

Chem. Ber. 119, 2191–2207 (1986)

Stereoselektive Aldolreaktion mit chiralen sekundären Acetamiden¹⁾

Ralf Devant und Manfred Braun* ^{‡)}

Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe,
Richard-Willstätter-Allee 2, D-7500 Karlsruhe

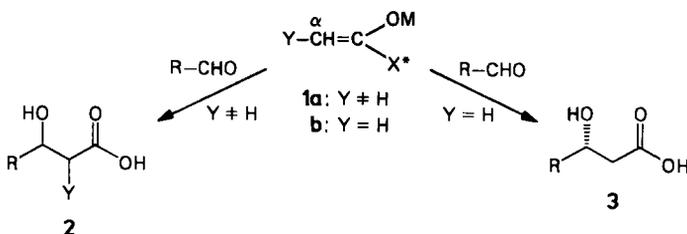
Eingegangen am 13. Januar 1986

Die deprotonierten Acetamide **4a–c** und **5a–c** werden an prochirale Carbonylverbindungen addiert. Dabei wird der Einfluß von Lösungsmittel, Temperatur und Enolat-Gegenion auf das jeweilige Verhältnis der isomeren Produkte **8/9**, **18/19** und **26/27** untersucht. Die höchsten Diastereoselektivitäten lassen sich mit dem Titan-enolat des Amids **4a** und dem dreifach deprotonierten *N*-Acetyl- α -phenylglycinol (**5a**) erzielen. Die bei der Addition von **5a** an Aldehyde im Überschuß gebildeten Diastereomeren **18a–d** können durch einmaliges Umkristallisieren rein erhalten werden und liefern nach alkalischer Hydrolyse die enantiomerenreinen β -Hydroxycarbonsäuren **3a–d**. Dabei wird der chirale Hilfsstoff, α -Phenylglycinol (**14**), zurückgewonnen.

Stereoselective Aldol Reaction with Chiral Secondary Acetamides¹⁾

The deprotonated acetamides **4a–c** and **5a–c** are added to prochiral carbonyl compounds. The influence of the solvent, of the reaction temperature, and of the enolate gegenion on the ratio of the isomeric products **8/9**, **18/19**, and **26/27**, respectively, are studied. The highest degrees of diastereoselectivity are observed, when the titanium enolate of the acetamide **4a** or the threefold deprotonated *N*-acetyl- α -phenylglycinol (**5a**) is used. The diastereomers **18a–d**, formed in excess in the addition of **5a** to aldehydes, are isolated in a pure form by a single recrystallization, and afford the enantiomerically pure β -hydroxy carboxylic acids **3a–d**. Thereby, the chiral auxiliary, α -phenylglycinol (**14**), is recovered.

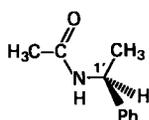
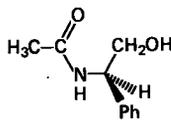
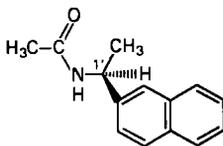
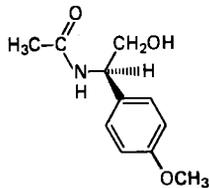
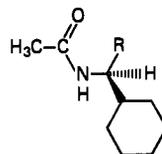
Dank intensiver Bearbeitung der Aldolreaktion in den vergangenen Jahren wurden chirale Enolate **1a** gefunden, die sich an Aldehyde unter Bildung nahezu diastereomeren- und enantiomerenreiner Produkte **2** addieren²⁾. Voraussetzung für eine hohe Stereoselektivität ist dabei neben einer effektiven chiralen Hilfs-



^{‡)} Neue Anschrift: Institut für Organische Chemie I der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf 1.

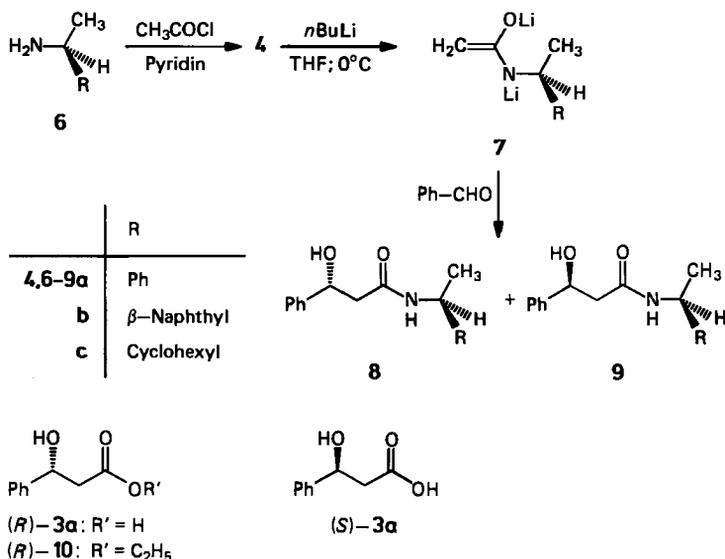
gruppe X^* und einem geeigneten Metall M ein Substituent Y in α -Stellung des Reagens **1a**. In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele dafür, daß beim Übergang vom α -substituierten Enolat **1a** zum unsubstituierten **1b** dessen Fähigkeit zur Diskriminierung zwischen den beiden enantiotopen Seiten eines Aldehyds $RCHO$ fast vollständig verlorengeht³.

Praktische Lösungen für das Problem der stereoselektiven Addition eines α -unsubstituierten Acetat-enolats **1b** an prochirale Carbonylverbindungen zu enantiomerenreinen β -Hydroxycarbonsäuren **3** werden erst seit kurzem von einigen Arbeitsgruppen gesucht⁴. Unter dem Gesichtspunkt, daß chirale Acetat-enolate **1b** auf einfachen Wegen aus wohlfeilen enantiomerenreinen Hilfsmaterialien erhältlich sein sollten, haben wir uns mit der Addition von (*S*)-*N*-Acetyl- α -phenylethylamin (**4a**) und (*R*)-*N*-Acetyl- α -phenylglycinol (**5a**) an Aldehyde beschäftigt. Daneben wurde auch die Verwendbarkeit der Acetamide **4b**, **c** und **5b**, **c** in Aldolreaktionen geprüft.

**(S)**-**4a****(R)**-**5a****(S)**-**4b****(R)**-**5b****(S)**-**4c**: R = CH₃
(R)-**5c**: R = CH₂OH

Umsetzung der 1'-substituierten Acetamide **4** mit Benzaldehyd

Die Zweifachdeprotonierung des durch Acylierung von (*S*)- α -Phenylethylamin (**6a**) erhältlichen⁵ sekundären Amids **4a** zum Lithium-enolat **7a** gelingt mit Hilfe von *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran; anschließende Umsetzung mit Benzaldehyd liefert das Adduktgemisch **8a/9a**. Da das ¹H-NMR-Spektrum der beiden Stereoisomeren eine Differenz von 0.03 ppm zwischen den Dubletts der Methylgruppen im Aminrest aufweist, kann die in Tab. 1 (Vers. 1.1) angegebene Zusammensetzung des Rohprodukts aus dem Verhältnis der Signalintensitäten direkt ermittelt werden. Die Konfigurationszuordnung gelingt folgendermaßen: Aus dem racemischen Hydroxyester (\pm)-**10** wird durch enantioselektive Verseifung mit α -Chymotrypsin⁶ einerseits die (*S*)-Säure **3a** mit 60% Enantiomerenüberschuß erhalten, zum anderen kann der (*R*)-Propionsäureester **10** in 51proz. optischer Ausbeute zurückgewonnen werden. Letzterer liefert mit (*S*)-Phenylethylamin **6a** eine Mischung, in welcher das (1'*S*,3*R*)-Diastereomere **8a** überwiegt, während die erstgenannte Säure (*S*)-**3a** nach Diazomethanveresterung und Amidbildung als Haupt-



produkt das $(1'S,3S)$ -Isomere **9a** ergibt. Aus dem Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren geht hervor, daß sich bei der Addition des Enolats **7a** an Benzaldehyd das Diastereomere **8a**, dessen Methylsignal bei tieferem Feld erscheint, im Überschuß gebildet hat.

Tab. 1. Diastereomergemische **8/9** aus Enolaten **7** und Benzaldehyd

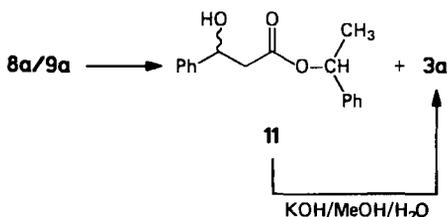
Versuch	Enolat	Ummetallierung mit	Reaktionstemp. [$^\circ\text{C}$]	Diastereomerenverh. 8:9
1.1	7a	—	-78	62:38
1.2	7a	ZnCl_2	0	75:25
1.3	7a	$\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$	-78	83:17
1.4	7b	—	-78	66:34
1.5	7b	ZnCl_2	0	78:22
1.6	7c	—	-78	50:50
1.7	7c	ZnCl_2	0	50:50

Durch Ummetallierung des Lithium-enolats **4a** mit Zinkchlorid sowie mit Chlortriisopropoxytitan wurde nun versucht, eine Selektivitätssteigerung zu erreichen. Das Zink-enolat (Tab. 1, Vers. 1.2) zeigt bei -78°C keinen nennenswerten Umsatz; erst nach Erhöhung der Temperatur auf 0°C reagiert es vollständig mit dem Aldehyd. Das höchste Diastereomerenverhältnis von 83:17 wird mit dem Titan-enolat (Vers. 1.3) erzielt.

