

Addition von enantiomerenreinen Aminen an aktivierte Olefine, 2. Mitt. Über die Addition an (*E*)-4-Oxo-4-phenyl-2-butensäure-ethylester

Max Knollmüller^{1,*}, Mathias Ferencic², Peter Gärtner¹, Ulrich Girreser², Michael Klinge², Larissa Gaischin¹, Kurt Mereiter³ und Christian R. Noe²

¹ Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, A-1060 Wien, Österreich

² Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe – Universität, D-60439 Frankfurt am Main, Deutschland

³ Institut für Mineralogie, Kristallographie und Strukturchemie der Technischen Universität Wien, A-1060 Wien, Österreich

Zusammenfassung. Die Addition von (*S*)-Phenethylamin an (*E*)-4-Oxo-4-phenyl-2-butensäure-ethylester verläuft ohne kinetische Selektivität. Addiert man hingegen (*S*)-Alaninisopropylester beziehungsweise benzylester, ist das nach der *b,pl,H*-Regel als *AB*- beziehungsweise *BB*-Produkt zu bezeichnende Diastereomere kinetisch bevorzugt. Bei der Addition von (*S*)-Alaninbenzylester ist im Unterschied zu den anderen und früher untersuchten Beispielen das *BB*-Produkt gegenüber dem *AB*-Produkt thermodynamisch nicht bevorzugt.

Addition of Enantiomerically Pure Amines to Activated Olefines II. On the Addition to Ethyl (*E*)-4-Oxo-4-phenyl-2-butenolate

Summary. The addition of (*S*)-phenethylamine to ethyl (*E*)-4-oxo-4-phenyl-2-butenolate shows no kinetic selectivity, whereas – according to the *b,pl,H*-rule – the *AB*- and *BB*-product are kinetically preferred in the addition of (*S*)-alanine-isopropylester and -benzylester, respectively. In the reaction of benzyl (*S*)-alaninate, contrary to the other and earlier examined examples no thermodynamic preference for the *BB*-product over the *AB*-product was observed.

Keywords. Activated olefins; Stereoelectronic effects; Stereoselectivity; *Michael* addition.

Einleitung

Bei unseren bisherigen Untersuchungen über 1,4-Additionen von chiralen Thiolen [1] und Aminen [2] vom *b*- (*bulky*), *pl*- (*planar*), und *H*-Typ an (*E*)- ω -Nitrostyrol hat sich gezeigt, daß in beiden Fällen im Gleichgewicht, im Einklang mit der *b,pl,H*-Regel [3–6], jeweils das *AA*- bzw. *BB*-Produkt bevorzugt ist.

* Corresponding author

Während bei der Thioladdition in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen bei anderen Reaktionen von *b,pl,H*-Verbindungen [3, 7–10] eine deutliche kinetische Bevorzugung des *AB*-Produktes (3:1) gefunden wurde, zeigte die Aminaddition keinen derartigen kinetischen Effekt, was wir damit erklärten [2], daß die Aminaddition nach einem anderen Mechanismus abläuft, nämlich als [4+2]-Cycloaddition, bei der sich *AB*- und *BB*-Übergangszustände energetisch praktisch nicht unterscheiden.

In Fortsetzung unserer Arbeiten über den Einfluß stereoelektronischer Effekte auf die Stabilität von Übergangszuständen und Produkten untersuchten wir die Addition von chiralen Aminen mit einem *b,pl,H*-Zentrum an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen mit einem *pl*-Rest am β -C-Atom, so daß dieses bei der Reaktion zu einem Zentrum vom *b,pl,H*-Typ wird. In der Literatur sind derartige Additionen vom asymmetrischen *Michael*-Typ mehrfach beschrieben worden. So wurde die Addition von (*S*)-Phenethylamin an Maleinsäure [11, 12] und von (*R*)- und (*S*)-Phenethylamin an Malein- und Fumarsäurediethylester [13] bzw. -dimethylester [14] untersucht. Bei diesen Untersuchungen wurde jedoch das Diastereomerenverhältnis im Gemisch der Additionsprodukte nicht bestimmt [11] bzw. keine [12] oder nur eine geringe Diastereoselektivität gefunden [13, 14], wobei in allen Fällen das (*R,R*) (= *AA*)- bzw. das (*S,S*) (= *BB*)-Produkt überwog, d.h., die Ergebnisse der *b,pl,H*-Regel entsprachen.

Weiters ist die Addition von (*S*)-Alaninbenzylester an (*E*)-4-Oxo-4-phenyl-2-butensäureethylester in Ethanol beschrieben worden [15], bei der ebenfalls überwiegend (77%) das (*S,S*) (*BB*)-Diastereomer erhalten wurde.

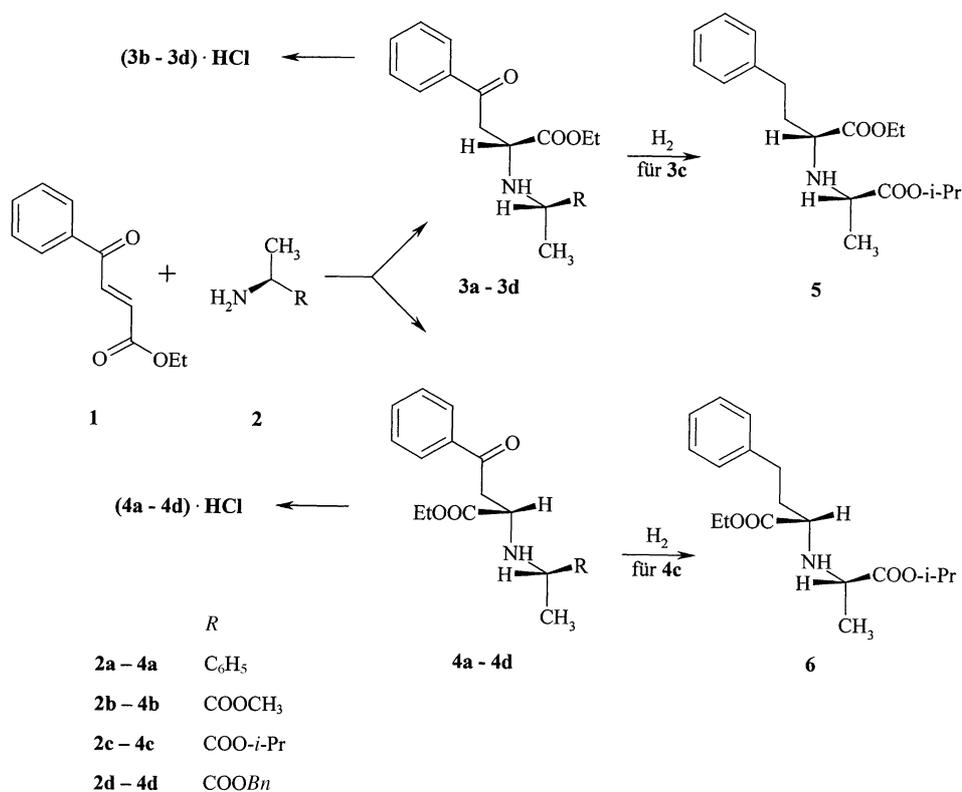
Da diese Additionen reversibel sind, interessierte uns wieder die Frage, die in keinem Fall untersucht worden war, nämlich ob sich die Diastereoselektivität im zeitlichen Ablauf der Reaktion ändert, ob also ein kinetischer Effekt auftritt oder nicht.

Ergebnisse und Diskussion

Für unsere Untersuchungen wählten wir die Addition der *B*-Typ-Amine (*S*)-Phenethylamin (**2a**) und (*S*)-Alaninester (**2b–d**) an (*E*)-4-Oxo-4-phenyl-2-butensäure-ethylester (**1**; Schema 1). Die Additionen verliefen bei Temperaturen bis 60°C in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität in hohen Ausbeuten und zeigten nach Reaktionszeiten, nach denen ein weitgehendes Erreichen des Gleichgewichtes anzunehmen ist, die in Tabelle 1 gezeigten Selektivitäten.

