

Gerhard Schwenker und Renate Gerber

Zur Stereochemie der Hydroxyalkylierungen *)

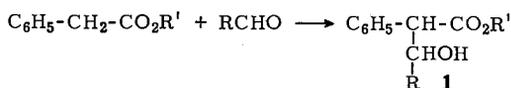
Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität (Techn. Hochschule) Karlsruhe

(Eingegangen am 23. Januar 1968)

Die Hydroxyalkylierung von Phenyllessigestern in DMSO mit höheren aliphatischen Aldehyden (verglichen mit Formaldehyd) führt zur bevorzugten Bildung eines der beiden jeweils möglichen Diastereomeren. Durch stereospezifischen Abbau des bevorzugten diastereomeren 3-Hydroxy-2-phenyl-buttersäure-methylesters zum konfigurativ bekannten *cis*-2-Methyl-3-phenyl-oxiran wurde für diesen die *erythro*-Konfiguration bewiesen. Die Produktverteilung bei der Hydroxyalkylierung als thermodynamisch gesteuerter reversibler Gleichgewichtsreaktion erfordert keine speziellen Annahmen bezüglich der relativen Orientierung der Reaktanden im Übergangszustand, wie sie von Zimmerman und Traxler³⁾ für die Ivanoff-Reaktion gemacht wurden, da diese nur bei kinetisch gesteuerten Reaktionen von Einfluß wäre.

Phenyllessigsäureester werden durch Einwirkung von Paraformaldehyd in DMSO unter basischer Katalyse bei Raumtemperatur in einer raschen, reversiblen Aldolisierung zu den entsprechenden Tropensäureestern hydroxymethyliert¹⁾. Die Reaktion gelingt unter den gleichen milden Bedingungen auch mit höheren aliphatischen Aldehyden unter Bildung von 3-Hydroxy-2-phenyl-alkancarbonsäureestern²⁾. In diesen Fällen, in denen $R \neq H$ ist, entstehen zwei Asymmetriezentren. Daher sind zwei Diastereomere zu erwarten, die bei den Methyl- und Äthylestern (**1**) mit $R = CH_3$, C_2H_5 und $R' = CH_3$, C_2H_5 dünnschichtchromatographisch nachgewiesen und durch präparative Schichtchromatographie getrennt werden konnten. Die Äthylester ließen sich auch gaschromatographisch trennen.

Hierbei fielen überwiegend die Diastereomeren mit kleinerem R_F -Wert an (das Verhältnis war etwa 7:3) und waren bis auf 3-Hydroxy-2-phenyl-buttersäure-äthylester ($R = CH_3$) kristallin.



*) Vorgetragen auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Würzburg, 1967.

1) G. Schwenker, W. Prenntzell, U. Gassner und R. Gerber, Chem. Ber. 99, 2407 (1966).

2) G. Schwenker und R. Gerber, Chem. Ber. 100, 2460 (1967).

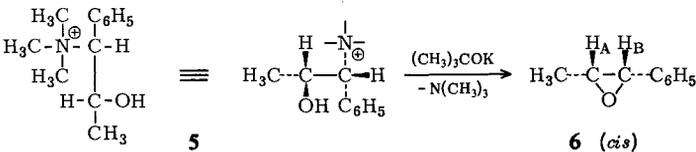
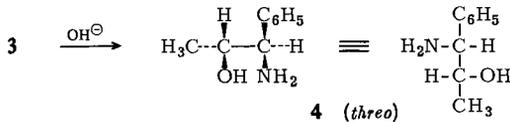
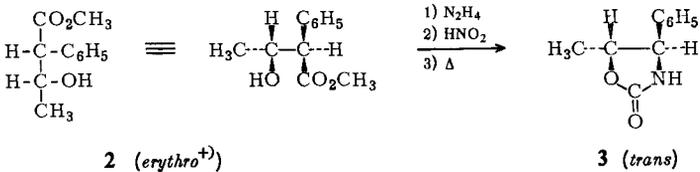
Für $R = \text{iso-C}_3\text{H}_7$ wurde sowohl der Methyl- als auch der Äthylester gas- und dünn-schichtchromatographisch einheitlich und kristallin erhalten.

