

115. Ergebnisse der Verfahrensforschung. I. Synthese von *O*-{(+)-*D*-2-[4-(4-(Trifluormethyl)phenoxy)phenoxy]propionyl}-aceton-oxim

von Marquard Imfeld^{a)}, Miloš Suchý^{b)}, Peter Vogt^{a)}, Teodor Lukáč^{a)}, Markus Schlageter^{a)} und Erich Widmer^{a)} 1)

^{a)} Zentrale Forschungseinheiten der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel

^{b)} *Socar AG*, CH-8600 Dübendorf

Herrn Professor Dr. *Walter Boguth* zum 65. Geburtstag gewidmet

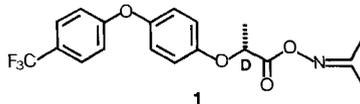
(31.III.82)

Results of Process Research. I. Synthesis of *O*-{(+)-*D*-2-[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy]propionyl}-acetone oxime

Summary

Efficient and simple procedures for the preparation of *O*-{L-[(sulfonyl)oxy]propionyl}-oxime derivatives **7b–e** have been developed. The alkylation of 4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]phenol (**11**) with **7d**, the final step of a technical synthesis of **1**, has been studied in detail.

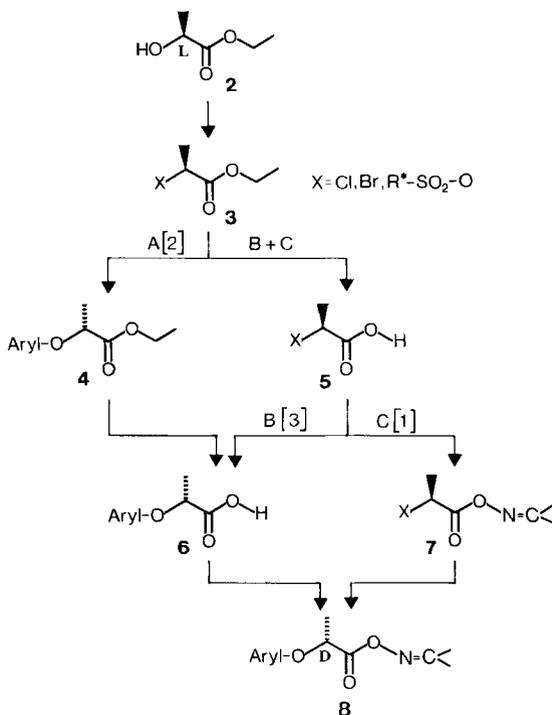
1. Einleitung. – Das *O*-{(+)-*D*-2-[4-(4-(Trifluormethyl)phenoxy)phenoxy]propionyl}-aceton-oxim (**1**) ist ein selektives Herbizid, welches beispielsweise zur Bekämpfung von Unkraut in Weizenkulturen eingesetzt werden kann [1]. Nur das (+)-*D*-Enantiomere weist in vollem Umfang die gewünschte pflanzenphysiologische Wirksamkeit auf, während bei der *L*-Form auch unerwünschte Wirkungen auftreten. Deshalb muss auch bei einem technischen Verfahren zur Herstellung von **1** eine hohe Enantiomerenreinheit angestrebt werden.



Aus ökonomischen Gründen kommt als Ausgangsmaterial für technische Synthesen von **1** nur der billige Äthylester **2** der natürlichen *L*-Milchsäure in Betracht. Die Einführung der Aryloxygruppe muss somit unter Inversion über eine *S_N2*-Reaktion erfolgen. Für die Überführung von **2** in Verbindungen des Typs **8** bzw. **1** wurden in der Literatur nur die im *Schema 1* dargestellten Wege A und B beschrieben. In beiden Varianten wird zunächst die Alkoholfunktion von **2** durch Sulfonie-

1) Korrespondenzautor.

Schema 1

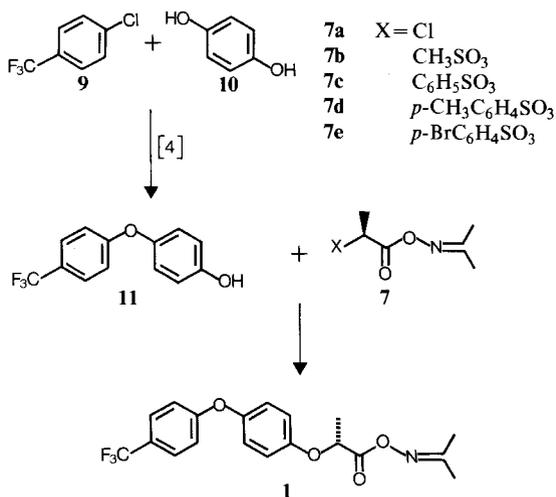


rung oder Überführung in einen α -Halogenpropionsäureester **3** in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt. Gemäss A [2] folgen dann die Substitutionsreaktion zu **4**, die Esterverseifung zu **6** sowie die Umsetzung mit Aceton-oxim zum Endprodukt **8**. Auf der Route B [3] wird **3** in umgekehrter Folge zunächst zur Säure **5** verseift und diese dann nach Deprotonierung in die Aryloxypropionsäure **6** und die Zielverbindung **8** übergeführt. Diese Verfahren führen relativ problemlos und mit hoher Stereospezifität zu **8**. Ungünstig daran für eine technische Anwendung ist jedoch das nicht konvergente (nicht ökonomische) Syntheseprinzip.