Das Verhältnis **4:3** in den Produkten **3/4a–d** wurde NMR-spektroskopisch bestimmt. Die Strukturen der Diastereoisomere waren beim Paar **3d/4d** bekannt [15] und wurden für das Paar **3c/4c** durch Röntgenstrukturanalyse des Hydrochlorides **4c** · HCl ermittelt, da aus dem ¹H-NMR-Spektrum weder für **3c/4c** noch für deren Reduktionsprodukte **5/6** die Strukturzuordnung eindeutig möglich war.

Wie die Röntgenkristallstruktur zeigt, ist **4c** · HCl das *SS* (*BB*)-Produkt. Die trikline Elementarzelle des Einkristalls enthält zwei Konformationsisomere, deren Isopropylesterseinheiten sich durch Drehung um 180° unterscheiden (Abb. 1). Ansonsten liegt in beiden Konformeren die im Schema 1 gezeigte Konformation vor: die beiden *bulky*-Reste nehmen wie bei dem von uns früher [2] beschriebenen *BB*-Produkt (*R*)-(*R*^{*}*S*^{*})-4-Methyl-N-(2-phenyl-2-((1-phenylethyl)amino)ethyl)-



Schema 1

Tabelle 1. Thermodynamische Selektivitäten der Verbindungen 3/4a-d

Reaktant	Lösungsmittel	Reaktionszeit (h)	Temperatur	Produkt	Ausbeute (%)	Verhältnis 4 (BB): 3 (AB)
2a	CH ₂ Cl ₂	113	RT	3a, 4a	100	2:1
2a	EtOH	113	RT	3a, 4a	100	2:1
2a	CDCl ₃	120	50°C	3a, 4a	100	1.9:1
2a	CCl ₄	72	60°C	3a, 4a	100	1.9:1
2a	Toluol	48	50°C	3a, 4a	100	1.1:1
2b	CH ₂ Cl ₂	72	RT	3b, 4b	88	1.8:1
2c	CH ₂ Cl ₂	72	RT	3c, 4c	99	2:1
2d	EtOH	69	RT	3d, 4d	94	1:1
2d	Cyclohexan-d ₁₂	174	45°C	3d, 4d	100	1:1

benzolsulfonsäureamid eine zickzackanordnung ein. Die beiden Estergruppen (*pl*-Reste) sind mit Winkeln von 150° (C(11)-C(10)-N(16)-H(16a)) bzw. 165° (C(19)-C(17)-N(16)-H(16B)) annähernd antiperiplanar zu den NH-Bindungen angeordnet, wodurch eine Interaktion dieser σ -Bindungen mit den C-*pl*- σ^* -Orbitalen möglich wird.

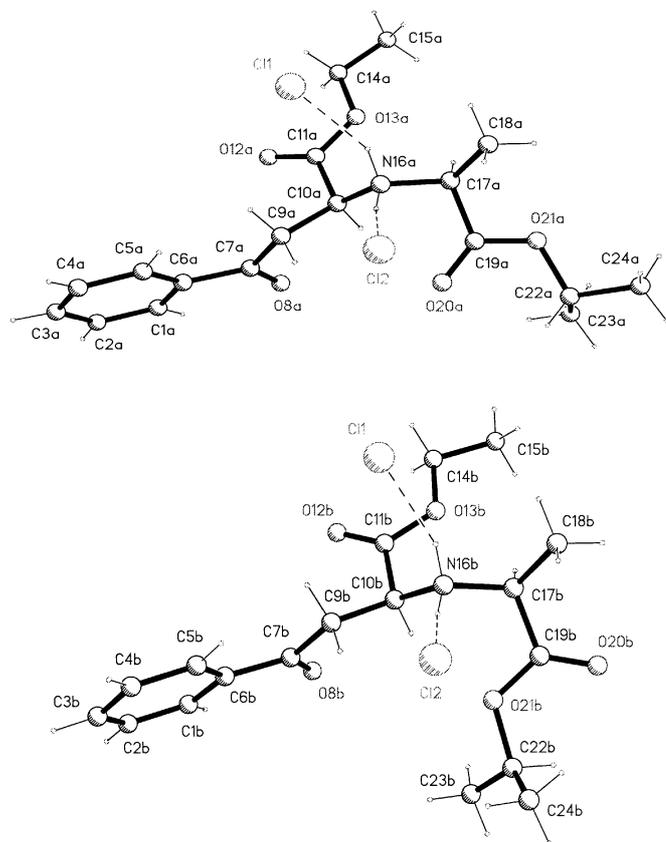


Abb. 1. Ansicht und Wasserstoffbrückenbindungen (N–H···Cl) der beiden symmetrieunabhängigen und konformationsisomeren Moleküle in kristallinem **4c** · HCl; oben: *A*-Molekül mit *exo*-orientierter, unten: *B*-Molekül mit *endo*-orientierter Isopropylestergruppe

Für die Verbindungen **3a/4a** und **3b/4b** bzw. für deren Hydrochloride wurde die Strukturzuordnung durch Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren durchgeführt (Tabelle 2). Das CHCH_3 -Signal ist in den *BB*-Produkten **4c**, **4c** · HCl und **4d** gegenüber den entsprechenden *AB*-Produkten tieffeldverschoben, was sich durch den Anisotropieeffekt der Carbonylgruppe des COOEt-Restes erklären läßt, wenn die Verbindungen in der in Schema 1 gezeigten Konformation vorliegen. Unter Heranziehung dieses Charakteristikums wurden die Strukturen der Verbindungen **3a–b** und **4a–b** (Tabelle 2) ermittelt.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, ist entsprechend der *b,pl,H*-Regel bei den Verbindungen **3/4a–c** jeweils das *BB*-Produkt (**4**) das thermodynamisch stabilere Diastereomere. Der Befund, daß die Selektivität in unterschiedlich polaren Lösungsmitteln gleich (**3/4a** und **3/4d**) bzw. in stärker polaren sogar größer ist als in weniger polaren (z.B. **3/4a** in Ethanol und Toluol), zeigt jedoch, daß stereoelektronische Effekte nicht in allen Fällen der bestimmende Faktor für die Stabilität der Produkte sein können [16], sondern daß auch andere Effekte einen sehr wesentlichen Einfluß haben, wobei zweifellos H-Brücken bzw. im Fall von **3/4d** π - π -Stapelung [17] zu nennen sind, worauf weiter unten noch näher eingegangen werden wird.

Tabelle 2. Differenzen der chemischen Verschiebung des $CHCH_3$ -Protons zwischen *AB*- und *BB*-Produkten; δ -Werte und Details siehe im experimentellen Teil

$-CH-CH_3$	
<i>AB</i> - <i>BB</i>	$\Delta\delta(\text{ppm})$
3a-4a	-0.10
3a · HCl- 4a · HCl	-0.26
3b-4b	-0.10
3b · HCl- 4b · HCl	-0.07
3c-4c	-0.11
3c · HCl- 4c · HCl	-0.06
3d-4d	-0.10

