

# Stereoselektive Aromatenalkylierung mit Threonin-trifluormethansulfonaten<sup>1,2)</sup>

Franz Effenberger\* und Thomas Weber<sup>3)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,  
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 2. September 1987

Umsetzung der *N*-Phthaloylthreonin- oder -allothreonin-methylester **3** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid/Pyridin in Dichlormethan führt in quantitativer Ausbeute zu Threonin- bzw. Allothreonin-trifluormethansulfonaten **4**, mit denen sich Aromaten in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure unter Erhaltung der Konfiguration an C-2 der Aminosäuren zu  $\beta$ -Methyl-*N*-phthaloylphenylalanin-methylestern **6** alkylieren lassen. Bezüglich der Konfiguration an C-3 der Aminosäuren reagieren die Threonin-Derivate **4b** (2*R*,3*S*) und **4c** (2*S*,3*R*) unter fast vollständiger Retention zu **6e** (2*R*,3*R*) und **6f** (2*S*,3*S*), während mit den Allothreonin-Derivaten **4e** (2*R*,3*R*) und **4f** (2*S*,3*S*) weitgehend Racemisierung erfolgt. Die überraschende stereoselektive Aromatenalkylierung mit den Verbindungen **4b,c** wird durch Rotationshinderung bei gleichzeitiger Rückseitenabschirmung des intermediären Carbokations durch die *N*-Phthaloylgruppe gedeutet.

Synthesen natürlicher und unnatürlicher  $\alpha$ -Aminosäuren sind wegen der biologischen Wirksamkeit dieser Verbindungen von allgemeinem Interesse<sup>4)</sup>. In früheren Arbeiten<sup>5)</sup> haben wir über die Darstellung der Trifluormethansulfonate optisch aktiver  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäureester berichtet, die sich mit Nucleophilen, wie z. B. Aminen, stereoselektiv unter Walden-Umkehr in *N*-substituierte  $\alpha$ -Aminosäureester überführen lassen. Überraschenderweise konnten unter Friedel-Crafts-Bedingungen auch Aromaten mit  $\alpha$ -(Methylsulfonyloxy)carbonsäureestern unter Konfigurationsumkehr zu  $\alpha$ -Arylcarbonsäureestern umgesetzt werden<sup>6)</sup>. Die Übertragung dieses Reaktionstyps auf  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester sollte — ausgehend von den leicht zugänglichen natürlichen Aminosäuren Serin und Threonin — in einfacher Weise zu  $\beta$ -Arylalaninen bzw.  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -methylalaninen führen.

Bei der Untersuchung dieser Reaktion mit Threonin war für uns neben der Darstellung der  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -aminosäuren der stereochemische Verlauf der Reaktion bezüglich der Konfiguration am  $\beta$ -C-Atom des Threonins aus der Sicht einer Aromatenalkylierung interessant.

Im Gegensatz zu den Reaktionen  $\alpha$ -substituierter Carbonsäurederivate mit Nucleophilen ist bei den Umsetzungen entsprechend  $\beta$ -substituierter Verbindungen bevorzugt mit Eliminierung zu den energetisch begünstigten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäurederivaten zu rechnen. Dies ist vermutlich auch der Grund dafür, daß bisher keine Alkylierungsreaktion von  $\beta$ -Halogen- oder  $\beta$ -Sulfonyloxy- $\alpha$ -aminosäurederivaten mit Aromaten beschrieben worden sind.

## Darstellung von Threonin- und Allothreonintrifluormethansulfonaten

Alkyltrifluormethansulfonate sind in den letzten Jahren auf vielfältige Weise dargestellt worden<sup>7)</sup>. Dabei hat sich die Veresterung von Hydroxyverbindungen mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (TFMSA) in Gegenwart äquimolarer Mengen Pyridin besonders bewährt<sup>6a,8)</sup>.

## Stereoselective Alkylation of Arenes with Threonine Trifluoromethanesulfonates<sup>1,2)</sup>

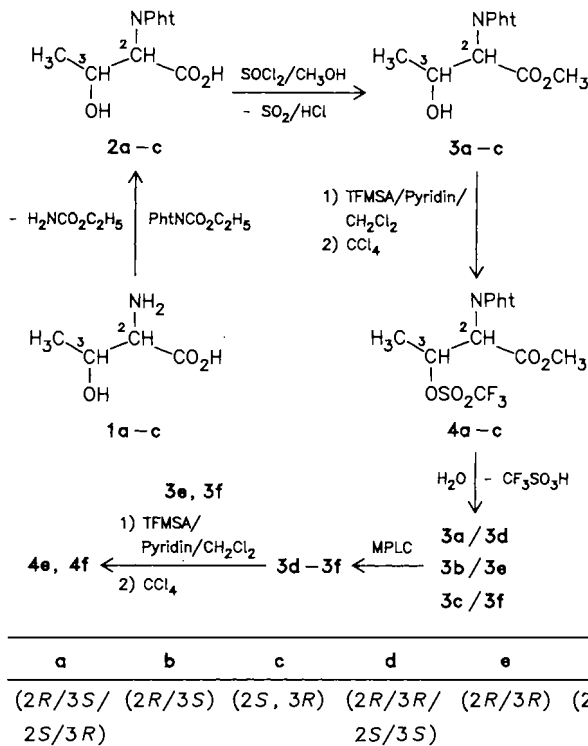
*N*-Phthaloylthreonine and -allothreonine methyl esters **3** react with trifluoromethanesulfonic anhydride/pyridine in dichloromethane to give threonine and allothreonine, respectively, trifluoromethanesulfonates **4** in quantitative yields. Arenes can be alkylated with compounds **4** to yield  $\beta$ -methyl-*N*-phthaloylphenylalanine methyl esters **6** without any racemization at C-2 of the amino acids. With respect to C-3 of the amino acids, the threonine derivatives **4b** (2*R*,3*S*) and **4c** (2*S*,3*R*) react to give **6e** (2*R*,3*R*) and **6f** (2*S*,3*S*) with almost complete retention of configuration, whereas the allothreonine derivatives **4e,f** suffer from extensive racemization. The unexpected stereoselectivity of the alkylation with compounds **4b,c** is explained by steric hindrance of rotation and simultaneous shielding of the backside of the intermediate carbocation by the phthaloyl group.

Für Alkylierungsreaktionen mit Threonin- und Allothreonin-trifluormethansulfonaten müssen deren Amino- und Säure-Gruppen säurestabil geschützt werden. Nachdem sich die Phthaloylgruppe beim Arbeiten unter Friedel-Crafts-Bedingungen als besonders geeignet erwiesen hat<sup>9)</sup>, haben wir sie auch bei diesen Reaktionen angewandt. Die *N*-Phthaloyl-geschützten racemischen **3a** und optisch reinen Threonin-methylester **3b,c** wurden mit TFMSA/Pyridin in Dichlormethan als Lösungsmittel umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wurde Dichlormethan entfernt und durch Tetrachlorkohlenstoff ersetzt. Auf diese Weise fiel Pyridiniumtrifluormethansulfonat vollständig aus, so daß die Threonintriflate **4a–c** in praktisch quantitativer Ausbeute aus den

Tab. 1. *N*-Phthaloyl-*O*-(trifluormethylsulfonyl)threonin-methylester **4a–c** aus den *N*-Phthaloylthreonin-methylestern **3a–c** und TFMSA/Pyridin sowie *N*-Phthaloyl-*O*-(trifluormethylsulfonyl)allothreonin-methylester **4e,f** durch Hydrolyse von **4b,c** zu den *N*-Phthaloylallothreonin-methylestern **3e,f**, deren Umsetzung mit TFMSA/Pyridin und Aufarbeitung mittels MPLC

3	Edukte			4	Produkte			
	Konfiguration	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl <sub>3</sub> )		Konfiguration	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CCl <sub>4</sub> )
<b>3a</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> / 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) (Racemat)	95	–	<b>4a</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> / 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) (Racemat)	99	Öl	–
<b>3b</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )	96–97.5	–26	<b>4b</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )	100	Öl	+46.7
<b>3c</b>	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )	97–98.5	+26.4	<b>4c</b>	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )	100	Öl	–44.1
<b>3d</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> / 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ) (Racemat)	Öl	–					
<b>3e</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )	Öl	+9.5	<b>4e</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )	99	109–111	+93.4
<b>3f</b>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	Öl	–9.6	<b>4f</b>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	100	109–111	–93.1

Filtraten als farblose Öle isoliert werden konnten. Die feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurde jeweils sofort weiter umgesetzt.



PhT = Phthaloyl.- TFMSA = Trifluormethansulfonsäureanhydrid.-  
MPLC = Mitteldruckchromatographie

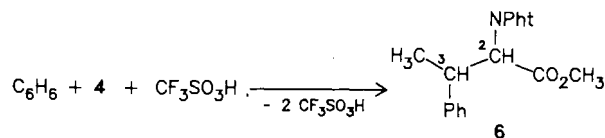
Die Synthese der *N*-Phthaloylallothreonin-triflate **4e, f** erfolgte analog, wobei die Produkte ebenfalls in quantitativer Ausbeute, jedoch als farblose Kristalle anfielen. Die *N*-Phthaloylallothreonin-methylester **3d–f** erhielten wir durch Hydrolyse der *N*-Phthaloylthreonintriflate **4a–c** bei Raumtemperatur, wobei teilweise Racemisierung an C-3 (Diastereomerenbildung) erfolgte. Aus den dabei resultierenden Gemischen an **3a/3d**, **3b/3e** und **3c/3f** ließen sich nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel die optisch reinen *N*-Phthaloylallothreonin-methylester **3d–f** mittels MPLC in 50 bzw. 75% Ausb. abtrennen. Die Enantiomerenreinheit der so isolierten Verbindungen haben wir am Beispiel des (2*S*,3*S*)-Enantiomeren **3f** <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch unter Zugabe von ca. 10 mol-% Tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-*d*-camphorato]europium(III) als Shiftreagenz nachgewiesen<sup>10</sup>. In Gegenwart von Eu(hfc)<sub>3</sub> spaltet das Singulett der Methylester-Gruppe des Racemats **3d** in ein Dublett bei tieferem Feld auf, während das Enantiomere **3f** nur ein Singulett bei tieferem Feld zeigt, das anhand von **3d** eindeutig zugeordnet werden kann (s. Tab. 6).

#### Aromatenalkylierung mit Threonin- und Allothreonintriflaten 4

Die bei der Alkylierung von Benzol mit den Triflaten **4** zu erwartende 2-Amino-3-phenylbuttersäure wurde schon von Fischer und Schmitz<sup>11</sup> durch Aminierung der entsprechenden 2-Brom-Verbindung hergestellt. 1957 wurde β-Methylphenylalanin aus Hydro-

lysaten von Botromycin, einem natürlich vorkommenden Antibiotikum, isoliert<sup>12</sup>), dessen *L*-erythro-Konfiguration (2*S*,3*S*) wurde jedoch erst 1969 über die chemische Synthese bewiesen<sup>13</sup>).