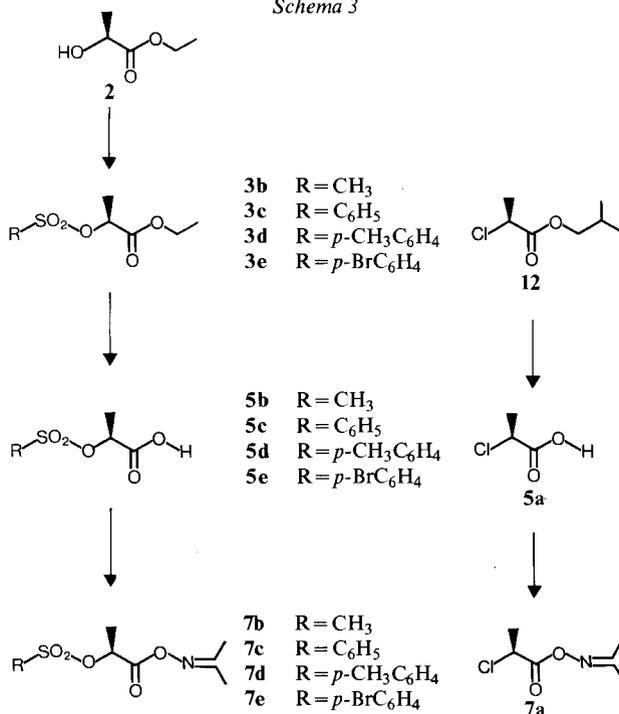
Der von uns zur Synthese von *O*-Acyl-acetonoximen erstmals begangene Weg C über **7** verläuft dagegen mit optimaler Konvergenz (optimaler Ökonomie). Das aus Chlor-*p*-(trifluormethyl)benzol (**9**) und Hydrochinon (**10**) zugängliche Phenoxyphenol **11** [4] ist nämlich bei weitem die teuerste Komponente von **1**. Wir planten daher die *o*-Alkylierung von **11** mit einem *O*-Lactoyl-aceton-oxim-Derivat vom Typ **7a-e** erst als Schlußstufe. Damit ergab sich für die Synthese von **1** der im *Schema 2* skizzierte Weg, wobei diese *O*-Alkylierung in Gegenwart der empfindlichen *O*-Acylloxim-Gruppe und aufgrund der Möglichkeit der Racemisierung von **7a-e** und **1** nicht trivial erschien.

2. Ergebnisse. – Nach leicht modifiziertem Standardverfahren (vgl. z. B. [5] [6]) wurde (–)-L-Milchsäure-äthylester (**2**) bei 0–10° in Pyridin mit Mesylchlorid, Benzolsulfonylchlorid, Tosylchlorid bzw. *p*-Brombenzolsulfonylchlorid zu den Sulfonsäureestern **3b-e** umgesetzt (*Schema 3*). Die Äthylester **3b-e** sowie der L-2-Chlor-

Schema 2



Schema 3



propionsäure-isobutylester (**12**; BASF) wurden mit KOH-Lösung zu den korrespondierenden Säuren **5b-e** bzw. **5a** verseift. Deren Umsetzung zu den neuen *O*-Acyl-aceton-oximen **7a-e** erfolgte durch direkten Umsatz mit Aceton-oxim und

Dicyclohexylcarbodiimid bei Raumtemperatur in Methylenchlorid. Mittels NMR. wurde festgestellt, dass alle Reaktionen ohne Racemisierung verlaufen waren. Die Laboratoriumsverfahren zur Herstellung der Verbindungen **7a-c** und **7e** sind im *Exper. Teil* beschrieben. Für das aufgrund der Ergebnisse des Studiums der S_N2 -Reaktion zur technischen Anwendung vorgesehene L-(*O*-2-(Tosyloxy)-propionyl)-aceton-oxim (**7d**) beschreiben wir ein optimiertes Verfahren, welches nachfolgend kurz kommentiert wird.

Die Umsetzung des (–)-L-Milchsäure-äthylesters (**2**) mit Tosylchlorid [5a] [5b] [2d] zu **7d** verlief bei 0° in Methylenchlorid schon mit einem geringen Überschuss an Triäthylamin praktisch quantitativ. Das Rohprodukt wurde üblicherweise direkt zur Carbonsäure **5d** verseift. Diese Verseifung wurde im Gegensatz zu beschriebenen Verfahren nicht mit $Ba(OH)_2$ -Lösung [5b], sondern bei 0-5° in wässriger NaOH-Lösung durchgeführt. Die Ausbeute an reinem, kristallinem **5d** erreichte über beide Stufen 87%.

Für die Umsetzung der L-(Tosyloxy)propionsäure **5d** mit Aceton-oxim musste mit Rücksicht auf die technische Anwendbarkeit auf das teure Dicyclohexylcarbodiimid-Verfahren verzichtet werden. Wir wählten daher den Weg über das bekannte [8] Säurechlorid von **5d**. Mit 1,5 Mol-Äquiv. Thionylchlorid gelang die Herstellung dieses Säurechlorids bei 95° ohne Lösungsmittel annähernd quantitativ. Das im Vakuum vom überschüssigen Thionylchlorid befreite rohe Säurechlorid wurde direkt weiterverwendet.

Die Umsetzung des Säurechlorides von **5d** mit Aceton-oxim war zuvor nicht bekannt. Ähnliche Umsetzungen sind mit Triäthylamin [9] oder Pyridin [10] als Kondensationsmittel beschrieben worden. Wir haben nun gefunden, dass solche *O*-Acyloxime mit Vorteil ohne Zusatz einer Base hergestellt werden. Nach einfachem Erwärmen der beiden Komponenten in Diisopropyläther bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung kristallisierte das *O*-Acyloxim **7d** beim Abkühlen der Reaktionslösung direkt in 88proz. Ausbeute (bzgl. **5d**) in hoher chemischer und optischer Reinheit aus. Die Gesamtausbeute der Sequenz **2** → **7d** erreichte damit über vier Stufen bzw. zwei einfache Verfahrensschritte 76%.