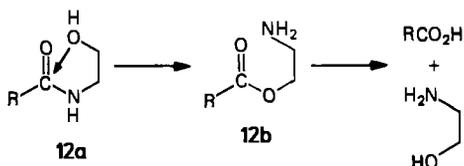
Auch die naphthyl- bzw. cyclohexyl-substituierten Acetamide **4b** und **c**, die aus den entsprechenden (S) -konfigurierten Aminen **6b** bzw. **c** erhältlich sind, lassen sich zu den Enolaten **7b** bzw. **c** deprotonieren und in situ an Benzaldehyd addieren.

Das Diastereomerenverhältnis **8:9** läßt sich jeweils wiederum mit Hilfe des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums anhand der unterschiedlichen chemischen Verschiebung des Dubletts der Methylgruppe ermitteln. Wie aus Tab. 1 (Vers. 1.4 und 1.5) hervorgeht, wird mit dem Naphthylenolat **7b** eine geringfügig bessere Diastereoselektivität erzielt als mit **7a**, während das cyclohexylsubstituierte Reagens **7c** auch nach Ummetallierung mit Zinkchlorid völlig unselektiv bleibt. Ein aromatischer Substituent am Chiralitätszentrum der Enolate **7** scheint also erforderlich zu sein, um eine Differenzierung zwischen den enantiotopen Seiten des Aldehyds zu gewährleisten. Dies deutet darauf hin, daß stereoelektronische Effekte für die Selektivität der zweifach deprotonierten Acetamide **7** verantwortlich sind.

Die Isomeren **8a** und **9a** lassen sich zwar schichtchromatographisch trennen, die Abspaltung des chiralen Aminrestes bereitet jedoch große Schwierigkeiten. Zahlreiche Versuche, die Addukte **8/9** alkalisch oder sauer zur Carbonsäure **3a** zu hydrolysieren, blieben erfolglos. Lediglich die Umsetzung mit Distickstofftetroxid⁷⁾ führt zum gewünschten Ergebnis. Da bei dieser Reaktion nur ein geringer Anteil der Isomerenmischung **8a/9a** direkt in die Carbonsäure **3a** umgewandelt wird, als Hauptprodukt aber der Ester **11** entsteht⁸⁾, wird zweckmäßigerweise eine alkalische Hydrolyse angeschlossen. Auf diese Weise kann aus dem nach Tab. 1, Vers. 1.3 erhaltenen Rohprodukt **8a/9a** die (*R*)-Carbonsäure **3a** mit einer optischen Reinheit von 70% erhalten werden. Das gleiche Enantiomere (*R*)-**3a** entsteht auch bei der analogen Hydrolyse der Adduktmischung **8b/9b** im Überschuß; dies zeigt, daß auch das Enolat **7b** den Aldehyd bevorzugt von der *Re*-Seite unter überwiegender Bildung des Diastereomeren **8b** angreift.

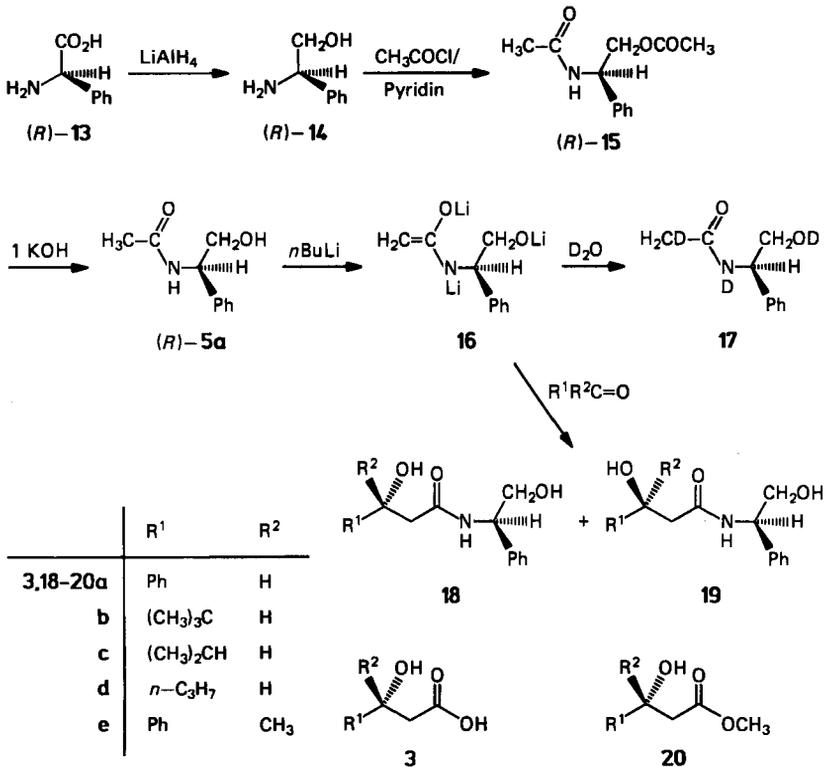


Der schwerwiegende Nachteil der Verwendung von Acetamiden wie **4** liegt darin, daß nach erfolgter Aldoladdition die Abspaltung der Amine **6** nicht ohne Zerstörung von deren Chiralitätszentrum möglich ist. Da eine Hydroxylgruppe in der β -Position des Aminrestes infolge eines anchimeren Effektes (vgl. **12a**) die Amidhydrolyse – möglicherweise unter Durchlaufen der Esterzwischenstufe **12b** – erleichtern sollte⁸⁾, haben wir Aldoladditionen mit *N*-Acetylphenylglycinol **5a** versucht⁹⁾.



Umsetzungen von (*R*)-*N*-Acetyl- α -phenylglycinol (5a**) mit prochiralen Carbonylverbindungen**

Zur Darstellung des Acetamids (*R*)-**5a** wird (–)-Phenylglycin (**13**) zunächst mit Lithiumalanat zum Aminoalkohol **14** reduziert, welcher sich mit Acetylchlorid zu **15** *N*- und *O*-acylieren läßt. Durch Erhitzen mit einem Äquivalent Kaliumhydroxid in wäßrigem Methanol erfolgt die selektive Hydrolyse¹⁰ des Esters **15** unter Bildung des Amids **5a**. Dieses kann mit *n*-Butyllithium unter Dreifachdeprotonierung in das Enolat **16** übergeführt werden, dessen Existenz durch Deuterolyse einer Probe der Reaktionslösung bewiesen wird: die monodeuterierte Methylgruppe des Amids **17** erscheint im ¹H-NMR-Spektrum als Triplett (*J* = 2.5 Hz), während das protonierte Essigsäurederivat **5a** bei nahezu gleicher chemischer Verschiebung ein Singulett zeigt. Die Umsetzung des Enolats **16** in situ mit Benzaldehyd führt zum



Diastereomergemisch **18a/19a**, dessen Zusammensetzung nicht anhand des ¹H-NMR-Spektrums ermittelt werden kann. Bei der alkalischen Hydrolyse des Rohprodukts **18a/19a** entstehen zum einen der wieder verwendbare Aminoalkohol **14**, zum anderen die Carbonsäure **3a**, die sich mit Diazomethan in den Ester **20a** umwandeln läßt. Ein Drehwertvergleich zeigt, daß der Säure **3a** die (*R*)-Konfiguration zukommt und daß sie mit einer Enantiomerenreinheit von 56% e.e.

anfällt. Daraus kann das Diastereomerenverhältnis **18a**:**19a** von 78:22 abgeleitet werden. Nach *Solladié* und Mitarbb.¹¹⁾ läßt sich das Enantiomerenverhältnis von 3-Hydroxy-3-phenylcarbonsäureestern anhand der ¹H-NMR-Spektren in Gegenwart des chiralen Europium-Verschiebungsreagens Eu(tfc)₃^{12a)} ermitteln, da sich die enantiomeren Ester in den chemischen Verschiebungen der aromatischen *ortho*-Protonen unterscheiden. ¹H-NMR-Untersuchungen mit dem Shiftreagens Eu(hfc)₃^{12b)} zeigen jedoch, daß die Enantiomeren von **20a** wie auch die der nicht-aromatischen Ester **20b–d** in den Signalen der Methoxygruppe jeweils deutlich voneinander verschieden sind. Die scharfen Singulets der Methylestergruppen sind für die Ermittlung des Enantiomerenüberschusses weit besser geeignet als die breiten Multipletts der aromatischen *ortho*-Protonen im Fall **20a**.