Am Beispiel der Umsetzung von Benzol mit den Triflaten **4** haben wir zunächst die optimalen Reaktionsbedingungen für die Alkylierung ermittelt sowie ihren stereochemischen Verlauf untersucht. So konnten wir nach 10 h Reaktionsdauer bei 80 °C unter Stickstoff in überschüssigem Benzol mit den Triflaten **4b, c** in Gegenwart äquimolarer Mengen TFMS und nach Reinigung mittels MPLC jeweils ein Diastereomeres des β-Methyl-*N*-phthaloylphenylalanin-methylesters **6** in hohem Diastereomerenüberschuß isolieren (Tab. 2). Dagegen erfolgte mit den Allothreonin-triflaten **4e, f** die Alkylierung von Benzol unter analogen Bedingungen nur mit geringer Stereoselektivität.



Stereochemie s. ersten Formelblock und Tab. 2

Tab. 2. β-Methyl-*N*-phthaloylphenylalanin-methylester **6** aus Benzol und *N*-Phthaloyl-*O*-(trifluormethylsulfonyl)threonin- **4a–c** bzw. -allothreonin-methylestern **4e, f** in Gegenwart äquimolarer Mengen Trifluormethansulfonsäure (TFMS) (Reaktionszeit: 10 h bei 80 °C)

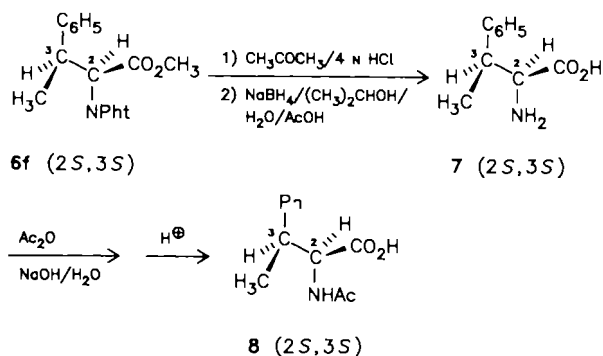
4	Edukt Konfiguration	6	Produkte Konfiguration	Ausb. (%)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c = 1, CHCl <sub>3</sub> )	proz. Ausbeuteverhältnis
4a	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> / 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) (Racemat)	6d	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> / 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ) (Racemat) <sup>a)</sup>	28	—	—
4b	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )	6e	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )	25	+139	6e:6b = 97.9:2.1
		+ 6b	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )	0.5	+121	
4c	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )	6f	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	23	-140	6f:6c = 96.7:3.3
		+ 6c	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )	0.8	-120	
4e	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )	6e		6.7	+139 (c = 1.5)	6e:6b = 60.0:40.0
		+ 6b		4.4	+120 (c = 0.5)	
4f	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	6f		8.8	-139	6f:6c = 59.3:40.7
		+ 6c		6.0	-120.5 (c = 0.6)	

<sup>a)</sup> Die ca. 3% Anteile an (2*R*,3*S*) und (2*S*,3*R*) wurden vernachlässigt.

Die bei der Reaktion frei werdende TFMS läßt sich praktisch quantitativ als Bariumsalz zurückgewinnen, aus dem durch Erhitzen mit 100proz. Schwefelsäure i. Vak. die TFMS abdestilliert werden kann<sup>14</sup>.

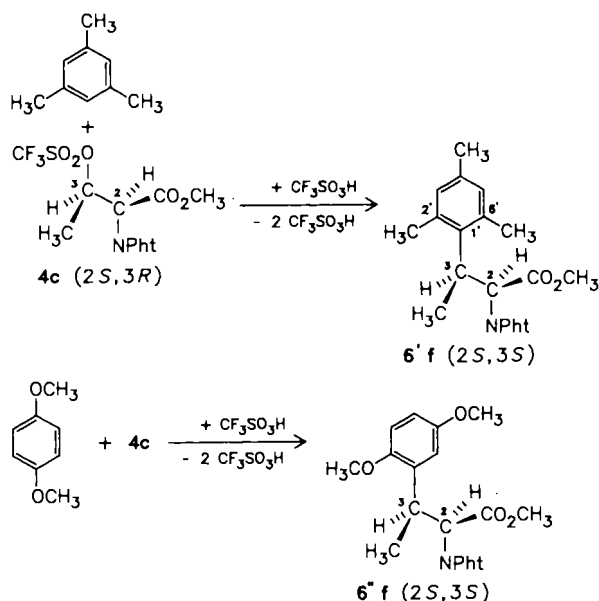
Die Enantiomerenreinheit der erhaltenen Produkte **6** haben wir wiederum <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch mit dem Shiftreagenz Eu(hfc)<sub>3</sub> am Beispiel von **6d** (2*R*,3*R*/2*S*,3*S*) nachgewiesen (s. Tab. 6). Zur Bestimmung der Relativkonfiguration der erhaltenen Diastereomeren haben wir einmal die vicinalen Kopplungskonstanten der CHCH<sub>3</sub>- und CHN-Protonen herangezogen, die im Falle der erythro-Konfiguration größer sein müßten als im Falle der threo-Konfiguration<sup>13,15</sup>. Da wir für diese Kopplungskonstanten für das Enantiomerenpaar **6e** (2*R*,3*R*), **6f** (2*S*,3*S*) *J* = 10.8 Hz und für das Enantiomerenpaar **6b** (2*R*,3*S*), **6c** (2*S*,3*R*) *J* = 9.9 Hz gefunden haben (s. exp. Teil), ist für **6e, f** die erythro- und für **6b, c** die threo-Konfiguration wahrscheinlich. Zum an-

deren haben wir den bei der Alkylierung mit **4c** (2*S*,3*R*) erhaltenen  $\beta$ -Methyl-*N*-phthaloyl-(2*S*,3*S*)-phenylalanin-methylester (**6f**) in das freie  $\beta$ -Methyl-(2*S*,3*S*)-phenylalanin (**7**) übergeführt und dieses anschließend zum *N*-Acetyl- $\beta$ -methyl-(2*S*,3*S*)-phenylalanin (**8**) acyliert; letzteres stimmt mit dem in der Literatur<sup>16)</sup> beschriebenen Produkt überein. Wie bereits oben angeführt, gilt die *erythro*-Konfiguration des in Bottromycin enthaltenen  $\beta$ -Methyl-(2*S*,3*S*)-phenylalanins (**7**) als gesichert<sup>13,16)</sup>. Damit liegt ein weiterer Beweis für die *erythro*-Konfiguration von **6f** vor.



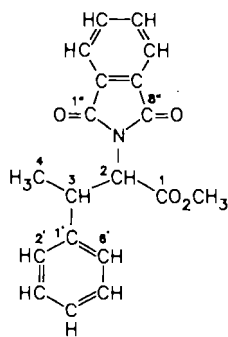
chin- und Hydrochinon-dimethylether sowie von Indol untersucht, erhielten jedoch nur im Falle von Mesitylen und Hydrochinon-dimethylether Alkylierungsprodukte. Auch in diesen Fällen entstand mit dem Threonin-triflat **4c** (2*S*,3*R*) jeweils nur ein Enantiomeres, nämlich  $\beta$ -Methyl-*N*-phthaloyl-(2*S*,3*S*)-mesitylalanin-methylester (**6'f**) in 63% Ausb. bzw. der  $\beta$ -Methyl-*N*-phthaloyl- $\beta$ -(2,5-dimethoxyphenyl)-(2*S*,3*S*)-alanin-methylester (**6''f**) in 37% Ausbeute.

Offensichtlich wird eine Alkylierung der Resorcin- und Brenzcatechin-dimethylether unter den Reaktionsbedingungen (TFMS) durch die begünstigte C-Protonierung<sup>19)</sup> erschwert. Es ist jedoch auch möglich, daß die Alkylierung in diesen Fällen schon reversibel ist<sup>20)</sup>.



Die endgültige Bestätigung der Absolutkonfiguration von **6f** (2*S*,3*S*) haben wir über eine Röntgenstrukturanalyse<sup>17)</sup> erhalten; die Torsionswinkel (Tab. 3) beweisen eindeutig die *erythro*-Konfiguration<sup>18)</sup>. Demnach müssen die Enantiomeren des Diastereomerenpaares **6b** (2*R*,3*S*), **6c** (2*S*,3*R*) in der *threo*-Konfiguration vorliegen.

Tab. 3. Torsionswinkel [Atom(1)–Atom(2)–Atom(3)–Atom(4)] in  $\beta$ -Methyl-*N*-phthaloyl-(2*S*,3*S*)-phenylalanin-methylester (**6f**)



Atom (1)	Atom (2)	Atom (3)	Atom (4)	Torsionswinkel [°]
N	C-2	C-3	C-1'	-41.2
N	C-2	C-3	C-4	-162.4
C-1	C-2	C-3	C-4	+72.2
C-1	C-2	C-3	C-1'	-166.7
C-2	C-3	C-1'	C-2'	-61.5
C-2	C-3	C-1'	C-6'	+122.3
C-4	C-3	C-1'	C-2'	+59.9
C-4	C-3	C-1'	C-6'	-116.8
C-1''	N	C-2	C-1	+71.2
C-1''	N	C-2	C-3	-56.8
C-8''	N	C-2	C-1	-111.5
C-8''	N	C-2	C-3	+120.4

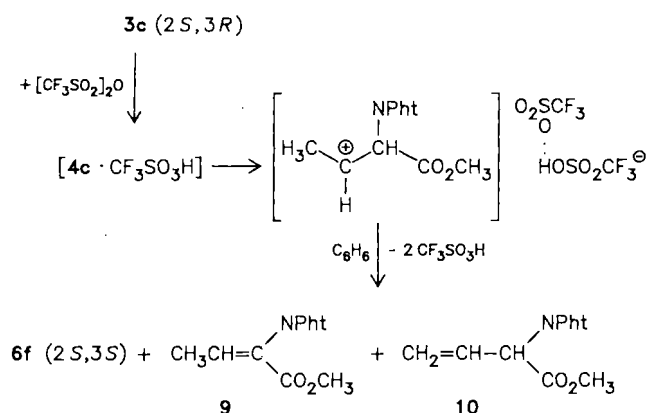
Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6'f** erscheinen die Mesityl-CH<sub>3</sub>-Protonen-Signale in 2'- und 6'-Position bei unterschiedlichen  $\delta$ -Werten bedingt durch die gehinderte Rotation des Arylsubstituenten um C-1'–C-3. Aus der Koaleszenztemperatur, bei der die C-2'- und C-6'-Methyl-Singulets zusammenfallen, ergibt sich die freie Aktivierungsenthalpie für die Rotation um die C-1'–C-3-Bindung zu  $\Delta G^* = 82$  kJ/mol.