Die Verätherung von Phenolaten mit Verbindungen vom Typ **7a-e** (vgl. *Schema 2*) ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Für die praktische Durchführung dieser Reaktion mit Propionsäurederivaten sind jedoch verschiedene Reaktionsführungen bekannt [2] [11].

Wir studierten den Aufbau der Zielverbindung **1** durch S_N2 -Reaktion zwischen dem Alkalisalz des Phenols **11** und den Propionsäurederivaten **7a-e** (vgl. *Schema 2*) zunächst eingehend in homogener Dimethylsulfoxid (DMSO)-Lösung. In Stabilitätsversuchen wurden das *O*-[L-(Tosyloxy)propionyl]-aceton-oxim **7d** und das Endprodukt **1** bei Raumtemperatur mit dem Lithiumsalz von **11** behandelt. Danach zeigte **7d** eine signifikant verminderte und **1** eine nahezu unveränderte optische Drehung. Zur Unterdrückung dieser basenkatalysierten Racemisierung der α -substituierten Propionsäurederivaten, die zu einer verminderten optischen Ausbeute an **1** führte, musste somit eine kurze Verweilzeit der Phenolat-Komponente im Reaktionsgemisch angestrebt werden. Dies wurde z. B. durch Wahl einer schnellen Abgangsgruppe, Einsatz des α -substituierten Propionsäurederivats im Überschuss und langsame Zugabe des Phenolates zum Alkylierungsmittel erreicht. Zudem durfte das Lithium- nicht durch das stärker basische Natrium-phenolat ersetzt werden. Ersatz von DMSO durch andere Lösungsmittel brachte nur im Fall des für die technische Anwendung weniger geeigneten Hexamethylphosphorsäure-triamids vergleichbare Resultate. Die wesentlichen Experimente dieser Versuchsreihe sind in *Tabelle 1* zusammengestellt. Der Versuch No. 5 als chemisch und ökonomisch beste Variante dieser homogenen Verfahrensführung ist im

Tabelle 1. S_N2 -Reaktion in homogenem Medium

Versuch No. ^{a)}	Milchsäurebaustein Art [mmol]	Phenol 11 [mmol]	Chem. Ausbeute bzgl. LiH [%]	$[\alpha]_D^{20}$ von 1 ^{b)} [°]	Opt. Ausbeute (Enantiomerenüberschuss in %)
1	7a	10	51	+ 4,8	8,4
2	7b	10	52	+ 13,4	23,5
3	7c	10	77	+ 44,5	78,1
4	7e	10	69	+ 48,4	84,9
5	7d	10	74	+ 43,1	75,6
6	7d	5	69	+ 28,0	49,1
7	7d	15	78	+ 49,6	87,0
8 ^{c)}	7d	10	63	+ 37,6	66,0
9 ^{d)}	7d	10	66	+ 43,1	75,6

a) Die Herstellung des Phenolates erfolgte in 15 ml DMSO mit 5 mmol Phenol **11** und 4,5 mmol Lithiumhydrid. Diese Lösung wurde bei 20–22° zur Lösung des Milchsäurebausteins in 20 ml DMSO getropft und das Reaktionsgemisch nach 30 Min. aufgearbeitet (vgl. Kap. 15.1 des *Exper. Teils*). b) Optisch reines **1** besitzt ein $[\alpha]_D^{20}$ von +57,0° ($c = 1\%$, CHCl_3). c) Natriumhydrid anstelle von Lithiumhydrid. d) Reaktionstemperatur 50° statt 20–22°.

Kap. 15.1 des *Exper. Teiles* ausführlich beschrieben, ebenso die Reinigung des Rohproduktes durch 'flash chromatography' [12]. Diese Reinigungsart mussten wir wählen, weil das Endprodukt **1** – ein nicht kristallisierbares Öl – ohne Zersetzung weder destilliert noch konventionell chromatographiert werden konnte.

Eine technisch durchführbare Aufarbeitung ist im Kap. 15.2 des *Exper. Teiles* beschrieben, wo in vereinfachter, heterogener Reaktionsführung das Phenolat nicht separat hergestellt, sondern in Gegenwart von **7d** mit Kaliumcarbonat *in situ* erzeugt wurde. Lithium- und Natriumcarbonat liessen sich bei diesem Verfahren infolge zu geringer Löslichkeit und das gut reagierende Cäsiumcarbonat aus Preisgründen nicht einsetzen. Eine gute Abgangsgruppe und Einsatz des α -substituierten Propionsäurederivates im Überschuss waren aber auch bei dieser Verfahrensform wesentlich. Eine markante Ausbeutesteigerung und Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit wurde durch Oberflächenvergrößerung des K_2CO_3 mittels mehrstündigem Rühren in DMSO bei RT. erzielt. Negativ auf die optische Ausbeute