Tab. 2. Addition des Acetamids **5a** an Benzaldehyd zu **18a/19a**; Diastereoselektivität in Abhängigkeit von Reaktionstemperatur, Lösungsmittel und Ummetallierung des Enolats **16**

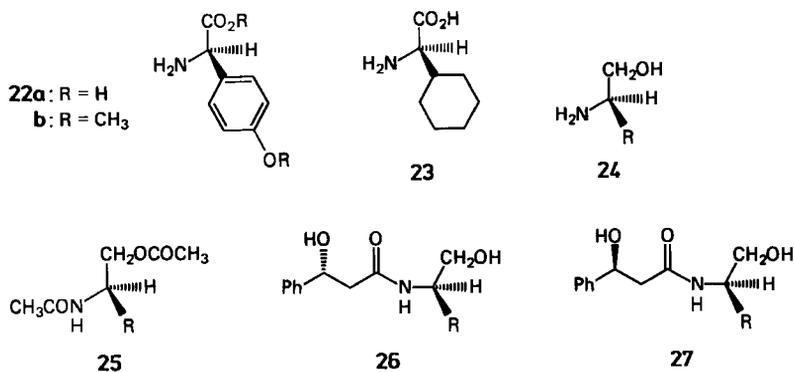
Versuch Nr.	Lösungsmittel	Reaktionstemp. [°C]	Ummetallierung mit Äquivalenten Reagens ^{a)}	Diastereomerenverh. 18a : 19a
2.1	THF	–78	–	78:22
2.2	THF	0	–	75:25
2.3	THF	–105	–	78:22
2.4	THF ^{b)}	–78	–	77:23
2.5	THF ^{c)}	–78	–	75:25
2.6	THF ^{d)}	–78	–	72:28
2.7	Et ₂ O	–78	–	75:25
2.8	DME	–78	–	80:20
2.9	THF	0	3 ZnCl ₂	75:25
2.10	THF	–20	3 ZnCl ₂	78:22
2.11	Et ₂ O	0	3 ZnCl ₂	67:33
2.12	THF	–78	3 MgBr ₂	67:33
2.13	THF	–78	3 TiCl ₃	72:28
2.14	THF	–78	2 ZrCl ₂ Cp ₂	60:40
2.15	THF	–78	3 AlCl(C ₂ H ₅) ₂	67:33
2.16	THF	–78	^{e)}	78:22

THF: Tetrahydrofuran; DME: 1,2-Dimethoxyethan; Cp: Cyclopentadienyl

^{a)} Pro Äquivalent **16**. – ^{b)} Zusätzlich 6 Äquivalente Tetramethylethylendiamin^{a)}. – ^{c)} Zusätzlich 6 Äquivalente Hexamethylphosphorsäuretriamid^{a)}. – ^{d)} Zusätzlich 4 Äquivalente 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan^{a)}. – ^{e)} Kalium-enolat **16** (K statt Li) durch Deprotonierung von **5a** mit (Me₃Si)CH₂K.

Durch Variation von Lösungsmittel und Reaktionstemperatur wurde nun versucht, eine höhere Diastereoselektivität in der Verknüpfung des Acetamids **5a** mit Benzaldehyd zu erzielen; ferner wurde das Lithium-enolat **16** durch Ummetallierung abgewandelt. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 wiedergegeben. Wie die Versuche 2.1 bis 2.3 zeigen, hat die Reaktionstemperatur kaum Einfluß auf das Diastereomerenverhältnis **18a**:**19a**¹³⁾. Auch die Variation des Lösungsmittels und der Zusatz von Cosolventien (Vers. 2.4 bis 2.8) wirken sich kaum auf die Produktzusammensetzung aus. In den Versuchen 2.9 bis 2.15 wird das Enolat durch Ummetallierung

abgewandelt, wobei jedoch in keinem Fall die Selektivität des Trilithiumreagens **16** übertroffen wird. Bemerkenswerterweise wird mit den Magnesium-, Titan-, Zirkonium- und Aluminium-enolaten ein besonders niedriges Verhältnis **18a**:**19a** gefunden, obwohl gerade diese Gegenionen oft eine Selektivitätssteigerung bei Aldolreaktionen bewirken¹⁴. Mit dem Kalium-enolat (Vers. 2.16) wird unter vergleichbaren Bedingungen dieselbe Produktrelation erreicht wie mit dem Lithiumreagens (Vers. 2.1).



24–27a: R = 4-CH₃OC₆H₄, b: R = Cyclohexyl

Auch die Amide **5b** und **c**, die aus den Aminosäuren **22a** bzw. **23** über die Zwischenprodukte **24** und **25** analog zu *N*-Acetylphenylglycinol **5a** erhältlich sind (vgl. Exp. Teil), bringen keine Verbesserung: Nach Dreifachdeprotonierung liefern sie mit Benzaldehyd die Adduktgemische **26a/27a** bzw. **26b/27b** mit Diastereomerenverhältnissen von 66:34 bzw. 71:29, die auch hier über die optische Reinheit der nach Hydrolyse erhaltenen Carbonsäure **3a** und deren Methylester **20a** bestimmt werden. Als Ergebnis der Optimierungsversuche ist festzustellen, daß mit der Trilithiumverbindung **16** in 1,2-Dimethoxyethan die höchste (Vers. 2.8), in Tetrahydrofuran eine geringfügig schlechtere (Vers. 2.1) Stereoselektivität erzielt wird.

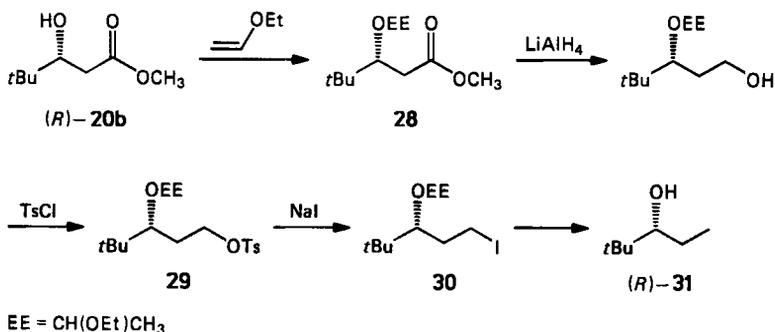
Unter diesen optimalen Reaktionsbedingungen wurden nun verschiedene aliphatische Aldehyde sowie Acetophenon als Beispiel eines prochiralen Ketons mit dem Acetamid **5a** zum jeweiligen Isomergemisch **18/19** umgesetzt. Wie aus Tab. 3 hervorgeht, ist die Diastereoselektivität ähnlich wie im Fall des Benzaldehyds. Die Konstitutionsermittlung der jeweiligen Überschußdiastereomeren **18c–e** erfolgt über Drehwertmessung der daraus erhaltenen Carbonsäuren **3c–e** sowie der Methylester **20c–e**, für die der Zusammenhang zwischen absoluter Konfiguration und Drehsinn bekannt ist. Die Strukturzuordnung des Überschußdiastereomeren, das aus Pivalaldehyd und **5a** entsteht, gelingt durch Überführung des Esters **20b** in den Alkohol (*R*)-**31**. Dazu wird der nach Hydrolyse des Rohprodukts **18b/19b** und anschließender Diazomethanbehandlung erhaltene Hydroxyester **20b** mit Ethylvinylether unter Bildung von **28** geschützt, dessen Reduktion

Tab. 3. Amide **18/19**, Carbonsäuren **3** und Ester **20** durch Addition des Lithium-enolats **16** an prochirale Carbonylverbindungen in 1,2-Dimethoxyethan

Carbonyl- verbindung		Addukte 18/19		Konfiguration der Carbonsäuren 3 und Ester 20
		18:19	Ausb. 18 + 19^{a)}	
PhCHO	a	80:20	96%	<i>R</i>
(CH ₃) ₃ CCHO	b	83:17	95%	<i>R</i>
(CH ₃) ₂ CHCHO	c	78:22	93%	<i>R</i>
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CHO	d	78:22	93%	<i>S^{b)}</i>
PhCOCH ₃	e	82:18	88%	<i>R</i>

^{a)} Rohausb. — ^{b)} Änderung der Konfigurationsbezeichnung, da *n*-Propyl — anders als die Gruppen R¹ in **3a–c**, **e** und **20a–c**, **e** — einen niedrigeren Rang als CH₂CO₂CH₃ hat.

mit Lithiumalanat und anschließende Tosylierung zu **29** führen. Substitution zum Iodid **30**, Reduktion mit Tributylzinnhydrid und säurekatalysierte Abspaltung der Hydroxylschutzgruppe liefern schließlich (*R*)-**31**, welches nach gaschromatographischer Reinigung einen Drehwert $[\alpha]_D^{25}$ von +19.3 aufweist. Da das (*S*)-Enantiomere linksdrehend ist¹⁵⁾, kann dem Überschußdiastereomeren die (*R,R*)-Konfiguration **18b** zugeordnet werden.



