

Stereochemie aliphatischer Carbonium-Ionen, 8¹⁾

Umlagerungen im 2-Methoxy-2-phenyläthyl-System

Wolfgang Kirmse*, Peter Plath und Heike Schaffrodt

Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum,
D-4630 Bochum, Postfach 2148

Eingegangen am 27. Juni 1974

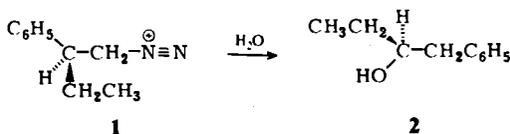
Die Solvolyse von (*R*)-2-Methoxy-2-phenyläthyl-tosylat (**8**) und die alkalische Spaltung des Nitrosoharnstoffs **14** in Alkoholen lieferte optisch aktive Acetale **9**, deren Chiralität auf verschiedenen OR-Gruppen beruht. Die Chiralität am Ausgangspunkt der Phenylwanderung blieb jedoch bei **8** nur zu 7%, bei **14** zu 21–22% erhalten, wie sich durch Bildung diastereomerer Acetale (**9b, c**) in chiralen Alkoholen zeigen ließ. Die stereochemischen Befunde sprechen gegen das Auftreten eines Phenonium-Ions **17** als Zwischenstufe und für die direkte Bildung des Carboxonium-Ions **18** aus **8** bzw. **15**.

Stereochemistry of Aliphatic Carbonium Ions, 8¹⁾

Rearrangements of the 2-Methoxy-2-phenylethyl System

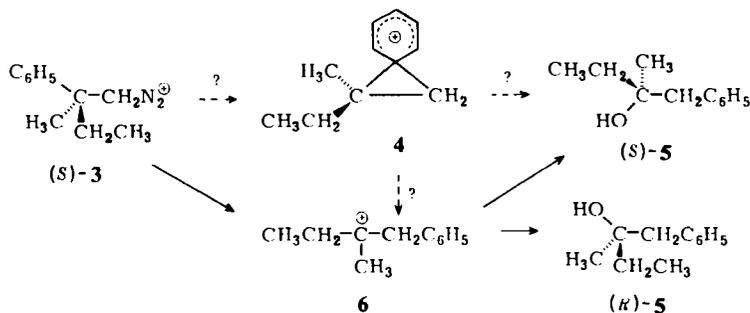
The solvolysis of (*R*)-2-methoxy-2-phenylethyl tosylate (**8**) and the alkaline cleavage of the nitrosoarea **14** in alcoholic solvents afforded optically active acetals **9**, the chirality of which derives from different OR groups. The chirality observed at the origin of the phenyl migration amounted to only 7% in the solvolysis of **8**, and to 21–22% in the decomposition of **14**, as shown by the formation of diastereomeric acetals (**9b, c**) in chiral alcohols. The stereochemical evidence rules against phenonium ion **17** as an intermediate and suggests direct formation of the carboxonium ion **18** from **8** and **15**, respectively.

Der Einfluß kation-stabilisierender Gruppen am Ausgangspunkt einer Phenylwanderung auf deren Stereochemie wurde in einer vorausgehenden Arbeit¹⁾ diskutiert. Während die Umwandlung **1** → **2** hoch stereospezifisch verläuft (97% Inversion) und auf ein Phenonium-Ion als Zwischenstufe hinweist²⁾, zeigt die analoge Umlagerung **3** → **5** nur 54% Inversion¹⁾. Die wesentliche Vorstufe von **5** muß ein lokalisiertes, tertiäres Kation **6** sein. Offen blieb, ob **6** direkt aus **3** oder über das Phenonium-Ion **4** gebildet wird, und ob die restliche Stereospezifität auf **4** zurückgeht. In dieser Arbeit beschriebene Versuche mit 2-Methoxy-2-phenyläthyl-Derivaten geben hierüber weitere Aufschluß.



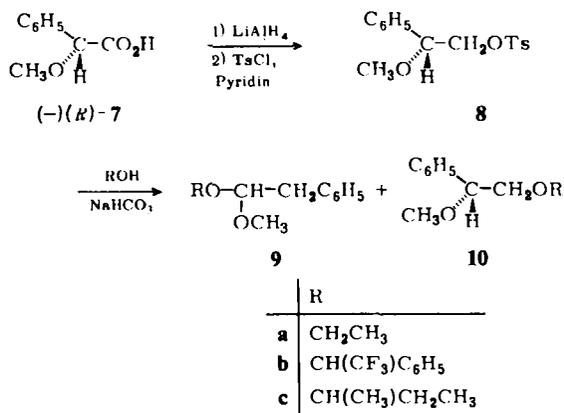
¹⁾ 7. Mitteil.: W. Kirmse und P. Feyen, Chem. Ber. 108, 71 (1975), vorstehend.