 Tabelle 2. S_N2 -Reaktion in heterogenem Medium

Versuch No. ^{a)}	<i>O</i> -2-(Tosyloxy)propionyl-ester 7d [mmol]	Phenol 11 [mmol]	K_2CO_3 [mmol]	Chem. Ausbeute bzgl. 11 [%]	$[\alpha]_D^{20}$ von 1 ^{b)} [°]	Opt. Ausbeute (Enantiomerenüberschuss in %)
10 ^{c)}	10	5	7,5	52	+ 47,6	83,5
11	10	5	7,5	88	+ 41,3	72,5
12	10	5	5,0	71	+ 45,2	79,3
13	10	7,5	7,5	65	+ 39,8	69,8
14	10	10	7,5	45	+ 39,4	69,5
15 ^{d)}	10	5	7,5	86	+ 43,2	75,8

a) K_2CO_3 wurde über Nacht in 20 ml DMSO gerührt. Nach Zugabe von **11** und **7d** wurde die Suspension 90 Min. bei 20–22° gerührt und dann aufgearbeitet (vgl. Kap. 15.2 des *Exper. Teiles*). b) S. Fussnote b in Tabelle 1. c) K_2CO_3 wurde ohne Vorbehandlung zu den Reaktanten gegeben. d) Zusatz von 2,0 g Sikkon (CaSO_4).

wirkte sich die Anwesenheit schon von geringen Wassermengen aus, weshalb üblicherweise *Sikkon* (CaSO_4) als wasserbindendes Mittel zugesetzt wurde. Die signifikanten Testexperimente der heterogenen Verfahrensvariante sind in *Tabelle 2* zusammengestellt.

Das im *Kap. 15.2* des *Exper. Teils* beschriebene Experiment stellt nun ein einfaches, technisch anwendbares Verfahren dar, welches die Zielverbindung **1** bzgl. des teuren Phenoxyphenols **11** in einer Ausbeute von 77% und mit einem Enantiomerenverhältnis *D/L* von $\geq 9:1$ liefert.

Wir danken folgenden Kollegen für zahlreiche spektroskopische und analytische Untersuchungen: Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold (NMR.), W. Meister (MS.), Dr. L. Chopard (IR.) sowie Frau Dr. M. Grosjean (optische Drehungen).

Experimenteller Teil

Für ihre vorzügliche experimentelle Mitarbeit möchten wir den Herren *Karl Bolliger*, *Jean-Pierre Gaertner*, *Peter Bösiger* und *Jörg Beiersdörfer* herzlich danken.

Allgemeines. Falls nicht anders vermerkt gilt: Es wurden Lösungsmittel der Reinheit *p.a.* verwendet. Organische Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer (RV.) bei 30–40°/10–20 mbar eingedampft. Schmelzpunkte (Smp.) sind nicht korrigiert. RT. = Raumtemperatur, HV. = Hochvakuum, i.V. = im Vakuum. – *Dünnschichtchromatographie* (DC.) mit Fertigplatten *Kieselgel F₂₅₄* (Merck), Rf-Werte für 10 cm Laufstrecke; *Säulenchromatographie* mit *Kieselgel 60* (0,063–0,200 mm, Merck); *flash chromatography* [12] mit *Kieselgel 60* (0,040–0,063 mm, Merck); *analytische Gas-Chromatographie* (GC.) an den Geräten *Perkin-Elmer 3920*, bzw. *Sigma 1* oder *3+10 (FID)* aufgenommen, Trägergas Stickstoff, Glassäule 2 m, Beladung in % angegeben, auf *Gaschrom Q* als Träger, t_R = Retentionszeit (Min.), elektronische Integration, Angaben in Flächenprozenten. – *Optische Drehungen* wurden bei 20° mit einem Polarimeter Modell *Perkin-Elmer 241* gemessen. – *UV/VIS.-Spektren:* *Beckman DK-2A*. Angabe von $\lambda_{\max}(\epsilon)$ in nm. – *IR.-Spektren:* *Beckman IR9*, Angaben in cm^{-1} , *w* = schwache, *m* = mittlere, *s* = starke Absorption; KBr-Pille bei Feststoffen, bzw. NaCl-Zelle (0,02-mm-dicke Distanzfolie) bei Ölen. – *NMR.-Spektren:* *Varian A-60D*, *Bruker HX-90/15*, *HX-270* oder *WM-400FT*; chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS (= 0 ppm); Kopplungskonstanten *J* in Hz, *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *m* = Multipllett, *br.* = breit. – *Massenspektren:* Aufgenommen mit *MS9 (Manchester)*, Ionenquellentemp. 200°, Ionisierungsenergie 70 eV; Angaben der Massenzahlen *m/z*, in Klammern die relativen Intensitäten in % bzgl. höchstem Pik (= 100%). Bei den Zwischenprodukten wurden z.T. für spektroskopische Daten nur signifikante Werte angegeben. Für diese Mitteilung gilt zusätzlich: Alle Reaktionen wurden unter Inertgas durchgeführt. – *¹H-NMR.-Spektren:* Die optische Reinheit der *O*-Acyl-aceton-oxime wurde mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ überprüft.

1. *Herstellung von L-2-(Benzolsulfonyloxy)propionsäure-äthylester (3c).* Ein Gemisch von 176,6 g (1 mol) Benzolsulfonylchlorid, 118,1 g (1 mol) (–)-L-Milchsäure-äthylester (**2**) und 118,7 g (1,5 mol) Pyridin wurde über Nacht bei 0° gerührt. Nach Zugabe von 200 g Eis wurde bei 0° mit konz. HCl-Lösung angesäuert. Die Mischung wurde 3mal mit Toluol extrahiert, die organische Phase 3mal mit 10proz. NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 236,2 g rohes, öliges **3c**, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde (*Kap. 4*). Zur Charakterisierung wurde eine Probe im Kugelrohr bei 141°/1 mbar destilliert, $[\alpha]_D^{20} = -36,7^\circ$ (*c* = 1%, CHCl_3), DC. (Äther/Hexan 3:2): Rf 0,37. – IR.: 1755 (C=O), 1585 und 1477 (Ar), 1370 und 1190 (SO_2), 945 (S–O–C), 753, 718 und 688 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl_3): 1,19 (*t*, *J* = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,52 (*d*, *J* = 7, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 4,12 (*qa*, *J* = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,97 (*qa*, *J* = 7, H–C(2)); 7,32–8,12 (*m*, 5 H). – MS.: 258 (1, M^+), 185 (49), 141 (100), 77 (72), 51 (15).