Die dreifach deprotonierten Amide **5a–c** addieren sich also ungeachtet der Art des Gegenions und des Lösungsmittels an alle eingesetzten prochiralen Carbonylverbindungen bevorzugt von der *Re*-Seite her.

Gewinnung enantiomerenreiner β -Hydroxycarbonsäuren **3**

Durch einmaliges Umkristallisieren lassen sich aus den Addukten von **5a** an Aldehyde die reinen Überschußdiastereomeren **18a–d** in Ausbeuten zwischen 43 und 25% erhalten. Diese liefern nach Hydrolyse enantiomerenreine β -Hydroxycarbonsäuren **3a–d**, was durch Drehwertvergleich und ¹H-NMR-Shiftmessungen an den entsprechenden Methylestern **20a–d** bewiesen wird. Somit ist *N*-Acetylphenylglycinol **5a** trotz mäßiger chiraler Induktion im Additionsschritt ein durchaus brauchbares Reagens zur Darstellung enantiomerenreiner β -Hydroxycarbonsäuren **3**. Da beide Enantiomeren des Phenylglycins **13** käuflich sind, können die

Carbonsäuren **3** in der gewünschten absoluten Konfiguration zugänglich gemacht werden. Von Vorteil ist auch, daß das chirale Hilfsreagens **14** durch alkalische Hydrolyse der Addukte **18** zurückgewonnen werden kann.

Diese Arbeit wurde vom *Fonds der Chemischen Industrie* sowie von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Br 604-5/1) durch Sachmittelbeihilfen, von den Firmen *BASF AG* sowie *Bayer AG* (Wuppertal-Elberfeld) durch großzügige Chemikalienspenden unterstützt. Für die Aufnahme von Spektren und die Durchführung von Elementaranalysen danken wir Frau *I. Mayer*, Frau *I. Süß* sowie den Herren Dr. *H. Röttele* und *U. Tanger*.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 221; Beckman Acculab 8. – NMR-Spektren: Bruker WH 90 und WH 250, Tetramethylsilan interner Standard. – Massenspektren: Varian MAT CH-5. – Drehwerte: Perkin-Elmer 141 Polarimeter. – Dünnschichtchromatographie: Polygram-Sil-G/UV₂₅₄-Fertigfolien der Fa. Macherey-Nagel. – Präparative Schichtchromatographie: Kieselgel GF₂₅₄ (Typ 60) sowie DC-Fertigplatten Sil G-200/UV₂₅₄ der Fa. Merck. – *n*-Butyllithium: 1.5–1.6 M Lösung in *n*-Hexan.

Die Lösungsmittel Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether werden zunächst über Kaliumhydroxid gekocht, dann destilliert und anschließend über LiAlH₄ unter N₂ in eine Vorlage destilliert, aus der sie mit Spritzen entnommen werden können. Zur Arbeitstechnik bei Herstellung und Umsetzung der metallorganischen Verbindungen siehe Lit.¹⁶.

Darstellung der Acetamide **4a–c**

(*S*)-*N*-(1-Phenylethyl)acetamid (**4a**) nach Lit.⁵.

(*S*)-*N*-[1-(2-Naphthyl)ethyl]acetamid (**4b**): Zu einer bei 0°C gerührten Lösung von 5.13 g (30 mmol) (*S*)-**6b** und 3.2 g (40 mmol) Pyridin in 100 ml Methylenchlorid gibt man 2.7 g (35 mmol) Acetylchlorid und läßt 1 h bei der gleichen Temp. weiterrühren. Nach mehrmaligem Waschen mit 3proz. Salzsäure, 3proz. wäßriger Kaliumcarbonatlösung und mit Wasser und Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Umkristallisation des zurückbleibenden Feststoffs aus Methylenchlorid liefert 5.4 g (85%) des Amids **4b** vom Schmp. 154°C. $[\alpha]_D^{25} = -68.5$ (1.2proz. in Ethanol). – IR (KBr): 3300, 3060, 2975, 1630, 1540, 1370, 1275, 1125, 1090, 970, 795, 780, 720 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz/CDCl₃): $\delta = 1.73$ (d, *J* = 7 Hz; 3H, CH₃CH), 1.88 (s; 3H, CH₃CO), 5.84 (mc; 2H, CH₃CH und NH), 7.39 (mc; 4H, Ar-H), 7.72 (mc; 2H, Ar-H), 8.02 (mc; 1H, Ar-H). – MS (70 eV): *m/z* = 213 (37%, M⁺), 170 (29, M – CH₃CO), 156 (100, 170 – N), 154 (34, H₂C=CH–Naphthyl; McLafferty-Peak), 128 (20, C₁₀H₈), 43 (27, CH₃CO).

C₁₄H₁₅NO (213.3) Ber. C 78.84 H 7.09 N 6.57 Gef. C 78.76 H 7.08 N 6.38

(*S*)-*N*-(1-Cyclohexylethyl)acetamid (**4c**) wird analog aus 3.82 g (30 mmol) (*S*)-**6c**¹⁷ erhalten; Ausb. 4.1 g (80%), Schmp. 119°C, $[\alpha]_D^{25} = -20.7$ (2.0proz. in Chloroform); $[\alpha]_{546}^{25} = -24.4$ (2.0proz. in Chloroform). – IR (KBr): 3300, 3085, 2920, 2850, 1640, 1555, 1440, 1375, 1290, 1185, 1145, 970, 740 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz/CDCl₃): $\delta = 0.97$ (d, *J* = 7 Hz; 3H, CH₃CH), 1.11 (mc; 6H, Cyclohexyl-H), 1.73 (mc; 5H, Cyclohexyl-H), 1.91 (s; 3H, CH₃CO), 3.77 (mc; 1H, CH₃CH), 5.28 (mc; 1H, NH). – MS (70 eV): *m/z* = 169 (2%, M⁺), 126 (2, M – CH₃CO), 112 (2, 126 – N), 110 (2, H₂C=CH–C₆H₁₁; McLafferty-Peak), 86 (57, M – C₆H₁₁), 44 (100, CH₃CH₂CH₃), 43 (15, CH₃CO).

C₁₀H₁₉NO (169.3) Ber. C 70.96 H 11.31 N 8.28 Gef. C 70.90 H 11.58 N 8.18

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der Acetamide 4a–c mit Benzaldehyd (A. V. 1): Eine Lösung von 5.0 mmol des jeweiligen Amids **4** in 20 ml THF wird bei -78°C mit 8 ml einer 1.6 M Butyllithiumlösung versetzt und anschließend 24 h bei 0°C gerührt. Nach eventueller Ummetallierung mit ZnCl_2 (0°C) oder $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (-78°C) werden bei der in Tab. 1 angegebenen Reaktionstemp. 5.0 mmol Benzaldehyd zugegeben. Zur Aufarbeitung versetzt man mit gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrmals mit insgesamt 250 ml Chloroform. Die nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltenen Produkte werden entweder roh zur Carbonsäure **3a** gespalten oder wie folgt gereinigt und charakterisiert:

(1'S,3R)- und (1'S,3S)-3-Hydroxy-3-phenyl-N-(1-phenylethyl)propionamid (8a und 9a): Rohausb. 1.28 g (95%) (ohne Ummetallierung¹⁸). Durch Schichtchromatographie auf selbst angefertigten Kieselgelplatten werden 80 mg des Rohprodukts mit Chloroform/Essigester (1:1) als Laufmittel getrennt. Nach anschließender Umkristallisation aus Methylenchlorid/Pentan werden erhalten:

8a: 34 mg; schneller laufende Zone; Schmp. $89-91^{\circ}\text{C}$. – IR (CHCl_3): 3600, 3440, 3350, 3070, 3010, 2935, 1655, 1515, 1495, 1455, 1420, 1380, 1220, 1055, 1020, 910, 875, 840, 695, 660, 600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz/ CDCl_3): $\delta = 1.47$ (d, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3), 2.57 (mc; 2H, CH_2CO), 5.11 (mc; 2H, NCH und $\text{PhCH}(\text{OH})$), 4.10 und 6.05 (je mc; 2H, NH und OH), 7.29 (mc; 10H, Ar-H). – MS (70 eV): $m/z = 269$ (7%, M^+), 251 (24, M – H_2O), 120 (99, $\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 105 (100, PhCHCH_3), 77 (71, C_6H_5), 43 (76, CONH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (269.3) Ber. C 75.81 H 7.11 N 5.20 Gef. C 75.71 H 7.23 N 5.09

9a: 22 mg; langsamer laufende Zone; Schmp. $150-152^{\circ}\text{C}$. – IR (CHCl_3): 3600, 3440, 3375, 3070, 3010, 2935, 1655, 1515, 1495, 1455, 1420, 1380, 1215, 1055, 1020, 910, 875, 695, 660, 600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz/ CDCl_3): $\delta = 1.44$ (d, $J = 7$ Hz), sonst wie bei **8a**. – MS (70 eV): $m/z = 77$ (50%), 43 (61), sonst wie bei **8a**.