²⁾ W. Kirmse und W. Gruber, Chem. Ber. 104, 1795 (1971).



Solvolyse von (R)-2-Methoxy-2-phenyläthyl-tosylat (8)

Aus (–)(R)- α -Methoxyphenylethylsäure (7)³⁾ (optische Reinheit 98–99%) erhielten wir durch Reduktion mit Lithiumalanat und Umsetzung mit *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin 8. Die Solvolyse von 8 in Äthanol in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat (100°C, 84 h, Einschlußrohr) ergab 40.5% Phenylacetaldehyd-äthylmethylacetal (9a) und 55.5% Äthyl(2-methoxy-2-phenyläthyl)äther (10a). Diese Produkte wurden durch gaschromatographischen Vergleich mit authentischen Proben identifiziert; 9a erhielten wir durch Umacetalisierung von Phenylacetaldehyd-dimethylacetal, 10a durch Äthylierung von 2-Methoxy-2-phenyläthanol. Da eine präparative Trennung von 9a und 10a nicht gelang, konnte die optische Aktivität von 9a nicht bestimmt werden.



Die konkurrierende Bildung von 9a und 10a bei der Solvolyse von 8 in Äthanol beruht auf der hohen Nucleophilie des Lösungsmittels, die eine direkte Substitution der Tosylatgruppe begünstigt. Wir verwendeten daher 2,2,2-Trifluor-1-phenyläthanol, das ähnlich wie 2,2,2-Trifluoräthanol nur schwach nucleophil ist. Zugleich sollte die Bildung diastereomerer Acetale 9b eine stereochemische Analyse des Reaktionsverlaufs ermöglichen. Aus 8 und racemischem 2,2,2-Trifluor-1-phenyläthanol entstanden die Diastereomeren von 9b im Verhältnis 1:1 mit 95% Ausbeute; eine asymmetrische Induktion tritt demnach nicht auf.

³⁾ J. Jacobus, M. Raban und K. Mislow, J. Org. Chem. 33, 1142 (1968); D. M. Feigl und H. S. Mosher, ebenda 33, 4242 (1968).

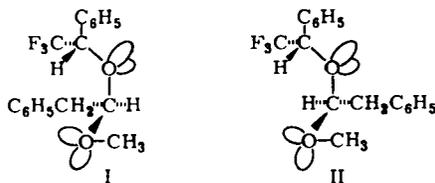
Die Diastereomeren **9b** ließen sich durch Gaschromatographie auf Kapillarsäulen, nicht aber präparativ trennen. Daß es sich um ein Gemisch von **9b** und **10b** handeln könnte, schlossen wir durch vollständige Hydrolyse zu Phenylacetaldehyd aus (isoliert als 2,4-Dinitrophenylhydrazon). Die NMR-Spektren einer Probe, in der das Diastereomere geringer Retentionszeit angereichert war, erlaubten die Signal-Zuordnung auf Grund der Intensitäten (Tab.).

Tab. NMR-Daten von **9b**

Diastereomeres Retentionszeit (min) ^{a)}	I 22	II 27.5
¹ H-NMR (δ in ppm gegen TMS)		
Benzyl-CH ₂	d 2.82 (<i>J</i> = 6 Hz)	d 2.67 (<i>J</i> = 6 Hz)
OCH ₃	s 3.18	s 3.03
Acetal-CH	t 4.40 (<i>J</i> = 6 Hz)	t 4.72 (<i>J</i> = 6 Hz)
CF ₃ CH	q 4.77 (<i>J</i> = 7 Hz)	q 4.77 (<i>J</i> = 7 Hz)
¹⁹ F-NMR (δ in ppm gegen C ₆ F ₆)		
CF ₃	d 87.83 (<i>J</i> = 7 Hz)	d 87.94 (<i>J</i> = 7 Hz)

^{a)} 25-m-Kapillarsäule 10G3 (belegt mit Polypropylenglycol), 130°C, 1.3 ml N₂/min.

In I erscheinen Benzyl-CH₂ und OCH₃ bei tieferem Feld, Acetal-CH und CF₃ dagegen bei höherem Feld als in II. Legt man die bevorzugte *gauche-gauche*-Konformation von Acetalen zugrunde⁴⁾, so läßt sich mit einiger Wahrscheinlichkeit I als *R,S(S,R)* und II als *S,S(R,R)* zuordnen. (In I wird CF₃, in II OCH₃ durch Benzyl abgeschirmt; Benzyl wird durch CF₃ in I stärker entschirmt als durch OCH₃ in II.)