Da Indol in Gegenwart von Mineralsäuren protoniert wird und polymerisiert<sup>21)</sup>, haben wir die Alkylierung von Indol ohne Zusatz von TFMS bei Raumtemperatur bis 100°C mit und ohne 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel versucht und – um eine *N*-Alkylierung auszuschließen – das *N*-(Phenylsulfonyl)-substituierte Indol eingesetzt. Außerdem haben wir zum Abfangen der bei der Reaktion entstehenden TFMS die sterisch gehinderte Base 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin zugesetzt. Wir konnten jedoch in keinem Fall ein Alkylierungsprodukt isolieren oder <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch nachweisen.

Zur präparativen Darstellung der  $\beta$ -Methyl- $\beta$ -arylalanine **6** suchten wir nach einer vereinfachten Methode mit höheren Ausbeuten. Nachdem die Triflate **4** aus den *N*-Phthaloyl-threonin-methylestern **3** mit TFMSA dargestellt werden und bei der Aromatenalkylierung mit **4** noch äquimolare Mengen an TFMS zugesetzt werden müssen, haben wir **3c** (2*S*,3*R*) mit der äquimolaren Menge TFMSA und Benzol bei 80°C erwärmt und die Produktbildung <sup>1</sup>H-NMR-spek-

Neben der Alkylierung von Benzol mit Threonin-triflaten haben wir noch die von Mesitylen, Resorcin-, Brenzcate-

troskopisch verfolgt. Auf diese Weise erhielten wir direkt ohne Isolierung des Triflats **4c** das erwünschte Alkylierungsprodukt **6f** (2*S*,3*S*), wobei nach 10 h die maximale Ausbeute erreicht wird. Aus dem intermediär gebildeten Triflat **4c** entstanden daneben noch die Eliminierungsprodukte **9** und **10**.



Tab. 4. Prozentuale Produktverteilung bei der Umsetzung von *N*-Phthaloyl-(2*S*,3*R*)-threonin-methylester (**3c**) mit TFMSA in Benzol bei 80°C (<sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt)

Zeit [h]	β-Methyl- <i>N</i> -phthaloyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-phenylalanin-methylester ( <b>6f</b> )	<i>N</i> -Phthaloyl-2,3-didehydroalanin-methylester ( <b>9</b> )	<i>N</i> -Phthaloyl-vinylglycin-methylester ( <b>10</b> )	Nicht umgesetztes Edukt <b>3c</b>
2	7.7	6.6	17.3	68.4
4	16.7	13.3	26.1	43.9
6	25.9	17.0	32.8	24.3
8	31.9	20.0	33.0	13.4
10	35.0	22.7	33.0	9.5

Bei längerem Erhitzen erfolgte keine Ausbeutesteigerung mehr an **6f**, lediglich in zunehmendem Maße Zersetzung der Verbindungen **9** und **10**. In einem präparativen Ansatz konnte unter diesen Bedingungen **6f** in 23% Ausbeute erhalten werden. Der Vorteil dieser „Eintopfmethod“ besteht nicht nur in der vereinfachten Durchführung der Reaktion, sondern auch in der Erzielung einer noch höheren optischen Ausbeute; im vorliegenden Fall konnte neben **6f** überhaupt kein **6c** (2*S*,3*R*) mehr nachgewiesen werden. Da sich bei der Eintopfmethod das eingesetzte TFMSA praktisch quantitativ als TFMS rückisolieren läßt, stellt dieses Verfahren eine gute präparative Methode zur Darstellung optisch reiner β-Methyl-β-arylalanine dar.

Versuche, die Alkylierung von Benzol mit **4** durch AlCl<sub>3</sub> zu katalysieren, ergaben deutlich schlechtere Ausbeuten an **6** bei Abnahme der Stereoselektivität der Reaktion an C-3 und zusätzlicher Racemisierung an C-2 (s. Tab. 7, exp. Teil). Ersetzt man die Trifluormethansulfonat-Austrittsgruppe in **4** durch Mesylat, so erfolgt die Alkylierung von Benzol deutlich schlechter als mit dem Triflat, während mit β-Chlor-β-methyl-*N*-phthaloyl-(2*S*,3*R*)-alanin-methylester unter Friedel-Crafts-Bedingungen mit überschüssigen Mengen an AlCl<sub>3</sub> oder FeCl<sub>3</sub> überhaupt keine Alkylierung mehr erzielt werden konnte.

## Deutung des stereochemischen Ablaufs der Aromatenalkylierung mit *N*-Phthaloylthreonin-triflats **4**

Den stereochemischen Ablauf der Aromatenalkylierung haben wir am Beispiel der Alkylierung von Benzol untersucht (siehe oben), bei den anderen mit Erfolg umgesetzten Aromaten Mesitylen und Hydrochinon-dimethylether sind jedoch die stereochemischen Befunde vergleichbar.

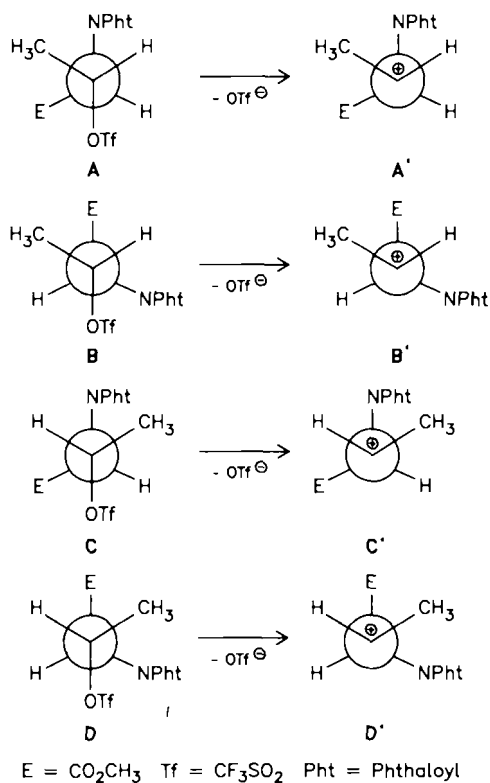
Wie bereits erwähnt, verlaufen die Aromatenalkylierungen mit den Triflats **4** unter den angewandten Bedingungen in allen Fällen unter Erhaltung der Konfiguration an C-2 der Aminosäureester **4**. Schwierig vorauszusagen war die Stereochemie an C-3 der bei der Alkylierung gebildeten β-Methylphenylalanin-Derivate **6**, da bei der geringen Nucleophilie des Benzols eine S<sub>N</sub>1-Typ-Alkylierung mit Carbokationen als Reaktionszwischenstufen angenommen werden muß.

Die Friedel-Crafts-Alkylierung von Aromaten mit optisch aktiven Alkylierungsmitteln erfolgt im allgemeinen unter weitgehender Racemisierung<sup>22</sup>. Insbesondere Suga und Mitarb. haben jedoch gezeigt, daß Alkylierungen mit optisch aktiven Verbindungen auch weitgehend racemisierungsfrei verlaufen können, wenn bestimmte strukturelle Voraussetzungen gegeben sind<sup>6a,23</sup>. In der Regel kommt es bei diesen Alkylierungen zur Inversion der Konfiguration am angreifenden C-Atom des Alkylierungsagens. Retention wurde bei der Alkylierung mit β-Phenylalkylhalogeniden gefunden, wobei zuerst durch intramolekulare Alkylierung eine Cyclohexadienyl-Lithium-Zwischenstufe entsteht, die in einem zweiten Schritt mit dem Aromaten reagiert; so resultiert durch zweimalige Inversion eine Retention<sup>24</sup>. Alle bekannten experimentellen Befunde besagen, daß bei nucleophilen Substitutionen an Chiralitätszentren, die über Carbokationen als Reaktionszwischenstufen ablaufen, nur dann keine Racemisierung erfolgt, wenn durch Nachbargruppen eine einseitige Abschirmung des Reaktionszentrums gegeben ist.

Bei der Dissoziation der Triflate **4** kann sowohl die *N*-Phthaloyl(NPht)- als auch die Ester-Gruppe (E) als Nachbargruppe wirken; bei den Threonin-Derivaten **4b,c** müßten dann je nach beteiligter Nachbargruppe aus den Konformationen **A** bzw. **B** die Carbokationen **A'** bzw. **B'**, bei den Allothreonin-Derivaten **4e,f** aus den Konformationen **C** bzw. **D** die Carbokationen **C'** bzw. **D'** entstehen.

Aus sterischen Gründen sollten **B** und **C** sowie **B'** und **C'** begünstigt sein. Aus den bei der Alkylierung von Benzol mit den Threonin-Derivaten **4b,c** mit hoher Diastereomerenausbeute entstehenden Alkylierungsprodukten **6e,f** (Tab. 2) muß man jedoch schließen, daß **4b,c** aus der Konformation **A** reagieren, d. h. daß der *N*-Phthaloyl-Rest und nicht die Estergruppe die Nachbargruppenbeteiligung eingeht. Im Carbokation **A'** wird die Rotation um die zentrale C2--C3-Bindung offensichtlich durch die Stellung der Methylgruppe zwischen der sperrigen *N*-Phthaloyl- und Estergruppe erschwert und damit verlangsamt. Da außerdem eine einseitige Abschirmung des Kations durch den *N*-Phthaloyl-Rest erfolgt, wird die Reaktion des Benzols mit dem konfigurationsstabilen Kation von der Unterseite her erfolgen, was die große Stereoselektivität dieser Alkylierung erklärt.

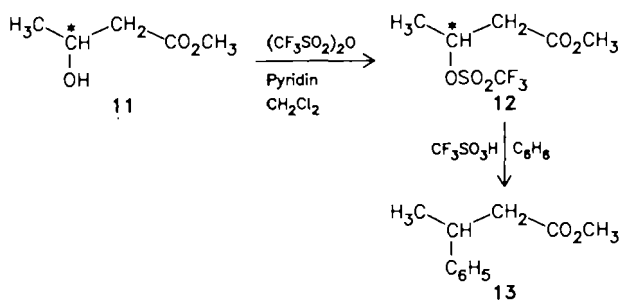
Nimmt man für die Dissoziation der Allothreonin-Derivate **4e,f** ebenfalls eine Nachbargruppenbeteiligung durch den *N*-Phthaloyl-Rest an, so müßte in dem aus dem Kon-



formen **C** entstehenden Carbokation **C'** die Rotation um C2–C3 jedoch sterisch weniger gehindert sein, was die geringe Stereoselektivität bei der Aromatenalkylierung mit **4e,f** verständlich macht. Es überwiegen sogar in diesen Fällen die Diastereomeren, die sich aus der Reaktion der konformereren Carbokationen **A'** ableiten.