Gef. C 75.85 H 7.00 N 5.10

(1'S,3R)- und (1'S,3S)-3-Hydroxy-N-[1-(2-naphthyl)ethyl]-3-phenylpropionamid (8b und 9b): Rohausb. 1.5 g (95%) (ohne Ummetallierung). Durch Schichtchromatographie an DC-Fertigplatten mit Chloroform/Essigester (10:1) wird das Diastereomerenmischung von Verunreinigungen befreit. – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz¹⁹/ CDCl_3): $\delta = 1.51$ (d, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3), 2.40 (d, $J = 7$ Hz; 2H, CH_2CO), 4.15 (mc; 1H, OH), 4.93 (t, $J = 7$ Hz; 1H, $\text{PhCH}(\text{OH})$), 5.77 (mc; 1H, NCH), 6.37 (mc; 1H, NH), 7.02–8.04 (m; 12H, Ar-H). – MS (70 eV): $m/z = 319$ (4%, M^+), 301 (12, M – H_2O), 213 (15, M – $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$), 170 (43, M – $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}$), 156 (51, 170 – N), 154 (26, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}=\text{CH}_2$; McLafferty-Peak), 149 (17, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}$), 105 (100, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 77 (78, C_6H_5), 43 (40, CH_3CO).

(1'S,3R)- und (1'S,3S)-N-(1-Cyclohexylethyl)-3-hydroxy-3-phenylpropionamid (8c und 9c): Rohausb. 1.24 g (90%) (ohne Ummetallierung). Die Reinigung des Gemischs erfolgt wie bei **8b/9b** beschrieben. – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz¹⁹/ CDCl_3): $\delta = 0.71-1.73$ (m; 11H, Cyclohexyl-H), 0.95 (d, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3), 2.42 (d, $J = 7$ Hz; 2H, CH_2CO), 3.71 (mc; 1H, NCH), 4.93 (t, $J = 7$ Hz; $\text{PhCH}(\text{OH})$), 5.44 (mc; 1H, NH), 7.2 (mc; 6H, Ar-H und OH). – MS (70 eV): $m/z = 275$ (5%, M^+), 257 (20, M – H_2O), 192 (17, M – C_6H_{11}), 174 (17, 192 – H_2O), 149 (8, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}$), 131 (29, 149 – H_2O), 107 (12, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})$), 105 (12, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 77 (17, C_6H_5), 44 (100, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$ (275.4) Ber. C 74.14 H 9.15 N 5.09 Gef. C 73.98 H 9.19 N 4.98

(R)-3-Hydroxy-3-phenylpropionsäure (3a) durch Spaltung der Amide 8a/9a bzw. 8b/9b mit N_2O_4 : In eine bei 0°C gerührte Suspension von 4.5 mmol der jeweiligen Diastereomerenmischung **8a/9a** bzw. **8b/9b** und 0.37 g (4.5 mmol) wasserfreiem Natriumacetat in CCl_4 wird

bis zur Sättigung etwa 15 min Distickstofftetroxid eingeleitet. Anschließend läßt man 4 d bei Raumtemp. weiterrühren, entfernt das Lösungsmittel i. Vak., nimmt den Rückstand in 100 ml Methanol/Wasser (1:2) auf und erhitzt nach Zugabe von 0.6 g Kaliumhydroxid 1 h unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird sodann im Rotavapor entfernt, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und die Lösung mit Chloroform gewaschen. Die (alkalische) wäßrige Phase wird mit 5proz. Salzsäure auf pH 3 gebracht und mehrmals mit Chloroform sowie mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen liefern nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. die Carbonsäure **3a** als farblosen Feststoff in 80proz. (aus **8a/9a**) bzw. 85proz. Ausbeute (aus **8b/9b**), dessen spektroskopische Daten mit denen einer authentischen⁶⁾ Probe übereinstimmen. Die Enantiomerenreinheit wird jeweils nach Veresterung mit Diazomethan durch ¹H-NMR-Shiftmessungen mit Eu(hfc)₃, die absolute Konfiguration durch Drehwertvergleich (s. u.) ermittelt.

(1'S,3R)-**8a** und (1'S,3S)-**9a** aus **10**: Zu einer Lösung von 0.20 g (1.65 mmol) (*S*)-1-Phenylethylamin (**6a**) in 20 ml THF werden unter Rühren bei 0°C langsam 1.5 ml einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung gegeben. Nach 30min Rühren werden bei der gleichen Temp. 0.15 g (0.80 mmol) des Esters (*R*)-**10** zugesetzt, der bei enantioselektiver Verseifung von (\pm)-**10** mit α -Chymotrypsin in einer optischen Reinheit von 51% anfällt⁶⁾. Nach Rühren bei 0°C (20 h) wird das Reaktionsgemisch in Wasser aufgenommen, die Lösung auf pH 3 angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Der nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Rückstand besteht laut ¹H-NMR-Spektrum (250 MHz) aus einer 3:1-Mischung der Diastereomeren **8a** und **9a**.

(1'S,3R)-**8a** und (1'S,3S)-**9a** aus **3a**: Die bei der oben genannten Hydrolyse mit Chymotrypsin gebildete (*S*)-Säure **3a** (0.08 g) mit einer optischen Reinheit von 60% wird – nach Diazomethanveresterung – wie im Falle **10** beschrieben mit (*S*)-**6a** umgesetzt. Laut ¹H-NMR-Spektrum (250 MHz) entstehen dabei die Diastereomeren **8a** und **9a** im Verhältnis 1:4.

(*R*)-2-Amino-2-phenylethanol (**14**): In einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler werden 4.0 g (105 mmol) Lithiumalanat in 100 ml trockenem THF gerührt und portionsweise mit 5.0 g (33 mmol) (*R*)-**13** versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 20 h zum Sieden erhitzt. Man kühlt anschließend auf 0°C ab, gibt 100 ml THF und schließlich unter Rühren und Kühlen 10 ml Wasser zu. Der Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit heißem THF nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingeengt, der ölige Rückstand wird mit Wasser versetzt und mehrmals mit insgesamt 300 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das zurückbleibende Rohprodukt aus Methylchlorid/Hexan umkristallisiert und liefert 4.2 g (92%) (*R*)-**14** vom Schmp. 77–78°C. $[\alpha]_D^{25} = -28.9$ (1.0proz. in Methanol) (Lit.²⁰⁾ $[\alpha]_D^{25} = -27.2$, 9.9proz. in Methanol).

(*R*)-2-(Acetylamino)-2-phenylethanol (*N*-Acetyl- α -phenylglycinol) (**5a**): Zu einer bei 0°C gerührten Lösung von 4.8 g (33 mmol) **14** und 7.3 ml Pyridin in 100 ml trockenem THF läßt man 6.5 ml (90 mmol) Acetylchlorid tropfen. Nach Rühren bei der gleichen Temp. (3 h) gibt man 100 ml 3proz. Salzsäure zu und extrahiert viermal mit insgesamt 250 ml Chloroform. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 6.3 g (86%) farbloses, kristallines **15**, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wird: Eine Lösung von 6.0 g (23.7 mmol) **15** in 70 ml Methanol und 40 ml 0.7 N KOH wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemp. wird auf Wasser gegossen und fünfmal mit insgesamt 350 ml Chloroform extrahiert. Um-