2. *Herstellung von L-2-(p-Brombenzolsulfonyloxy)propionsäure-äthylester (3e).* Herstellung analog zu *Kap. 1*. Aus 225,5 g (1 mol) *p*-Brombenzolsulfonylchlorid, 118,1 g (1 mol) **2** und 158,2 g (2 mol) Pyridin wurden 220,4 g (65%) praktisch reines **3e** als gelbes Öl erhalten, $[\alpha]_D^{20} = -17,5^\circ$ (*c* = 1%, CHCl_3), DC. (Äther/Hexan 3:2): Rf 0,51. – IR.: 1753 (C=O), 1576 und 1472 (Ar), 1373 und 1190 (SO_2), 944 (S–O–C), 807 (*p*-disubst. Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl_3): 1,19 (*t*, *J* = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,54 (*d*, *J* = 7,

H₃C–C(2)); 4,13 (*qa*, $J = 7$, CH₃CH₂O); 4,98 (*qa*, $J = 7$, H–C(2)); 7,55–8,00 (*m*, 4 H). – MS.: 336 (5, M⁺, mit 1 Br), 263 (38, mit 1 Br), 219 (100, mit 1 Br), 155 (57, mit 1 Br).

3. *Herstellung von L-2-(Mesyloxy)propionsäure (5b)*. Eine Lösung von 72 g (1,28 mol) KOH in 250 ml Wasser wurde unter Rühren innert 10 Min. bei RT. tropfenweise mit 196,2 g (1 mol) *O*-Mesylnilchsäure-äthylester **3b** versetzt. Nach 75 Min. wurde bei 0° mit konz. HCl-Lösung angesäuert. Das Gemisch wurde 3mal mit Essigester extrahiert, der Extrakt über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft: 166,7 g (99%) DC.-reines, kristallines **5b**. Zur Charakterisierung wurde eine Probe aus Essigester/Hexan umkristallisiert, Smp. 70–73°, $[\alpha]_D^{20} = -53,3^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl₃). DC. (Äther/Hexan 3:1): Rf 0,22. – IR.: 2700 und 2586 (CO₂H), 1730 (C=O), 1347, 1190 und 1103 (SO₂), 983 und 967 (S–O–C). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,69 (*d*, $J = 7$, H₃C–C(2)); 3,18 (*s*, CH₃SO₂); 5,20 (*qa*, $J = 7$, H–C(2)); 10,40 (*s*, CO₂H). – MS.: 123 (66), 96 (24), 81 (18), 79 (100), 65 (18), 45 (49).

4. *Herstellung von L-2-(Benzolsulfonyloxy)propionsäure (5c)*. Herstellung analog zu Kap. 3. Aus 150 g (<0,58 mol) **3c** (Kap. 1) wurden 110,7 g (76% bzgl. **2**). DC.-reines **5c** als Öl erhalten, $[\alpha]_D^{20} = -34,9^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl₃). DC. (Äther/Hexan 3:2): Rf 0,09. – IR.: 3220, 2650 und 2580 (CO₂H), 1736 (C=O), 1585 und 1480 (Ar), 1368 und 1190 (SO₂), 944 (S–O–C), 756 und 687 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,58 (*d*, $J = 7$, H₃C–C(2)); 5,02 (*qa*, $J = 7$, H–C(2)); 7,32–8,15 (*m*, 5 H); 10,08 (*s*, CO₂H). – MS.: 230 (0,5, M⁺), 185 (17), 158 (55), 141 (52), 94 (63), 77 (100), 51 (49).

5. *Herstellung von L-2-(p-Brombenzolsulfonyloxy)propionsäure (5e)*. Herstellung analog zu Kap. 3. Aus 118,9 g (0,31 mol) rohem **3e** (Kap. 2) wurden nach Kristallisation aus Diisopropyläther/Hexan 50,8 g (53%) **5e** erhalten, Smp. 64–66°, $[\alpha]_D^{20} = -14,5^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl₃). DC. (Äther/Hexan 3:2): Rf 0,09. – IR.: 2534 (CO₂H), 1717 (C=O), 1576 und 1473 (Ar), 1371 und 1189 (SO₂), 944 (S–O–C), 839, 819 und 801 (*p*-disubst. Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,58 (*d*, $J = 7$, H₃C–C(2)); 5,02 (*qa*, $J = 7$, H–C(2)); 7,6–8,0 (*m*, 4 H); 9,40 (*s*, CO₂H). – MS.: 308 (2, M⁺, mit 1 Br), 263 (11, mit 1 Br), 236 (100, mit 1 Br), 219 (57, mit 1 Br), 172 (58, mit 1 Br), 155 (75, mit 1 Br), 143 (21, mit 1 Br), 93 (22), 76 (55), 75 (71), 50 (50), 45 (45).