Offensichtlich ist die Bildung des einen Diastereomeren infolge der Raumerfüllung des Substituenten R gegenüber dem anderen begünstigt, und dies umso mehr, je größer R ist, so daß für $R = \text{Isopropyl}$ nur noch das eine Diastereomere gebildet wird. Eine gleichartige Feststellung machten bereits früher *Zimmerman* und *Traxler*³⁾ bei der verwandten *Ivanoff*-Reaktion. Bei der Umsetzung von Phenylessigsäure (als Dimagnesiumhalogenid-Verbindung) mit Benzaldehyd entsteht bevorzugt die *erythro*-Form der 3-Hydroxy-2.3-diphenyl-propionsäure*). Die Autoren erklärten ihren Befund mit der Überlegung, daß der zur *erythro*-Form führende Übergangszustand durch eine bessere Verteilung der raumerfüllenden Substituenten vor dem zur *threo*-Form führenden ausgezeichnet ist, wenn man eine durch das Mg -Atom als Zentralatom eines Komplexes erzwungene Ausrichtung von Carboxylat- und Carbonylgruppe der beiden Reaktanden annimmt. Es war vermutet worden, daß das Übergewicht der *erythro*-Form umso größer sein sollte, je größer die Raumerfüllung des Substituenten R ist, ohne allerdings experimentelle Beweise dafür zu erbringen.

Somit waren zwei Fragen zu beantworten:

1. Überwiegen auch im Falle der basisch katalysierten Hydroxyalkylierungen die *erythro*-Formen?

2. Sind auch hier spezielle Annahmen bezüglich der relativen Orientierung der beiden Reaktanden im Übergangszustand zu machen?



¹⁾ Der Abbau wurde für eines der beiden Enantiomeren formuliert.

*) Die Autoren schrieben die Formeln nicht entsprechend der *Fischer*-Konvention an und nannten die überwiegend gebildete Form daher „*threo*“.

³⁾ *H. E. Zimmerman* und *M. D. Traxler*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 1920 (1957).

Zur Konfigurationsaufklärung haben wir das kristallisierte Diastereomere des 3-Hydroxy-2-phenyl-buttersäure-methylesters (**2**) zu einem konfigurativ bekannten Produkt derart abgebaut, daß alle Stufen stereospezifisch unter Erhaltung bzw. Inversion der Konfiguration abliefen.

Der erste Schritt, die Umwandlung des β -Hydroxyesters **2** in das Oxazolidon **3**, sollte für die *erythro*-Form in die *trans*-Reihe führen. Die Konfigurationserhaltung beim *Curtius*-Abbau ist bekannt⁴⁾. Die Hydrolyse des Oxazolidons **3**, die ebenfalls unter Konfigurationserhalt verläuft⁵⁾, führt in die Reihe der Isoephedrine, und zwar sollte für das *trans*-Oxazolidon das bisher nicht beschriebene *threo*-Norisoephedrin **4** erhalten werden. Tatsächlich entstand auch ein Produkt, dessen Eigenschaften nicht mit denen des beschriebenen *erythro*-Norisoephedrins⁶⁾ übereinstimmten. Um die Konfiguration von **4** zu sichern, wurde dessen quartäre Base **5** den Bedingungen des *Hofmann*-Abbaus unterworfen. Es ist bekannt, daß unter diesen Bedingungen die quartären Basen von α -Amino-alkoholen unter intramolekularer nucleophiler Substitution zu Epoxiden reagieren, wobei durch rückwärtigen Angriff des Alkoholat-Sauerstoffs aus der *threo*-Reihe das *cis*-Epoxid **6** entstehen muß. *Lyle* und *Keefer*⁷⁾ hatten diese Reaktion benutzt, um umgekehrt die Konfiguration der Epoxide durch ihre Darstellung aus quartären Ephedriniumbasen bekannter Konfiguration zu beweisen. Die beiden möglichen Isomeren waren daher bekannt, und ein Vergleich der IR-Spektren und der Kopplungskonstanten J_{AB} im NMR-Spektrum mit den Literaturdaten ergab, daß das *cis*-Epoxid entstanden war. Damit war aber bewiesen, daß das in überwiegender Menge entstandene kristalline Diastereomere des 3-Hydroxy-2-phenyl-buttersäure-methylesters (**2**) *erythro*-Konfiguration aufweist und daß das Oxazolidon **3** *trans*-konfiguriert ist.

Ein zusätzlicher Beweis ist indirekt durch die nach der *Cram*schen Regel zu erwartende Bildung des *threo*-Isomeren durch Reduktion von α -Phenyl-acetessigsäure-methylester mit NaBH_4 gegeben, die praktisch ausschließlich das Diastereomere mit dem größeren R_F -Wert liefert. Das daraus erhaltene Hydrazid ist mit dem Hydrazid der *erythro*-Form nicht identisch, ein *Curtius*-Abbau führte zum bisher nicht beschriebenen *cis*-Oxazolidon, dessen Hydrolyse erwartungsgemäß das *erythro*-Norisoephedrin gab, das mit authentischer Substanz in allen Eigenschaften übereinstimmte.

Das gleichartige chromatographische Verhalten und die jeweils höheren Schmelzpunkte der bevorzugten Diastereomeren erlauben die Feststellung, daß allgemein bei basenkatalysierten Hydroxyalkylierungen in DMSO bevorzugt *erythro*-Formen gebildet werden.