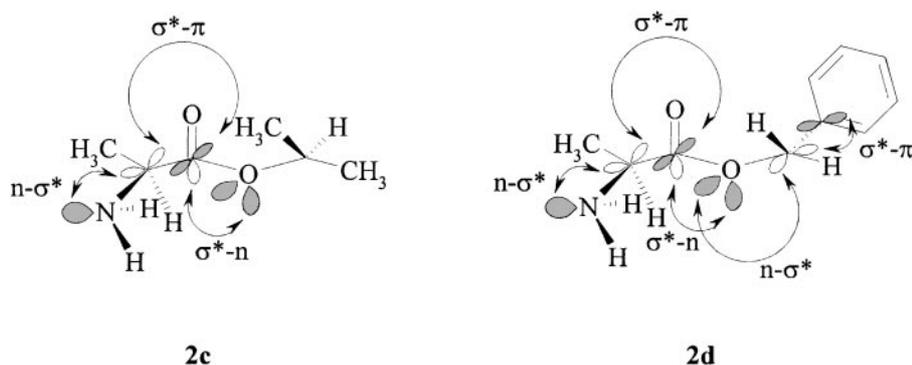
Wir haben den Befund, daß die Addition von Aminen an ω -Nitrostyrol [2] im Gegensatz zur Addition von Thiolen [1] keine kinetische Selektivität zeigt, mit einem cyclischen Übergangszustand erklärt. Nimmt man an, daß die Aminaddition an **1** ebenfalls als Cycloaddition abläuft, wobei ein Aminoenol als Zwischenprodukt entsteht [18], das zu den Endprodukten **3/4a-d** tautomerisiert, dann wäre ebenfalls kein kinetischer Effekt zu erwarten. Dieses einfache Modell erscheint uns plausibler als andere für die Addition von achiralen Aminen an Chalcon vorgeschlagene cyclische [19] oder eher polare Übergangszustände [20]. Die Bildung von größeren Assoziaten, sei es durch Wasserstoffbrückenbindung zum Solvens oder zu anderen Aminmolekülen, wurde bewußt nicht berücksichtigt, da sie keinen wesentlichen Einfluß auf den Reaktionsablauf hat, was wir aus der Tatsache schließen, daß die beobachteten Selektivitäten in verschiedenen polaren Lösungsmitteln sehr ähnlich sind. Während entsprechend den Erwartungen für das Additionsprodukt von Phenethylamin an **1** (**3/4a**) kein kinetischer Effekt auftritt, ist bei **3/4c** das *AB*-Isomer **3c** und bei **3/4d** das *BB*-Isomer **4d** kinetisch bevorzugt (Tabelle 3). Die kinetische Bevorzugung von **4d** wurde auch in anderen Lösungsmitteln ($CDCl_3$, CCl_4 und Toluol) bei jeweils 40°C sowie in $CDCl_3$ im Temperaturbereich von $+25^\circ\text{C}$ bis -30°C beobachtet.

Zur Klärung der Frage, warum sich die Kinetik der Bildung von **3/4c** und **3/4d** derart von der von **3/4a** und der der in Ref. [1] beschriebenen Produkte unterscheidet, wurden computergestützte Kraftfeldberechnungen [21] durchgeführt. Als Modellmoleküle wurden die in einer Cycloaddition als Primärprodukte wahrscheinlichen Enolformen von **3c**, **4c** bzw. **3d**, **4d** gewählt, welche die Wechselwirkungen während der Annäherung gut wiedergeben könnten. Um die Verhältnisse während der Annäherung möglichst genau zu repräsentieren, wurden einschränkend nur solche Konformationen berücksichtigt, die auch in den jeweiligen Ausgangsprodukten einem Energieminimum entsprachen. Während **1** aufgrund der auftretenden Konjugationen bis auf den Esterteil weitgehend eben sein sollte und dieser Zustand auch im Aminoenol aufrecht bleibt, ergeben sich für das aus den Aminosäureestern hervorgehende Molekülfragment aufgrund der frei drehbaren σ -Bindungen mehrere Anordnungsmöglichkeiten mit ähnlichen Gesamtenergien. Es wurde

Tabelle 3. Zeitliche Abhängigkeit der Diastereoselektivität

Produkte 3+4	Lösungsmittel	Reaktionszeit (min)	Temperatur (°C)	Umsatz (%) 3+4	Verhältnis 4 (BB): 3 (AB)
a	CDCl ₃	7	25	12	1:1
a	CDCl ₃	23	25	20	1:1
a	CDCl ₃	83520	25	100	1.9:1
c	Cyclohexan-d ₁₂	4	45	43	1:1.4
c	Cyclohexan-d ₁₂	5	45	51	1:1
c	Cyclohexan-d ₁₂	7	45	56	1.2:1
c	Cyclohexan-d ₁₂	154	45	100	2.3:1
d	Cyclohexan-d ₁₂	5	45	17	1.8:1
d	Cyclohexan-d ₁₂	10	45	36	2.1:1
d	Cyclohexan-d ₁₂	66	45	78	2.2:1
d	Cyclohexan-d ₁₂	10440	45	100	1:1
d	EtOH ¹	30	25	97	1.3:1
d	EtOH	120	25	97	1.2:1
d	EtOH	1440	25	97	1:1

¹ Die Konzentration war 1 M, und es bildete sich kein Niederschlag. Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erfolgte nach Isolierung NMR-spektroskopisch in CDCl₃. Laut Literatur [15] wird **4d** bei Umsetzung in Ethanol in einer Ausbeute von 77% isoliert; es scheidet sich kristallin ab und wird aus dem Gleichgewicht entfernt. Weiters wird berichtet, daß sich **3d**, das als Öl anfällt, bei längerem Stehen in kristallines **4d** umwandelt. Daraus wird der Schluß gezogen, daß **4d** das thermodynamisch stabilere Produkt ist. Wir haben gefunden, daß sowohl aus Lösungen der reinen Diastereomere in CDCl₃ nach mehreren Wochen bzw. von **4d:3d** = 8.3:1-Gemischen in Ethanol oder Cyclohexan nach 6 Tagen jeweils das 1:1-Gemisch entstand.

**Abb. 2.** Idealisiert dargestellte Konformationen von **2c** und **2d** im Energieminimum mit möglichen Orbitalwechselwirkungen

deshalb zuerst die Konformation der Ester **2c** und **2d** im Energieminimum bestimmt (Abb. 2), die in gute Übereinstimmung mit einer durchgehenden stereoelektronischen Stabilisierung zu bringen ist ($n_{\text{N}}-\sigma^*_{\text{C-CO}}$, $\sigma^*_{\text{N-C}}-\pi_{\text{C=O}}$, $\sigma^*_{\text{C=O}}-n_{\text{O}}$ bzw. für **2d** noch zusätzlich $n_{\text{O}}-\sigma^*_{\text{C-CPh}}$, sowie $\sigma^*_{\text{C-O}}-\pi_{\text{Ph}}$) [22]. Für die Berechnungen wurde der 4-Oxo-4-phenyl-buttersäure-Teil fixiert und die Torsio-

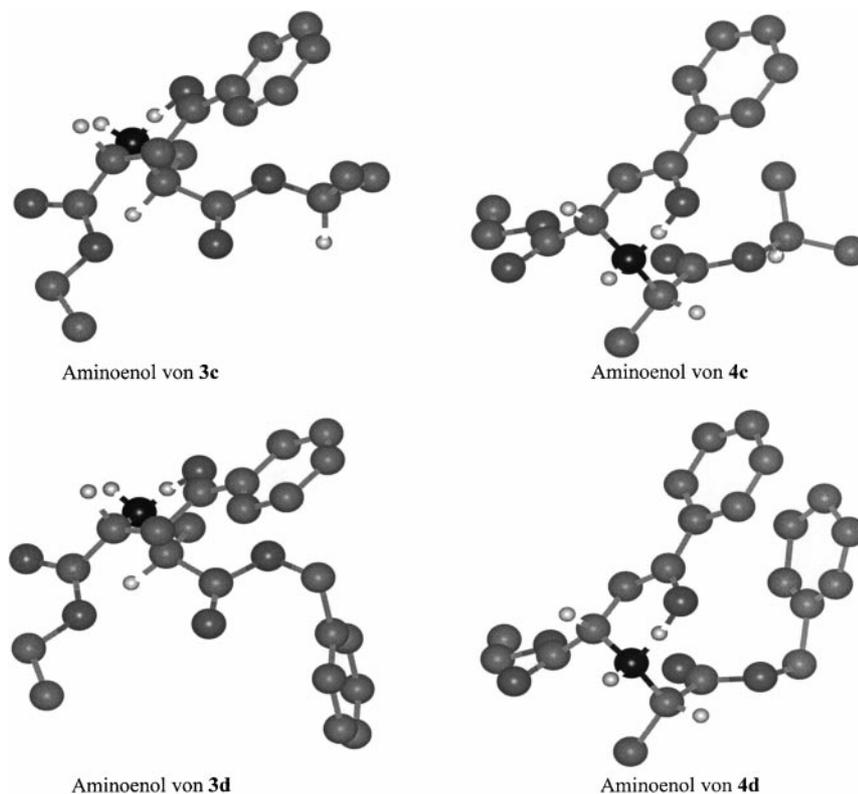


Abb. 3. Konformationen der Aminoenole von **3c**, **4c**, **3d** und **4d** im Energieminimum

nen um die N–C^{*}-, C^{*}–CO-, CO–O- und O–CH₂-Bindungen freigegeben. Die auf diesem Weg erhaltenen Konformationen im Energieminimum, unter der Einschränkung, daß sie in etwa die Verhältnisse in den Ausgangsprodukten widerspiegeln, sind in Abb. 3 dargestellt.