Tab. 4. Ausbeuten, analytische und spektroskopische Daten der Amide 18a - d

Verbindung	Ausb. Schmp.	Drehwert	¹ H-NMR (250 MHz/CDCl ₃) δ	MS (70 eV) m/z (%)	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
(1'R,3R)-3-Hydroxy-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-3-phenylpropionamid (18a)	43% 126-127°C	[α] _D ²⁵ = -21.4 (1.1proz., MeOH) [α] _D ³⁴⁶ = -26.2 (1.1proz., MeOH)	2.64 (d, J = 7 Hz; 2H, CH ₂ CONH), 3.86 (mc; 3H, OH und CH ₂ OH), 5.06 (mc; 2H, PhCHOH und PhCHNH), 6.57 (mc; 1H, NH), 7.28 (mc; 10H, Ar-H)	285 (M ⁺ , 5), 254 (20), 237 (3), 148 (7), 120 (6), 106 (100), 91 (7), 77 (22), 43 (10)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ (285.3)	Ber. 71.56 6.71 4.91 Gef. 71.52 6.72 4.89
(1'R,3R)-3-Hydroxy-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-4,4-dimethylpentanamid (18b)	35% 118-119°C	[α] _D ²⁵ = -44.5 (1proz., MeOH) [α] _D ³⁴⁶ = -54.2 (1proz., MeOH)	0.83 (s; 9H, C(CH ₃) ₃), 2.15-2.41 (m; 2H, CH ₂ CONH), 2.96 und 3.38 (mc; je 1H, OH), 3.60 (mc; 1H, t-BuCHOH), 3.80 (mc; 2H, CH ₂ OH), 5.00 (mc; 1H, PhCHNH), 6.81 (mc; 1H, NH), 7.2 (mc; 5H, Ar-H)	266 (M + 1, 7), 243 (21), 208 (8), 148 (7), 120 (10), 106 (100), 91 (10), 88 (14), 77 (11), 57 (9), 43 (10)	C ₁₅ H ₂₃ NO ₃ (265.4)	Ber. 67.90 8.74 5.28 Gef. 67.67 8.86 5.26
(1'R,3R)-3-Hydroxy-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-4-methylpentanamid (18c)	25% 117-118°C	[α] _D ²⁵ = -51.1 (1proz., EtOH)	0.91 und 0.94 (d, J = 7 Hz; je 3H, CH ₃), 1.70 (mc; 1H, Me ₂ CH), 2.30-2.48 (m; 2H, CH ₂ CONH), 2.98 und 3.48 (mc; je 1H, OH), 3.76 (mc; 1H, tPrCHOH), 3.86 (mc; 2H, CH ₂ OH), 5.08 (mc; 1H, PhCHNH), 6.86 (mc; 1H, NH), 7.36 (mc; 5H, Ar-H)	252 (M + 1, 11), 233 (18), 220 (25), 208 (7), 148 (6), 120 (10), 106 (100), 91 (12), 88 (11), 77 (15), 43 (14)	C ₁₄ H ₂₁ NO ₃ (251.4)	Ber. 66.91 8.42 5.57 Gef. 67.15 8.63 5.61
(1'R,3S)-3-Hydroxy-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-hexanamid (18d)	25% 87-88°C	[α] _D ²⁵ = -65.13 (2.5proz., MeOH)	0.85 (t, J = 7 Hz; 3H, CH ₃), 1.23-1.46 (m; 4H, CH ₂ CH ₂), 2.31 (mc; 2H, CH ₂ CONH), 3.08 und 3.58 (mc; je 1H, OH), 3.76 (mc; 2H, CH ₂ OH), 3.91 (mc; 1H, tPrCHOH), 5.00 (mc; 1H, PhCHNH), 6.85 (mc; 1H, NH), 7.26 (mc; 5H, Ar-H)	252 (M + 1, 5), 233 (7), 220 (25), 208 (4), 190 (3), 148 (11), 120 (11), 106 (100), 91 (11), 88 (7), 77 (14), 43 (22)	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ (251.4)	Ber. 66.91 8.42 5.57 Gef. 66.90 8.51 5.54

kristallisation des nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rohprodukts aus Methylchlorid/Hexan ergibt 3.9 g (85%) (*R*)-**5a** vom Schmp. 99–100°C (Lit.²¹ 101°C), $[\alpha]_D^{25} = -87.5$ (1.2proz. in Chloroform) (Lit.²¹ $[\alpha]_D^{25} = -97.3$, 1proz. in Chloroform), $[\alpha]_D^{25} = -107.5$ (1.5proz. in Methanol) (Lit.²¹ $[\alpha]_D^{25} = -108$, 1proz. in Methanol), $[\alpha]_D^{25} = -129.5$ (1.5proz. in Methanol) (Lit.²¹ $[\alpha]_D^{25} = -131$, 1proz. in Methanol).

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der Acetamide 5a–c mit Aldehyden bzw. Acetophenon (A. V. 2): Eine bei –78°C unter N₂ gerührte Mischung aus 5.0 mmol des jeweiligen Amids **5** und 30 ml THF oder 1,2-Dimethoxyethan wird mit 11.0 ml einer 1.54 M *n*-Butyllithiumlösung versetzt und anschließend bei 0°C 15 h gerührt. Anschließend kühlt man auf –78°C ab, gibt 5.0 mmol der betreffenden Carbonylverbindung zu und läßt noch 1 h bei gleicher Temp. weiterrühren. Zur Aufarbeitung verfährt man wie in A. V. 1 beschrieben. Alle Rohaddukte **18/19** und **26/27** werden nach A. V. 3 (s. unten) zu den Hydroxycarbonsäuren **3** hydrolysiert und anschließend mit etherischer Diazomethanolösung zu **20** verestert (s. u.). Durch Umkristallisation aus Methylchlorid/Hexan werden die Überschußdiastereomeren **18a–d** rein erhalten, deren Ausbeuten, spektroskopische sowie analytische Daten in Tab. 4 wiedergegeben sind.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Carbonsäuren 3 aus Amiden 18a–d bzw. Diastereomergemischen 18/19 sowie 26/27 (A. V. 3): Eine Lösung aus 5.0 mmol des betreffenden Amids und 2.8 g (50 mmol) Kaliumhydroxid in 30 ml Wasser und 60 ml Methanol wird 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Methanols im Rotavapor wird die zurückbleibende Wasserphase mit insgesamt 300 ml Chloroform mehrmals extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. liefern das Amin (*R*)-**14**, das durch Umkristallisation aus Methylchlorid/Hexan gereinigt wird (Ausb. 75–85%). Die wäßrige, alkalische Phase wird mit 3proz. Salzsäure auf pH 2 gebracht und mit insgesamt 350 ml Diethylether fünfmal extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. fallen die Carbonsäuren **3** als farblose Öle bzw. Feststoffe an, deren Ausbeuten und optische Reinheiten in Tab. 5 aufgeführt werden. Die daraus durch Diazomethanbehandlung erhaltenen Ester **20** werden ¹H-NMR-spektroskopisch in Gegenwart von Eu(hfc)₃^{12b} untersucht.

(*R*)-2-(Acetylamino)-2-(4-methoxyphenyl)ethanol (**5b**): In 150 ml Methanol werden 10.0 g (59.9 mmol) *p*-Hydroxyphenylglycin (**22a**) suspendiert und bei Raumtemp. unter Rühren innerhalb von 24 h portionsweise mit soviel etherischer Diazomethanolösung versetzt, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat und eine Gelbfärbung der Reaktionsmischung bestehen bleibt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit 5proz. wäßriger Kaliumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Das nach Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Rotavapor zurückbleibende Rohprodukt wird bei 0.001 Torr/160°C (Badtemp.) destilliert und liefert so 10.1 g (86%) des Esters **22b**, $[\alpha]_D^{25} = -81.7$ (1proz. in Ethanol). – ¹H-NMR (250 MHz/CDCl₃): $\delta = 1.85$ (mc; 2H, NH₂), 2.33 (s; 1H, Ar–CH–NH₂), 3.61 und 3.75 (2s; je 3H, CO₂CH₃ und ArOCH₃), 6.83 und 7.26 (2mc; je 2H, Ar-H).

Wie bei der Darstellung von **14** beschrieben, wird der Ester **22b** mit 3.0 g (78.9 mmol) Lithiumalanat in Diethylether reduziert. Dabei wird 2-(4-Methoxyphenyl)glycinol (**24a**) in 59proz. Ausb. (5.1 g) erhalten. – ¹H-NMR (90 MHz/CDCl₃): $\delta = 2.16$ (mc; 3H, NH₂ und OH), 3.50 (mc; 2H, CH₂OH), 3.71 (s; 3H, ArOCH₃), 3.91 (mc; 1H, Ar–CH–NH₂), 6.77 und 7.16 (2mc; je 2H, Ar-H).

Ohne vorherige Reinigung werden 5.09 g (30.5 mmol) des Amins **24a** mit 5.0 ml (61.9 mmol) Pyridin und 5.0 ml (70.3 mmol) Acetylchlorid in 100 ml Methylchlorid umgesetzt.