6. *Herstellung von L-2-Chlorpropionsäure (5a)*. Herstellung analog zu Kap. 3. Aus 150 g (0,91 mol) L-2-Chlorpropionsäure-isobutylester (**12**; BASF) wurden nach HV.-Destillation (80–84°/13 mbar) 58,1 g (59%) farbloses Öl erhalten. – IR.: 2662 (CO₂H), 1721 (C=O), 1381 (CH₃), 1254, 1209 und 922 (CO₂H). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,74 (*d*, $J = 7$, H₃C–C(2)); 4,47 (*qa*, $J = 7$, H–C(2)); 10,71 (*s*, CO₂H). – MS.: 91 (90, Cl), 63 (100, Cl).

7. *Herstellung von O-[L-2-(Mesyloxy)propionyl]-aceton-oxim (7b)*. Zu einem Gemisch von 166,7 g (<0,99 mol) rohem **5b** (Kap. 3), 74,0 g (1,01 mol) Aceton-oxim und 800 ml CH₂Cl₂ wurde bei RT. unter Eisbadkühlung eine Lösung von 220 g (1,14 mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 500 ml CH₂Cl₂ getropft. Nach 1 Std. wurde die Mischung mit 800 ml Äther verdünnt, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt (240,5 g) wurde aus Essigester/Hexan kristallisiert: 166,3 g (74% bzgl. **3b**) weisse Kristalle, Smp. 61–62°, $[\alpha]_D^{20} = -53,0^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl₃). DC. (Essigester): Rf 0,46. – IR.: 1778 (C=O), 1653 und 1628 (C=N), 1363 und 1176 (SO₂). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,68 (*d*, $J = 7$, H₃C–C(2)); 2,05 und 2,10 (2 *s*, (CH₃)₂C); 3,14 (*s*, CH₃SO₂); 5,21 (*qa*, $J = 7$, H–C(2)). – MS.: 151 (28), 123 (100), 79 (84), 72 (47), 59 (26), 56 (35), 45 (40), 43 (19), 42 (25).

8. *Herstellung von O-[L-2-(Benzolsulfonyloxy)propionyl]-aceton-oxim (7c)*. Herstellung analog zu Kap. 7. Aus 73,7 g (0,3 mol) **5c** (Kap. 4) wurden 92,9 g gelbes, öliges Rohprodukt erhalten. Davon wurden 15 g mittels 'flash chromatography' gereinigt: 10,5 g (71% bzgl. **5c**) farbloses Öl, Sdp. 185°/0,03 mbar, $[\alpha]_D^{20} = -49,4^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl₃). DC. (Äther/Aceton 9:1): Rf 0,44. – IR.: 1774 (C=O), 1652 (C=N), 1585 und 1480 (Ar), 1371 und 1177 (SO₂), 945 und 904 (S–O–C), 758, 741 und 688 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,58 (*d*, $J = 7$, H₃C–C(2)); 1,98 und 2,04 (2 *s*, (CH₃)₂C); 5,12 (*qa*, $J = 7$, H–C(2)); 7,34–8,10 (*m*, 5 H). – MS.: 185 (36), 158 (13), 141 (100), 94 (14), 77 (98), 51 (22), 42 (76).

9. *Herstellung von O-[L-2-(p-Brombenzolsulfonyloxy)propionyl]-aceton-oxim (7e)*. Herstellung analog zu Kap. 7. Aus 30,9 g (0,1 mol) **5e** (Kap. 5) wurden 41,6 g rohe, weisse Kristalle erhalten. Davon wurden 15 g mittels 'flash chromatography' gereinigt: 10,6 g (85% bzgl. **5e**) weisse Kristalle, Smp. 75–76°, $[\alpha]_D^{20} = -20,6^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl₃). DC. (Äther/Hexan 3:2): Rf 0,13. – IR.: 1788 (C=O), 1652 (C=N), 1575 und 1472 (Ar), 1370, 1175 und 1157 (SO₂), 953 und 913 (S–O–C), 817 und 801 (*p*-disubst. Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,64 (*d*, $J = 7$, H₃C–C(2)); 2,00 und 2,10 (2 *s*, (CH₃)₂C); 5,18 (*qa*, $J = 7$, H–C(2)); 7,58–8,00 (*m*, 4 H). – MS.: 291 (4, mit 1 Br); 263 (36, mit 1 Br), 236 (16, mit 1 Br), 219 (100, mit 1 Br), 155 (57, mit 1 Br), 76 (28), 75 (29), 56 (30), 42 (45).

10. *Herstellung von O-(L-2-Chlorpropionyl)-aceton-oxim (7a)*. Herstellung analog zu Kap. 7. Aus 10 g (92 mmol) **5a** (Kap. 6) wurden 17,3 g öliges Rohprodukt erhalten, welches mittels 'flash chromatography' und anschliessend Kugelrohrdestillation gereinigt wurde: 9,3 g (62%) farbloses Öl, Sdp. 80°/0,03 mbar, $[\alpha]_D^{20} = +15,5^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3). - IR.: 1767 (C=O), 1653 (C=N), 1234 und 1146 (COOR). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,78 (*d*, $J = 7$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 2,08 und 2,11 (2 *s*, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 4,54 (*qa*, $J = 7$, H-C(2)).

