,04)  | Gef. ,, 37,22 | ,, 4,37 | ,, 4,02 | ,, 45,34% |

3.9. 3-Benzylamino-2-benzylthio-propionsäuremethylester (**35** aus **34**). Zu einer Lösung von 3,55 g (0,01 mol) **34** in 25 ml Methanol wurde bei 0° unter Rühren rasch eine Lösung von 0,8 g (0,02 mol) Natriumhydroxid und 1,23 g (0,01 mol) *a*-Toluolthiol in 15 ml Methanol getropft. Anschliessend wurde noch 1 Std. bei 5° gerührt, das Methanol abgedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und 2mal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Benzols wurden 2,20 g (78,5%) rohes **35** erhalten, das an Kieselgel mit Benzol/Essigester/Chloroform 9:4:1 chromatographiert wurde. Nach Einengen der Fraktionen wurde 1,59 g (49%) reines **35** als farbloses Öl erhalten. DC.: CR.+KPR. gelb. - IR. (Film): 3340, 3090, 3070, 3040, 2960, 2840, 1730(C=O), 1607, 1500. - NMR.: 1,88 (s, 1H, NH); 2,7-3,0 (m, 2H-C(3)); 3,1-3,5 (m, 1H-C(2)); 3,65 (s, 2H, benzylthio); 2,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 2H, benzylamino); 7,20 (s, 5H, arom.); 7,27 (s, 5H, arom.).

|   |               |         |         |           |
|---|---------------|---------|---------|-----------|
| C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S | Ber. C 68,54  | H 6,71  | N 4,44  | S 10,16%  |
| (315,42)  | Gef. ,, 68,19 | ,, 6,76 | ,, 4,34 | ,, 10,28% |

3.10. 3-Benzylamino-2-benzylthio-propan-1-ol (**37** aus **35**). Zu einer Lösung von 20 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml abs. Äther wurde unter Rühren bei 25° eine Lösung von 0,315 g (1 mmol) **35** in 2 ml abs. Äther getropft. Anschliessend wurde noch 2 Std. bei 25° gerührt und das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid durch Zutropfen von feuchtem Äther hydrolysiert. Nach Filtration, Waschen mit Wasser und mit ges. NaCl-Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und der Abdampfdruckstand an Kieselgel mit Methanol/NH<sub>3</sub>-Lösung chromatographiert. Nach dem Eindampfen wurde ein noch schwach gelbes, langsam kristallisierendes Öl erhalten. Nach Umkristallisieren aus Cyclohexan/Äthanol wurden 0,160 g (56%) reines, kristallines **37** vom Smp. 42-43° erhalten. DC.: CR.+KPR. gelb. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3300, 3095, 3065, 3035, 2925, 2855, 1604, 1587, 1497. - NMR.: 2,6-2,9 (m, 2H-C(1); 1H-C(2)); 2,9-3,3 (m, 1H, NH; 1H, OH); 3,5-3,9 (m, 2H-C(3)); 2H, benzylamino; 2H, benzylthio); 7,27 (s, 10H, arom.). - MS.: 287 (M<sup>+</sup>, 3), 195(3), 178(2), 165(6), 150(5), 121(6), 120(35), 118(7), 107(3), 106(6), 92(14), 91(100), 78(3), 77(5), 65(11), 51(7), 50(4), 45(4), 41(4), 39(9), 31(3), 30(5), 28(12).

|                                     |               |         |         |           |
|-------------------------------------|---------------|---------|---------|-----------|
| C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NOS | Ber. C 71,04  | H 7,36  | N 4,87  | S 11,16%  |
| (287,43)                            | Gef. ,, 71,00 | ,, 7,23 | ,, 4,74 | ,, 11,05% |

3.11. 1-Acetoxy-3-(N-acetylbenzylamino)-2-benzylthiopropan (**37a**) durch Acetylierung von **37**. 0,100 g **37** wurden in 2,5 ml Pyridin/Acetanhydrid 3:2 bei 40° 20 Std. stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 0,088 g (68%) reines **37a** als farbloses Öl erhalten. DC.: CR.+KPR. gelb. - NMR.: 1,9-2,1 (m, 3H, NCOCH<sub>3</sub>; 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 2,8-3,5 (m, 2H-C(3)); 1H-C(2)); 3,5-4,8 (m, 2H-C(1)); 2H, benzylthio; 2H, benzylamido); 6,9-7,4 (m, 10H, arom.). - MS.: 371 (M<sup>+</sup>, 1), 312(1), 311(1), 221(4), 220(21), 196(4), 189(8), 188(25), 178(4), 162(4), 160(2), 159(3), 150(3), 150(2), 149(3), 148(3), 146(5), 145(2), 135(3), 134(11), 122(4), 121(6), 120(44), 118(3), 106(6), 105(2), 104(2), 92(10), 91(100), 89(2), 77(3), 65(4), 51(2), 44(4), 43(7), 42(2), 41(2), 32(6), 28(29).