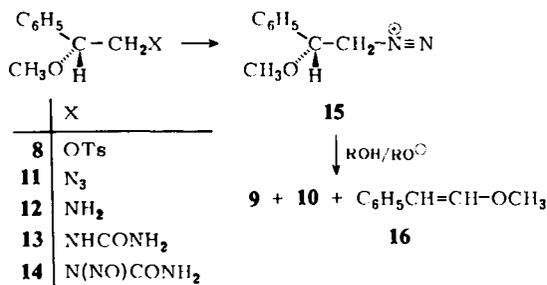
Die Solvolyse von (*R*)-**8** in (+)(*S*)-2,2,2-Trifluor-1-phenyläthanol⁵⁾ (enantiomere Reinheit 81 %) ergab **9b** mit einem Diastereomerenverhältnis I:II = 0.89. Umgerechnet auf eine enantiomere Reinheit des Lösungsmittels von 100% bedeutet dies ein Überwiegen des Diastereomeren II von nur 14% oder – mit den oben abgeleiteten Konfigurationen – ein Verhältnis Inversion:Retention = 53.6:46.4 am Ausgangspunkt der Phenylwanderung. Der weitgehende Verlust der Chiralität spricht gegen ein Phenonium-Ion als Zwischenstufe.

⁴⁾ Elektronenbeugung: *K. Aoki*, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect. **74**, 110 (1953) [C. A. **47**, 5191 (1953)]; NMR: *M. Anteunis*, *G. Swaelens* und *J. Gelan*, Tetrahedron **27**, 1917 (1971).

⁵⁾ *W. H. Pirkle*, *S. D. Beare* und *T. G. Burlingame*, J. Org. Chem. **34**, 470 (1969).

Zerfall von 2-Methoxy-2-phenyläthandiazonium-Ionen (15)

Die Desaminierung von **12** mußte im Hinblick auf die Säureempfindlichkeit der Acetale **9** in schwach alkalischer Lösung ausgeführt werden. Wir erzeugten daher die Diazonium-Ionen **15** durch Alkalisplaltung^{6,7)} des Nitrosoharnstoffs **14**, der aus **8** über das Azid **11**, das Amin **12** und den Harnstoff **13** zugänglich war.



Die Umsetzung von **14** mit Kaliumcarbonat in Äthanol ergab 86% **9a**, 4% **10a** und 2% β -Methoxystyrol (**16**). Das Diazonium-Ion **15** lieferte erheblich weniger **10a** als das Tosylat **8**, im Sinne einer geringen Beteiligung des externen Nucleophils an der Ionisierung. Die Phenylwanderung war bei **15** Hauptreaktion; eine konkurrierende Wasserstoffverschiebung trat nicht auf (sie müßte Acetophenon-äthylmethylacetal ergeben, das unter den Reaktionsprodukten nicht nachzuweisen war). Aus dem Drehwert des Gemischs von **9a** und **10a** und der bekannten Drehung von **10a** ließ sich für **9a** aus $15 \alpha_{546}^{22} = -11.5^\circ$ (unverdünnt; $l = 1$ dm) ermitteln. Alle Versuche, die enantiomere Reinheit dieses Präparats festzustellen (z. B. durch chirale NMR-Verschiebungsreagentien) schlugen fehl, so daß auch hier der stereochemische Verlauf der Reaktion aus der Umsetzung von **15** mit chiralen Alkoholen abgeleitet werden mußte.

Bei der Spaltung von **14** mit Kaliumcarbonat in (+)(*S*)-2,2,2-Trifluor-1-phenyläthanol (enantiomere Reinheit 95%) entstand **9b** mit einem Diastereomerenverhältnis I:II = 0.65. Umgerechnet auf optisch reines Lösungsmittel ergibt sich hieraus ein Verhältnis Inversion:Retention = 61.5:38.5 am Ausgangspunkt der Phenylwanderung. Die geringe Neigung von **15** zu direkter nucleophiler Substitution erlaubte auch die Umsetzung in (+)(*S*)-2-Butanol. Wir fanden 76% **9c**, 5% **10c** (nicht sicher identifiziert) und 5% **16**. **9c** bestand wieder aus 2 Diastereomeren, die nur durch Gaschromatographie auf Kapillarsäulen getrennt wurden. Eine Konfigurations-Zuordnung auf Grund der NMR-Spektren war bei **9c** nicht möglich. Mit (*R*)-**14** als Ausgangsmaterial betrug das Diastereomerenverhältnis I':II' = 0.605, mit (*R,S*)-**14** 0.94 (asymmetrische Induktion). Nimmt man an, daß die Stereochemie der Produktbildung in 2,2,2-Trifluor-1-phenyläthanol und 2-Butanol qualitativ übereinstimmt, so berechnet man für letzteres ein Verhältnis Inversion:Retention = 61:39.