Im Gegensatz zur Metallhydrid-Reduktion der β -Ketoester, die der *Cram*schen Regel gehorcht, also kinetisch gesteuert ist, handelt es sich bei den Hydroxyalkylierungen um reversible Reaktionen, die zu einem Gleichgewicht führen und daher

⁴⁾ *J. Kenyon* und *D. P. Young*, J. chem. Soc. [London] **1941**, 263.

⁵⁾ *G. Fodor* und *K. Koczka*, J. chem. Soc. [London] **1952**, 850.

⁶⁾ *C. M. Foltz* und *B. Witkop*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 201 (1957).

⁷⁾ *G. G. Lyle* und *L. K. Keefer*, J. org. Chemistry **31**, 3921 (1966).

thermodynamisch gesteuert sind. Während also bei der Metallhydrid-Reduktion die relative Höhe der Aktivierungsenergien maßgebend ist, geben bei den basenkatalysierten Hydroxyalkylierungen nicht diese, sondern der Energieinhalt der Endprodukte in der Produktverteilung den Ausschlag, so daß besondere Annahmen bezüglich einer Anordnung im Übergangszustand, wie sie für die *Ivanoff*-Reaktion gemacht wurden, unserer Ansicht nach für die Erklärung des Überwiegens der *erythro*-Formen hier nicht notwendig sind.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemie* danken wir herzlich für die wertvolle Unterstützung der Arbeiten durch Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Gaschromatographie: Perkin-Elmer F 7 mit FID, 1 m-Stahlsäule, \varnothing 3 mm, 2% G. E. XE 60 auf Chromosorb G-AW DMCS 80/100 mesh. Trägergas 33 ccm/Min. N₂

Ofentemp.	120° R = CH ₃	130° R = C ₂ H ₅
Retentionszeiten (Min.) für Äthylester		
<i>erythro</i> -Form	11.3	9.6
<i>threo</i> -Form	12.1	10.3

Präparative Schichtchromatographie: Kieselgel PF 254, mit 3proz. Borsäurelösung angeschlämmt. Laufmittel Äther/n-Hexan (2 : 8), neunmaliges Entwickeln. Aufgetragene Menge 150 mg pro Platte 400 × 200 mm. Die Zonen wurden unter der UV-Lampe markiert und nach Abschaben mit Methanol extrahiert.

Dünnschichtchromatographie: Kieselgel GF 254, analog der präparativen Schichtchromatographie. Beobachtung der Fluoreszenz im filtrierten UV-Licht.

Darstellung der Äthylester: siehe l. c.²⁾

Darstellung der Methylester: durch Hydroxyalkylierung von *Phenyllessigsäure-methylester* wie beschrieben²⁾. Die dargestellten Ester und ihre Eigenschaften sind der Tabelle zu entnehmen:

-methylester	% Ausb.	Sdp. des Gemisches	Schmp. des <i>erythro</i> - Isomeren	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse	
					C	H
3-Hydroxy-2-phenyl-buttersäure-	61	88.5–90°/ 0.16 Torr	60° (Petroläther)	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ (194.2)	Ber. 68.02	7.27 Gef. 68.26 7.31
3-Hydroxy-2-phenyl-valeriansäure-	30	96–97°/ 0.16 Torr	61° (Petroläther)	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ (208.3)	Ber. 69.21	7.74 Gef. 70.08 8.07
3-Hydroxy-4-methyl-2-phenyl-valeriansäure-	52	125–130°/ 0.1 Torr	87° (Ligroin)	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ (222.3)	Ber. 70.24	8.16 Gef. 69.78 8.24

threo-3-Hydroxy-2-phenyl-buttersäure-methylester: Einer Lösung von 14.4 g (75 mMol) α -Phenyl-acetessigsäure-methylester⁸⁾ in 250 ccm Dioxan ließ man eine Suspension von 2.85 g (75 mMol) NaBH_4 in 250 ccm Dioxan unter Eiskühlung zutropfen, rührte noch 2 Stdn. bei dieser Temp. weiter und ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen. Nach Zusatz von 75 ccm Eisessig und 3l H_2O wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde i. Feinvak. fraktioniert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.55} 105–106°, dünnenschichtchromatographisch einheitlich. Ausb. 8.4 g (58%).

erythro-3-Hydroxy-2-phenyl-buttersäurehydrazid: Eine Mischung von 8.26 g (43 mMol) *erythro-3-Hydroxy-2-phenyl-buttersäure-methylester* (2), 11 ccm absol. Äthanol und 13.25 ccm (0.23 Mol) 85proz. Hydrazinhydrat wurde 6 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und anschließend das Äthanol und überschüss. Hydrazinhydrat bei Raumtemp. i. Vak. abdestilliert. Der feste Rückstand kam aus Chloroform in farblosen Nadelchen mit Schmp. 168°, Ausb. 6.1 g (74%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (194.2) Ber. C 61.84 H 7.27 Gef. C 61.81 H 7.22

threo-3-Hydroxy-2-phenyl-buttersäurehydrazid wurde analog aus dem *threo-Ester* bereitet. Schmp. 221°, farblose Nadelchen aus Isopropylalkohol, Ausb. 49%.