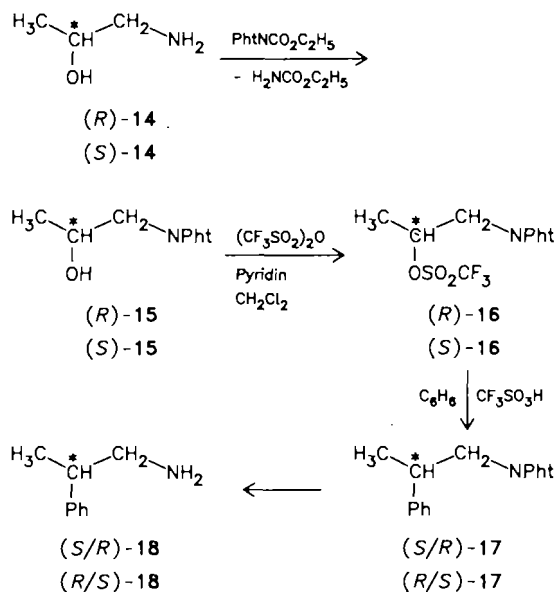
Daß bei den diskutierten Reaktionen der *N*-Phthaloyl-Rest und nicht die Estergruppe die Nachbargruppenbeteiligung eingeht, haben wir durch die Alkylierung von Benzol einerseits mit den 3-(Trifluormethylsulfonyloxy)buttersäuremethylestern **12** und andererseits den 1-Phthalimido-2-(trifluormethylsulfonyloxy)propanen **16** zusätzlich gesichert.

Bei den Umsetzungen der aus den (*R*)- bzw. (*S*)-3-Hydroxybuttersäuremethylestern **11** dargestellten Triflate (*R*)-**12** und (*S*)-**12** mit Benzol erhielten wir racemischen 3-Phenylbuttersäuremethylester (**13**) in großen Ausbeuten.



Dagegen erfolgte die Alkylierung von Benzol mit den Triflaten (*R*)- und (*S*)-**16** – dargestellt aus den käufliche (*R*)- und (*S*)-1-Amino-2-propanolen **14** über deren *N*-Phthaloylgeschützte Derivate **15** – unter teilweiser Retention der Konfiguration an C-2 und Bildung der Enantiomere-

mische (*R/S*)- und (*S/R*)-**17**. So erhielten wir aus den Triflaten (*R*)- bzw. (*S*)-**16** und Benzol unter den vorstehenden Alkylierungsbedingungen (10 h bei 80 °C in Gegenwart von TFMS) die Enantiomeregemische (*S/R*)- bzw. (*R/S*)-**17**, deren hydrierende *N*-Phthaloyl-Schutzgruppen-Abspaltung<sup>25)</sup> ohne Veränderung der Stereochemie zu den enantiomeren  $\beta$ -Methylphenethylaminen **18** führt. Die optischen Ausbeuten der resultierenden Enantiomeregemische (*S/R*)- bzw. (*R/S*)-**18** wurden mit Hilfe des bekannten Drehwertes für optisch reines (*R*)-**18** berechnet (s. Tab. 5). Unter Berücksichtigung der nur 95–95,4proz. Reinheit der eingesetzten 1-Amino-2-propanole (*R*)- und (*S*)-**14** verliefen die Gesamtreaktionen von (*R*)-**14** zu (*S/R*)-**18** bzw. von (*S*)-**14** zu (*R/S*)-**18** mit einem e.e.-Wert von 38,3–38,8%.



Tab. 5. Alkylierung von Benzol mit (*R*)- und (*S*)-1-Phthalimido-2-(trifluormethylsulfonyloxy)propanen **16** zu (*S/R*)- und (*R/S*)- $\beta$ -Methyl-*N*-phthaloylphenethylaminen **17** sowie deren Spaltung zu (*S/R*)- und (*R/S*)- $\beta$ -Methylphenethylaminen **18**

<b>16</b>	Reaktions- Temp. [°C]	Zeit [h]	<b>17</b> Ausb. (%)	( <i>R</i> ):( <i>S</i> )	<b>18</b> Ausb. (%)	( <i>R</i> ):( <i>S</i> )	<b>14</b> → <b>18</b> e.e. (%) <sup>a)</sup>		
( <i>R</i> )-	80	10	( <i>S/R</i> )- <b>17</b>	54	<sup>c)</sup>	( <i>S/R</i> )- <b>18</b>	29	31,8:68,2	38,3
( <i>S</i> )-	80	10	( <i>R/S</i> )- <b>17</b>	55	<sup>d)</sup>	( <i>R/S</i> )- <b>18</b>	28	68,5:31,5	38,8
( <i>S</i> )-	40	40	( <i>R/S</i> )- <b>17</b>	45	78:22	Nicht durchgeführt			58,6 <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> Unter Berücksichtigung von e.e. für (*R*)-**14a** = 95% und für (*S*)-**14a** = 95,3%. – <sup>b)</sup> e.e. für (*S*)-**14** → (*R/S*)-**17**. – <sup>c)</sup> Analog (*S/R*)-**18**. – <sup>d)</sup> Analog (*R/S*)-**18**.

Daß die optischen Ausbeuten bei der Alkylierung erwartungsgemäß von den Reaktionsbedingungen abhängig sind, zeigte die Umsetzung von Benzol mit dem Triflat (*S*)-**16** unter milderen Alkylierungsbedingungen (40 h bei 40 °C in Gegenwart von TFMS). Das erhaltene Enantiomeregemisch (*R/S*)-**17** zeigte eine optische Ausbeute von (*R*):(*S*) = 78:22 gegenüber der von 68,5:31,5 bei der Alkylierung bei 80 °C; die Gesamtreaktion von (*S*)-**14** zu (*R/S*)-**17** verlief bei der Alkylierung bei 40 °C mit einem e.e.-Wert von 58,6%.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit. Th. W. dankt dem *Fonds der Chemischen Industrie* für ein Doktorandenstipendium.

## Experimenteller Teil

**Präparative Säulenchromatographie:** Säulen verschiedener Dimensionen mit Kieselgel A 60, Korngröße 0.032–0.063 mm (Fa. Riedel-de Haën). – **Präparative Mitteldruck-Säulenchromatographie (MPLC):** Nach Glatz<sup>26)</sup> entwickeltes System mit Kieselgelsäulen a) 25 × 2.4 cm und b) 40 × 4.5 cm, gefüllt mit Kieselgel (Fa. Merck) 0.015–0.025 mm, a) 6300 und b) 9400 theoretische Böden. Detektor: UV-Detektor (254 nm). Laufmittel Petrolether/Ethylacetat (PE/EE). – **NMR-Spektren:** <sup>1</sup>H: Geräte Varian T 60 (60 MHz) und EM 360 (60 MHz), Bruker WP 80 (80 MHz) und CXP 300 (300 MHz);  $\delta$  (ppm) bezogen auf TMS als int. Standard. – **EI-Massen-Spektren:** Gerät MAT 711, Varian. – **Drehwerte:** Perkin-Elmer-Polarimeter 241 mit thermostatisierter Glasküvette ( $l = 1$  dm).

**N-Phthaloylthreonine 2a–c:** Die käuflichen Threonine **1a–c** (Degussa, Fluka, EGA) wurden nach Lit.<sup>27)</sup> zu den *N*-Phthaloylthreoninen **2a–c** umgesetzt. – **2a** (Racemat): Aus 13.10 g (0.11 mol) Threonin (**1a**), 83 ml Wasser, 12.0 g (0.11 mol) Natriumcarbonat und 24.1 g (0.11 mol) *N*-(Ethoxycarbonyl)phthalimid nach Aufarbeiten mit 6 N HCl; Ausb. 22.0 g (80%), Schmp. 116–118°C [Lit.<sup>28)</sup> 119–121°C, 122–123°C (EE/PE)]. – **2b** (2*R*,3*S*): Aus 10.0 g (0.084 mmol) (2*R*,3*S*)-Threonin (**1b**) analog **2a**; Ausb. 18.4 g (88%), Schmp. 142°C,  $[\alpha]_D^{20} = +38.4$  ( $c = 1.1$ , EtOH). – **2c** (2*S*,3*R*): Aus 11.9 g (0.10 mol) (2*S*,3*R*)-Threonin (**1c**) analog **2a**; Ausb. 22.5 g (90%), Schmp. 141–143°C (Lit.<sup>29)</sup> 143–144°C),  $[\alpha]_D^{20} = -38.5$  ( $c = 3.22$ , EtOH) (Lit.<sup>29)</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -36.7$  (0.048 g in 1.5 ml EtOH)).

**N-Phthaloylthreonin-methylester 3a–c:** Aus **2a–c** nach Lit.<sup>30)</sup>. – **3a** (Racemat): Aus 22.1 g (88.5 mmol) **2a**, 11.6 g (98.0 mmol) Thionylchlorid und 80 ml Methanol; Ausb. 9.5 g (41%), Schmp. 95°C (Lit.<sup>31)</sup> 95°C). – **3b** (2*R*,3*S*): Aus 18.4 g (74.0 mmol) **2b** und 15.0 g (126.0 mmol) Thionylchlorid in 50 ml Methanol; Ausb. 9.1 g (47%), Schmp. 96–97°C,  $[\alpha]_D^{20} = -26$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). – **3c** (2*S*,3*R*): Aus 11.0 g (44.0 mmol) **2c** und 8.0 g (67.0 mmol) Thionylchlorid in 50 ml Methanol; Ausb. 7.0 g (60%), Schmp. 97–98.5°C,  $[\alpha]_D^{20} = +26.4$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.21$  (d, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4.05 (d, <sup>3</sup> $J = 9.6$  Hz, 1H, OH), 4.65 (dq, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, <sup>3</sup> $J = 4.3$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.98 (d, <sup>3</sup> $J = 4.3$  Hz, 1H, CHN), 7.76–7.94 (m, 4H, Phthaloyl).

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> (263.2) Ber. C 59.31 H 4.98 N 5.32  
Gef. C 59.48 H 5.13 N 5.16

**N-Phthaloyl-O-(trifluormethylsulfonyl)threonin-methylester 4a–c:** In einem unter Vakuum mit fächelnder Flamme ausgeheizten und mit trockenem Stickstoff belüfteten Rundkolben mit aufgesetztem Tropftrichter wird zu Trifluormethansulfonsäureanhydrid (TFMSA) in Dichlormethan der *N*-Phthaloylthreonin-methylester **3** – gemeinsam mit Pyridin in Dichlormethan gelöst – langsam bei 0°C unter Rühren zugetropft. Das Gemisch wird 2 h bei 40°C unter trockenem Stickstoff gerührt, das Dichlormethan i. Vak. unter Feuchtigkeitsausschluss abdestilliert, der Rückstand unter leichtem Erwärmen mit 50 ml Tetrachlorkohlenstoff versetzt und die gebildete Suspension über eine Schutzgasfritte abfiltriert. Aus dem Filtrat wird Tetrachlorkohlenstoff i. Vak. – zuletzt i. Hochvak. – abdestilliert, das zurückbleibende farblose hochviskose Öl wird sofort weiter umgesetzt.