Interessanterweise ist in allen vier Verbindungen die Carbonylgruppe des Alaninesters über bzw. unter der neu entstanden Doppelbindung des gebildeten Enols positioniert. Dies könnte auf Dipolwechselwirkungen zurückzuführen sein. Abhängig davon ergibt sich aber, daß in den Enolformen der *AB*-Produkte **3c** und **3d** der sperrige Methylrest *trans* zur neu gebildeten C–N-Bindung angeordnet ist, während er sich im Falle der *BB*-Produkte **4c** und **4d** in einer *gauche*-Position befindet und damit eine Wechselwirkung mit der Ethylestergruppe auftreten kann. Dieser sterische Effekt könnte die Ursache dafür sein, daß die Enolform von **3c** um etwa 4.6 kJ/mol stabiler ist als die von **4c** und damit kinetisch bevorzugt gebildet wird. Obwohl diese Wechselwirkung auch bei den Enolformen der Benzylester **3d** und **4d** auftreten muß, ist in diesem Fall eine π - π -Stapelung [17] zwischen den Phenylringen, die nur im Fall von **4d** möglich scheint, entscheidend dafür, daß die *BB*-Form um *ca.* 2.5 kJ/mol energieärmer ist als die *AB*-Form. Eine weitere Berechnung ergab für die Endprodukte **3d** und **4d** ungefähr gleiche Energieminima und zeigte, daß die π - π -Stapelung nur beim *AB*-Produkt (**3d**) möglich ist und daß dadurch die günstigere anomere Stabilisierung im *BB*-Produkt offensichtlich

gerade ausgeglichen wird und die beiden Diastereomere gleiche thermodynamische Stabilität besitzen.

Experimentelles

Schmelzpunkte wurden am Heiztischmikroskop nach Kofler bestimmt und sind nicht korrigiert. Mikroelementaranalysen (CHN-Rapid, Heraeus): kristalline Proben wurden umkristallisiert und über KOH bei 35°C im Membranpumpenvakuum für die Analyse getrocknet; die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit den berechneten Werten. Kernresonanzspektroskopie: ¹H-NMR-Spektren wurden bei 200 bzw. 300 MHz, ¹³C-NMR-Spektren bei 50.3 bzw. 75.5 MHz mit einem Bruker AC 200 oder ARX 300 Spektrometer aufgenommen; die chemischen Verschiebungen wurden als δ -Werte in ppm angegeben und relativ auf TMS als internen Standard bezogen; Messungen mit Bruker AC 200 wurden bei Raumtemperatur, mit ARX 300 bei 300 K aufgenommen. Polarimetrie: Perkin Elmer 141 bzw. 241; Messungen in 10 cm Mikrozelle. Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolien 60 F₂₅₄ (Merck), Detektion: UV-Licht, Ninhydrin (0.3%ige Lösung in Ethanol) oder Kaliumpermanganat (0.5%ige Lösung in Wasser) als Sprühreagentien mit anschließendem Erhitzen; Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Korngröße 0.040–0.063 mm, Merck). Verwendete Reagentien und Lösungsmittel: CH₂Cl₂, wasserfrei: über Phosphorpentoxid destilliert, Diethylether, wasserfrei: über Natriumdispersion destilliert, Triethylamin, wasserfrei: über Calciumhydrid destilliert; verwendete Abkürzungen: PE: Petrolether (40–60°C), *i*-Pr: 2-Propyl, *Bn*: Benzyl-; wenn nicht anders angegeben, wurden Reagentien und Lösungsmittel in der für die organische Synthese handelsüblichen Qualität eingesetzt.

(1*S*,2*R*)-4-Oxo-4-phenyl-2-(1-phenyl-ethylamino)-buttersäure-ethylester (**3a**; C₂₀H₂₃NO₂) und (1*S*,2*S*)-4-Oxo-4-phenyl-2-(1-phenyl-ethylamino)-buttersäure-ethylester (**4a**; C₂₀H₂₃NO₂)

Eine Lösung von 1.685 g (8.25 mmol) (*E*)-4-Oxo-4-phenyl-butensäure-ethylester (**1**) in 10 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ wurde langsam bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 1.685 g (8.25 mmol) (*S*)-Phenylethylamin (**2a**) in 30 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde im verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur 113 Stunden gerührt, das Lösungsmittel wurde abgedampft und das Additionsprodukt am Membranvakuum von Lösungsmittelresten befreit. Rohausb.: 2.685 g (quantitativ), gelbes Öl; Diastereomeregemisch **4a**: **3a** = 2:1; 217 mg (0.67 mmol) des Rohproduktes wurden säulenchromatographisch getrennt (46 g Kieselgel, Eluens: PE/Et₂O = 3/1).

3a: Farbloses Öl; DC: R_f (PE/Et₂O = 2/1) = 0.38; $[\alpha]_D^{20} = -24.52$ ($c = 0.42$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃, δ , 300 MHz): 7.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, *para*-H von Ph-CO), 7.47 (dd, 2H, *meta*-H von Ph-CO), 7.33–7.26 (m, 5H, Ph-CH), 4.10 (4dd, $J_{AB} = 14.2$ Hz, AB-Teil von ABX₃, 2H, OCH₂-CH₃), 3.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH-COOEt), 3.88 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH-Ph), 3.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH₂-CH), 1.80 (br s, 1H, NH), 1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH-CH₃), 1.21 (t, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, X-Teil von ABX₃, 3H, OCH₂-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ , 50 MHz): 197.6 (s, CO-Ph), 174.2 (s, COOEt), 145.2 (s, C-1'), 136.9 (s, C-1), 133.2 (d, C-4), 128.6/128.4/128.1/127.1/126.7 (5d, 9C, Aromaten-CH), 60.9 (t, OCH₂-CH₃), 56.3 (d, CH-COOEt), 55.3 (d, CH-Ph), 41.9 (t, CH₂-COPh), 23.3 (q, CH₃-CH), 14.1 (q, OCH₂-CH₃) ppm.

4a: Farbloses Öl; DC: R_f (PE/Et₂O = 2/1) = 0.48; $[\alpha]_D^{20} = -25.66$ ($c = 0.82$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃, δ , 300 MHz): 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, *para*-H von Ph-CO), 7.45 (dd, 2H, *meta*-H von Ph-CO), 7.31–7.24 (m, 5H, Ph-CH), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂-CH₃), 3.98 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH-Ph), 3.51 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH-COOEt), 3.32 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH₂-CH), 2.13 (br s, 1H, NH), 1.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH-CH₃), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂-CH₂) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ , 50 MHz): 197.6 (s, CO-Ph), 174.5 (s, COOEt), 144.9 (s, C-1'), 136.6 (s, C-1), 133.1 (d, C-4), 128.5/128.3/128.0/127.0/126.9 (5d, 9C,

Aromaten-CH), 60.8 (t, OCH₂-CH₃), 56.8 (d, CH-COOEt), 55.1 (d, CH-Ph), 42.9 (t, CH₂-COPh), 25.2 (q, CH₃-CH), 14.2 (q, OCH₂-CH₃) ppm.