6) R. A. Moss und S. M. Lane, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 5655 (1967); R. A. Moss, D. W. Reger und E. M. Emery, ebenda **92**, 1366 (1970).

7) W. Kirmse und G. Wächtershäuser, Liebigs Ann. Chem. **707**, 44 (1967).

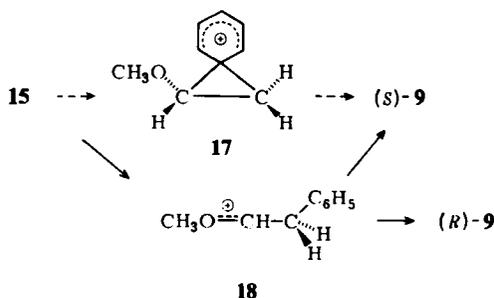
Diskussion der Ergebnisse

Der Zerfall des Diazonium-Ions **15** unterscheidet sich von den Solvolysen des Tosylats **8** durch verminderte direkte Substitution in stark nucleophilen Lösungsmitteln. Beide Reaktionen stimmen darin überein, daß ausschließlich Phenyl (und nicht Wasserstoff) wandert und daß am Ausgangspunkt der Phenylwanderung weitgehende Racemisierung eintritt. Bei **8** bleibt die Chiralität nur zu 7%, bei **15** zu 21–22% erhalten (wahrscheinlich im Sinne einer Inversion). In beiden Punkten unterscheidet sich **15** von **1**, bei dem Wasserstoff- und Alkylverschiebungen mit der Phenylwanderung konkurrieren und letztere mit 97% Inversion am Ausgangspunkt verläuft²⁾.

Die relative Wanderungstendenz bei kationischen Umlagerungen hängt von mehreren Faktoren ab, deren Zusammenwirken schwer überschaubar ist: 1) anchimere Beteiligung der wandernden Gruppe an der Ionisierung, 2) Stabilität des entstehenden Kations, 3) konformative Kontrolle. Bei **1** entsteht durch H-Verschiebung ein wesentlich stabileres Kation als durch Phenylwanderung. Bei **15** wird das entstehende Kation in jedem Fall vorwiegend durch CH₃O- stabilisiert, die weiteren Gruppen spielen nur eine untergeordnete Rolle. Unterschiede zwischen **1** und **15** in der anchimeren Beteiligung des Phenylrests sind wegen der identischen Abgangsgruppe wenig wahrscheinlich. Konformative Effekte [geringere *gauche,gauche*-Wechselwirkung OCH₃,NH₂(N₂⁺) im Vergleich zu C₂H₅, NH₂(N₂⁺)] können ebenfalls wirksam sein.

Der weitgehende Verlust der Chiralität schließt ein Phenonium-Ion **17** als alleinige Zwischenstufe aus. Offensichtlich stammen die Acetale **9** des Phenylacetaldehyds überwiegend aus dem nicht chiralen Carboxonium-Ion **18**. Das Eliminierungsprodukt **16** kann ebenfalls nur aus **18**, nicht aus **17** hervorgehen. Es wäre denkbar, daß **17** als erste Zwischenstufe gebildet wird, aber rasch in das stabilere **18** übergeht. Das übereinstimmende stereochemische Resultat in Lösungsmitteln stark unterschiedlicher Nucleophilie (2,2,2-Trifluor-1-phenyläthanol und 2-Butanol) macht einen solchen Reaktionsweg unwahrscheinlich. Auszuschließen ist eine Konkurrenz der Reaktionen **17** → **18** und **17** → **9**. Im Falle einer solchen Konkurrenz müßte im stärker nucleophilen Solvens ein höherer Anteil von (*S*)-**9** gefunden werden.

Es bleibt die Möglichkeit, daß **17** und **18** in parallelen Reaktionen aus **15** entstehen, worauf dann **17** in (*S*)-**9** und **18** in (*R,S*)-**9** übergeht. Nach dieser Vorstellung sollte aber **17** zur Solvolyse von **8** einen größeren Beitrag liefern als zur Desaminierung von **15** (verstärkte anchimere Beteiligung von Phenyl bei der Solvolyse). Das Gegenteil



wurde gefunden. Wahrscheinlicher als Ursache der geringen Chiralität von **9** erscheint uns die einseitige Abschirmung des entstehenden Kations **18** durch den wandernden Phenylrest⁸⁾, der bei **8** die Abschirmung durch das Tosylat-Ion entgegenwirkt¹⁾.