**4a** (Racemat): Aus 0.85 g (3.0 mmol) TFMSA in 35 ml Dichlormethan und 0.53 g (2.0 mmol) **3a** in 0.24 g (3.0 mmol) Pyridin und 15 ml Dichlormethan; nach Aufarbeiten Ausb. 0.783 g (99%). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.78$  (d, <sup>3</sup> $J = 6.3$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4.99 (d, <sup>3</sup> $J = 7.8$  Hz, 1H, CHN), 5.75 (qd, <sup>3</sup> $J = 6.3$  Hz, <sup>3</sup> $J = 7.8$  Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 7.7–7.95 (m, 4H, Phthaloyl).

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>S (395.3) Ber. C 42.54 H 3.06 N 3.54 S 8.11  
Gef. C 42.49 H 2.88 N 3.68 S 8.16

**4b** (2*R*,3*S*) und **4c** (2*S*,3*R*): Aus jeweils 1.69 g (6.0 mmol) TFMSA in 35 ml Dichlormethan und 1.05 g (4.0 mmol) **3b** bzw. **3c** in jeweils 0.47 g (6.0 mmol) Pyridin und 15 ml Dichlormethan; nach Aufarbeiten Ausb. 1.58 g (100%) **4b**,  $[\alpha]_D^{20} = +46.7$  ( $c = 1$ , CCl<sub>4</sub>) bzw. 1.58 g (100%) **4c**,  $[\alpha]_D^{20} = -44.1$  ( $c = 1$ , CCl<sub>4</sub>).

**N-Phthaloylallothreonin-methylester 3d–f:** Jeweils 1.98 mg (5.0 mmol) **4a–c** werden mit 50 ml Wasser 12 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend zweimal mit jeweils 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, über Kieselgel mit PE/EE (2:1) chromatographiert und mittels MPLC gereinigt.

**3d** (Racemat): Aus **4a**; Ausb. 0.70 g (54%) farbloses Öl.

**3e** (2*R*,3*R*): Aus **4b**; Ausb. 0.622 g (47%) farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +9.5$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.28$  (d, <sup>3</sup> $J = 6.5$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4.15 (s, 1H, OH), 4.56 (dq, <sup>3</sup> $J = 6.5$  Hz, <sup>3</sup> $J = 6.5$  Hz, 1H, OCH), 4.72 (d, <sup>3</sup> $J = 6.5$  Hz, 1H, CHN), 7.74–7.92 (m, 4H, Phthaloyl).

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> (263.2) Ber. C 59.31 H 4.98 N 5.32  
Gef. C 59.16 H 5.11 N 5.07

**3f** (2*S*,3*S*): Aus **4c**; Ausb. 0.98 g (75%) farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -9.6$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>).

**N-Phthaloyl-O-(trifluormethylsulfonyl)allothreonin-methylester 4e, f:** **4e** (2*R*,3*R*): Aus 0.55 g (2.07 mmol) **3e** in 20 ml Dichlormethan und 0.88 g (3.12 mmol) TFMSA in 0.25 g (3.16 mmol) Pyridin; nach Aufarbeiten Ausb. 0.81 g (99%) farblose Kristalle, Schmp. 109–111°C (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = +93.4$  ( $c = 1$ , CCl<sub>4</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.55$  (d, <sup>3</sup> $J = 7.4$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.20 (d, <sup>3</sup> $J = 5$  Hz, 1H, NCH), 5.76 (dq, <sup>3</sup> $J = 5$  Hz, <sup>3</sup> $J = 7.4$  Hz, 1H, OCH), 7.93 (m, 4H, Phthaloyl).

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>S (395.3) Ber. C 42.54 H 3.06 N 3.54 S 8.11  
Gef. C 42.66 H 3.06 N 3.53 S 7.98

**4f** (2*S*,3*S*): Aus 0.95 g (3.6 mmol) **3f** in 8 ml Dichlormethan und 1.55 g (5.5 mmol) TFMSA in 0.435 g (5.5 mmol) Pyridin; nach Aufarbeiten Ausb. 1.41 g (99%) farblose Kristalle, Schmp. 109–111°C (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = -93.1$  ( $c = 1$ , CCl<sub>4</sub>).

**Alkylierung von Aromaten:** In einem i. Vak. mit fächelnder Flamme ausgeheizten und mit trockenem Stickstoff belüfteten Rundkolben mit aufgesetztem Rückflußkühler werden das in überschüssigem Aromat gelöste Triflat **4** und Trifluormethansulfonsäure (TFMS) 10 h bei 80°C gerührt. Anschließend wird i. Vak. der überschüssige Aromat abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Nach dreimaligem Extrahieren mit jeweils 50 ml Chloroform werden die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet, dann wird Chloroform abdestilliert, der Rückstand über Kieselgel mit PE/EE (3:1) chromatographiert und mittels MPLC mit PE/EE gereinigt.

1) **Alkylierung von Benzol zu  $\beta$ -Methyl-N-phthaloylphenylalanin-methylestern 6**

**6d** (Racemat): Aus 1.58 g (4.0 mmol) **4a**, 0.6 g (4.0 mmol) TFMS und 8 ml Benzol; nach MPLC Ausb. 0.36 g (28%), Schmp. 142–143°C.

**6e** (2*R*,3*R*) und **6b** (2*R*,3*S*): a) Aus 1.58 g (4.0 mmol) **4b**, 0.61 g (4.0 mmol) TFMS und 8 ml Benzol; nach MPLC Ausb. 0.32 g (25%) **6e**, Schmp. 106.5–107°C,  $[\alpha]_D^{20} = +139$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.56 (d, <sup>3</sup>J = 6.85 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (dq, <sup>3</sup>J = 10.85 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.95 (d, <sup>3</sup>J = 10.8 Hz, 1H, NCH), 6.98–7.16 (m, 5H, Phenyl), 7.58–7.88 (m, 4H, Phthaloyl). – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 323 (5) [M<sup>+</sup>], 264 (6) [M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 176 (100) [M<sup>+</sup> – Phthalimid], 105 (93) [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup> aus Benzylspaltung].

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (323.3) Ber. C 70.58 H 5.30 N 4.33  
Gef. C 70.55 H 5.41 N 4.08

Ferner erhält man 0.007 g (0.5%) **6b** als Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +121.0$  ( $c = 0.4$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20 (d, <sup>3</sup>J = 7.15 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (dq, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 5.09 (d, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, 1H, NCH), 7.20–7.39 (m, 5H, Phenyl), 7.74–7.92 (m, 4H, Phthaloyl). – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 323 (3) [M<sup>+</sup>], 264 (6) [M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 218 (10) [<sup>+</sup>CH-(NPh)CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 176 (92) [M<sup>+</sup> – Phthalimid], 148 (7) [Phthalimid<sup>+</sup>], 105 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup> aus Benzylspaltung]; C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> Ber. 323.1158 Gef. 323.1158. – Diastereomerenüberschuß (d. e.): 97.9%.

b) Aus 0.765 g (1.95 mmol) **4e**, 0.291 g (1.94 mmol) TFMS und 5 ml Benzol; nach MPLC Ausb. 0.042 g (6.7%) **6e**, Schmp. 106.5°C,  $[\alpha]_D^{20} = +139.0$  ( $c = 1.5$ , CHCl<sub>3</sub>) sowie 0.028 g (4.4%) **6b** als Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +120.0$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>).

**6f** (2*S*,3*S*) und **6c** (2*S*,3*R*): a) Aus 1.58 g (4.0 mmol) **4c**, 0.61 g (4.0 mmol) TFMS und 8 ml Benzol; nach MPLC Ausb. 0.297 g (23%) **6f**, Schmp. 107°C (PE),  $[\alpha]_D^{20} = -140.0$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>), sowie 0.010 g (0.8%) **6c** als Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -120.0$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). – d. e. = 96.7%.

c) Aus 1.40 g (3.6 mmol) **4f**, 0.55 g (3.6 mmol) TFMS und 8 ml Benzol; nach MPLC Ausb. 0.102 g (8.8%) **6f**, Schmp. 106°C,  $[\alpha]_D^{20} = -139.0$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>) sowie 0.070 g (6%) **6c** als Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -120.5$  ( $c = 0.6$ , CHCl<sub>3</sub>).

2) Alkylierung von Mesitylen zu β-Methyl-N-phthaloylmesitylalanin-methylestern **6'**

**6'd** (Racemat): Aus 0.790 g (2.0 mmol) **4a**, 0.30 g (2.0 mmol) TFMS und 5 ml Mesitylen; nach MPLC Ausb. 0.442 g (61%), Schmp. 156–157°C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.60 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.06, 2.33 und 2.44 (3 s, 9H, 3 Mesityl-CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.50 (dq, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 5.38 (d, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, 1H, NCH), 6.64 (s, 2H, Mesitylen), 7.60–7.75 (m, 4H, Phthaloyl).

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (365.4) Ber. C 72.31 H 6.34 N 3.83  
Gef. C 72.23 H 6.21 N 3.55

**6'f** (2*S*,3*S*): Aus 1.96 g (5.0 mmol) **4c**, 0.75 g (5.0 mmol) TFMS und 10 ml Mesitylen; nach MPLC Ausb. 1.15 g (63%), Schmp. 129–130°C,  $[\alpha]_D^{20} = -75.4$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>).

*Bestimmung der Koaleszenztemperatur:* Es wurden <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **6'f** in [D<sub>6</sub>]DMSO bei 90°C, 100°C, 110°C und 115°C aufgenommen. Die beiden Singulets der Mesityl-CH<sub>3</sub>-Protonen bei δ = 2.33 und 2.44 (in CDCl<sub>3</sub>) beginnen bei 115°C in ein breites Singulett überzugehen. Die freie Aktivierungsenthalpie wurde nach Lit.<sup>32)</sup> berechnet.

3) Alkylierung von Hydrochinon-dimethylether zu β-Methyl-N-phthaloyl-β-(2,5-dimethoxyphenyl)alanin-methylestern **6''**

**6''d** (Racemat): a) In 1,2-Dichlorethan: Aus 1.98 g (5.0 mmol) **4a**, 0.75 g (5.0 mmol) TFMS und 0.69 g (5.0 mmol) Hydrochinon-dimethylether in 20 ml 1,2-Dichlorethan; nach 2 h bei 60°C und Aufarbeiten mittels MPLC Ausb. 0.2 g (10%), Schmp. 132–133°C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.57 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.652

und 3.657 (2 s, 6H, 2 Hydrochinon-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.19 (qd, <sup>3</sup>J = 6.85 Hz, <sup>3</sup>J = 10.8 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 5.25 (d, <sup>3</sup>J = 10.8 Hz, 1H, NCH), 6.56 (dd, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J = 9 Hz, 2H, Hydrochinon-3,4-H), 6.70 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, Hydrochinon-6-H), 7.57–7.73 (m, 4H, Phthaloyl).

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> (383.4) Ber. C 65.79 H 5.52 N 3.65  
Gef. C 65.90 H 5.56 N 3.58

b) Ohne Lösungsmittel: Aus 1.98 g (5.0 mmol) **4a**, 0.75 g (5.0 mmol) TFMS und 3.50 g (25.0 mmol) Hydrochinon-dimethylether; nach 1.5 h bei 80°C und Aufarbeiten mittels MPLC Ausb. 0.71 g (37%), Schmp. 130–132°C.