|   |               |         |         |          |
|---|---------------|---------|---------|----------|
| C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> S | Ber. C 67,89  | H 6,78  | N 3,77  | S 8,61%  |
| (371,50)  | Gef. ,, 68,03 | ,, 6,74 | ,, 3,51 | ,, 8,81% |

3.12. 3-Benzylamino-2-(*p*-tolylthio)-propionsäuremethylester (**36** aus **34**). Zu einer Lösung von 1,77 g (0,005 mol) **34** in 5 ml abs. Methanol wurde bei 20° unter heftigem Rühren rasch eine Lösung von 0,62 g (0,005 mol) *p*-Thiokresol und 0,40 g (0,01 mol) Natriumhydroxid in 15 ml abs. Methanol getropft. Anschliessend wurde noch 30 Min. bei 20° stehengelassen, das Methanol abgedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und vom ausgefallenen Natriumbromid abfiltriert. Nach Chromatographie des Abdampfdruckstandes an Kieselgel mit Benzol/Essigester/Chloroform 9:4:1 wurden 0,70 g (44%) analysenreines **36** (Öl) erhalten. DC.: CR.+KPR. gelb. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3340, 3070, 3030, 2960, 2930, 2850, 1735 (C=O), 1600, 1495. - NMR.: 1,75 (s, 1H, NH); 1,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,95 (2H-C(3)); 3,67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,77 (s, 2H, benzylisch); 6,90-7,50 (m, 4H, arom.); 7,27 (s, 5H, phenyl)

|   |               |         |         |           |
|---|---------------|---------|---------|-----------|
| C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S | Ber. C 68,54  | H 6,71  | N 4,44  | S 10,16%  |
| (315,42)  | Gef. ,, 68,21 | ,, 6,92 | ,, 4,45 | ,, 10,01% |

3.13. *3-Benzylamino-2-(p-tolylthio)-propan-1-ol* (**38** aus **36**). Zu einer Suspension von 0,1 g Lithium-aluminiumhydrid in 5 ml abs. Äther wurde bei 0° unter Rühren eine Lösung von 0,70 g (2,2 mol) **36** in 5 ml abs. Äther getropft. Anschliessend wurde noch 15 Min. bei 20° gerührt und dann das Gemisch mit feuchtem Äther hydrolysiert. Nach Filtration und Abdampfen des Äthers wurde mehrmals mit Äthanol eingengt und der Abdampfrückstand an Kieselgel mit Methanol/NH<sub>3</sub>-Lösung chromatographiert. Man erhielt 0,130 g (21%) reines **38** als farbloses Öl. - IR. (Film): 3306, 3040, 2920, 1600, 1500. - NMR.: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,6-3,6 (m, 2H-C(3)); 1H-C(2), 1H, NH; 1H, OH; 3,6-4,2 (m, -C(1); 2H, benzylamino); 7,0-7,5 (m, 9H, arom.). - MS.: 288 (M<sup>+</sup> + 1, 1), 287 (M<sup>+</sup>, 4), 168(12), 163(2), 162(1), 152(2), 151(4), 150(29), 149(4), 137(3), 135(4), 132(2), 125(2), 125(12), 123(9), 121(6), 120(43), 119(2), 118(4), 107(2), 106(7), 105(4), 104(3), 92(10), 91(100), 79(5), 78(3), 77(7), 72(5), 69(2), 65(10), 63(4), 62(2), 51(5), 45(6), 44(6), 39(7).

|                                     |              |        |        |          |
|-------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|
| C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NOS | Ber. C 71,04 | H 7,36 | N 4,87 | S 11,16% |
| (287,43)                            | Gef. „ 71,31 | „ 7,40 | „ 5,07 | „ 10,98% |