Tab. 5. Ausbeuten und optische Reinheiten der Säuren **3** und Ester **20**

Acide 18 bzw. Gemische 18/19 und 26/27	Carbonsäuren 3			Ester 20	
	Ausb. [Schmp. (°C)]	Drehwert (c, Lösungsmittel)		Drehwert (c, Lösungsmittel)	e.e. ^{a)}
18a/19a ^{b)}	(R)- 3a 82a	[α] _D ²³ = 10.1 (2.7; Ethanol) <Lit. 22> [α] _D ²¹ = 18.2 (4.9; Ethanol)		(R)- 20a [α] _D ²³ = 9.1 (1.3; Ethanol) <Lit. 23> 18.3 (4.78; Ethanol); Lit. 4a) 18.9 (5.1; Ethanol)	56%
18a	(R)- 3a 85a [116-118; Lit. 22) 116-118]	[α] _D ²⁵ = 17.9 (2.8; Ethanol)		(R)- 20a [α] _D ²⁵ = 17.6 (2.3; Ethanol)	98%
18b/19b ^{b)}	(R)- 3b 79a	—		(R)- 20b [α] _D ²⁵ = 21.7 (1.5; Ethanol)	60%
18b	(R)- 3b 85a [92-93]	[α] _D ²⁵ = 36.8 (0.8; Ethanol); [α] ₅₄₆ ²⁵ = 42.8 (0.8; Ethanol); [α] _D ²⁵ = 49.4 (0.7; Chloroform) <Lit. 24) [α] _D ²⁵ = -11.6 (12.3; Chloroform) bei 25% e.e.; Lit. 25) [α] _D ¹⁹ = -25 >		(R)- 20b [α] _D ²⁵ = 38.4 (2.7; Ethanol) [α] ₅₄₆ ²⁵ = 45.7 (2.7; Ethanol)	98%
18c/19c ^{b)}	(R)- 3c 77a	—		(R)- 20c [α] _D ²⁰ = 14.8 (1.2; Ethanol) Lit. 26) 19 (Ethanol)	52%
18c	(R)- 3c 87a	[α] _D ²⁵ = 21.5 (1.7; Ethanol); 35.8 (0.6; Chloroform) <Lit. 27) 26.4 (2.1; Chloroform; Lit. 28) 40.5 >		—	98%
18d/19d ^{c)}	(S)- 3d 81a	—		(S)- 20d [α] _D ²⁵ = 13.8 (3.5; Chloroform) <Lit. 29) [α] _D ²⁴ = -27.1 (1; Chloro- form) für (R)- 20d >	56%
18d	(S)- 3d 81a	[α] _D ²⁵ = +29.3 (0.5; Chloroform) <Lit. 30) [α] _D ²⁵ = +30 (2; Chloroform)		—	98%
18e/19e ^{c)}	(R)- 3e 72a	—		(R)- 20e [α] _D ²⁰ = 5.1 (1.6; Ethanol) <Lit. 31) -4.96 (3.8; Ethanol) für (S)- 20e bei 58% e.e. >	64%
26a/27a	(R)- 3a 77a	—		(R)- 20a —	32% ^{d)}
26b/27b	(R)- 3a 81a	—		(R)- 20a —	42% ^{d)}

^{a)} Enantiomerenüberschuß ermittelt durch ¹H-NMR-Spektren in Gegenwart von Eu(hfc)₃. —

^{b)} Durch Addition von **5a** in THF. — ^{c)} Durch Addition von **5a** in 1,2-Dimethoxyethan. —

^{d)} Enantiomerenüberschuß und absolute Konfiguration ermittelt durch ¹H-NMR-Spektren in Gegenwart von Eu(hfc)₃ und Eu(tfc)₃; Vergleich mit dem aus **18a/19a** erhaltenen Ester **20a**.

Dabei verfährt man, wie bei der Darstellung von **15** beschrieben und erhält 6.1 g (80%) **25a**, das ebenfalls roh weiterverarbeitet wird. — ¹H-NMR (90 MHz/CDCl₃): δ = 1.93 und 1.97 (2s; je 3H, CH₃CO₂ und CH₃CON), 3.73 (s; 3H, ArOCH₃), 4.02–4.48 (m; 2H, CH₂OCOCH₃), 5.15 (mc; 1H, ArCH–NH), 6.04 (mc; 1H, NH), 6.77 und 7.15 (2mc; je 2H, Ar-H).

In 100 ml Methanol/Wasser (2:1) werden 6.1 g (24.3 mmol) **25a** sowie 1.40 g (25.0 mmol) Kaliumhydroxid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **5a** beschrieben. Nach Umkristallisation aus Methylchlorid/Hexan werden 4.05 g (79.7%) **5b** vom Schmp.

91–92°C erhalten, $[\alpha]_D^{25} = -116$ (2.5proz. in Ethanol). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz/ CDCl_3): $\delta = 1.95$ (s; 3H, CH_3CON), 3.73 (s; 3H, ArOCH_3), 3.78 (mc; 2H, CH_2OH), 4.95 (mc; 1H, ArCH-NH), 6.30 (mc; 1H, NH), 6.83 und 7.18 (2d, $J = 10$ Hz; je 2H, Ar-H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.69 Gef. C 63.31 H 7.52 N 6.72

(*R*)-2-(Acetylamino)-2-cyclohexylethanol (**5c**): Bei Raumtemp. werden 10.0 g (66.2 mmol) (*R*)-Phenylglycin (**13**) in 150 ml Eisessig mit 1 g Platindioxid hydriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. nimmt man den Rückstand in verd. wäßriger Kaliumhydroxidlösung auf, filtriert vom Katalysator ab und bringt das Filtrat mit Salzsäure auf pH 7. Durch Abfiltrieren des dabei gebildeten Niederschlags und Trocknen i. Vak. werden 9.5 g (91%) (*R*)-**23** erhalten, $[\alpha]_D^{25} = -34.5$ (1proz. in 0.65 N HCl) (Lit.³²) $[\alpha]_D^{25} = +35.8$, 0.47proz. in 5 N HCl, für (*S*)-**23**.

Wie bei der Darstellung von **14** beschrieben, werden 9.50 g (60.5 mmol) **23** in 200 ml Diethylether mit 3.0 g (78.9 mmol) Lithiumalanat umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan verbleiben 7.10 g (82%) **24b**, $[\alpha]_D^{25} = -11.4$ (1.4proz. in Ethanol) (Lit.³³) $[\alpha]_D^{25} = -11.7$, 0.99proz. in Ethanol). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz/ CDCl_3): $\delta = 0.77$ –1.80 (m; 11H, Cyclohexyl-H), 1.91 (s; 3H, NH_2 und OH), 2.48 (mc; 1H, Cyclohexyl- CH-NH_2), 3.40 (mc; 2H, CH_2OH).

Analog zur Darstellung von **15** werden 7.10 g (49.7 mmol) **24b** in 200 ml Methylenchlorid mit 8.0 ml (98.9 mmol) Pyridin und 8.0 ml (112.5 mmol) Acetylchlorid zu **25b** umgesetzt, welches ohne vorherige Reinigung in wäßrigem Methanol mit 2.8 g (50.0 mmol) Kaliumhydroxid 1 h zum Sieden erhitzt wird. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisation aus Diethylether werden 5.5 g (60%) (*R*)-**5c** vom Schmp. 98–99°C erhalten, $[\alpha]_D^{25} = +9.6$ (1proz. in Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz/ CDCl_3): $\delta = 1.04$ –1.80 (m; 11H, Cyclohexyl-H), 1.94 (s; 3H, CH_3CON), 2.77 (s; 1H, OH), 3.60 (mc; 2H, CH_2OH), 3.72 (mc; 1H, Cyclohexyl- CH-N), 5.88 (mc; 1H, NH). – MS (70 eV): $m/z = 186$ (3%, M + 1), 167 (5, M – H_2O), 154 (80, M – CH_2OH), 112 (63, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CHNH}_2$), 102 (17, M – C_6H_{11}), 60 (100), 43 (51, CH_3CO).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (185.3) Ber. C 64.83 H 10.34 N 7.56 Gef. C 64.42 H 9.81 N 7.43

(*R*)-2,2-Dimethyl-3-pentanol (**31**) aus **20b**: Eine Lösung von 0.80 g (5.0 mmol) des aus der rohen Isomerenmischung **18b/19b** nach A. V. 3 gewonnenen Esters **20b** in 10 ml Ethylvinylether wird nach Zusatz von 5 Tropfen Trifluoressigsäure 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das nach Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Rohprodukt (820 mg) wird zunächst mit 200 mg (5.26 mmol) Lithiumalanat in Diethylether reduziert (24 h, Raumtemp.; Aufarbeitung wie bei der Darstellung von **14** beschrieben) und anschließend mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin (24 h, 0°C) zu **29** umgesetzt. Das Tosylat **29**, das ebenfalls ohne Reinigung weiterverarbeitet wird, liefert nach dreitägigem Rühren mit Natriumiodid in Aceton 500 mg des dünnstschichtchromatographisch (Kieselgel; Chloroform) gereinigtem Iodids **30** (33%, bezogen auf **20b**). Eine Lösung von 0.10 g **30** in 3 ml Tetrahydrofuran wird mit 0.20 g Tributylzinnhydrid und 20 mg Azoisobutyronitril 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung und gaschromatographischer Reinigung (SE 30; 90°C Säulentemp.) werden 19 mg **31** erhalten, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit dem der käuflichen racem. Substanz übereinstimmt; $[\alpha]_D^{25} = +19.3$ (0.58proz. in Chloroform) (Lit.¹⁹) $[\alpha]_D^{25} = -2.94$ für (*S*)-**31** mit 10.7proz. optischer Reinheit).