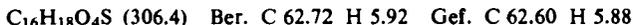
Herrn Dr. W. Dietrich und Herrn Doz. Dr. H. Marsmann danken wir für NMR-Messungen, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe.

Experimenteller Teil

(*R*)-2-Methoxy-2-phenyläthyl-tosylat (**8**): Mandelsäure wurde mit Dimethylsulfat methyliert¹⁰⁾ und die so erhaltene α -Methoxyphenylelessigsäure (**7**) mit Ephedrin in die Antipoden gespalten¹¹⁾. Nach dreimaligem Umkristallisieren des Ephedrinsalzes aus Äthanol erhielten wir durch Zerlegen mit 20proz. Salzsäure 44% (–)(*R*)-**7**, Schmp. 65–66°C, $[\alpha]_D^{25} = -160.5^\circ$ ($c = 0.522$ in H₂O); –140.0° ($c = 0.516$ in Äthanol) (Lit.³⁾ $[\alpha]_D^{25} = -161.9^\circ$, $c = 1.66$ in H₂O; –144°, $c = 0.574$ in Äthanol).

33.75 g (0.203 mol) (–)(*R*)-**7** in 310 ml Äther tropfte man unter Rühren zu einer Suspension von 9.65 g (0.255 mol) Lithiumalanat in 370 ml Äther, zersetzte 1 h nach dem Ende der Zugabe vorsichtig mit 42 ml Wasser, saugte vom ausgefallenen Aluminiumhydroxid ab und kochte dieses mit Äther aus. Die vereinigten Ätherlösungen trocknete man über Magnesiumsulfat und destillierte nach Abziehen des Äthers i. Vak. Ausb. 53 g (86%) (–)(*R*)-2-Methoxy-2-phenyläthanol, Sdp. 82–85°C/3 Torr., $n_D^{20} = 1.5195$, $d_4^{20} = 1.0623$, $[\alpha]_D^{25} = -125.9^\circ$ (unverdünnt) (Lit.³⁾ $[\alpha]_D^{25} = -126.6^\circ$).

Zu 26.5 g (0.174 mol) (–)(*R*)-2-Methoxy-2-phenyläthanol in 140 g Pyridin gab man unter Rühren 66.5 g (0.349 mol) *p*-Toluolsulfochlorid, goß nach 5 h Rühren bei Raumtemp. in Eiswasser, nahm das ausgeschiedene Öl in Äther auf, wusch die Ätherlösung mit Eiswasser, trocknete über Natriumsulfat und entfernte den Äther im Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 90 g (84%) **8**, Schmp. 57–58°C, $[\alpha]_D^{25} = -96.6^\circ$ ($c = 0.163$ in Benzol). Schmp. von (*R,S*)-**8** = 64–65°C. – IR (Nujol): 1360, 1180 cm^{–1} (–SO₂–O–).



Solvolysen von **8**

a) In Äthanol: 0.8 g (2.6 mmol) **8**, 2.1 g (25 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 250 ml wasserfreies Äthanol erhitze man 84 h im Einschlußrohr auf 100°C. Nach dem Abkühlen wurde bei 0°C bis zur beginnenden Trübung Eiswasser zugegeben und der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Durch Ausziehen mit Äther, Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen erhielt man 576 mg (72%) **8** zurück (nach Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem Ausgangsmaterial). Die wäßrig-äthanolische Lösung schüttelte man dreimal mit *n*-Pentan aus, wusch die Auszüge mit Wasser und trocknete über Kaliumcarbonat. Nach Abziehen des Pentans im Rotationsverdampfer und Kurzwegdestillation i. Vak. erhielt man 96 mg (20.5%) einer farblosen Flüssigkeit, die laut GC (Fraktometer F 20, 50-m-Kapillarsäule 12G3, mit Polypropylenglycol belegt, 130°C, 1.0 ml N₂/min) aus 40.5% **9a** (Ret.-Zeit. 10.9 min), 55.5% **10a** (10.25 min) und **8** weiteren, nicht identifizierten Produkten (zusammen 4%) bestand. **9a** und **10a** wurden mit Hilfe der folgenden Vergleichspräparate identifiziert:

⁸⁾ Inversion ähnlicher Größenordnung wurde bei der Wanderung von Alkylgruppen beobachtet^{2,9)}.

⁹⁾ W. Kirmse und H. Arold, Chem. Ber. **103**, 23 (1970).