Gef. C 61.92 H 7.28

trans-5-Methyl-4-phenyl-oxazolidon-(2) (3): Zu einer Suspension von 16.9 g (87 mMol) *erythro-3-Hydroxy-2-phenyl-buttersäurehydrazid* in 250 ccm Wasser gab man bei 5° 16.0 ccm (96 mMol) 6*n* HCl sowie 175 ccm Äther. Dann wurde die Lösung von 6.62 g NaNO_2 (96 mMol) in 85 ccm Wasser langsam zugegeben und die Temp. bei 5° gehalten. Man extrahierte sogleich mehrmals mit Äther und fügte zur Ätherphase 750 ccm Benzol. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde der Äther abgezogen. Die zurückbleibende benzolische Lösung wurde 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engte i. Vak. bis zur Trockne ein. Der Rückstand lieferte aus Wasser 9.3 g (60%) farblose Kristalle vom Schmp. 125°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (177.2) Ber. C 67.78 H 6.26 Gef. C 67.52 H 6.34

cis-5-Methyl-4-phenyl-oxazolidon-(2) gewannen wir analog aus *threo-3-Hydroxy-2-phenyl-buttersäurehydrazid*. Farblose Kristalle mit Schmp. 111° (Wasser), Ausb. 57%.

Gef. C 67.90 H 6.59

threo-Norisoephedrin (4): 9.3 g (53 mMol) *trans-5-Methyl-4-phenyl-oxazolidon-(2)* (3) und 100 ccm 20proz. Natronlauge wurden 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man säuerte mit 20proz. Salzsäure an, ätherte aus, alkalisierte mit 20proz. Natronlauge und extrahierte mit Benzol. Nach Trocknen und Abziehen des Benzols hinterblieb die schmelzpunktreine Verbindung (4). Ausb. 7.0 g (88%) farblose Kristalle mit Schmp. 93–94° (Ligroin).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ (151.2) Ber. C 71.49 H 8.67 Gef. C 71.29 H 8.62

erythro-Norisoephedrin stellten wir analog aus *cis-5-Methyl-4-phenyl-oxazolidon-(2)* her. Ausb. 82%, Schmp. 83–85°. Der Misch-Schmp. mit authent. Material war ohne Depression, beide IR-Spektren stimmten überein. Das Vergleichsmaterial wurde durch Reduktion von Isonitrosophenylacetone mit Natriumamalgam dargestellt⁹⁾.

threo-N-Methyl-isoephedrin-methojodid: Eine Lösung von 7.0 g (46 mMol) *threo-Norisoephedrin* (4) in 10 ccm Methanol wurde langsam mit 13 g (92 mMol) *Methyljodid* versetzt. Man beließ die Mischung 1 Stde. bei Raumtemp., fügte dann eine Lösung aus 2.12 g Na (92 mg-

⁸⁾ Analog Org. Syntheses Coll. Vol. II, 284.

⁹⁾ H. Emde und E. Runne, Arch. Pharmaz. 249, 371 (1911).

Atom) in 60 ccm Methanol zu, schließlich weitere 6.5 g (46 mMol) Methyljodid und ließ über Nacht stehen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen, der Rückstand aus wasserfreiem Aceton umkristallisiert. Ausb. 7.4 g (50%), farblose Kristalle mit Schmp. 176–177°.

$C_{12}H_{20}NO$ J (321.2) Ber. C 44.87 H 6.28 Gef. C 43.27 H 6.08

cis-2-Methyl-3-phenyl-oxiran (**6**): Zu einer warmen Lösung von 5 g (44 mMol) Kalium-*tert*-butylat in 17 ccm absol. *tert*-Butylalkohol fügte man 5.66 g (17 mMol) *threo*-*N*-Methyl-*isoe*phedrin-methojodid und erhitzte 5 Stdn. unter Rückfluß. Dabei trat der Geruch nach Trimethylamin auf. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und der feste Rückstand mit Äther gewaschen. Filtrat und Waschäther wurden bei Raumtemp. i. Vak. abgezogen und der Rückstand destilliert. Ausb. 2.9 g (94%), farblose ölige Flüssigkeit mit Sdp.₄ 68°.

NMR: $J_{AB} = 4.3$ Hz. IR: $\nu_{\text{C}-\text{C}}$ 851/cm.

[25/68]