**6''f** (2*S*,3*S*): Aus 1.52 g (4.0 mmol) **4c**, 0.60 g (4.0 mmol) TFMS und 3.50 g (25.0 mmol) Hydrochinon-dimethylether; nach 2 h bei 80°C und Aufarbeiten mittels MPLC Ausb. 0.40 g (26%) als Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -106.0$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>).

Tab. 6. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomerenreinheit

Verbindung	Ansätze in 0.5 ml CDCl <sub>3</sub>		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (300 MHz) δ (ppm)	
	[mg] (mmol)	Eu(hfc) <sub>3</sub> [mg] (mmol)	Ohne Eu(hfc) <sub>3</sub>	Mit Eu(hfc) <sub>3</sub>
<b>3d</b> (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> /2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	26.1 (9.9 × 10 <sup>-5</sup> )	10.0 (8.4 × 10 <sup>-6</sup> )	3.767 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	3.966 } (d, Σ 3H, OCH <sub>3</sub> ) 3.894 }
<b>3f</b> (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	25.1 (9.6 × 10 <sup>-5</sup> )		3.767 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	3.965 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )
<b>6d</b> (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> /2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	24.8 (7.7 × 10 <sup>-5</sup> )	9.0 (7.5 × 10 <sup>-6</sup> )	4.9536 (d, 1H, CHN)	5.7919 } (2 d, Σ 1H, CHN) 5.9081 }
<b>6f</b> (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	24.8 (7.7 × 10 <sup>-5</sup> )		4.9581 (d, 1H, CHN)	5.4915 (d, 1H, CHN)
<b>6'd</b> (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> /2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	24.8 (6.8 × 10 <sup>-5</sup> )	8.0 (6.7 × 10 <sup>-6</sup> )	3.734 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	3.748 } (d, Σ 3H, OCH <sub>3</sub> ) 3.721 }
<b>6'f</b> (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	24.3 (6.7 × 10 <sup>-5</sup> )		3.734 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	3.773 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )
<b>6''d</b> (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> /2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	24.7 (6.4 × 10 <sup>-5</sup> )	12.0 (1.0 × 10 <sup>-5</sup> )	1.571 (d, 2H, CHCH <sub>3</sub> )	1.828 } (2 d, Σ 3H, CHCH <sub>3</sub> ) 1.790 }
<b>6''f</b> (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )	24.4 (6.3 × 10 <sup>-5</sup> )		1.571 (d, 3H, CHCH <sub>3</sub> )	1.913 (d, 3H, CHCH <sub>3</sub> )

*Rückgewinnung von TFMS:* 1.58 g (4.0 mmol) **4e** und 0.6 g (4.0 mmol) TFMS in 10 ml Benzol werden 10 h bei 80°C gerührt. Anschließend gibt man 1.0 g Bariumcarbonat und 5 ml Wasser zu, rührt 2 h bei Raumtemp. und schüttelt dann mit 150 ml Wasser und 100 ml Chloroform kräftig aus. Die Chloroformphase wird mit 100 ml Wasser, die wäßrige Phase mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, überschüssiges Benzol wird gemeinsam mit Chloroform i. Vak. abdestilliert und der Rückstand wie bei der Alkylierung von Aromaten beschrieben aufgearbeitet. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden filtriert und i. Vak. eingengt. Der farblose, kristalline Rückstand wird i. Vak. (Ölpumpe) scharf getrocknet und mit 150 ml Aceton versetzt. Nach Abfiltrieren vom Unlöslichen und Einengen des Filtrats im Rotationsverdampfer bleiben 1.72 g (98.5%) Barium-trifluormethansulfonat (ca. 3.95 mmol CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>) zurück.

*N-Acetyl-β-methyl-(2*S*,3*S*)-phenylalanin (8):* Die Lösung von 0.80 g (2.47 mmol) **6f** in 24 ml Aceton wird mit 16 ml Wasser und 5 ml konz. HCl versetzt, 60 h bei 80°C gerührt und im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird nach Zugabe einer gesättigten Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung in Wasser zweimal mit jeweils 100 ml EE ausgeschüttelt, die wäßrige Phase mit 6 N HCl bis zur stark

sauren Reaktion versetzt und dreimal mit 100 ml EE ausgeschüttelt. Die vereinigten EE-Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeignet. Der kristalline Rückstand (0.56 g) wird nach Lit.<sup>25)</sup> in 22.1 ml 2-Propanol und 3.75 ml Wasser gelöst, die Lösung vorsichtig mit 0.46 g (12.4 mmol) NaBH<sub>4</sub> versetzt, 2 h bei Raumtemp. gerührt, mit 2.6 ml Essigsäure versetzt und 3 h bei 80°C sowie 12 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch einrotiert, der farblose, kristalline Rückstand in 6 N HCl aufgenommen, die Lösung mit EE extrahiert und die wäßrige Phase i. Vak. zur Trockne einrotiert. Der farblose Rückstand wird in 15 ml 1 N NaOH gelöst, die Lösung unter Eiskühlung mit 0.86 ml Essigsäureanhydrid und 7.5 ml Natronlauge versetzt, 1 h gerührt und mit konz. HCl auf pH < 1 angesäuert. Nach zweimaligem Extrahieren mit jeweils 100 ml EE werden die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert; Ausb. 0.30 g (55%), Schmp. 190–192°C (Ethanol/Wasser) (Lit.<sup>16)</sup> 188–190°C),  $[\alpha]_D^{20} = +37.4$  ( $c = 1$ , EtOH, 96proz.) (Lit.<sup>16)</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +36.5$  (96proz. EtOH). <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch identisch mit Lit.<sup>16)</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (221.2) Ber. C 65.14 H 6.83 N 6.23  
Gef. C 65.37 H 6.89 N 6.24

4) „Eintopfmethod“ zur Darstellung von **6f**. — a) <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Bestimmung der Produktverteilung: 1.58 g (6.0 mmol) **3c** und 1.69 g (6.0 mmol) TFMSA (30 ml einer 0.2 M Lösung in Benzol) werden unter Feuchtigkeitsausschluß bei 80°C gerührt. In Abständen von 2 h wird jeweils 1 ml entnommen, mit 10 ml Methanol/Wasser versetzt und mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Nach Ausschütteln mit Dichlormethan wird die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abtrennen des Lösungsmittels die prozentuale Produktverteilung an **3c**, **6f**, **9** und **10** <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch ermittelt (s. Tab. 4). Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **3c**, **6f** und **9**<sup>33)</sup> waren bekannt, der bislang nicht bekannte *N*-Phthaloyl-vinylglycin-methylester (**10**) wurde zum Vergleich dargestellt aus 1.58 g (4.0 mmol) **4c** und 0.6 g (4.0 mmol) TFMS in 8 ml Benzol; Ausb. nach 10 h bei 80°C und üblicher Aufarbeitung 140.0 mg (11%) **6f** und 45.0 mg (5%) **10**. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von **10**:  $\delta = 3.78$  (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.30–5.43 (m, 3H, CH<sub>2</sub> + NCH), 6.33–6.44 (dq, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 7.74–7.90 (m, 4H, Phthaloyl). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 245 (7) [M<sup>+</sup>], 213 [M<sup>+</sup> – CH<sub>4</sub>O], 186 [M<sup>+</sup> – COCH<sub>3</sub>]; C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> Ber. 245.0689 Gef. 245.0689.

b) Präparativer Ansatz: 0.53 g (2.0 mmol) **3c** und 0.56 g (2.0 mmol) TFMSA werden in 6 ml Benzol bei Raumtemp. vorgelegt und unter Feuchtigkeitsausschluß 10 h bei 80°C gerührt; Ausb. nach üblicher Aufarbeitung 0.15 g (23%) **6f**,  $[\alpha]_D^{20} = -138.3$  ( $c = 1.1$ , CHCl<sub>3</sub>). — c) Rückgewinnung von TFMS: Aus der Umsetzung von 0.53 g (4.0 mmol) **3c** mit 1.31 g (4.0 mmol) TFMSA in 5 ml Benzol werden nach 10 h bei 80°C und Aufarbeiten wie bei der Alkylierung von Benzol mit **4e**/TFMS beschrieben 1.71 g (97%) Barium-trifluormethansulfonat (ca. 3.93 mmol CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) zurückgewonnen.

5) AlCl<sub>3</sub>-katalysierte Alkylierung von Benzol: In einem Rundkolben mit aufgesetztem Tropftrichter gibt man unter Rühren zu 4 ml Benzol 0.266 g (2.0 mmol) bzw. 0.53 g (4.0 mmol) Aluminiumchlorid und tropft anschließend die Lösung von 0.79 g (2.0 mmol) **4c** in 4 ml Benzol langsam zu. Hierbei verfärbt sich das Reaktionsgemisch von Gelb über Orange nach Rot. Nach 3 h schüttelt man mit Wasser aus, extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit jeweils 30 ml Benzol, trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat, chromatographiert über eine Kieselsäule mit PE/EE (3:1) und trennt die Produkte **6c** und **6f** anschließend mittels MPLC.

Tab. 7. AlCl<sub>3</sub>-katalysierte Alkylierung von Benzol mit *N*-Phthaloyl-*O*-(trifluormethylsulfonyl)-(2*S*,3*R*)-threonin-methylester (**4c**) zu *threo*-(**6c**) und *erythro*- $\beta$ -Methyl-*N*-phthaloylphenylalanin-methylestern (**6f**)

Eingesetzte Mengen <b>4c</b> : AlCl <sub>3</sub>	Reakt.-Temp. [°C]	Ausb. [mg] (%)	<b>6c</b> $[\alpha]_D^{20}$ (CHCl <sub>3</sub> )	+ e.e. <sup>a)</sup> (%)	Ausb. [mg] (%)	<b>6f</b> $[\alpha]_D^{20}$ (CHCl <sub>3</sub> )	e.e. <sup>a)</sup> (%)
1:2	Raumtemp.	100 (12)	-105 ( $c = 1.5$ )	87			
1:2	Raumtemp.	65 (10)	-115.75 ( $c = 0.4$ )	94	85 (13)	-122 ( $c = 0.16$ )	84
1:2	40	75 (12)	-114 ( $c = 0.4$ )	93	75 (12)	-120 ( $c = 0.26$ )	86
1:2	80				40 (6)	-75 ( $c = 0.7$ )	53

a) Berechnet aus  $[\alpha]_D^{20}$  für **6c** (2*S*,3*R*) = -120 und für **6f** (2*S*,3*S*) = -140 nach Lit.<sup>37)</sup>.