¹⁰⁾ W. Reeve und I. Christoffel, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1480 (1950).

¹¹⁾ D. G. Neilson und D. A. V. Peters, J. Chem. Soc. **1962**, 1519.

Phenylacetaldehyd-äthylmethylacetal (9a): 16.6 g (0.1 mol) Phenylacetaldehyd-dimethylacetal, 9.2 g (0.2 mol) wasserfreies Äthanol und 3 Tropfen konz. Salzsäure ließ man 24 h bei Raumtemp. stehen, neutralisierte mit Piperidin und destillierte über eine 15-cm-Vigreux-Kolonne. Ausb. 15.4 g Acetalgemisch, Sdp. 80–85°C/7 Torr. Durch PGC (Varian 90P, 4-m-Säule SE 52, 180°C, 75 ml He/min) wurde **9a** (49%, Ret.-Zeit 47.5 min) von Dimethylacetal (37.5%, 39 min) und Diäthylacetal (13.5%, 58 min) abgetrennt.

IR (Film): 2980, 2815, 1605, 1495, 1455, 1373, 1135, 1060 cm⁻¹. — NMR (CCl₄, TMS intern): δ = 1.08 t (*J* = 7 Hz) (3H), 2.78 d (*J* = 5 Hz) (2H), 3.18 s (3H), 3.43 q (*J* = 7 Hz) (2H), 4.44 t (*J* = 5 Hz) (1H), 7.08 s (5H).

C₁₁H₁₆O₂ (180.2) Ber. C 73.30 H 8.95 Gef. C 73.23 H 9.15

(-)(*R*)-Äthyl(2-methoxy-2-phenyläthyl)äther (**10a**): 11.6 g (76 mmol) (-)(*R*)-2-Methoxy-2-phenyläthanol, [α]_D²⁰ = -125.9°, in 30 ml Benzol und 10 g einer 30proz. Suspension von Natriumamid in Benzol erhitzte man 5 h unter Rückfluß und entfernte anschließend das Benzol im Rotationsverdampfer. Der trockene Rückstand wurde mit 33.5 g (0.23 mol) Äthyljodid 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten schüttelte man mehrmals mit Äther aus, wusch die vereinigten Ätherlösungen mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat, entfernte den Äther im Rotationsverdampfer und destillierte den Rückstand i. Vak. Ausb. 10.5 g (76%), Sdp. 83–85°C/3 Torr, *d*₄²⁰ = 0.9774, [α]_D²⁵ = -102°.

IR (Film): 2900, 1605, 1495, 1460, 1115 cm⁻¹. — NMR (CCl₄, TMS intern): δ = 1.13 t (*J* = 7 Hz) (3H), 3.25 s (3H), 3.39–3.70 m (4H), 4.28 dd (*J* = 5 und 6.5 Hz, 1H), 7.3 s (5H).

C₁₁H₁₆O₂ (180.2) Ber. C 73.30 H 8.95 Gef. C 73.31 H 9.16

b) In 2,2,2-Trifluor-1-phenyläthanol: 0.62 g (2 mmol) (*R,S*)-**8**, 5 ml (*R,S*)-2,2,2-Trifluor-1-phenyläthanol und 1.68 g (20 mmol) NaHCO₃ rührte man 96 h bei 100°C, gab 30 ml Wasser zu und schüttelte dreimal mit je 20 ml Pentan aus. Die vereinigten Pentanauszüge wurden mit 10 ml Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeeengt. Man chromatographierte auf basischem Aluminiumoxid (2 × 20 cm) mit Pentan und trennte die ersten Fraktionen weiter durch PGC (2-m-Carbowax-Säule, 120°C, 100 ml He/min). Das Diastereomeren-Gemisch **9b** wurde anschließend noch einer Kurzweg-Destillation bei 90°C/0.001 Torr unterworfen. NMR-Daten s. Tab.

C₁₇H₁₇F₃O₂ (310.3) Ber. C 65.79 H 5.52 Gef. C 65.94 H 5.57

Beim Erwärmen mit verd. Salzsäure wurden beide Diastereomeren hydrolysiert (Ret.-Zeit 22 und 27.5 min; 25-m-Kapillarsäule, belegt mit Polypropylenglycol, 130°C, 1.3 ml N₂/min). Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin fiel das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Phenylacetaldehyds aus. Schmp. 123°C (aus Benzol/Äthanol) (Lit.¹²) 125°C, Misch-Schmp. ohne Depression).

