

HOCHDRUCKVERSUCHE—X†

ENANTIOSELEKTIVE WAGNER-MEERWEIN UMLAGERUNG IN CHIRALEN LÖSUNGSMITTELN BEI HOHEM DRUCK

H. P. KRAEMER und H. PLIENINGER

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Deutschland

(Received in Germany 10 June 1977; Received in the UK for publication 1 October 1977)

Zusammenfassung—Bei der Wagner-Meerwein Umlagerung von 1,1-Diphenyl-2-methyl-2-(4-methoxyphenyl)oxiran (1) findet lediglich unter hohem Druck eine enantioselektive Synthese statt. Die asymmetrische Induktion beträgt abhängig vom Lösungsmittel bis zu 14-proz. Ein Einfluss des Drucks auf die Produktverteilung wird beobachtet.

Abstract—In the Wagner-Meerwein rearrangement of 1,1-Diphenyl-2-methyl-2-(4-methoxyphenyl)oxiran (1) an enantioselective synthesis takes place in chiral solvents only at high pressure. The asymmetric induction reaches up to 14-proz. depend on the chiral solvent. A pressure dependency of the product distribution also is reported.

Es sind in den letzten Jahren eine grosse Anzahl von enantioselektiven Synthesen in chiralen Lösungsmitteln beschrieben worden.¹⁻³ Man kann hierbei zwei Klassen unterscheiden, bei denen das chirale Lösungsmittel in verschiedener Weise in den stereochemischen Reaktionsablauf eingreift.

Bei den meisten bis heute bekannten Reaktionen bildet das chirale Lösungsmittel mit einem der Reaktionspartner ein stabiles Addukt. Der so entstandene chirale Komplex greift die re- bzw. si-Seite⁴ eines prochiralen Moleküls mit unterschiedlicher Geschwindigkeit an, so dass eine enantioselektive Synthese resultiert. Das chirale Lösungsmittel greift hier also über die normale Solvation hinausgehend in den Reaktionsablauf ein. Die Bindungen zwischen Lösungsmittel und Substrat sind dabei meist heteropolarer Natur und beruhen oft auf Säure-Basen Wechselwirkungen. Reaktionen dieses Typs sind z.B. die Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Grignard-Reagenzien bei Gegenwart chiraler Äther oder Amine.⁵

Es sind dagegen bis heuter nur drei enantioselektive Synthesen bekannt, bei denen das chirale Lösungsmittel den stereochemischen Verlauf der Reaktion lediglich durch Solvation beeinflusst,⁶⁻⁸ wovon zwei in cholesterinischen Mesophasen verlaufen.^{6,7}

Die vorliegende Veröffentlichung will zeigen, dass man unter hohem statischem Druck enantioselektive Synthesen dieses Typs durchführen kann. Es besteht eine Beziehung zwischen der asymmetrischen Induktion und dem aufgewendeten Druck, denn die asymmetrische Induktion hängt bei einer enantioselektive Synthese lediglich vom Energieunterschied der diastereomeren Übergangszustände ab. Dieser ist eine Folge der Wechselwirkungen der an der Reaktion beteiligten Moleküle mit dem chiralen Lösungsmittel.

Wir gingen bei unseren Versuchen von der bekannten Tatsache aus, dass durch hohen Druck besonders die Wechselwirkungen zwischen den Lösungsmittelmolekülen und den Molekülen im Übergangszustand vergrössert werden.⁹ Dieser Druckeinfluss ist besonders gross, wenn die Reaktion über einen polaren Über-

gangszustand verläuft. Wir nahmen daher an, dass enantioselektive Synthesen unter hohem Druck auch dann ablaufen können, wenn bei Atmosphärendruck infolge zu geringer Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und Übergangszustand noch keine messbare asymmetrische Induktion auftritt.

Bei unserer Suche nach einer geeigneten Reaktion mussten folgende Gesichtspunkte besonders berücksichtigt werden. Chemische Reaktionen laufen unter hohem Druck oft sehr viel schneller ab, als bei Atmosphärendruck. Da wir aber zum Aufbau des maximalen Drucks in der Hochdruckmaschine etwa 15 min benötigten, musste durch geeignete Wahl der Edukte sichergestellt werden, dass die Reaktion auch bei 10 Kbar noch langsam genug verlief, um in der Zeit des Druckaufbaus keinen nennenswerten Umsatz zu zeigen. Dadurch konnten wir sicherstellen, dass die gesamte Reaktion bei einem definierten Druck abläuft. Bei der von uns untersuchten Umlagerung von 1,1-Diphenyl-2-methyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxiran (1) findet auch bei 10 kbar keine merkliche Reaktion unterhalb 30° statt.

Chemische Reaktionen können unter hohem Druck oft andere Produkte liefern als bei Atmosphärendruck.⁹ Wir mussten daher durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen erreichen, dass auch bei hohem Druck die Reaktion den gleichen Verlauf nahm, wie bei Normaldruck.

Da der Schmelzpunkt von Lösungsmitteln um ca. 20° pro 1000 atm. Drucksteigerung ansteigt, sind viele organische Lösungsmittel bei 10 kbar fest.⁹ Das trifft auch für die meisten leicht zugänglichen chiralen Lösungsmittel zu, die somit für unsere Zwecke nicht geeignet waren. Wir konnten jedoch zeigen, dass auch Lösungen chiraler Substanzen (Campher, Menthol, etc.) in achiralen, nicht erstarrenden Lösungsmitteln (Alkohole, Äther) eine asymmetrische Induktion unter Druck ergaben. Dadurch wurde die Anzahl der für unsere Untersuchung in Frage kommenden chiralen Lösungen erheblich vergrössert.