11. *Herstellung von L-2-(Tosyloxy)propionsäure-äthylester (3d)*. Ein Gemisch von 1907 g (10 mol) Tosylchlorid, 1181 g (10 mol) (-)-L-Milchsäure-äthylester (**2**) und 1 l CH_2Cl_2 wurde auf 0° gekühlt und innert 30 Min. mit 1316 g (13 mol) Triäthylamin versetzt. Nach 7 Std. Rühren bei 0° wurde die Mischung auf 3 l Eiswasser gegossen und mit 15proz. HCl-Lösung angesäuert. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 4mal mit je 3 l CH_2Cl_2 extrahiert. Die Extrakte wurden neutralgewaschen, vereinigt und eingedampft: 2638 g (96,9%) kristallines, DC-reines **3d**. Eine Probe wurde aus Äther/Pentan umkristallisiert, Smp. 33-34°, $[\alpha]_D^{20} = -35,5^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3). DC. (Äther/Hexan 3:2): Rf 0,41. - IR.: 1755 (C=O), 1598 und 1496 (Ar), 1368 und 1179 (SO_2), 949 (S-O-C), 818 (*p*-disubst. Benzol). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,20 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,51 (*d*, $J = 7$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 2,46 (*s*, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 4,15 (*qa*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,98 (*qa*, $J = 7$, H-C(2)); 7,39 und 7,88 (AB-System, $J = 8,5$). - MS.: 272 (4, M^+), 199 (36), 155 (69), 139 (4), 112 (3), 91 (100), 65 (26), 39 (7).

12. *Herstellung von L-2-(Tosyloxy)propionsäure (5d)*. Zu einer Lösung von 92 g (2,3 mol) NaOH in 800 ml Wasser wurden bei 0° innert 30 Min. 527 g (< 1,94 mol) rohes **3d** (vgl. Kap. 11), gelöst in 500 ml Äthanol, gegeben. Nach 5 Std. Rühren bei 0° wurde mit konz. HCl-Lösung angesäuert, die Mischung mit NaCl gesättigt und 3mal mit total 4 l CH_2Cl_2 extrahiert. Die Extrakte wurden mit 1,5 l ges. NaCl-Lösung neutralgewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft: 464 g (95% bzgl. **2**) DC-reine, weisse Kristallmasse. Umkristallisation aus Diisopropyläther ergab 426 g (87% bzgl. **2**) weisse Kristalle, Smp. 108-110°, $[\alpha]_D^{20} = -36,7^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3). DC. (Äther/Hexan 3:2): Rf 0,05. - IR.: 2643, 2575 und 2521 (CO_2H), 1733 (C=O), 1597 und 1494 (Ar), 1379, 1360, 1242 und 1190 (SO_2), 951 (S-O-C), 821 und 810 (*p*-disubst. Benzol). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,52 (*d*, $J = 7$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 2,44 (*s*, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 4,95 (*qa*, $J = 7$, H-C(2)); 7,35 und 7,81 (AB-System, $J = 8,5$); 10,92 (*s*, CO_2H). - MS.: 244 (0,5, M^+), 199 (4), 172 (51), 155 (29), 108 (18), 107 (29), 91 (100), 65 (30).

13. *Herstellung von L-2-(Tosyloxy)propionylchlorid*. Ein Gemisch von 61,07 g (0,25 mol) **5d** (vgl. Kap. 12) und 44,6 g (0,38 mol) Thionylchlorid wurde 3 Std. unter Rühren auf 95° erwärmt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde i.HV. bei 65° entgast. Als Rohprodukt wurde ein hellrosa, klares Öl erhalten, welches bei RT. erstarrte. Zur Charakterisierung wurde eine Probe aus Diisopropyläther umkristallisiert, Smp. 40,5-42,5°, $[\alpha]_D^{20} = +8,6^\circ$ ($c = 1\%$, CCl_4). - IR.: 1793 (C=O), 1598 und 1495 (Ar), 1374, 1192 und 1179 (SO_2), 897 (S-O-C), 817 (*p*-disubst. Benzol). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,65 (*d*, $J = 7$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 2,48 (*s*, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 5,13 (*qa*, $J = 7$, H-C(2)); 7,36 und 7,83 (AB-System, $J = 8,5$). - MS.: 262 (0,5, M^+ , mit 1 Cl), 199 (11), 182 (18), 155 (58), 124 (20), 91 (100), 63 (50, mit 1 Cl), 56 (58), 36 (45, mit 1 Cl).

14. *Herstellung von O-[L-2-(Tosyloxy)propionyl]-aceton-oxim (7d)*. Das rohe Säurechlorid (Kap. 13), 20,1 g (ca. 0,077 mol), wurde in 912 ml Diisopropyläther gelöst und mit 18,3 g (0,25 mol) Aceton-oxim versetzt. Nach 90 Min. Rühren bei 55° wurde die Mischung warm filtriert und dann unter Rühren auf 4° abgekühlt. Das Kristallisat wurde abgenutscht und i.HV. getrocknet: 65,7 g (88% bzgl. **5d**) weisse Kristalle, Smp. 64,5-66°, $[\alpha]_D^{20} = -51,4^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3). DC. (Äther): Rf 0,30. - IR. (KBr): 1780 (C=O), 1652 (C=N), 1596 und 1494 (Ar), 1370, 1176 und 1162 (SO_2), 953 und 913 (S-O-C), 824 und 804 (*p*-disubst. Benzol). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,54 (*d*, $J = 7$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 1,98 und 2,04 (2 *s*, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 2,43 (*s*, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 5,07 (*qa*, $J = 7$, H-C(2)); 7,32 und 7,80 (AB-System, $J = 8$). - MS.: 227 (7), 199 (42), 155 (100), 91 (92), 65 (26), 56 (22), 42 (20).