0.145 g (0.5 mmol) (-)(*R*)-**8**, 1.56 g (8.9 mmol) (+)(*S*)-2,2,2-Trifluor-1-phenyläthanol, α_D²⁵ = +33.3° (unverdünnt, *l* = 1 dm), enantiomere Reinheit 81%⁹, und 0.418 g (5 mmol) NaHCO₃ wurden wie oben umgesetzt und aufgearbeitet, jedoch die Pentan-Auszüge direkt durch GC analysiert. Das Verhältnis der Peak-Flächen der Diastereomeren I und II betrug bei zwei Ansätzen 0.882 und 0.910. Bei zwei analogen Ansätzen mit (*R,S*)-**8** betrug es 1.00 und 0.99. Das experimentelle Diastereomerenverhältnis (Mittel) war I:II = 47.1:52.9 = 0.89. Hieraus berechnet man das Diastereomerenverhältnis für 100% enantiomere Reinheit des Lösungsmittels nach (I:II)_{korr} = (I:II - 0.19):0.81 = 0.864 = 46.4:53.6.

(-)(*R*)-2-Methoxy-2-phenyläthylamin (**12**): 52.0 g (0.17 mol) **8**, eine konz. wäbr. Lösung von 12.3 g (0.19 mol) Natriumazid und 600 ml Dimethylsulfoxid erwärmte man unter Rühren

¹² A. C. Cope, N. A. Nelson und D. S. Smith, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1100 (1954).

2 h auf 90–100°C, goß in 7 Liter Wasser und schüttelte dreimal mit Äther aus. Die Ätherextrakte wusch man mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Rotationsverdampfer auf 150–200 ml ein. Diese Lösung des Azids **11** tropfte man unter Rühren zu 25.5 g (0.68 mol) LiAlH₄ in 400 ml Äther und zersetzte nach 2 h vorsichtig mit 35 ml Methanol und anschließend 100 ml Wasser. Der Aluminiumhydroxid-Niederschlag wurde abgesaugt und mit Äther ausgekocht. Die vereinigten Ätherlösungen trocknete man über Kaliumcarbonat, engte im Rotationsverdampfer ein und fraktionierte i. Vak. Ausb. 21.5 g (84%), Sdp. 107 bis 110°C/13 Torr (Lit.¹³) Sdp. 110–113°C/20 Torr, d_4^{20} 1.0184, $[\alpha]_D^{25}$ –118.5°, $[\alpha]_{546}^{22}$ –140.4° (unverdünnt).

NMR (CCl₄, TMS intern): δ = 1.0 s (2H), 2.70 d (J = 6 Hz, 2H), 3.16 s (3H), 3.95 t (J = 6 Hz, 1H), 7.2 s (5H).

N-(2-Methoxy-2-phenyläthyl)harnstoff (**13**): 15.1 g (0.1 mol) **12** in 50 ml 2 N HCl und 100 ml Wasser gab man zu 22 g (0.27 mol) Kaliumcyanat in 100 ml Wasser, brachte mit 2 N NaOH auf pH 8 und erhitzte 5 min zum Sieden. Beim Abkühlen schied sich **13** zunächst ölig ab und kristallisierte nach längerem Stehenlassen. Ausb. 14 g (72%), umkristallisiert aus Wasser und anschließend aus Essigester.

(*R,S*)-**13**: Schmp. 94°C.

(–)(*R*)-**13**: Schmp. 125°C, $[\alpha]_D^{25}$ –106° (c = 0.207 in CHCl₃); $[\alpha]_D^{25}$ –73.2° (c = 0.466 in CH₃OH).

IR (Nujol): 3440, 3340 (NH₂), 1680, 1570 (CO–NH₂), 1650 cm^{–1} (CO–NH–).

C₁₀H₁₄N₂O₂ (194.2) Ber. C 61.83 H 7.27 N 14.42 Gef. C 61.64 H 7.50 N 14.33

N-(2-Methoxy-2-phenyläthyl)-*N*-nitrosoharnstoff (**14**): Man tropfte 4.42 g (64 mmol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser zu einer eisgekühlten Lösung von 12.4 g (64 mmol) **13** in 42 ml Eisessig und 18 ml Acetanhydrid und gab anschließend Wasser zu, bis sich ein Niederschlag abschied. Ausb. 5 g (35%), Reinigung durch Umfällen aus Methanol/Wasser.

(*R,S*)-**14**: Schmp. 98–100°C (Zers.)

(–)(*R*)-**14**: Schmp. 94–97°C (Zers.), $[\alpha]_{546}^{25}$ –115° (c = 0.208 in CH₃OH).