Wir untersuchten die Umlagerung von 1,1-Diphenyl-2-methyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxiran (1) bei Normaldruck und bei 10 kbar, um die Produktverteilung und ihre Druckabhängigkeit zu ermitteln. In Abhängigkeit vom Druck entstehen unterschiedliche Reaktionsprodukte.

†IX. Mitt. R. Mündnich und H. Plieninger, *Tetrahedron* im Druck.

Umlagerung von 1 bei Atmosphärendruck

Beim Kochen des Epoxids 1 in Toluol entsteht in guter Ausbeute 2-Phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-propiofenon (2) neben einer geringen Menge von 2-(4-methoxyphenyl)-3-phenylinden (3).

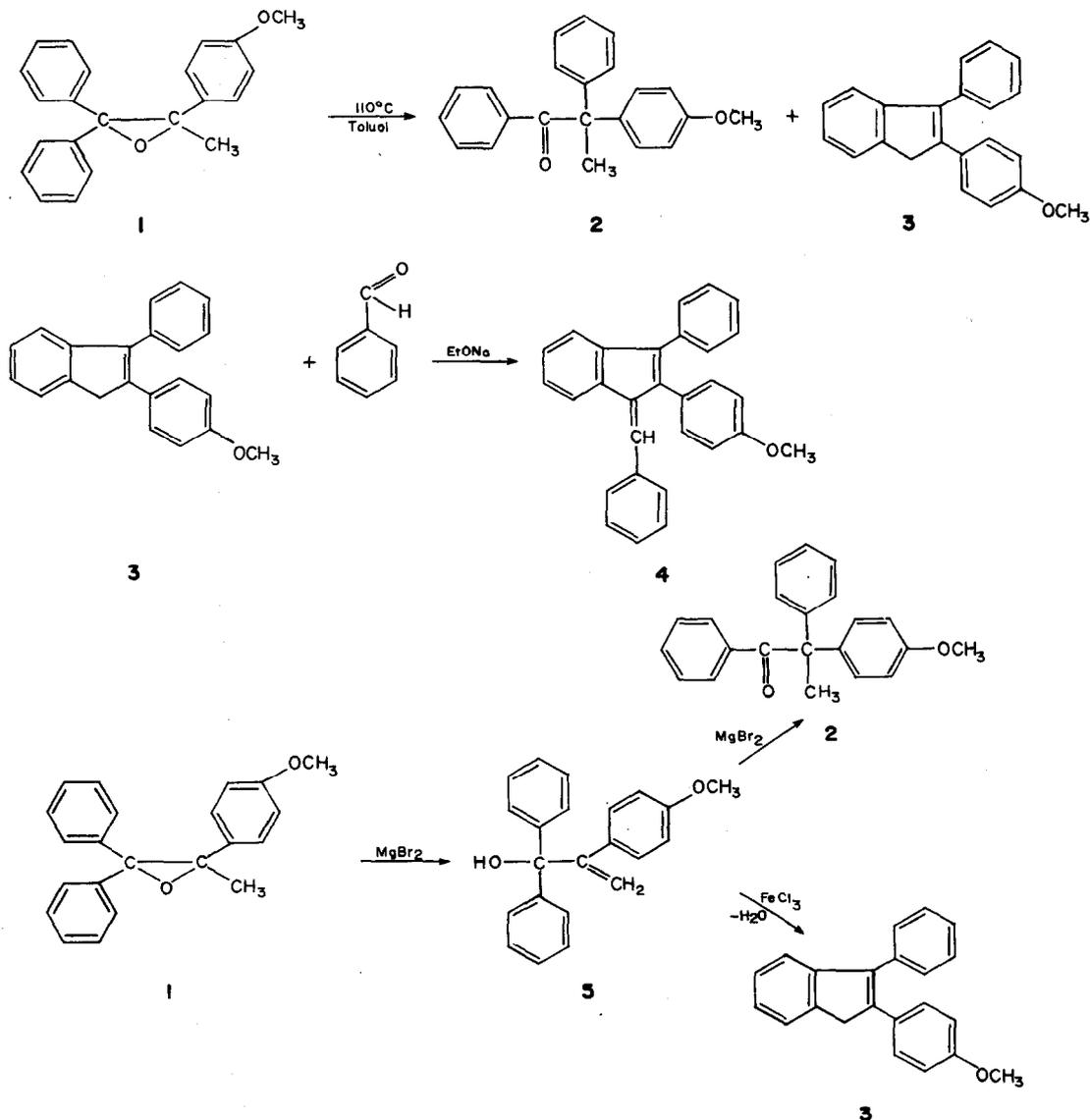
Im Falle des Indenderivates 3 wurde zusätzlich zur analytischen und spektroskopischen Strukturbestimmung mit Benzaldehyd das Fulvenderivat 4 hergestellt und in seiner Struktur gesichert.

Die in reinem Toluol langsame Umlagerung wird durch Zusatz von Lewis-Säuren wesentlich beschleunigt. Bei Verwendung von wasserfreiem Zinkchlorid, Eisen(III)-chlorid oder Bortrifluoridetherat entsteht dabei ebenfalls das Keton 2, mit Magnesiumbromid als Lewis-Säure jedoch in guter Ausbeute zunächst 1,1-Diphenyl-2-(4-methoxyphenyl)-propen-(2)-ol-(1) (5), das sich erst beim längeren Kochen in Toluol langsam quantitativ in das Keton 2 umlagert. Dagegen entsteht bei Anwesenheit von Zinkchlorid, Eisen(III)-chlorid oder Bortrifluoridetherat aus dem Allylkohol 5 das Indenderivat 3 und nicht das Keton 2. Die Deutung dieser Katalysatoreinflüsse erfolgt später.