(1*S*,2*S*)-4-Oxo-4-phenyl-2-(1-phenyl-ethylamino)-buttersäure-ethylester, Hydrochlorid
(**4a** · HCl; C₂₀H₂₄ClNO₃)

Zu einer Lösung von 67 mg (0.21 mmol) **4a** in 10 ml wasserfreiem Diethylether tropfte man unter Eis/NaCl-Kühlung 1 ml etherische HCl (0.5 *N*) langsam unter Rühren zu, wobei sofort eine Trübung des Reaktionsgemisches zu beobachten war. Man rührte noch fünf Minuten unter Kühlung und dampfte anschließend das Lösungsmittel unter Membranvakuum ab. Der entstandene farblose Schaum konnte durch Behandeln mit wasserfreiem CH₂Cl₂ und Diethylether nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Ausb.: 72.3 mg (97%) **4a** · HCl; farbloser Schaum; Fp. = 39–44°C; $[\alpha]_D^{20} = +18.0$ (*c* = 0.95, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃, δ, 300 MHz): 7.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.73 (d, 2H, *ortho*-H von Ph-CH), 7.56–7.28 (m, 6H, Aromaten-H), 4.86 (br q, 1H, CH-Ph), 4.34–4.23 (br m, 3H, OCH₂-CH₃ und CH-COOEt), 3.96–3.90 (br m, 2H, CH₂-COPh), 1.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ, 50 MHz): 196.6 (s, CO-Ph), 167.7 (s, COOEt), 135.6/134.0 (2s, C-1 und C-1'), 129.9/129.6/128.7/128.6/128.4 (5d, 10C, Aromaten-CH), 62.9 (t, OCH₂-CH₃), 59.6 (d, CH-COOEt), 53.5 (d, CH-Ph), 38.8 (t, CH₂-COPh), 21.1 (q, CH₃-CH), 13.9 (q, OCH₂-CH₃) ppm.

(1*S*,2*R*)-2-(1-Methoxycarbonyl-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester (**3b**; C₁₆H₂₁NO₅)
und (1*S*,2*S*)-2-(1-Methoxycarbonyl-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester
(**4b**; C₁₆H₂₁NO₅)

Zu einem Gemisch aus 705 mg (5.06 mmol) *L*-Alanin-methylester, Hydrochlorid (**2b** · HCl) und 1.032 g (5.06 mmol) **1** in 20 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ tropfte man bei 5°C 0.90 ml (6.50 mmol) Triethylamin langsam zu und ließ 72 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend dreimal mit Wasser gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen einmal mit CH₂Cl₂ rückgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Das so erhaltene Öl wurde am Membranvakuum von Lösungsmittelresten befreit. Ausb.: 1.368 g (88%) gelbes Öl, Diastereomerenmischung **4b**:**3b** = 1.8:1; 180 mg (0.58 mmol) des Rohproduktes wurden säulenchromatographisch getrennt (50 g Kieselgel, Eluens: PE/Et₂O = 1/1).

3b: Farbloses Öl; DC: *R*_f (PE/Et₂O = 1/1) = 0.34; $[\alpha]_D^{22} = -5.0$ (*c* = 0.72, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃, δ, 300 MHz): 7.95 (d, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.57 (t, 1H, *para*-H), 7.47 (dd, 2H, *meta*-H), 4.18 (4 dd, *J*_{AB} = 14.2 Hz, AB-Teil von ABX₃, 2H, OCH₂-CH₃), 3.90 (dd, X-Teil von ABX, nicht aufgelöst, 1H, CH-COOEt), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH-COOMe), 3.42 (dd, *J*_{AX} = 5.9 Hz, *J*_{AB} = 17.1 Hz, A-Teil von ABX, 1H, CHH-COPh), 3.34 (dd, *J*_{BX} = 6.4 Hz, 1H, B-Teil von ABX, CHH-COPh), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.25 (t, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 7.1 Hz, X-Teil von ABX₃, 3H, OCH₂-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ, 50 MHz): 197.2 (s, CO-Ph), 175.3 (s, COOMe), 173.6 (s, COOEt), 136.7 (s, C-1), 133.2 (d, C-4), 128.6/128.1 (2d, 4C, C-2/C-3/C-5/C-6), 61.1 (t, OCH₂-CH₃), 55.6/55.2 (2d, CH-COOEt und CH-COOMe), 51.9 (q, OCH₃), 42.4 (t, CH₂-COPh), 18.9 (q, CH₃-CH), 14.1 (q, OCH₂-CH₃) ppm.

4b: Farbloses Öl; DC: *R*_f (PE/Et₂O = 1/1) = 0.27; $[\alpha]_D^{22} = -18.5$ (*c* = 0.84, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃, δ, 300 MHz): 7.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.57 (t, 1H, *para*-H), 7.46 (dd, 2H, *meta*-H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂-CH₃), 3.82 (dd, *J*_{AX} = 5.7 Hz, X-Teil von ABX, 1H, CH-COOEt), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH-COOMe), 3.50 (dd, *J*_{AB} = 17.3 Hz, A-Teil von ABX, 1H, CHH-COPh), 3.41 (dd, *J*_{BX} = 5.8 Hz, B-Teil von ABX, 1H, CHH-COPh), 2.22 (br s, 1H, NH), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂-CH₃) ppm;

^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ , 50 MHz): 197.3 (s, CO-Ph), 175.2 (s, COOMe), 173.7 (s, COOEt), 136.4 (s, C-1), 133.3 (d, C-4), 128.5/128.0 (2d, 4C, C-2/C-3/C-5/C-6), 61.1 (t, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 55.7/55.3 (2d, CH-COOEt und CH-COOMe), 51.8 (q, OCH_3), 42.4 (t, $\text{CH}_2\text{-COPh}$), 19.1 (q, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 14.1 (q, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

(1*S*,2*R*)-2-(1-Methoxycarbonyl-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester, Hydrochlorid (**3b** · HCl; $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5$)

63.2 mg (0.21 mmol) **3b** wurden in 10 ml wasserfreiem Diethylether gelöst; unter Rühren bei Eis/NaCl-Kühlung wurde 1 ml etherische HCl (5 *N*) langsam zugetropft, wobei sofort eine Trübung des Reaktionsgemisches zu beobachten war. Man rührte noch fünf Minuten unter Kühlung und entfernte anschließend das Lösungsmittel am Rotavapor. Das entstandene farblose, viskose Öl konnte durch Behandeln mit wasserfreiem CH_2Cl_2 und Diethylether nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Ausb.: 64.2 mg (89%); farbloses Öl; ^1H -NMR (CDCl_3 , δ , 300 MHz): 7.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, *para*-H), 7.41 (dd, 2H, *meta*-H), 4.63 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H, CH-COOEt), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH-COOMe), 4.33–4.16 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ und $\text{CH}_2\text{-COPh}$), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 1.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH- CH_3), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ , 50 MHz): 196.8 (s, CO-Ph), 169.5/168.0 (2s, 2C, COOEt und COOMe), 135.3 (s, C-1), 134.0 (d, C-4), 128.7/128.5 (2d, 4C, C-2/C-3/C-5/C-6), 65.7 (t, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 56.0 (d, CH-COOEt), 54.6 (d, CH-COOMe), 53.4 (q, OCH_3), 38.9 (t, $\text{CH}_2\text{-COPh}$), 15.1 (q, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 13.8 (q, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

(1*S*,2*S*)-2-(1-Methoxycarbonyl-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester, Hydrochlorid (**4b** · HCl; HCl; $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5$)

Durchführung analog zur Herstellung von **3b** · HCl Ausgehend von 67.6 mg (0.22 mmol) **4b** erhielt man 61.6 mg (81%) eines farblosen Öls; ^1H -NMR (CDCl_3 , δ , 300 MHz): 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, *para*-H), 7.39 (dd, 2H, *meta*-H), 4.65 (br t, 1H, CH-COOEt), 4.40 (br q, 1H, CH-COOMe), 4.24 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 4.14–4.08 (br m, 2H, $\text{CH}_2\text{-COPh}$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 1.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH- CH_3), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ , 50 MHz): 195.8 (s, CO-Ph), 169.0/167.4 (2s, COOEt und COOMe), 135.4 (s, C-1), 133.8 (d, C-4), 128.6/128.3 (2d, 4C, C-2/C-3/C-5/C-6), 63.0 (t, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 55.6 (d, CH-COOEt), 54.7 (d, CH-COOMe), 53.3 (q, OCH_3), 38.7 (t, $\text{CH}_2\text{-COPh}$), 15.6 (q, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 13.7 (q, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

(1*S*,2*R*)-2-(1-(1-Methylethoxycarbonyl)-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester (**3c**, $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$) und (1*S*,2*S*)-2-(1-(1-Methylethoxycarbonyl)-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester (**4c**; $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$)

Zu einem Gemisch aus 1.02 g (6.08 mmol) *L*-Alanin-1-methylethylester-hydrochlorid (**2c** · HCl) und 1.24 g (6.08 mmol) **1** in 35 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 tropfte man bei 5°C 0.85 ml (6.08 mmol) Triethylamin langsam zu und ließ 72 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend dreimal mit H_2O gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen einmal mit CH_2Cl_2 rückgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Das so erhaltene fruchtartig riechende Öl wurde am Membranvakuum von Lösungsmittelresten befreit. Ausb.: 2.02 g (99%) gelbes Öl, Diastereomergemisch **4c**:**3c** = 2:1; 210 mg (0.63 mmol) des Rohproduktes wurden säulenchromatographisch getrennt (70 g Kieselgel, Eluens: $\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 1/1$).