#### 6) Alkylierung von Benzol mit *O*-Methylsulfonyl-*N*-phthaloyl-(2*R*,3*S*)- bzw. (2*S*,3*R*)-threonin-methylester

*O*-Methylsulfonyl-*N*-phthaloylthreonin-methylester: a) (2*R*,3*S*): In einem Rundkolben tropft man unter Feuchtigkeitsausschluß bei -20°C unter Rühren zu 1.32 g (5.0 mmol) **3b** in 20 ml Dichlormethan langsam 0.86 g (7.5 mmol) Methansulfonylchlorid (MSC) und anschließend 0.76 g (7.5 mmol) Triethylamin zu, läßt dann das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. erwärmen und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Man gibt zum Rückstand 200 ml Diethylether, schüttelt die Lösung zweimal mit jeweils 100 ml Wasser, danach mit 100 ml verd. HCl und nochmals zweimal mit jeweils 100 ml Wasser aus. Nach Trocknen der organischen Phase mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand über eine Kieselsäule mit PE/EE (3:2) chromatographiert; Ausb. 0.62 g (36%), Schmp. 89°C,  $[\alpha]_D^{20} = +48.5$  ( $c = 1.2$ , CCl<sub>4</sub>).

b) (2*S*,3*R*): Wie vorstehend beschrieben aus 1.32 g (5.0 mmol) **3c**, 0.86 g (7.5 mmol) MSC, 0.76 g (7.5 mmol) Triethylamin und 30 ml Dichlormethan; Ausb. 0.86 g (50%), Schmp. 88–90°C (Tetrachlorkohlenstoff),  $[\alpha]_D^{20} = -49.75$  ( $c = 1$ , CCl<sub>4</sub>). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.60$  (d, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.02 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.88 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1H, CHN), 5.59 (dq, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 7.85 (m, 4H, Phthaloyl).

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub>S (341.3) Ber. C 49.26 H 4.43 N 4.10 S 9.39  
Gef. C 49.26 H 4.42 N 4.20 S 9.32

c) Die Alkylierung von Benzol erfolgt wie bei der Umsetzung von Benzol mit **4b**/TFMS beschrieben.

**6c** (2*R*,3*R*): Aus 0.621 g (1.82 mmol) *O*-Methylsulfonyl-*N*-phthaloyl-(2*R*,3*S*)-threonin-methylester und 0.273 g (1.82 mmol) TFMS in 5 ml Benzol; nach 10 h bei 80°C und Aufarbeiten Ausb. 32.0 mg (5.4%), Schmp. 107°C,  $[\alpha]_D^{20} = +138.7$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>).

**6f** (2*S*,3*S*): Aus 0.56 g (1.64 mmol) *O*-Methylsulfonyl-*N*-phthaloyl-(2*S*,3*R*)-threonin-methylester und 0.25 g (1.64 mmol) TFMS in 5 ml Benzol; nach 10 h bei 80°C und Aufarbeiten Ausb. 27.0 mg (6%), Schmp. 106.5–107°C,  $[\alpha]_D^{20} = -140$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>).

#### 7) Versuche zur Alkylierung von Benzol mit $\beta$ -Chlor- $\beta$ -methyl-*N*-phthaloyl-(2*S*,3*R*)-alanin-methylester

$\beta$ -Chlor- $\beta$ -methyl-*N*-phthaloyl-(2*S*,3*R*)-alanin-methylester: Unter Feuchtigkeitsausschluß werden 2.63 g (10.0 mmol) **3c** und 5 ml Thionylchlorid 15 h unter Rückfluß gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch orange-gelb verfärbt. Anschließend wird überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in



100 ml Chloroform gelöst. Nach zweimaligem Ausschütteln mit jeweils 100 ml verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wird die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, über Kieselgel mit PE/EE (3:1) chromatographiert und das gelbliche Produkt aus PE umkristallisiert; Ausb. 2.0 g (71%), Schmp. 113–114°C. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.82 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.85 (d, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, 1H, NCH), 4.92–4.99 (qd, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 7.76–7.91 (m, 4H, Phthaloyl).

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>4</sub> (281.7) Ber. C 55.43 H 4.29 Cl 12.58 N 4.97  
Gef. C 55.53 H 4.30 Cl 12.56 N 4.92

Unter Eiskühlung und Rühren werden zu einer Suspension von Aluminium- oder Eisenchlorid (4.0 oder 10.0 mmol) in 6 ml Benzol 0.563 g (2.0 mmol) β-Chor-β-methyl-N-phthaloyl-(2S,3R)-alaninmethylester getropft, dann wird unter Feuchtigkeitsausschluß 18 h bei Raumtemp., 60°C oder 80°C gerührt. Anschließend wird mit 15 ml Eis/Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abdestillieren von überschüssigem Benzol das Reaktionsgemisch <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht. Es konnte kein Alkylierungsprodukt **6** nachgewiesen werden.

8) Alkylierung von Benzol mit (R)- und (S)-3-(Trifluormethylsulfonyloxy)buttersäure-methylestern **12**. — (R)-**12** und (S)-**12**: Aus jeweils 0.50 g (4.6 mmol) (R)-(-) und (S)-(+)-3-Hydroxybuttersäure-methylester (**11**) (Fa. EGA), 1.67 g (5.9 mmol) TFMSA und 0.47 g (5.9 mmol) Pyridin in 40 ml Dichlormethan wie bei der Darstellung der Triflate **4** beschrieben; Ausb. 0.8 g (76%) (R)-**12** als farbloses Öl, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -2.4 (c = 1.25, CHCl<sub>3</sub>). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.62 (d, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.81 (dq, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>A</sub>,H<sub>C</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>B</sub>,H<sub>C</sub> = 5.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H<sub>A</sub>,H<sub>B</sub> = -16.4 Hz, 2H, CHCH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.43 (m, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>).</sub></sub></sub>

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (250.2) Ber. C 28.80 H 3.63 S 12.81  
Gef. C 28.85 H 3.85 S 12.69

Ferner erhält man 0.93 g (87%) (S)-**12** als farbloses Öl, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +2.5 (c = 2, CHCl<sub>3</sub>).

3-Phenylbuttersäure-methylester (**13**) (Racemat): a) Aus 0.82 g (3.30 mmol) (R)-**12** und 0.49 g (3.30 mmol) TFMS in 6 ml Benzol wie bei der Alkylierung von Benzol mit **4** beschrieben; nach Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abdestillieren des Lösungsmittels und Kugelrohrdestillation des Rückstandes bei Sdp. 120–122°C/15 Torr Ausb. 0.19 g (32%), farbloses Öl, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +2.13 (c = 1, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) (Lit.<sup>36</sup> für (R)-**13** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +44.3 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)). — b) Aus 0.90 g (3.59 mmol) (S)-**12** und 0.54 g (3.59 mmol) TFMS in 8 ml Benzol wie vorstehend beschrieben; Ausb. 0.41 g (64%), farbloses Öl, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -0.6 (c = 1.7, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>).

9) Alkylierung von Benzol mit 1-Phthalimido-2-(trifluormethylsulfonyloxy)propan (**16**). — 1-Phthalimido-2-propanole **15**: Man gibt bei Raumtemp. unter Rühren zu der Lösung von N-(Ethoxycarbonyl)phthalimid in Acetonitril langsam das 1-Aminopropanol **14** zu, wobei leichte Erwärmung erfolgt, rührt 12 h bei Raumtemp., destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, gibt zum Rückstand 150 ml Chloroform, schüttelt die Lösung dreimal mit jeweils 50 ml verd. HCl und anschließend zweimal mit jeweils 100 ml Wasser aus, trocknet die Chloroform-Lösung mit Magnesiumsulfat, destilliert dann Chloroform i. Vak. ab und kristallisiert den farblosen Rückstand aus PE/EE (1:1) um.

(R)-**15**: Aus 0.96 g (12.8 mmol) (R)-**14** <[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -24.8 (c = 1.2, EtOH), e.e. = 95% (Lit.<sup>35</sup>) -25.8 (c = 1.7, EtOH)> und 2.68 g (13.2 mmol) N-(Ethoxycarbonyl)phthalimid in 20 ml Acetonitril nach Reinigung durch Säulenchromatographie mit PE/EE (1:1);

Ausb. 1.5 g (57%), Schmp. 105–106°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -31.46 (c = 1.6, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (205.2) Ber. C 64.38 H 5.40 N 6.82  
Gef. C 64.19 H 5.41 N 6.74

(S)-**15**: Aus 0.96 g (12.8 mmol) (S)-**14** <[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24.6 (c = 1.2, EtOH), e.e. = 95.3%> und 2.64 g (13.0 mmol) N-(Ethoxycarbonyl)phthalimid in 10 ml Acetonitril; Ausb. 2.15 g (82%), Schmp. 105°C (nach chromatographischer Reinigung), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +29.9 (c = 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

1-Phthalimido-2-(trifluormethylsulfonyloxy)propan (**16**): Die Darstellung erfolgt analog der der Triflate **4**.

(R)-**16**: Aus 1.0 g (4.87 mmol) (R)-**15**, 1.92 g (6.80 mmol) TFMSA und 0.54 g (6.82 mmol) Pyridin in 60 ml Dichlormethan; Ausb. 1.60 g (97%), Schmp. 103.5°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12.1 (c = 1.4, CHCl<sub>3</sub>).

(S)-**16**: Aus 1.03 g (5.0 mmol) (S)-**15**, 1.98 g (7.0 mmol) TFMSA und 0.55 g (7.0 mmol) Pyridin in 60 ml Dichlormethan; nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel mit PE/EE (3:1) Ausb. 1.65 g (98%), Schmp. 101–103°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +12.6 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.61 (d, <sup>3</sup>J = 6.43 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>A</sub>,H<sub>C</sub> = 3.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H<sub>A</sub>,H<sub>B</sub> = -14.7 Hz, 1H, CH<sup>C</sup>CH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 4.12 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>B</sub>,H<sub>C</sub> = 8.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H<sub>A</sub>,H<sub>B</sub> = -14.7 Hz, 1H, CH<sup>C</sup>CH<sup>A</sup>H<sup>B</sup>), 5.33 (m, 1H, CH<sup>C</sup>), 7.90 (m, 4H, Phthaloyl).</sub></sub></sub></sub>

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S (337.2) Ber. C 42.74 H 2.99 N 4.15 S 9.50  
Gef. C 42.02 H 2.88 N 4.07 S 9.65

β-Methyl-N-phthaloyl-phenethylamine **17**: Analog der Alkylierung von Benzol mit **4**.

Enantiomergemische **17**: (S/R)-**17**: Aus 1.60 g (4.75 mmol) (R)-**16** und 0.71 g (4.74 mmol) TFMS in 10 ml Benzol; nach 10 h bei 80°C Ausb. 0.67 g (54%), Schmp. 50°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -37.6 (c = 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

(R/S)-**17**: a) Aus 1.60 g (4.75 mmol) (S)-**16** und 0.71 g (4.74 mmol) TFMS in 10 ml Benzol; nach 10 h bei 80°C Ausb. 0.7 g (55%), Schmp. 49–51°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +38.7 (c = 1.75, CHCl<sub>3</sub>).

b) Aus 1.40 g (4.15 mmol) (S)-**16** und 0.62 g (4.13 mmol) TFMS in 15 ml Benzol; nach 40 h bei 40°C Ausb. 0.55 g (45%), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +58.5 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>), (R):(S) = 78:22 (berechnet aus [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +38.7 für (R/S)-**17**).