Umlagerung von 1 unter Hochdruckbedingungen

Bei 10 kbar entsteht aus dem Epoxid 1 in Toluol bei 110° nicht das Keton 2 sondern in 77-proz. Ausbeute der Allylkohol 5. Setzt man dagegen katalytische Mengen von Zinkchlorid, Eisen(III)-chlorid oder Bortrifluoridetherat zu, so verläuft die Reaktion ähnlich wie bei Normaldruck. Es entsteht in 75-proz. Ausbeute das Keton 2 neben dem Indenderivat 3. Die folgende Tabelle fasst die Reaktionsbedingungen unter denen die verschiedenen Reaktionsprodukte entstehen noch einmal zusammen.

	Toluol	Toluol + (FeCl ₃ , ZnCl ₂ , BF ₃)	Toluol + MgBr ₂
1 atm	Keton 2	Keton 2	Schnelle Reaktion zum Alkohol 5 langsame Weiterreaktion zum Keton 2
10000 atm	Alkohol 5	Keton 2 + Inden 3	Alkohol 5 keine Weiterreaktion



Deutung des Reaktionsverlaufs

Das folgende Schema zeigt, wie man die unterschiedlichen Katalysatoreinflüsse sowie die ausgeprägte Druckabhängigkeit der Reaktion erklären kann.

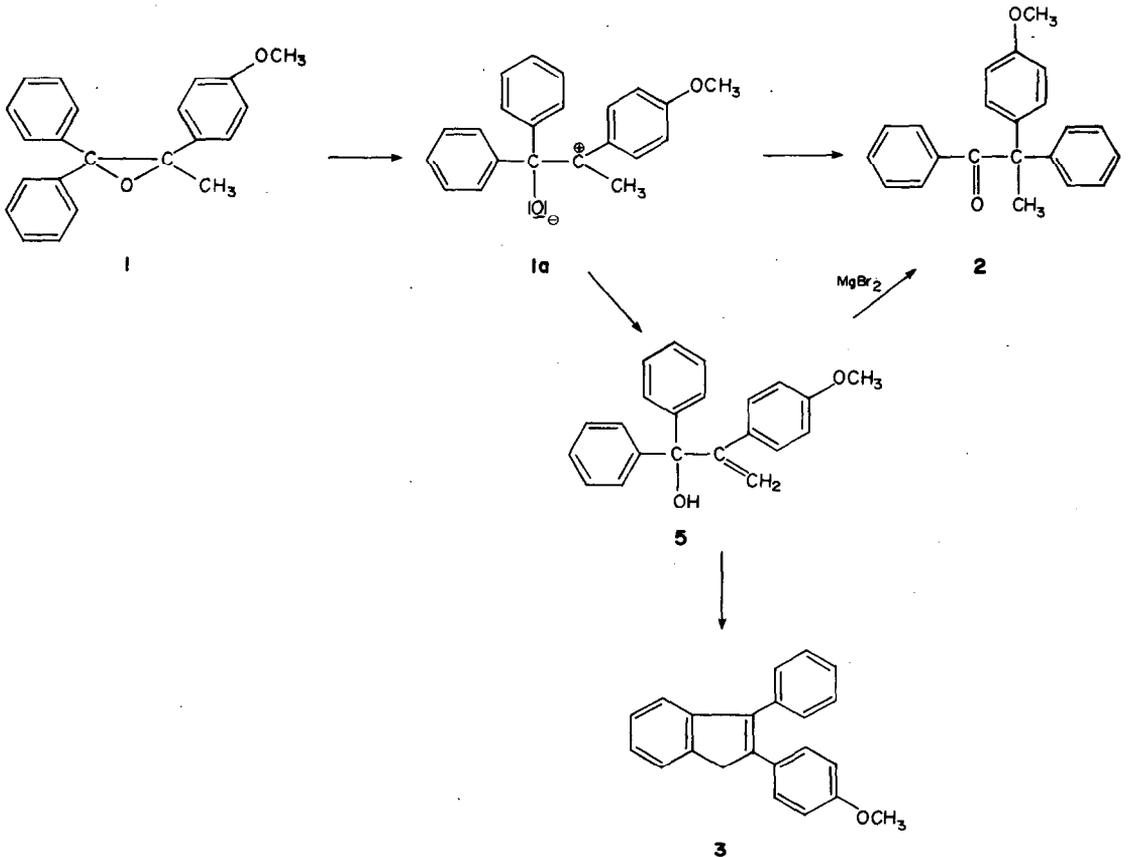
Ausgehend vom Exoxid **1** erhält man bei Abwesenheit von Lewis-Säuren sowohl bei Atmosphärendruck als auch bei hohem Druck das Zwitterion **1a**. Wegen der dabei auftretenden Elektrostriction läuft diese Ringöffnung unter Hochdruckbedingungen schneller und bei tieferer Temperatur ab als bei Normaldruck. Dies erklärt die bei 10 kbar gefundene Reaktionsbeschleunigung. Die Umlagerung des Zwitterions **1a** zum Keton **2**, die bei Normaldruck glatt abläuft, wird durch Anwendung hohen Druckes verlangsamt. Das im Übergangszustand der Reaktion auftretende Phenoniumion bewirkt eine gegenüber dem Zwitterion **1a** verringerte Elektrostriction, die auf die ausgedehnte Ladungsverteilung zurückgeführt werden kann. Da ausserdem das Keton **2** eine geringere Polarität als das Zwitterion **1a** hat, sollte wie in ähnlich gelagerten Fällen wegen der Abnahme der Elektrostriction die Umlagerung von **1a** in **2** ein positives Aktivierungsvolumen haben und somit durch hohen Druck verlangsamt werden. Man kann andererseits davon ausgehen, dass Alkohole unter Druck weitgehend dissoziieren. Daher kann bei der Bildung des Allylkohols **5** nur eine viel geringere Änderung der Elektrostriction eintreten. Ausgehend von **1a** muss durch hohen Druck also die Bildung von **5** gegenüber der von **2** begünstigt werden.