3c: Farbloses Öl; DC: R_f ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 1/1$) = 0.36; $[\alpha]_D^{22} = -4.6$ ($c = 0.65$, CH_2Cl_2); ^1H -NMR (CDCl_3 , δ , 300 MHz): 7.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.55–7.42 (m, 3H, Aromaten-

H), 5.01 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-(CH₃)₂), 4.16 (4 dd, $J_{AB} = 14.2$ Hz, AB-Teil von ABX₃, 2H, OCH₂-CH₃), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH-COOEt), 3.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH-COO-*i*-Pr), 3.40–3.27 (m, 2H, CH₂-COPh), 1.27–1.19 (m, 9H, CH-CH₃ und CH-(CH₃)₂), 1.23 (t, $J_{AX} = J_{BX} = 7.1$ Hz, X-Teil von ABX₃, 3H, OCH₂-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ , 75 MHz): 197.3 (s, CO-Ph), 174.5 (s, COO-*i*-Pr), 173.6 (s, COOEt), 136.8 (s, C-1), 133.3 (d, C-4), 128.6/128.1 (2d, 4C, C-2/C-3/C-5/C-6), 68.3 (d, CH-(CH₃)₂), 61.1 (t, OCH₂-CH₃), 55.6 (d, CH-COOEt), 55.3 (d, CH-COO-*i*-Pr), 42.4 (t, CH₂-COPh), 21.8/21.7 (2q, 2C, CH-(CH₃)₂), 19.0 (q, CH₃-CH), 14.1 (q, OCH₂-CH₃) ppm.

4c: Farbloses Öl; DC: R_f (PE/Et₂O = 1/1) = 0.29; $[\alpha]_D^{20} = -15.0$ ($c = 0.56$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃, δ , 300 MHz): 7.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.59–7.42 (m, 3H, Aromaten-H), 5.03 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH-(CH₃)₂), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂-CH₃), 3.82 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH-COOEt), 3.54 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH-COO-*i*-Pr), 3.54–3.37 (m, 2H, CH₂-COPh), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH-CH₃), 1.28–1.21 (m, 9H, OCH₂-CH₃ und CH-(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ , 75 MHz): 197.4 (s, CO-Ph), 174.4 (s, COO-*i*-Pr), 173.8 (s, COOEt), 136.5 (s, C-1), 133.3 (d, C-4), 128.6/128.1 (2d, 4C, C-2/C-3/C-5/C-6), 68.2 (d, CH-(CH₃)₂), 61.0 (t, OCH₂-CH₃), 55.8 (d, CH-COOEt), 55.5 (d, CH-COO-*i*-Pr), 42.5 (t, CH₂-COPh), 21.8/21.7 (2q, 2C, CH-(CH₃)₂), 19.2 (q, CH₃-CH), 14.1 (q, OCH₂-CH₃) ppm.

(1S,2R)-2-(1-(1-Methylethoxycarbonyl)-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester;
Hydrochlorid (**3c** · HCl; C₁₈H₂₆ClNO₅)

93 mg (0.28 mmol) **3c** wurden in 10 ml wasserfreiem Diethylether gelöst; unter Eis/Kochsalz-Kühlung wurde 1 ml etherische HCl (5 N) langsam unter Rühren zugetropft. Diese Lösung wurde eine Stunde im Tiefkühlschrank bei –30°C stehen gelassen und anschließend das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wurde zweimal mit wasserfreiem Diethylether digeriert und abgesaugt. Die farblosen Kristalle wurden aus CH₂Cl₂/Diethylether umkristallisiert und am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit.

Ausb.: 81 mg (78%); farblose Nadeln; Fp. (CH₂Cl₂/Et₂O) = 113°C; $[\alpha]_D^{20} = -4.1$ ($c = 0.95$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃, δ , 300 MHz): 8.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.98 (t, 1H, *para*-H) 7.59 (dd, 2H, *meta*-H), 5.15 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-(CH₃)₂), 4.57 (br t, 1H, CH-COOEt), 4.38–4.21 (m, 5H, CH-COO-*i*-Pr, CH₂-COPh und OCH₂-CH₃), 1.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH-CH₃), 1.33–1.30 (m, 6H, CH-(CH₃)₂), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ , 50 MHz): 196.9 (s, CO-Ph), 169.0/167.9 (2s, COO-*i*-Pr und COOEt), 135.3 (s, C-1), 134.2 (d, C-4), 128.8/128.6 (2d, 4C, C-2/C-3/C-5/C-6), 71.4 (d, CH-(CH₃)₂), 63.4 (t, OCH₂-CH₃), 56.4 (d, CH-COOEt), 54.9 (d, CH-COO-*i*-Pr), 38.6 (t, CH₂-COPh), 21.6 (2q, CH-(CH₃)₂), 15.0 (q, CH₃-CH), 13.9 (q, OCH₂-CH₃) ppm.

(1S,2S)-2-(1-(1-Methylethoxycarbonyl)-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester;
Hydrochlorid (**4c** · HCl; C₁₈H₂₆ClNO₅)

Durchführung analog zur Herstellung von **3c** · HCl. Ausgehend von 58 mg (0.17 mmol) **4c** erhielt man 48 mg (74%) farblose Kristalle; Fp. (CH₂Cl₂/Et₂O) = 115°C; $[\alpha]_D^{20} = +18.1$ ($c = 0.64$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃, δ , 300 MHz): 10.62 (br s, 2H, NH₂⁺), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.53 (t, 1H, *para*-H), 7.40 (dd, 2H, *meta*-H), 5.15 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-(CH₃)₂), 4.65 (br dd, $J_{AX} = 5.5$ Hz, $J_{BX} = 6.0$ Hz, X-Teil von ABX, 1H, CH-COOEt), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH-COO-*i*-Pr), 4.32–4.12 (m, 4H, CH₂-COPh (nicht aufgelöster AB-Teil von ABX) und OCH₂-CH₃), 1.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH-CH₃), 1.33–1.29 (m, 6H, CH-(CH₃)₂), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ , 50 MHz): 195.9 (s, CO-Ph), 168.1/167.3 (2s, COO-*i*-Pr und COOEt), 135.5 (s, C-1), 133.9 (d, C-4), 128.7/128.4 (2d, 4C, C-2/C-3/C-5/C-6), 71.3 (d, CH-(CH₃)₂), 63.1 (t, OCH₂-CH₃), 56.0 (d, CH-COOEt), 54.9 (d, CH-COO-*i*-Pr), 38.7 (t, CH₂-COPh), 30.8/21.6 (2q, CH-(CH₃)₂), 15.7 (q, CH₃-CH), 13.8 (q, OCH₂-CH₃) ppm.