β-Methylphenethylamine **18**: (S/R)-**18**: 0.67 g (2.53 mmol) (S/R)-**17** ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -37.6) werden in 23 ml 2-Propanol und 3.8 ml Wasser gelöst und nach vorsichtiger Zugabe von 0.48 g (12.6 mmol) NaBH<sub>4</sub> 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zutropfen von 2.6 ml Essigsäure wird 3 h bei 80°C gerührt, dann wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 15 ml 6 N HCl versetzt, die wäßrige Lösung zweimal mit jeweils 100 ml EE ausgeschüttelt, mit verd. NaOH alkalisch gemacht und das freigesetzte Amin dreimal mit jeweils 100 ml EE ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird abdestilliert und der ölige Rückstand bei 90°C/15 Torr destilliert (Kugelrohrdestillation); Ausb. 0.10 g (29%), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12.9 (c = 1.3, EtOH), (S):(R) = 68.2:31.8 <berechnet aus [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +35.4 (c = 1, EtOH) für reines (R)-**18**<sup>36</sup>>. e.e. der Gesamtreaktion (R)-**14** → (S/R)-**18**: 38.3% [berechnet nach Lit.<sup>37</sup>] aus e.e. von eingesetztem (R)-**14**: 95%].

(R/S)-**18**: Wie vorstehend beschrieben aus 0.615 g (2.13 mmol) (R/S)-**17** ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +38.7), 21 ml Propanol, 3.5 ml Wasser, 0.438 g (11.6 mmol) NaBH<sub>4</sub> und 2.3 ml Essigsäure; Ausb. 0.08 g (28%), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +13.1 (c = 1, EtOH), (R):(S) = 68.5:31.5 <berechnet aus [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +35.4 (c = 1, EtOH) für reines (R)-**18**<sup>36</sup>>. e.e. der Ge-

samtreaktion (S)-14 → (R/S)-18: 38.8% [berechnet nach Lit.<sup>37)</sup> aus c. e. von eingesetztem (S)-14: 95.3%].

#### CAS-Registry-Nummern

1a: 80-68-2 / 1b: 632-20-2 / 1c: 72-19-5 / 2a: 87068-79-9 / 2b: 103239-32-3 / 2c: 29588-90-7 / 3a: 39739-08-7 / 3b: 112458-60-3 / 3c: 106819-63-0 / 3d: 112458-61-4 / 3e: 112458-62-5 / 3f: 112458-63-6 / 4a: 112458-64-7 / 4b: 106763-26-2 / 4c: 106763-25-1 / 4e: 106763-28-4 / 4f: 106763-27-3 / 6b: 106780-26-1 / 6c: 106763-31-9 / 6d: 112458-65-8 / 6'd: 112424-20-1 / 6''d: 112424-21-2 / 6e: 106763-30-8 / 6f: 106763-29-5 / 6'f: 112458-66-9 / 6''f: 112458-67-0 / 7: 25488-25-9 / 8: 25488-28-2 / 9: 112424-22-3 / 10: 112424-23-4 / (R)-11: 3976-69-0 / (S)-11: 53562-86-0 / (R)-12: 112424-24-5 / (S)-12: 112424-25-6 / 13: 112458-68-1 / (R)-14: 2799-16-8 / (S)-14: 2799-17-9 / (R)-15: 112424-26-7 / (S)-15: 109849-51-6 / (R)-16: 112424-27-8 / (S)-16: 112424-28-9 / (R)-17: 112424-29-0 / (S)-17: 112424-30-3 / (R)-18: 28163-64-6 / (S)-18: 17596-79-1 / N-(Ethoxycarbonyl)phthalimid: 22509-74-6 / Benzol: 11-43-2 / Mesitylen: 108-67-8 / Hydrochinon-dimethylether: 150-78-7 / O-Methylsulfonyl-N-phthaloyl-(2R,3S)-threonin-methylester: 112424-31-4 / O-Methylsulfonyl-N-phthaloyl-(2S,3R)-threonin-methylester: 112424-32-5 / β-Chlor-β-methyl-N-phthaloyl-(2S,3R)-alanin-methylester: 112424-33-6

<sup>1)</sup> Zur elektrophilen Aromatensubstitution, 35. Mitteilung. — 34. Mitteilung: F. Effenberger, D. Steegmüller, V. Null, Th. Ziegler, *Chem. Ber.* **121** (1988) 125.

<sup>2)</sup> F. Effenberger, Th. Weber, *Angew. Chem.* **99** (1987) 146; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 142.

<sup>3)</sup> Th. Weber, *Dissertation*, Univ. Stuttgart, 1986.

<sup>4)</sup> <sup>4a)</sup> Y. Izumi, I. Chibata, T. Itho, *Angew. Chem.* **90** (1978) 187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 176. — <sup>4b)</sup> I. Wagner, H. Musso, *Angew. Chem.* **95** (1983) 827; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) 816. — <sup>4c)</sup> B. Hoppe, J. Martens, *Chem. Unserer Zeit* **17** (1983) 41. — <sup>4d)</sup> M. S. Sadovnikova, V. M. Belikov, *Russ. Chem. Rev.* **47** (1978) 199.

<sup>5)</sup> <sup>5a)</sup> F. Effenberger, U. Burkard, J. Willfahrt, *Angew. Chem.* **95** (1983) 50; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) 65, sowie *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 314. — <sup>5b)</sup> F. Effenberger, U. Burkard, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 334.

<sup>6)</sup> <sup>6a)</sup> O. Piccolo, F. Spreafico, G. Visentin, E. Valoti, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3945. — <sup>6b)</sup> Daicel Chemical Industries, Ltd. (K. Sato, Y. Murai, Inv.), Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61,210,049, 18. Sept. 1986 [*Chem. Abstr.* **106** (1987) 66922r]. — <sup>6c)</sup> J. P. Rieu, A. Bourcherle, H. Cousse, G. Mouzin, *Tetrahedron* **42** (1986) 4095.

<sup>7)</sup> <sup>7a)</sup> T. Gramstad, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4069. — <sup>7b)</sup> P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85. — <sup>7c)</sup> R. D. Howells, J. C. McCown, *Chem. Rev.* **77** (1977) 69.

<sup>8)</sup> C. D. Beard, K. Baum, V. Grakauskas, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 3673.

<sup>9)</sup> F. Effenberger, D. Steegmüller, *Chem. Ber.* **121** (1988) 117.

<sup>10)</sup> R. R. Fraser, M. A. Petit, I. K. Saunders, *Chem. Commun.* **1971**, 1450.

<sup>11)</sup> E. Fischer, W. Schmitz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39** (1906) 351, 2208.

<sup>12)</sup> J. M. Waisvisz, M. G. van der Hoeven, J. van Peppen, W. C. M. Zwennis, *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957) 4520.

<sup>13)</sup> <sup>13a)</sup> Y. Kataoka, Y. Seto, M. Yamamoto, T. Yamada, S. Kuwata, H. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **49** (1976) 1081. — <sup>13b)</sup> M. Kawai, U. Nagai, A. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **55** (1982) 1213.

<sup>14)</sup> <sup>14a)</sup> R. N. Haszeldine, J. M. Kidd, *J. Chem. Soc.* **1954**, 4228. — <sup>14b)</sup> B. L. Booth, T. A. El-Fekky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1979**, 2441.

<sup>15)</sup> H. B. Kagan, *Spectroscopic Methods*, Bd. 1, S. 68, Thieme, Stuttgart 1977.

<sup>16)</sup> <sup>16a)</sup> H. Arold, M. Eule, S. Reißmann, *Z. Chem.* **9** (1969) 447. — <sup>16b)</sup> G. I. Tsuchihashi, S. Mitamura, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52** (1979) 2167.

<sup>17)</sup> Wir danken Herrn Prof. Dr. J. J. Stezowski herzlich für die Hilfe bei der Röntgenstrukturanalyse.

<sup>18)</sup> Bestimmt wurde die Konfiguration am C-3 relativ zu C-2, unveröffentlichte Versuche von J. J. Stezowski.

<sup>19)</sup> G. A. Olah, Y. K. Mo, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 353.

<sup>20)</sup> H. J. Bakoss, R. M. G. Roberts, A. R. Sadri, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 4053.

<sup>21)</sup> R. L. Hinman, J. Lang, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 3796.

<sup>22)</sup> <sup>22a)</sup> C. C. Price, M. Lund, *J. Am. Chem. Soc.* **62** (1940) 310. — <sup>22b)</sup> A. Streitwieser jr., P. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 4953.

<sup>23)</sup> <sup>23a)</sup> T. Nakajima, S. Suga, T. Sugita, K. Ichikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **40** (1967) 2980. — <sup>23b)</sup> T. Nakajima, S. Masuda, S. Nakashima, T. Kondo, Y. Nakamoto, S. Suga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52** (1979) 2377.

<sup>24)</sup> M. Shinji, T. Nakajima, S. Suga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **56** (1983) 1089.

<sup>25)</sup> J. O. Osby, M. G. Martin, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 2093.

<sup>26)</sup> B. Glatz, *Dissertation*, Universität Stuttgart, 1976.

<sup>27)</sup> G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser, R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **79** (1960) 688.

<sup>28)</sup> K. Vogler, P. Lanz, *Helv. Chim. Acta* **42** (1959) 209, 211.

<sup>29)</sup> J. C. Sheehan, M. Goodman, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **78** (1956) 1365.

<sup>30)</sup> M. Brenner, W. Huber, *Helv. Chim. Acta* **36** (1953) 1109.

<sup>31)</sup> S. Clarke, R. C. Hider, D. I. John, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1973**, 230.

<sup>32)</sup> M. Hesse, H. Meier, B. Zehe, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, S. 133, Thieme, Stuttgart 1984.

<sup>33)</sup> A. Srinivasan, K. P. Richards, R. K. Olsen, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 891.

<sup>34)</sup> <sup>34a)</sup> R. C. Cooksen, J. E. Kemp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 385. — <sup>34b)</sup> B. Gustafsson, *Tetrahedron* **34** (1978) 3023.

<sup>35)</sup> N. Yahiro, *Chem. Lett.* **1982**, 1479.

<sup>36)</sup> <sup>36a)</sup> D. Enders, H. Schubert, *Angew. Chem.* **96** (1984) 368; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 365. — <sup>36b)</sup> H. Biere, C. Rufer, H. Ahrens, O. Loge, E. Schröder, *J. Med. Chem.* **17** (1974) 716.

<sup>37)</sup> V. Schurig, *Kontakte* **1985**, 54.

[240/87]