Ein völlig anderes Bild ergibt sich bei Anwesenheit der Lewis-Säuren Eisen-(III)-chlorid, Zinkchlorid und Bortrifluoridetherat. Diese Lewis-Säuren können sowohl im Zwitterion **1a** als auch im Keton **2** bzw. dem Allyl-

alkohol **5** eine Bindung mit dem Sauerstoff eingehen. Als Folge wird einerseits die Ladungsdichte im Zwitterion **1a** und im Allylalkohol **5** abnehmen, im Keton **2** dagegen zunehmen. Die Umlagerung **1a**→**2** sollte bei Anwesenheit von Lewis-Säuren also weniger verlangsamt werden, so dass die Entstehung von **2** neben **5** zu erwarten wäre. Der Allylalkohol **5** bildet aber in einer durch Lewis-Säuren katalysierten intramolekularen elektrophilen Substitution quantitative das Indenderivat **3**. Man findet daher neben 75% **2** in 25-proz. Ausbeute das Indenderivat **3**, während die Bildung von **5** nicht beobachtet wird. Bei Abwesenheit saurer Katalysatoren bildet sich **3** erst oberhalb 150° aus **5**. Dass **2** mit den genannten Katalysatoren aus **5** entsteht, konnte durch Kontrollversuche ausgeschlossen werden. Völlig überraschend ist die geschilderte Wirkung von wasserfreiem Magnesiumbromid, für dessen andere Verhaltensweise wir bisher keine Erklärung haben.

Umlagerung von 1 in chiralen Lösungsmitteln

Die Umlagerung wurde unter sonst gleichen Bedingungen in verschiedenen chiralen Lösungsmitteln bei Atmosphärendruck und bei 10 kbar durchgeführt. Mit Ausnahme der Umlagerung in L-Weinsäurediäthylester wurde stets eine katalytische Menge Eisen-(III)-chlorid zugesetzt. Das entstandene Keton **2** wurde nach Abtrennung des chiralen Lösungsmittels (s. Exp. Teil) durch Säulenchromatographie und anschließende Umkristallisation gereinigt. Da von uns durch eine Racematspaltung der Drehwert des reinen Enantiomeren von **2** ebenfalls bestimmt wurde, lässt sich die erhaltene asymmetrische Induktion bestimmen. Zur Erhöhung der Messgenauigkeit wurden alle Drehwerte bei 436 nm



gemessen, da bei dieser Wellenlänge die spezifische Drehung von 2 den grössten Wert hat. Die folgende Tabelle fasst die Versuchsergebnisse zusammen.

der Drehwert des entstandenen Ketons 2 wie auch der des zurückgewonnenen Epoxids 1 gemessen. Während das Keton die in der Tabelle angegebene optische Ak-

	Lewis-Säure	Temp [°C]	Ausbeute [%]		Drehwert [α] _{D²⁰}		Asym. Induktion	
			1 atm	10 ⁴ atm	1 atm	10 ⁴ atm	1 atm	10 ⁴ atm
L-(+)-Weinsäure-diethylester		80	85	56	—	-1.1	—	6.1%
(-)-Fenchon	FeCl ₃	100	62	75	—	-0.74	—	4.1%
(+)-Campher/Toluol	FeCl ₃	80	70	74	—	-1.77	—	7.0%
(-)-Menthol/Toluol	FeCl ₃	100	20	15	-0.31	-2.62	1.7%	14.5%
(-)-Menthol/Toluol	ZnCl ₂	100	70	71	—	-2.32	—	12.3%

Wir möchten besonders darauf hinweisen, dass mit Ausnahme der Umlagerung in Menthol/Toluol die entsprechenden Reaktionen bei Atmosphärendruck ein optisch inaktives Produkt liefern. Besonders wichtig ist der Nachweis, dass die gemessenen Drehwerte nicht auf Spuren des chiralen Lösungsmittels beruhen. Im experimentellen Teil wird auf diesen Nachweis besonders eingegangen.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Ausgehend von dem racemischen Epoxid 1 entsteht bei der Ringöffnung die achirale Zwischenstufe 1a. Die optische Aktivität des Ketons 2 kann also nur im Sinne einer enantioselektiven Synthese durch Wechselwirkung des chiralen Lösungsmittels mit dem achiralen Zwitterion 1a gedeutet werden. Eine mögliche kinetische Racematspaltung des racemischen Epoxids 1 kann daher nicht für die optische Aktivität des Endproduktes verantwortlich sein. Die Möglichkeit, dass die optische Aktivität von 2 durch eine asymmetrische Zersetzung von zunächst gebildetem optisch inaktivem Keton 2 entsteht, konnte durch einen entsprechenden Versuch ausgeschlossen werden. Da die entsprechenden Versuche bei Atmosphärendruck nur optisch inaktives Produkt liefern, muss man annehmen, dass lediglich unter hohem Druck bei den von uns untersuchten Reaktionen diastereomere Übergangszustände durch Wechselwirkung mit dem chiralen Lösungsmittel entstehen.