(1*S*,2*R*)-2-(1-Methyl-2-oxo-2-phenylmethoxy-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester (**3d**, C₂₂H₂₅NO₅) und (1*S*,2*S*)-2-(1-Methyl-2-oxo-2-phenylmethoxy-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester (**4d**, C₂₂H₂₅NO₅)

Zu einem Gemisch aus 538 mg (1.53 mmol) *L*-Alaninbenzylestertosylat (**2d**·*TsOH*) und 306 mg (1.5 mmol) **1** in 15 ml wasserfreiem Ethanol tropfte man bei Raumtemperatur 0.42 ml (3 mmol) Triethylamin langsam zu und ließ 69 Stunden rühren. Das Reaktionsgemisch wurde auf ein Gemisch aus 60 ml H₂O und 50 ml Ethylacetat gegossen und die organische Phase abgetrennt. Man extrahierte noch zweimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotavapor eingedampft. Das Rohprodukt wurde am Membranvakuum von Lösungsmittelresten befreit. Ausb.: 540 mg (94%) oranges Öl, Diastereomerengemisch **4d**:**3d** = 1:1; 250 mg (0.65 mmol) des Rohproduktes wurden säulenchromatographisch getrennt (45 g Kieselgel, Eluens: *PE*/*Et*₂*O* = 2/1).

3d: Farbloses Öl; DC: *R*_f (*PE*/*Et*₂*O* = 2/1) = 0.20; ¹H-NMR (CDCl₃, δ, 300 MHz): 7.95 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.59–7.38 (m, 8H, Aromaten-H), 5.16 (dd, *J*_{AB} = 12.4 Hz, AB-System, 2H, CH₂-Ph), 4.16 (4 dd, *J*_{AB} = 14.2 Hz, AB-Teil von ABX₃-System, 2H, OCH₂-CH₃), 3.93 (dd, X-Teil von ABX-System nicht aufgelöst, 1H, CH-COOEt), 3.57 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH-COObn), 3.43 (dd, *J*_{AX} = 5.9, *J*_{AB} = 17.2 Hz, A-Teil von ABX-System, 1H, CHH-COPh), 3.34 (dd, *J*_{BX} = 6.3, *J*_{AB} = 17.2 Hz, B-Teil von ABX-System, 1H, CHH-COPh), 2.58 (br s, 1H, NH), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.24 (t, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 7.1 Hz, X-Teil von ABX₃-System, 3H, OCH₂-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ, 50 MHz): 197.3 (s, CO-Ph), 174.8 (s, COObn), 173.6 (s, COOEt), 136.7/136.5 (2s, C-1 und C-1'), 133.2 (d, C-4), 128.8/128.6/128.5/128.1 (4d, 8C, C-2/C-3/C-5/C-6/C-2'/C-3'/C-5'/C-6'), 66.6 (t, CH₂-Ph), 61.6 (t, OCH₂-CH₃), 55.6/55.3 (2d, CH-COOEt und CH-COObn), 42.4 (t, CH₂-COPh), 19.0 (q, CH-CH₃), 14.1 (q, OCH₂-CH₃) ppm.

4d: Farblose Kristalle; *F*_p. (CH₂Cl₂/*PE*) = 74°C (Lit. [15].: 73–74°C); DC: *R*_f (*PE*/*Et*₂*O* = 2/1) = 0.17; ¹H-NMR (CDCl₃, δ, 300 MHz): 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, *ortho*-H von Ph-CO), 7.58–7.35 (m, 8H, Aromaten-H), 5.16 (dd, *J*_{AB} = 12.3 Hz, AB-System, 2H, CH₂-Ph), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂-CH₃), 3.83 (dd, *J*_{AX} = 5.8, *J*_{BX} = 5.7 Hz, X-Teil von ABX-System, 1H, CH-COOEt), 3.67 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH-COObn), 3.49 (dd, *J*_{AX} = 5.8, *J*_{AB} = 17.4 Hz, A-Teil von ABX-System, 1H, CHH-COPh), 3.40 (dd, *J*_{BX} = 5.7, *J*_{AB} = 17.4 Hz, B-Teil von ABX-System, 1H, CHH-COPh), 2.19 (br s, 1H, NH), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.27 (t, 3H, OCH₂-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ, 50 MHz): 197.3 (s, CO-Ph), 174.7 (s, COObn), 173.7 (s, COOEt), 136.5/135.8 (2s, C-1 und C-1'), 133.2 (d, C-4), 128.5/128.2/128.1/128.0 (4d, 8C, C-2/C-3/C-5/C-6/C-2'/C-3'/C-5'/C-6'), 66.5 (t, CH₂-Ph), 61.0 (t, OCH₂-CH₃), 55.8/55.4 (2d, CH-COOEt und CH-COObn), 42.4 (t, CH₂-COPh), 19.1 (q, CH-CH₃), 14.1 (q, OCH₂-CH₃) ppm.

(1*S*,2*R*)-2-(1-(1-Methylethoxycarbonyl)-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester (**5**; C₁₈H₂₇NO₄) und (1*S*,2*S*)-2-(1-(1-Methylethoxycarbonyl)-ethylamino)-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-ethylester (**6**; C₁₈H₂₇NO₄)

800 mg (2.39 mmol) eines Diastereomerengemisches aus **4c**:**3c** = 2:1 wurden in einem Gemisch aus 20 ml Ethanol und 1.33 ml H₂SO₄ conc. gelöst und nach Zugabe von 50 mg Pd/C (10%ig) an der *Parr*-Apparatur bei 2.7 bar dreieinhalb Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Celite filtriert und der Rückstand zweimal mit Ethanol nachgewaschen. Bei 30°C engte man das Filtrat am Rotavapor vorsichtig ein und verdünnte anschließend mit 20 ml Wasser. Dann wurde mit 10% NaOH und NaHCO₃ ein pH-Wert von 6–7 eingestellt. Diese Lösung wurde viermal mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und abrotiert. Rohausb.: 670 mg (87%) teilweise kristallines Öl, Diastereomerengemisch **6**:**5** = 2:1; 200 mg (0.62 mmol) des Rohproduktes wurden säulenchromatographisch getrennt: (50 g Kieselgel, Eluens: *PE*/*Et*₂*O* = 4/1).

5: Farbloses Öl; DC: R_f (PE/Et₂O = 2/1) = 0.59; $[\alpha]_D^{22} = -17.3$ ($c = 0.22$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃, δ , 200 MHz): 7.31–7.08 (m, 5H, Aromaten-H), 4.95 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-(CH₃)₂), 4.10 (4 dd, nicht aufgelöster AB-Teil von ABX₃, 2H, OCH₂-CH₃), 3.23 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH-COO-*i*-Pr), 3.20 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-COOEt), 2.65 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH₂-Ph), 2.32 (br s, 1H, NH), 2.00–1.79 (m, 2H, CH₂-CH), 1.29–1.16 (m, 12H, 4×CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ , 50 MHz): 174.5/174.4 (2s, COO-*i*-Pr und COOEt), 141.5 (s, C-1), 128.5/128.4 (2d, 4C, C-2/C-3/C-5/C-6), 125.9 (d, C-4), 68.3 (d, CH-(CH₃)₂), 60.7 (t, OCH₂-CH₃), 58.8 (d, CH-COOEt), 55.1 (d, CH-COO-*i*-Pr), 35.0 (t, CH₂-Ph), 31.8 (t, CH₂-CH), 21.8/21.7 (2q, CH-(CH₃)₂), 18.8 (q, CH₃-CH), 14.3 (q, OCH₂-CH₃) ppm.

6: Farbloses Öl; DC: R_f (PE/Et₂O = 2/1) = 0.47; $[\alpha]_D^{22} = -15.5$ ($c = 0.49$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃, δ , 200 MHz): 7.27–7.07 (m, 5H, Aromaten-H), 4.97 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-(CH₃)₂), 4.12 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H, OCH₂-CH₃), 3.31–3.20 (m, 2H, CH-COO-*i*-Pr und CH-COOEt), 2.71–2.61 (m, 2H, CH₂-Ph), 2.02–1.74 (m, 3H, NH und CH₂-CH), 1.27–1.14 (m, 12H, 4×CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, δ , 50 MHz): 174.7/174.4 (2s, COO-*i*-Pr und COOEt), 141.3 (s, C-1), 128.4/128.3 (2d, 4C, C-2/C-3/C-5/C-6), 125.9 (d, C-4), 68.1 (d, CH-(CH₃)₂), 60.7 (t, OCH₂-CH₃), 59.6 (d, CH-COOEt), 55.3 (d, CH-COO-*i*-Pr), 35.3 (t, CH₂-Ph), 32.0 (t, CH₂-CH), 21.8/21.7 (2q, CH-(CH₃)₂), 19.2 (q, CH₃-CH), 14.2 (q, OCH₂-CH₃).