CAS-Registry-Nummern

3a: 2768-42-5 / (*S*)-**3a**: 36567-72-3 / **3b**: 87391-94-4 / **3c**: 77981-87-4 / **3d**: 66997-60-2 / **3e**: 36567-70-1 / **4a**: 19144-86-6 / **4b**: 87783-01-5 / **4c**: 100992-58-3 / **5a**: 78761-26-9 / **5b**:

100929-27-9 / 5c: 100929-28-0 / 6a: 2627-86-3 / 6b: 3082-62-0 / 6c: 17430-98-7 / 8a: 100929-21-3 / 8b: 100929-23-5 / 8c: 100929-25-7 / 9a: 100929-22-4 / 9b: 100929-24-6 / 9c: 100929-26-8 / 10: 72656-47-4 / 13: 875-74-1 / 14: 56613-80-0 / 15: 78761-25-8 / 18a: 87319-82-2 / 18b: 87319-83-3 / 18c: 87319-84-4 / 18d: 87319-85-5 / 18e: 87336-56-9 / 19a: 87319-86-6 / 19b: 87319-87-7 / 19c: 87319-88-8 / 19d: 87319-89-9 / 19e: 87336-57-0 / 20a: 58692-70-9 / 20b: 87319-80-0 / 20c: 76835-65-9 / 20d: 66997-70-4 / 20e: 7210-37-9 / 22a: 22818-40-2 / 22b: 78307-39-8 / 23: 14328-52-0 / 24a: 100929-33-7 / 24b: 85711-13-3 / 25a: 100929-34-8 / 25b: 100929-35-9 / 26a: 100929-29-1 / 26b: 100929-31-5 / 27a: 100929-30-4 / 27b: 100929-32-6 / 28: 100929-37-1 / 29: 100929-36-0 / 30: 100929-38-2 / 31: 38636-36-1 / PhCHO: 100-52-7 / PrCHO: 123-72-8 / iPrCHO: 78-84-2 / tBuCHO: 630-19-3 / PhAc: 98-86-2 / H₂C=CHOEt: 109-92-2 / ZnCl₂: 7646-85-7 / MgBr₂: 7789-48-2 / TiCl₃: 7705-07-9 / ZrCl₂Cp₂: 1291-32-3 / AlCl₃Et₂: 96-10-6 / ClTi(OiPr)₃: 20717-86-6

- ¹⁾ Diese Arbeit enthält Teile der Diplomarbeit (1982) und Dissertation (1985) von R. Devant, Univ. Karlsruhe. — Kurzzmitteilung: M. Braun und R. Devant, *Angew. Chem.* **95**, 802 (1983); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **22**, 788 (1983).
- ²⁾ Siehe Übersichtsartikel wie: ^{2a)} D. A. Evans, J. V. Nelson und T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **13**, 1 (1982). — ^{2b)} C. H. Heathcock in *Asymmetric Synthesis*, Bd. 3B, S. 111, Academic Press, Orlando (Florida) 1984. — ^{2c)} S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen und L. R. Sita, *Angew. Chem.* **97**, 1 (1985); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **24**, 1 (1985).
- ³⁾ A. I. Meyers und P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 2501 (1979); C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison und D. VanDerveer, *J. Org. Chem.* **46**, 1296 (1981); D. A. Evans, J. Bartroli und T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 2127 (1981); D. A. Evans und L. R. McGee, ebenda **103**, 2876 (1981); D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel und T. R. Taber, ebenda **103**, 3099 (1981); D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Bd. 3B, S. 275ff., und dort zitierte frühere Arbeiten, Academic Press, Orlando (Florida) 1984; vgl. auch Lit.^{2b)}
- ⁴⁾ ^{4a)} C. Mioskowski und G. Solladié, *Tetrahedron* **36**, 227 (1980). — ^{4b)} N. Iwasawa und T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1983**, 297. — ^{4c)} S. G. Davies, I. M. Dordor und P. Warner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 956; L. S. Liebeskind und M. E. Welker, *Tetrahedron Lett.* **25**, 4341 (1984). — ^{4d)} M. Braun und R. Devant, *Tetrahedron Lett.* **25**, 5031 (1984). — ^{4e)} K. Narasaka, T. Miwa, H. Hayashi und M. Ohta, *Chem. Lett.* **1984**, 1399. — ^{4f)} J. D. Elliott, J. Steele und W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **26**, 2535 (1985). — ^{4g)} G. Helmchen, U. Leikauf und I. Tauffer-Knöpfel, *Angew. Chem.* **97**, 874 (1985); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **24**, 874 (1985).
- ⁵⁾ R. Huisgen und C. Rüchardt, *Liebigs Ann. Chem.* **601**, 21 (1956).
- ⁶⁾ S. G. Cohen und E. Khedouri, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4228 (1961); S. G. Cohen und S. Y. Weinstein, ebenda **86**, 725 (1964).
- ⁷⁾ E. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6008 (1955); vgl. auch Lit.⁵⁾
- ⁸⁾ Vgl. B. C. Challis und J. A. Challis in *The Chemistry of Functional Groups; The Chemistry of Amides*, S. 731ff., bes. 833–841, Interscience Publishers, London 1970.
- ⁹⁾ Eine Hydrolyse unter basischen Bedingungen erscheint geeignet, während säurekatalysierte Amidspaltung, wie sie von Helmchen und Mitarbb. beschrieben wird, zu racemischen Produkten 3 führt: G. Helmchen, G. Nill, D. Flockerzi und M. S. K. Youssef, *Angew. Chem.* **91**, 65 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 63 (1979). — Zu einem erfolglosen Versuch einer basischen Hydrolyse eines Phenylglycinolamids siehe Lit.²¹⁾
- ¹⁰⁾ M. Kuna, G. Ovakimian und P. A. Levene, *J. Biol. Chem.* **137**, 337 (1941); G. Ovakimian, M. Kuna und P. A. Levene, ebenda **135**, 91 (1940).
- ¹¹⁾ E. B. Dongala, A. Solladié-Cavallo und G. Solladié, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4233.
- ¹²⁾ ^{12a)} Eu(tfc)₃ = Tris[3-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyliden)-d-camphorato]europium (Aldrich). — ^{12b)} Eu(hfc)₃ = Tris[3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-hydroxybutyliden)-d-camphorato]europium (Aldrich).
- ¹³⁾ Dies deutet darauf hin, daß die Energiedifferenz der beiden diastereomeren Übergangszustände $\Delta\Delta G^*$ temperaturabhängig ist. Bei Temperaturkonstanz von $\Delta\Delta G^*$ über den Bereich von 0 bis -105°C müßte gemäß $\Delta\Delta G^* = RT \ln(18:19)$ die Diastereoselektivität bei tiefer Temperatur deutlich steigen.
- ¹⁴⁾ Siehe z. B. Lit.^{2a)}; M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **96**, 542 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **23**, 556 (1984), und dort zitierte Literatur.
- ¹⁵⁾ W. M. Foley, F. J. Welch, E. M. La Combe und H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2779 (1959).

- ¹⁶ *M. Braun*, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 2247.
- ¹⁷ Geschenk der BASF AG.
- ¹⁸ Bei Ummetallierung der Lithium-enolate **7** (vgl. Tab. 1) liegt der Umsatz zwischen 75 und 87%.
- ¹⁹ Im 90-MHz-¹H-NMR-Spektrum können die beiden Diastereomeren nicht unterschieden werden.
- ²⁰ *J. H. Hunt* und *D. McHale*, J. Chem. Soc. **1957**, 2073.
- ²¹ *S. Santoso*, *T. Kemmer* und *W. Trowitzsch*, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 642; der Drehwertvergleich legt die Vermutung nahe, daß der dort angegebene Wert $[\alpha]_D^{25} = -97.3$ nicht korrekt ist.
- ²² *D. S. Noyce* und *C. A. Lane*, J. Am. Chem. Soc. **84**, 1635 (1962).
- ²³ *C. Schöpf* und *W. Wüst*, Liebigs Ann. Chem. **626**, 150 (1959).
- ²⁴ *A. I. Meyers* und *G. Knaus*, Tetrahedron Lett. **1974**, 1333.
- ²⁵ *E. Wahlberg*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **65**, 1857 (1932).
- ²⁶ *M. Nakazaki* und *H. Arakawa*, Bull. Chem. Soc. Jpn. **34**, 453; 1246 (1961).
- ²⁷ *G. Büchi*, *L. Crombie*, *P. J. Godin*, *J. S. Kaltenbronn* und *K. S. Siddalingaiah*, J. Chem. Soc. **1961**, 2843.
- ²⁸ *D. A. Evans* und *T. R. Taber*, Tetrahedron Lett. **21**, 4675 (1980).
- ²⁹ *R. U. Lemieux* und *J. Giguere*, Can. J. Chem. **29**, 678 (1951).
- ³⁰ *R. U. Lemieux*, Can. J. Chem. **29**, 415 (1951).
- ³¹ *E. B. Dongala*, *D. L. Dull*, *C. Mioskowski* und *G. Solladié*, Tetrahedron Lett. **1973**, 4983.
- ³² *K. Eisler*, *J. Rudinger* und *F. Sorm*, Collect. Czech. Chem. Commun. **31**, 4563 (1966).
- ³³ *T. Hayashi*, *M. Konishi*, *M. Fukushima*, *K. Kanehira*, *T. Hioki* und *M. Kumada*, J. Org. Chem. **48**, 2195 (1983).

[6/86]