Ohne Auswirkung auf die optische Aktivität des Endproduktes könnte jedoch bei der Ringöffnung des Epoxidringes eine kinetische Racematspaltung durch Wechselwirkung von 1 mit dem chiralen Lösungsmittel eingetreten sein. Zur Überprüfung brachen wir einen Umlagerungsversuch in Campher/Toluol bereits nach 30 min. bei 10 kbar ab, so dass wir ca. 30% von nicht umgesetztem Epoxid 1 zurückgewinnen konnten. Nach der üblichen Aufarbeitung und Reinigung wurde sowohl

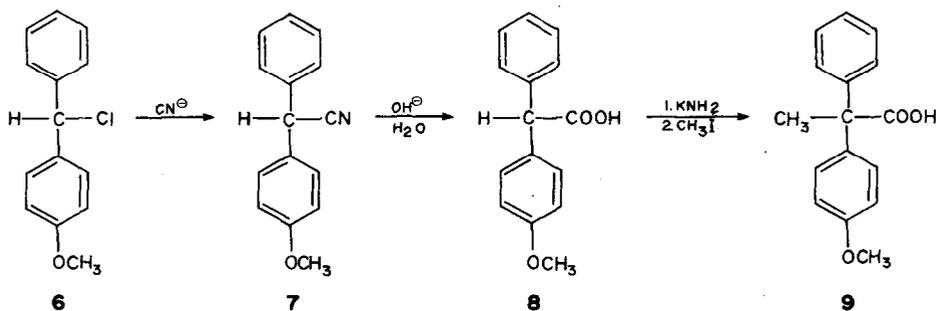
aktivität zeigte, war das Epoxid inaktiv. Eine kinetische Racematspaltung bei der Ringöffnung von 1 lässt sich somit ausschliessen. Daraus kann man schliessen, dass der hohe Druck in Übereinstimmung mit der Theorie vorwiegend die Wechselwirkungen zwischen dem Lösungsmittel und dem Übergangszustand verstärkt.

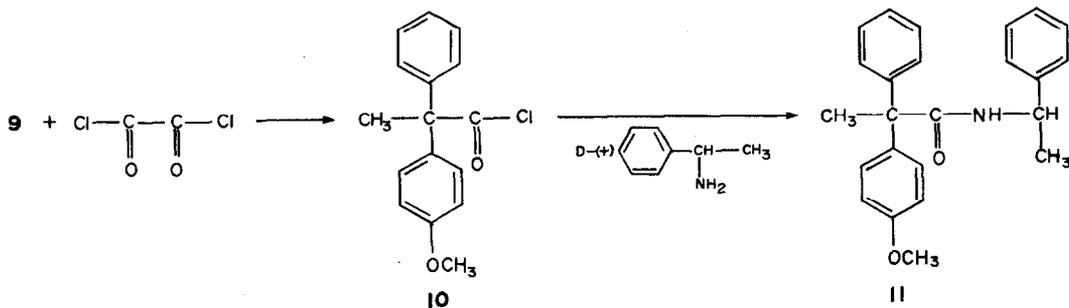
Alle Versuche, eine Racematspaltung von 2 durchzuführen, schlugen fehl, da die Carboxylgruppe zu reaktionsträge war. Wir stellten daher 2-Phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-propionsäure (9) auf dem unten aufzeichneten Weg 6-9 her.¹¹

Eine Racematspaltung der Säure 9 mit verschiedenen Hilfsbasen (Brucin, Strychnin, Ephedrin) schlug fehl, da keine kristallisierten Salze erhalten werden konnten. Mit Oxalylchlorid stellten wir dann aus 9 das Säurechlorid 10 her, und erhielten nach Umsetzung mit optisch reinem Phenylethylamin ein Gemisch der beiden diastereomeren Amide 11a und 11b.

Durch Chromatographie an Kieselgel konnten die beiden Diastereomeren weitgehend getrennt werden. Das Diastereomerenverhältnis der angereicherten Proben kann aus dem NMR-Spektrum annähernd bestimmt werden, da die Protonen der Methoxygruppe in 11a bzw. 11b bei verschiedenen Feldstärken absorbieren.¹⁰ Eine anschließende Verseifung des Amids 11 zur Säure 9 war nicht möglich, da die Verbindung 9 unter den Verseifungsbedingungen nicht stabil war.

Es gelang jedoch das Amid 11 durch Umsetzung mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid 10 zu überführen. Da eine solche Spaltungsreaktion von Säureamiden nicht bekannt war, untersuchen wir den Reaktionsmechanismus und die Anwendungsbreite dieser Reaktion jetzt genauer. Das so gebildete Säurechlorid 10 wurde nicht isoliert, sondern direkt mit Diphenylcadmium zum Keton 2 umgesetzt. Da das Verhältnis der diastereomeren Amide 11a und 11b in der Probe bekannt ist, lässt sich auch das Enantiomerenverhältnis von 10 und dann auch





von 2 angeben. Der Drehwert einer so hergestellten Probe von 2 wird bestimmt und auf 100-proz. optische Reinheit umgerechnet. In unserem Fall ergab sich ein spezifischer Drehwert von 11a: $[\alpha]_{436}^{20} = +18.14$ ($c = 1.8$; CHCl_3); 11b: $[\alpha]_{436}^{20} = -18.10$ ($c = 0.5$; CHCl_3).

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Monoskop der Firma H. Bock/Frankfurt ausgeführt. Sie sind unkorrigiert. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A-60-Gerät aufgenommen. Für die Hochdruckversuche wurde ein Stahlautoklav der Firma Hofer Mülheim/Ruhr verwendet. Die Ansätze wurden in abgeschmolzenen Schlauchen aus Polyundecansäureamid in den Autoklaven gebracht.

1,1-Diphenyl-2-methyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxiran (1)

Zu einer auf 3°C gekühlten Lösung von *m*-Chlorperbenzoesäure (32.6 g; 0.185 Mol) in 700 ml Chloroform¹² gibt man tropfenweise bei 3°C eine Lösung von 1,1-Diphenyl-2-(4-methoxyphenyl)-propen (55 g; 0.183 Mol)¹³ in Chloroform. Man lässt 36 h bei Raumtemp. stehen, schüttelt mehrfach mit einer Lösung von Kaliumcarbonat (30 g) in 200 ml Wasser aus. Die organische Phase wird über Kaliumcarbonat getrocknet und *i. Vak.* konzentriert. Das zurückbleibende farblose Öl kristallisiert nach wenigen Minuten. Es wird aus Petroläther (40–60°)/Chloroform umkristallisiert. Man erhält 41.6 g (70%) 1 (farblose Kristalle), Schmp. 108°, NMR (CCl_4) δ 1.45 (s, 3H, CH_3), 3.65 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.55–7.7 (m, 14H, Aryl-H); $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (316.1). Gef.: C, 83.08; H, 6.39; O, 10.53. (Ber.: C, 83.52; H, 6.37; O, 10.11%).