C₁₀H₁₃N₃O₃ (223.2) Ber. C 53.80 H 5.87 N 18.83 Gef. C 53.37 H 5.81 N 19.23

Alkalische Spaltung von **14**

a) Mit Äthanol: Zu einer Suspension von 3.1 g (22.5 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Äthanol tropfte man unter Rühren 2.5 g (11.2 mmol) **14** in 50 ml Äthanol. Nach 3 h war die N₂-Entwicklung (240 ml) beendet. Man verdünnte mit 120 ml Eiswasser, schüttelte mehrfach mit Äther aus, trocknete die Auszüge über K₂CO₃, entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und destillierte den Rückstand i. Vak.; Sdp. 75–76°C/3 Torr, Ausb. 1.05 g (ca. 52%). GC-Analyse (vgl. Solvolyse von **8**): 2.1% **16**, 4% **10a**, 85.8% **9a** und acht weitere, nicht identifizierte Produkte (zusammen 8.1%). Das Produktgemisch aus (–)(*R*)-**14** zeigte $\alpha_{546}^{22} = -1.388^\circ$ (unverdünnt, $l = 0.1$ dm). Nimmt man an, daß die Drehung nur durch **9a** und **10a** bedingt ist, ergibt sich mit $\alpha_{546}^{22} = -9.96^\circ$ (unverdünnt, $l = 0.1$ dm) für **10a** als Drehung von **9a** $\alpha_{546}^{22} = -1.15^\circ$ (unverdünnt, $l = 0.1$ dm).

b) Mit 2,2,2-Trifluor-1-phenyläthanol: 80 mg (0.36 mmol) (*R,S*)-**14**, 583 mg (+)(*S*)-2,2,2-Trifluor-1-phenyläthanol, $\alpha_D^{25} = 39.3^\circ$ (unverdünnt, $l = 1$ dm), enantiomere Reinheit 95%⁵, und 100 mg (0.72 mmol) gepulvertes Kaliumcarbonat rührte man bei Raumtemp. bis zum Ende der Gasentwicklung (7.5 ml), gab 1 ml Wasser zu, schüttelte mit 2 ml Pentan aus und

¹³) M. Levi, Farmatsiya (Bulgarien) **8**, 31 (1958) [C. A. **54**, 10934 (1960)].

analysierte gaschromatographisch (vgl. Solvolyse von **8**). Das Diastereomeren-Verhältnis betrug 49.8:50.2. In zwei analogen Ansätzen mit (–)(*R*)-**14** wurde das Diastereomeren-Verhältnis 39.4:60.6 bzw. 39.2:60.8 gefunden.

c) *Mit 2-Butanol*: Umsetzung von (*R,S*)-**14** in 2-Butanol, wie für Äthanol beschrieben, ergab laut GC (50-m-Kapillarsäule, belegt mit Polypropylenglycol, 130°C, 1.0 ml N₂/min) 5% **16** (25.3 min), 5% **10c** (51.9 min), 76% **9c** (57.3 min) und 10 weitere, nicht identifizierte Produkte (zusammen 14.3%). Die Gesamtausbeute wurde durch GC mit Phenylacetaldehyd-diäthylacetal als innerem Standard zu 35% bestimmt. **9c** und **10c** erschienen unter obigen GC-Bedingungen als schlecht aufgelöste Doppel-Peaks. Eine nahezu vollständige Trennung der Diastereomeren von **9c** gelang mit einer 100-m-Kapillarsäule (belegt mit Polypropylenglycol, 120°C, 2.1 ml He/min, Retentionszeiten 325 und 328.5 min). Bei der Umsetzung von (*R,S*)-**14** in (+)(*S*)-2-Butanol, $[\alpha]_D^{25} = 13.3^\circ$, enantiomere Reinheit 98.4%¹⁴⁾, fanden wir ein Diastereomeren-Verhältnis 48.5:51.5, bei der Umsetzung von (–)(*R*)-**14** 39.1:60.9.

*Phenylacetaldehyd-*sek.*-butylmethylacetal (9c)*: Phenylacetaldehyd-dimethylacetal wurde mit 2-Butanol nach der Vorschrift für **9a** umgesetzt und **9c** durch PGC (Varian 90P, 4-m-Säule SE 52, 225°C, 96 ml He/min) abgetrennt.

IR (Film): 2980, 2815, 1605, 1495, 1455, 1373, 1110, 1060, 1030 cm⁻¹.

C₁₃H₂₀O₂ (208.3) Ber. C 74.96 H 9.68 Gef. C 75.03 H 9.71

¹⁴⁾ R. H. Pickard und J. Kenyon, J. Chem. Soc. **99**, 45 (1911).