Kristallstrukturbestimmung von **4c**·HCl

Kristallographische Daten: C₃₆H₅₂Cl₂N₂O₁₀, triklin, Raumgruppe *P1* (Nr. 1), $a = 10.754(3)$ Å, $b = 11.264(3)$ Å, $c = 11.268(3)$ Å, $\alpha = 119.43(2)^\circ$, $\beta = 106.39(2)^\circ$, $\gamma = 101.30(2)^\circ$, $V = 1045.0(5)$ Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.182$ g/cm³, $\lambda = 0.71073$ Å, $\mu = 0.207$ mm⁻¹, $T = 295$ K. Ein farbloses Kristallbruchstück von $0.42 \times 0.44 \times 0.55$ mm wurde auf einem Röntgenvierkreisdiffraktometer Philips PW1100 unter Verwendung von MoK α -Strahlung (Graphitmonochromator) und ω - 2θ -Scans vermessen. Es wurden 3707 Reflexe mit $2^\circ \leq \theta \leq 25^\circ$, $0 \leq h \leq 12$, $-13 \leq k \leq 13$ und $-13 \leq l \leq 12$ gesammelt. Die Daten wurden für *LP* und Instabilität korrigiert; Absorption wurde vernachlässigt. Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst [23] und mit dem Programm SHELXL93 in F^2 verfeinert [24]. Für C, N, O und Cl-Atome wurden anisotrope Temperaturfaktoren verwendet. Die Wasserstoffatome wurden in Differenzfouriersynthesen lokalisiert, in idealisierte Positionen gesetzt und auf ihren Trägeratomen reitend verfeinert (isotrope Temperaturfaktoren; $U_{\text{iso}} = 1.2 \times U_{\text{eq}}$ des Trägeratoms für CH, CH₂, NH₂; $U_{\text{iso}} = 1.5 \times U_{\text{eq}}$ für CH₃). Eine Orientierungsfehlordnung einer Isopropylgruppe wurde berücksichtigt. Die abschließende Verfeinerung mit 471 Parametern konvergierte für alle 3707 Reflexe auf $R_1 = \Sigma ||F_0| - |F_c|| / \Sigma |F_0| = 0.045$, $wR_2 = (\Sigma (w(F_0^2 - F_c^2)^2) / \Sigma (w(F_0^2)^2))^{1/2} = 0.105$ und für die 3275 Reflexe mit $F_0 \geq 4\sigma(F_0)$ auf $R_1 = 0.038$. Die Absolutkonfiguration konnte mit Hilfe der anomalen Dispersion nicht eindeutig festgelegt werden, war aber über den eingesetzten (*S*)-Alanin-isopropylester chemisch fixiert. Der für die korrekte Konfiguration berechnete Absolutstrukturparameter nach Flack lautete $-0.02(7)$, während er für die inverse Struktur auf $0.20(7)$ konvergierte. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-410448 angefordert werden.

4c·HCl besitzt eine ungewöhnliche Kristallstruktur, welche in der triklinen Elementarzelle mit der Raumgruppe *P1* zwei symmetrieunabhängige, chirale, am Stickstoff N(16a) bzw. N(16b) protonierte Moleküle von **4c** sowie zwei symmetrieunabhängige Chloridionen enthält. Abb. 1 zeigt die beiden Moleküle und die mit ihnen über je zwei N–H–Cl-Wasserstoffbrücken verknüpften Chloridionen in zwei aufeinander abgestimmten Ansichten. Die beiden Moleküle, durch Suffix *a* bzw. *b* gekennzeichnet, sind mit Ausnahme der Isopropylgruppe C(22) bis C(24) fast deckungsgleich. Bezüglich der Isopropylestergruppe sind die zwei Moleküle Konformationsisomere, die sich durch Verdrehung der Gruppe um die C(17)–C(18)-Bindungsachse im Ausmaß von ungefähr 180° unterscheiden (Abb. 1). Die beiden Moleküle werden durch die zwei unabhängigen Chloratome

zu einem Dimer mit einem Vierring von Wasserstoffbrücken Cl(1)··N(16a)··Cl(2)··N(16b) und N–Cl-Abständen von 3.054 bis 3.107 Å verknüpft. In diesem Dimer wiederholen sich die beiden Moleküle in guter Näherung im Sinne einer lokalen nicht-kristallographischen zweizähligen Achse, die durch die beiden Cl verläuft. Von der zweizähligen Pseudosymmetrie weichen dabei die Isopropylestergruppen ab, die offenbar wegen effizienterer Packung im dreidimensionalen Translationsgitter beim A-Molekül eine *exo*- und beim B-Molekül eine *endo*-Orientierung einnehmen. Durch die schiefwinkelige dreidimensional translative Wiederholung des Dimers von **4c**·HCl setzt sich dessen lokale zweizählige Pseudosymmetrie im dreidimensionalen Gitter nicht weiter fort.

Literatur

- [1] Noe CR, Knollmüller M, Ziebarth-Schroth I, Letschnig M (1996) Liebigs Ann Chem 1009
- [2] Knollmüller M, Gaischin L, Ferencic M, Noe-Letschnig M, Giresser U, Gärtner P, Mereiter K, Noe CR (1998) Monatsh Chem **129**: 1025
- [3] Noe CR, Knollmüller M, Dungler K, Miculka C (1994) Chem Ber **127**: 359
- [4] Noe CR, Knollmüller M, Göstl G, Oberhauser B, Völlenkne H (1987) Angew Chem **99**: 467; Angew Chem Int Ed Engl **26**: 442
- [5] Noe CR, Knollmüller M, Oberhauser B, Steinbauer G, Wagner E (1986) Chem Ber **119**: 729
- [6] Noe CR, Knollmüller M, Steinbauer G, Jangg E, Völlenkne H (1988) Chem Ber **121**: 1231
- [7] Noe CR, Knollmüller M, Wagner E, Völlenkne H (1985) Chem Ber **118**: 3299
- [8] Letschnig M (1987) Diplomarbeit, TU Wien, Österreich
- [9] Dungler K (1988) Dissertation, TU Wien, Österreich
- [10] Jangg E (1990) Dissertation, TU Wien, Österreich
- [11] Terent'ev AP, Gracheva RA, Titova LF, Dedenko TF (1964) Dokl Akad Nauk SSSR **154**: 1406
- [12] Liwschitz Y, Singerman A (1966) J Chem Soc C 1200
- [13] Harada K, Matsumoto K (1966), J Org Chem **31**: 2985
- [14] Nakajima Y, Oda J, Inouye Y (1975) Agric Biol Chem **39**: 2065
- [15] Urbach H, Henning R (1984) Tetrahedron Lett **25**: 1143
- [16] Juaristi E, Cuevas G (1992) Tetrahedron **48**: 5019
- [17] Hunter CA (1994) Chem Soc Rev **23**: 101
- [18] Cromwell NH, Cram DJ (1943) J Amer Chem Soc **65**: 301
- [19] Menger FM, Smith JH (1969) J Amer Chem Soc **91**: 4211
- [20] Kinastowski S, Grabarkiewicz-Szczesna J (1979) Bull Ac Pol Chim **27**: 1
- [21] MM+ implementiert in HyperChem 5.01, Hypercube, 1996, basierend auf Allinger NL (1977) J Amer Chem Soc **99**: 8127
- [22] Kirby AJ (1983) The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [23] Hall SR, Flack HD, Stewart JM (1992) XTAL3.2. Integriertes Programmsystem zur Kristallstrukturbestimmung. Universitäten von Westaustralien (Australien), Genf (Schweiz) und Maryland (USA)
- [24] Sheldrick GM (1993) SHELXL93, Programm zur Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, Deutschland

Received November 12, 1998. Accepted (revised) December 9, 1998