Umlagerung von 1 zu 2-Methyl-2-(4-methoxyphenyl)-propiophenon (2) und 3-Phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-inden (3) in Toluol

1 g (3.2 mmol) 1 werden in 30 ml Toluol gelöst, 5 Mol-% der jeweiligen Lewis-Säure werden zugegeben und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillation des Toluols *i. Vak.* wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petroläther: Äther = 3:1) aufgetrennt. Man erhält: 0.7 g (70%) 2, weisse Kristalle (aus Ligroin 90–100), Schmp. 111°, NMR (CCl_4) δ 1.9 (s, 3H, CH_3), 3.8 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.6–7.6 (m, 14H,

Aryl-H); IR (KBr) γ_{max} 1675 cm^{-1} (Arylketon); UV (Methanol) λ_{max} 213 ($\epsilon = 9600$), 230 ($\epsilon = 7700$), 250 ($\epsilon = 4000$), 275 nm ($\epsilon = 1300$); $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (316.1). Gef.: C, 83.37; H, 6.42; O, 10.21. Ber.: C, 83.52; H, 6.37; O, 10.11%. 0.2 g (21%) 3 farblose Nadeln (aus Ethanol) Schmp. 123°; NMR (CCl_4) δ 3.65 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.75 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$, mit $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{ONa}$ austauschbar), 6.6 (d J_{AB} 9 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7.0–7.4 (m, 11H, Aryl-H); UV (Methanol) λ_{max} 210 ($\epsilon = 60000$), 233 ($\epsilon = 37000$), 310 nm ($\epsilon = 21000$); HMS (70 eV) *m/e* Gef.: 298.1366. Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}$: 298.1358.

Reaktion von 1 zu 1,1-Diphenyl-2-(4-methoxyphenyl)-propen-(2)-ol(1) (5)

Bei Abwesenheit von Lewis-Säuren bildet sich in Toluol nur unter Hochdruckbedingungen ($P = 10000$ atm, $T = 80^\circ$) der Allylalkohol 5. Nach Abdestillation des Lösungsmittels *i. Vak.* wird der Rückstand aus Ligroin (90–100°) umkristallisiert. 0.77 g (77%) weisse Kristalle, Schmp. 87–88°; NMR (CCl_4) δ 2.3–2.5 (breites s,

1H, OH), 3.65 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.7 (d J_{AB} 1.5 Hz, 1H, $=\text{C}-\text{H}$), 5.35 (d, J_{AB} 1.5 Hz, 1H, $=\text{C}-\text{H}$), 6.65–7.5 (m, 14H, Aryl-H); IR

(KBr) ν_{max} 3540 (OH), 1600 cm^{-1} (C=C); HMS (70 eV) *m/e* Gef.: 316.1463. Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 316.1475; Fragmente *m/e* (relative Intensität) 298 (50%), 283 (5%), 273 (5%), 183 (100%), 134 (90%).

Umlagerung von 1 in chiralen Lösungsmitteln

In *L*-(+)-Weinsäurediäthylester. Bei Atmosphärendruck: 3.0 g (9.5 mmol) 1 werden in 50 ml *L*-(+)-Weinsäurediäthylester unter Zusatz von 8 ml Toluol gelöst und 30 h auf 80° erhitzt. Man verdünnt mit 100 ml Methanol/Wasser (1:1) und hydrolysiert mit überschüssiger konz. NaOH. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Chloroform extrahiert, das Chloroform über Magnesiumsulfat getrocknet und *i. Vak.* abgedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Äther = 3:1) aufgetrennt. Man erhält 2.26 g (85%) 3 0.3 g (12%) Das Produkt 2 ist optisch inaktiv.

Unter Hochdruckbedingungen (9800 atm): Ansatz und Aufarbeitung wie oben beschrieben. Die Reaktionszeit verkürzt sich auf 15 h. 2 1.7 g (57%) $[\alpha]_{436}^{20} = -1.1^\circ$ ($c = 2.85$; CHCl_3). Die Reinheit der Probe wird durch nochmalige Chromatographie an Kieselgel und anschließende mehrfache Umkristallisation aus Ligroin (90–100°) überprüft. Der spezifische Drehwert ändert sich dabei nicht.—3 1.0 g (35%).

In (+)-Campher/Toluol: Bei Atmosphärendruck: 0.5 g (1.6 mmol) 1 werden in 40 ml Toluol unter Zusatz von 22 g (+)-Campher gelöst. Man gibt 15 mg Eisen-(III)-chlorid zu und erwärmt 24 h auf 80°. Anschliessend wird der Campher durch Wasserdampfdestillation abgetrennt. Wenn ca. 5 Liter Destillat überdestilliert sind, bricht man ab, extrahiert den im Kolben verbliebenen Rückstand mehrfach mit Chloroform, trocknet über Magnesiumsulfat, dampft das Lösungsmittel *i. Vak.* ab, trennt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Petroläther: Äther = 3:1) und kristallisiert mehrfach aus Ligroin (90–100) um.—2: 0.35 g (70%). Das Produkt ist optisch inaktiv. Unter Hochdruckbedingungen (9800 atm): Ansatz und Aufarbeitung wie oben beschrieben. 2 0.37 g (74%) $[\alpha]_{436}^{20} = -1.27^\circ$ ($c = 3.5$; CHCl_3). Der spezifische Drehwert der Probe ändert sich bei weiterer Umkristallisation aus Ligroin nicht mehr.