15. *Herstellung von O-(+)-D-2-[4-(4-(Trifluormethyl)phenoxy)phenoxy]propionyl]-aceton-oxim (1)*. 15.1. *In homogenem Medium* (Beispiel eines orientierenden Ansatzes). Ein Gemisch von 0,037 g (4,5 mmol) LiH und 1,27 g (5,0 mmol) 4-[(4-(Trifluormethyl)phenoxy)]phenol (**11**) in 15 ml DMSO wurde 2 Std. bei 98° gerührt und dann auf RT. gekühlt. Diese Lösung wurde innert 10 Min. zu 2,99 g (10 mmol) **7d**, gelöst in 20 ml DMSO, gegeben. Nach 30 Min. wurde die Mischung auf 10proz. NaCl-Lösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die org. Phase wurde mit 10proz. NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels 'flash chromatography' in die einzelnen Komponenten aufgetrennt (Säulendurchmesser 7,5 cm, Laufmittel Äther/Hexan 1:1): 1,28 g (74% bzgl. **11**) öliges, hellgelbes **1**, Sdp. 220°/0,05 mbar (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +43,1^\circ$

($c=1\%$, CHCl_3). DC. (Äther/Hexan 3:2): Rf 0.28. – IR.: 3080 w , 3000 m , 2950 w , 1776 s , 1648 m , 1614 s , 1495 s , 1442 m , 1371 m , 1320 s , 1268 m , 1225 s , 1193 s , 1158 s , 1115 s , 1058 s , 1002 m , 940 w , 900 m , 868 s , 830 s . – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,72 (d , $J=7$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 1,95 und 2,08 (2 s , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 4,90 (qa , $J=7$, $\text{H}-\text{C}(2)$); 6,85–7,25 (m , 6 H); 7,40–7,75 (m , 2 H). – MS.: 381 (15. M^+), 316 (39), 281 (71), 280 (100), 254 (81), 253 (57), 145 (43), 127 (37), 120 (20), 109 (31), 91 (18), 56 (21), 42 (65).

15.2. *In heterogenem Medium*. Ein Gemisch von 9,0 g (65 mmol) K_2CO_3 und 400 ml DMSO wurde 16 Std. gerührt und dann mit 40 g Sikkon (CaSO_4 , wasserfrei, Körnung 1–3 mm), 29,9 g (100 mmol) **7d** und 13,0 g (50 mmol) 4-[4-(Trifluormethyl)phenoxy]phenol **11** versetzt. Nach 90 Min. Rühren wurde das Gemisch filtriert und bei 45°/0,05 mbar eingedampft: 51,8 g viskoses Öl. Das Rohprodukt wurde in 700 ml Diisopropyläther gelöst, 3mal mit Wasser gewaschen und mit 650 ml 0,1N KOH versetzt. Das Zweiphasensystem wurde 30 Min. bei RT. gerührt. Die org. Phase wurde 2mal mit Wasser gewaschen und eingedampft: 18,8 g hellgelbes Öl, welches in CH_2Cl_2 aufgenommen wurde. Nicht umgesetztes **11** wurde durch 4mal Waschen der CH_2Cl_2 -Lösung mit 1N KOH zurückgewonnen. Die org. Phase wurde 3mal mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 15,5 g (77% bzgl. **11**) **1** als gelbes, klares Öl, $[\alpha]_D^{20} = +45,0^\circ$ ($c=1\%$, CHCl_3). Eine Probe wurde mittels 'flash chromatography' nachgereinigt, $[\alpha]_D^{20} = +46,2^\circ$ ($c=1\%$, CHCl_3).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Suchy (F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd.), EP 0002246, 1979.
 [2] a) R. M. Scott & G. D. Armitage (Shell), Ger. Offen. DE 2734667, 1978; b) H. J. Nestler, G. Hörlein, R. Handte, H. Bieringer, F. Schwerdtle, P. Langelüddeke & P. Frisch (Hoechst AG), Ger. Offen. DE 2758002, 1979; c) R. M. Scott, G. D. Armitage & E. Haddock (Shell), Ger. Offen. DE 2946652, 1980; d) H. G. Brunner, H. Moser, B. Böhner & W. Förty (Ciba-Geigy AG), Ger. Offen. DE 0006608, 1980.
 [3] a) M. Koch (Hoechst AG), Ger. Offen. DE 2854542, 1980; b) M. Koch & P. Herbrechtsmeier (Hoechst AG), Ger. Offen. DE 0030251, 1981; c) G. Gras (Rhone-Poulenc Agrochimie SA), Ger. Offen. DE 3024265, 1981.
 [4] Ryohei Takahashi (Ishihara Sangyo K. K.), Jap. Pat. No. 130912, 1977.
 [5] a) K. Freudenberg & O. Huber, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 148 (1925); b) J. Kenyon, H. Phillips & H. G. Turley, J. Chem. Soc. 127, 399 (1925); c) W. Gerrard, J. Kenyon & H. Phillips, J. Chem. Soc. 1937, 153.
 [6] a) C. M. Bean, J. Kenyon & H. Phillips, J. Chem. Soc. 1936, 303; b) W. A. Cowdrey, E. D. Hughes, C. K. Ingold, S. Masterman & A. D. Scott, J. Chem. Soc. 1937, 1252.
 [7] K. Holmberg & B. Hansen, Acta Chem. Scand. B33, 410 (1979).
 [8] K. Freudenberg & L. Markert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 2447 (1927).
 [9] L. A. Freiberg (Abbott Laboratories), U.S. Pat. Appl. No. 296431, 1972.
 [10] A. D. Gutman (Stauffer Chemical Co., N.Y.), U.S. Pat. No. 3655761, 1972.
 [11] Houben-Weyl, «Methoden der organischen Chemie», Vol. VI/3, Herausgeber E. Müller, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965, S. 49.
 [12] W. C. Still, M. Kahn & A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978).