3.14. *1-Acetoxy-3-(N-acetylbenzylamino)-2-(p-tolylthio)-propan* **38a** durch Acetylierung von **38**. Zu einer Lösung von 0,060 g **38** (0,21 mmol) und 0,120 g Triäthylamin in 5 ml abs. Benzol wurde bei 0° unter Rühren eine Lösung von 0,045 g Acetylchlorid in 5 ml abs. Benzol getropft und dann noch 30 Min. bei 0° stehengelassen. Nach Abfiltrieren des Triäthylaminhydrochlorides, Eindampfen und Lösen des Rückstandes in Äther, wurde mit kalter verd. Salzsäure, verd. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Abdampfrückstand an Kieselgel mit Chloroform/Essigester/Benzol 15:9:1 chromatographiert. Es wurden 0,050 g (64%) reines **38a** (Öl) erhalten. - IR. (Film): 3080, 3040, 2980, 2940, 1745, 1650, 1500. - NMR.: 1,9-2,3 (m, 3H, NCOCH<sub>3</sub>; 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,0-4,0 (m, 2H-C(3); 1H-C(2)); 4,0-4,5 (m, 2H-C(1)); 4,60 (s, 2H, benzylamido); 7,0-7,5 (m, 9H, arom.). - MS.: 371 (M<sup>+</sup>, 0,3), 313(1), 312(3), 311(11), 238(3), 222(3), 221(7), 220(42), 189(3), 188(8), 178(6), 163(2), 162(3), 148(4), 146(9), 144(2), 130(1), 124(1), 123(1), 121(4), 120(24), 118(2), 92(12), 91(100), 89(3), 77(3), 73(3), 72(3), 65(12), 63(3), 56(2), 51(4), 43(32).

|   |              |        |        |         |
|---|--------------|--------|--------|---------|
| C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> S | Ber. C 67,89 | H 6,78 | N 3,77 | S 8,63% |
| (371,50)  | Gef. „ 67,75 | „ 6,74 | „ 3,77 | „ 8,42% |

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. N. Brønsted, M. & M. Kilpatrick, J. Amer. chem. Soc. 51, 428 (1929).
- [2] W. C. J. Ross, J. chem. Soc. 1950, 2257.
- [3] R. E. Parker & N. S. Isaacs, Chem. Rev. 59, 737 (1959).
- [4] E. L. Eliel, Steric Effects in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., New York 1956, S. 106.
- [5] H. Hopff & T. Lienhard, Helv. 45, 1741 (1962).
- [6] W. C. J. Ross, J. chem. Soc. 1950, 2257.
- [7] N. G. Parker & N. H. Cromwell, J. Amer. chem. Soc. 73, 1051 (1951).
- [8] N. I. Chapman, N. S. Isaacs & R. E. Parker, J. chem. Soc. 1959, 1925.
- [9] W. Wassermann & N. Aubry, J. Amer. chem. Soc. 78, 1726 (1956).
- [10] D. Y. Curtin, A. Bradley & Y. G. Hendrickson, J. Amer. chem. Soc. 78, 4064 (1956).
- [11] S. Ikegami, J. Ohishi & S. Akaboshi, Chem. pharm. Bull. 23, 2701 (1975).
- [12] N. S. Isaacs & R. E. Parker, J. chem. Soc. 1960, 3497.
- [13] R. E. Parker & B. W. Rocket, J. chem. Soc. 1965, 2569.
- [14] B. Capon, Quart. Rev. 18, 45 (1964).
- [15] M. Brenner & W. Huber, Helv. 36, 1109 (1953).
- [16] H. Schmid & P. Karrer, Helv. 29, 1853 (1946).
- [17] E. Schlittler & J. Hohl, Helv. 35, 29 (1952).
- [18] C. J. Culvenor, W. Davies & W. E. Savige, J. chem. Soc. 1949, 2188.
- [19] M. M. Baizer, J. R. Clark & W. E. Savige, J. org. Chemistry. 22, 1595 (1957).
- [20] H. Gilman, C. S. Shermann, Ch. C. Price, R. C. Elderfield, J. T. Maynard, R. H. Reitsema, L. Tolman, S. P. Massie jr., S. J. Marshall & L. Goldmann, J. Amer. chem. Soc. 86, 1291 (1964).
- [21] W. Davies & W. E. Savige, J. chem. Soc. 1950, 8940.
- [22] A. Stollberg, J. Amer. chem. Soc. 75, 5045 (1953).