In (-)-Menthol/Toluol: Bei Atmosphärendruck: 1 g (3.2 mmol) 1 werden in 20 ml Toluol unter Zusatz von 12 g (-)-Menthol und 30 mg Eisen-(III)-chlorid 18 h auf 100° erhitzt. Anschliessend wird Menthol durch Wasserdampfdestillation abgetrennt. Wenn ca. 5 Liter Destillat übergegangen sind, bricht man ab, extrahiert den im Kolben verbliebenen Rückstand mit Chloroform, trocknet über Magnesiumsulfat, dampft das Lösungsmittel *i. Vak.* ab, trennt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Petroläther: Äther = 3:1) und kristallisiert mehrfach aus Ligroin (90–100°) um. 2 0.2 g (20%); $[\alpha]_{436}^{20} = -0.31^\circ$ ($c = 3.25$; CHCl_3). Als Hauptprodukt entstehen 0.65 g eines weissen kristallinen Produkts (Schmp. 142–143°; $[\alpha]_{436}^{20} = -536.2^\circ$ ($c = 1.36$; CHCl_3), dessen Struktur bisher nicht aufgeklärt wurde. Unter Hochdruckbedingungen (9800 atm): Ansatz und Aufarbeitung wie oben angegeben. 2 0.15 g (15%); $[\alpha]_{436}^{20} = -2.62^\circ$ ($c = 1.25$; CHCl_3). Das

Produkt änderte seinen Drehwert bei weiterer Umkristallisation nicht mehr. Das bei Atmosphärendruck entstehende unbekannte Hauptprodukt entsteht auch bei Hochdruckbedingungen in ca. 70-proz. Ausbeute.

In (-)-Fenchon: Bei Atmosphärendruck: 0.5 g (1.6 mmol) 1 werden in 20 ml (-)-Fenchon gelöst, 15 mg Eisen-(III)-chlorid zugegeben und 30 h auf 100° erhitzt. Das Fenchon wird im Hochvakuum abdestilliert, der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Petroläther: Äther = 3:1) getrennt und aus Ligroin (90–100) umkristallisiert. 2 310 mg (62%); 3 89 mg (19%). Das Produkt 2 ist optisch inaktiv. Unter Hochdruckbedingungen (P = 9800 atm): Ansatz und Aufarbeitung wie oben angegeben. 2 0.750 g (75%); $[\alpha]_{436}^{20} = -0.74^{\circ}$ (c = 2.29; CHCl₃); 3 0.170 g (18%). Der Drehwert von 2 ändert sich bei weiterer Umkristallisation aus Ligroin nicht.

1-Benzyliden-2-(4-methoxyphenyl)-3-phenyliden (4)

Zu einer frisch bereiteten Natriumäthylat-Lösung aus 56 mg NaH (2 mmol) und 30 ml abs. Ethanol werden bei Raumtemp. nacheinander eine Lösung von 1 g (3.4 mmol) 2 in 10 ml abs. THF und 360 mg (3.4 mmol) frisch destillierter Benzaldehyd in 5 ml abs. THF zugegeben. Man rührt bei Raumtemp. 1 h, saugt die ausgefallenen Kristalle ab, wäscht auf dem Filter mehrfach mit Ethanol und kristallisiert aus Ligroin (90–100°)/CCl₄ = 10:1 um. 1.2 g (91%) gelbe Nadeln, Schmp. 195–196°; NMR (CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.65–7.7 (m, 19H, Aryl-H und -CH=); C₂₅H₂₂O (386.5) Gef.: C, 89.84; H, 5.77; O, 4.49. Ber.: C, 90.12; H, 5.74; O, 4.14%.

1-Phenyl-1-(4-methoxyphenyl)-acetonitril (7)

Verfahren analog zu Lit.¹⁴ In 360 ml abs. Acetonitril werden 100 g (1.5 mol) Kaliumcyanid und 6 g (20 mmol) 18-Crown-6¹⁵ suspendiert. Bei Raumtemp. wird eine Lösung von Phenyl-(4-methoxyphenyl)-chlormethan¹⁶ in Acetonitril zugetropft (kühlen!) und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, das Acetonitril *i. Vak.* abgedampft und der Rückstand mit dem abgesaugten Niederschlag vereinigt. Man wäscht auf der Nutsche mit viel Wasser und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol/Wasser zweimal um. 80 g (83%) weisse Kristalle, Schmp. 128–129°; NMR (CCl₄) δ 3.75 (s, 3H, OCH₃), 5.74 (s, 1H, -CH-CN), 6.8–7.5 (m, 9H, Aryl-H); C₁₅H₁₃NO (223.2), Gef.: C, 80.61; H, 6.13; N, 6.32; O, 6.94. Ber.: C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27; O, 7.14%.

2-Phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-essigsäure (8)

15 g (67.2 mmol) 7 werden zusammen mit 10 g (175 mmol) Kaliumhydroxid in ca. 150 ml Diäthylenglykol/Wasser 1:1 40 h zum Sieden erhitzt. Sobald die Lösung homogen geworden ist, verdünnt man mit 300 ml Wasser und äthert mehrfach aus. Die Ätherphasen werden verworfen. Die wässrige Phase wird mit kalter 50-proz. Schwefelsäure angesäuert, und mehrfach mit Äther extrahiert. Der Äther wird über Magnesiumsulfat getrocknet und *i. Vak.* abgedampft. Der ölige Rückstand wird in möglichst wenig heissem Chloroform gelöst und mit dem 6-fachen Volumen Ligroin versetzt. Beim Abkühlen fällt 8 in Form weisser Kristalle aus. 10.5 g (64.5%) weisse Kristalle Schmp. 98–99°; NMR (CDCl₃) δ 3.8 (s, 3H, OCH₃), 5.0 (s, 1H, -CH-COO), 6.7–7.5 (m, 9H, Aryl-H), 9.1 (s, 1H, -COOH) C₁₅H₁₄O₃ (242.2) Gef.: C, 74.13; H, 5.74; O, 20.13. Ber.: C, 74.36; H, 5.78; O, 19.81%.

2-Phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-propionsäure (9)

Die Methylierung von 8 zu 9 wurde nach dem Verfahren von C. R. Hauser¹⁷ durchgeführt. Weisse Kristalle (Ligroin/Chloroform = 5:1) (69.4%); Schmp. 112–113°; NMR

(CDCl₃) δ 1.95 (s, 3H, CH₃-C-), 3.8 (s, 3H, OCH₃) 6.7–7.4 (m,

9H, Aryl-H), 11.1 (s, 1H, -COOH); C₁₆H₁₆O₃ (256.3). Gef.: C, 74.76; H, 6.25; O, 18.99. Ber.: C, 74.98; H, 6.29; O, 18.73%.

2-Phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-propionsäure-α-D-phenyläthylamid (11)

10 g (40 mmol) 9 werden in 300 ml abs. Benzol gelöst und zusammen mit 15 ml (94 mmol) Oxalylchlorid 5 min. zum Sieden

erhitzt. Benzol und Oxalylchlorid werden *i. Vak.* abgedampft und der ölige Rückstand 10 in 300 ml abs. Äther gelöst. Man tropft ein Gemisch aus 5 g (41 mmol) D-(+)-α-Phenyläthylamin und 10 g (100 mmol) Triäthylamin zu. Man erhitzt 30 min zum Sieden, gießt in 400 ml Wasser, trennt die Ätherphase ab und extrahiert die wässrige Phase mehrfach mit Äther. Die Ätherphasen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *i. Vak.* abgedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert nicht. 14 g (100%) 11 farbloses Öl; NMR (CCl₄) δ 1.33 (d, J

6.5 Hz, 3H, CH₂-CH-N), 1.95 (s, 3H, CH₃-C-Aryl), 3.7 ("d., 3H, OCH₃), 4.9–5.4 (m, 1H, CH₂-CH-N), 5.6–5.9 (breites d, 1H, -NH-), 6.6–7.5 (m, 14H, Aryl-H); C₂₄H₂₅NO₂ HMS (70 eV) *m/e* Gef.: 359.1906, Ber.: 359.1885. Durch zweimalige Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Äther = 3:1) gelingt eine weitgehende Trennung der diastereomeren Säureamide 11a bzw. 11b. Aus dem Integrationsverhältnis der aufgespaltenen Methoxygruppe lässt sich die optische Reinheit der getrennten Amide zu 69% bestimmen.¹⁰ 11a $[\alpha]_{436}^{20} = 98.03^{\circ}$ (c = 18.3; CHCl₃); 11b $[\alpha]_{436}^{20} = 75.74^{\circ}$ (c = 16.1; CHCl₃).

Spaltung des Säureamids 11. 1.35 mg (3 mmol) 11 werden in 10 ml Benzol gelöst nach Zugabe von 10 ml (60 mmol) Oxalylchlorid 4 h im offenen Becherglas stehen gelassen.¹⁸ Benzol und Oxalylchlorid werden *i. Vak.* abgezogen. Der Rückstand wird in abs. Benzol gelöst und mit 60 mmol einer frisch bereiteten Suspension von Diphenylcadmium in Benzol 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man gießt in Wasser, säuert mit verd. Schwefelsäure an und extrahiert mehrfach mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und *i. Vak.* abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Petroläther: Äther = 3:1) gereinigt und noch einmal aus Ligroin umkristallisiert. 320 mg (30%) 2.

Danksagung—Wir danken Herrn Rudolf Bühler für die Bedienung des von der DFG zur Verfügung gestellten Hochdruckautoklaven. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe. Hans-Peter Kraemer dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Promotionsstipendium.

LITERATUR

- J. D. Morrison und H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*. Prentice Hall, London (1971).
- J. S. Zweig, J. L. Luche, E. Barreiro und P. Crabbe, *Tetrahedron Letters* 2355 (1975); T. Yamashita, H. Yasueda und N. Nakamura, *Chemistry Letters* 585 (1974).
- N. Allentoff und G. F. Wright, *J. Org. Chem.* 22, 1 (1957).
- K. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 2731 (1966).
- D. Seebach, H. Dörr, B. Bastiani und V. Ehrig, *Angew. Chem.* 81, 1002 (1969).
- F. D. Saeva, P. E. Sharpe und G. R. Olin, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 204 (1975).
- L. Verbiitt, T. R. Halbert und R. B. Petterson, *J. Org. Chem.* 40, 1649 (1975).
- D. Seebach und Hok An Oei, *Angew. Chem.* 87, 629 (1975).
- W. J. Le Noble, *Progress in Physical Organic Chemistry*, Wiley Interscience, New York (1968).
- Diese Messungen wurden dankenswerterweise vom Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg durchgeführt.
- vergl. Dissertation H. P. Kraemer, Univ. Heidelberg (1975).
- J. H. Blumberg, H. K. Latourette und H. S. Berkowitz, *Belg. Pat.-Nr.* 632597.
- E. Gardener, *Bull. Soc. Chim. Belg.* (3), 34, 94 (1897).
- J. W. Zubrick, B. J. Dunbar und H. D. Durst, *Tetrahedron Letters* 71 (1975).
- G. W. Gokel und D. J. Cram, *J. Org. Chem.* 39, 2445 (1974).
- E. P. Kohler und R. H. Patch, *J. Am. Chem. Soc.* 38, 1213 (1916); M. P. Balfe, M. A. Doughty, J. Keynon und R. R. Poplett, *J. Chem. Soc.* 605 (1942).
- C. R. Hauser und W. J. Chambers, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 4942 (1952).
- H. P. Kraemer, Unveröffentlichte Ergebnisse.