

Aminosäuren, 4<sup>1)</sup>

## Enantioselektive Synthese *N*-substituierter $\alpha$ -Aminocarbonsäuren aus $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren<sup>2)</sup>

Franz Effenberger\*, Ulrike Burkard<sup>3)</sup> und Joachim Willfahrt

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

Eingegangen am 4. Juli 1985

(*S*)- $\alpha$ -(Trifluormethylsulfonyloxy)carbonsäureester (*S*)-**3** reagieren mit primären und sekundären Aminen im Sinne einer  $S_N2$ -Reaktion zu den *N*-substituierten (*R*)- $\alpha$ -Aminocarbonsäureestern (*R*)-**5**, (*R*)-**9** bzw. (*R*)-**12**. Die Reaktionsgeschwindigkeit verschiedener in  $\alpha$ -Stellung substituierter Propionsäure-ethylester mit Benzylamin nimmt in der Reihenfolge der Substituenten Triflat (**3a**)  $\gg$  Bromid (**8a**) > Mesylat (**7a**)  $\geq$  Tosylat (**7b**) > Chlorid (**8b**) deutlich ab. Abnehmende Reaktivität führt bei der Umsetzung mit Aminen aufgrund der erforderlichen härteren Bedingungen in zunehmendem Maße zu Racemisierung und Eliminierung.

**Amino Acids, 4<sup>1)</sup>. – Enantioselective Synthesis of *N*-Substituted  $\alpha$ -Amino Carboxylic Acids from  $\alpha$ -Hydroxy Carboxylic Acids<sup>2)</sup>**

With primary and secondary amines, the (*S*)- $\alpha$ -(trifluoromethylsulfonyloxy) carboxylates (*S*)-**3** afford in an  $S_N2$  reaction the *N*-substituted (*R*)- $\alpha$ -amino carboxylates (*R*)-**5**, (*R*)-**9**, and (*R*)-**12**, resp. The rates of  $\alpha$ -substituted ethyl propionates decrease in the order of the substituents triflate (**3a**)  $\gg$  bromide (**8a**) > mesylate (**7a**)  $\geq$  tosylate (**7b**) > chloride (**8b**); in the reactions with amines, decreasing reactivity affords increasing racemisation and elimination as a consequence of the more drastic conditions which are required.

Die in der Natur weit verbreiteten *N*-Alkyl-substituierten  $\alpha$ -Aminosäuren<sup>4)</sup> sind in bestimmten Proteinen sowie als freie Aminosäuren im Plasma und Urin aufgefunden worden<sup>5)</sup>. *N*-Alkyl- und *N*-Arylamino-säuren finden als Ausgangs- oder Zwischenverbindungen in der Pharmasynthese<sup>6)</sup> sowie bei der Herstellung von Heterocyklen<sup>7)</sup> vielfach Verwendung. Besondere Bedeutung haben gewisse *N*-Arylalanin-Derivate, wie z. B. Ridomil<sup>®</sup>, als selektive Herbizide<sup>8)</sup>. Von den *N*-substituierten  $\alpha$ -Aminosäuren ist häufig nur ein Enantiomeres wirksam, so daß man heute – z. B. im Pflanzenschutz – bestrebt ist, keine Racemate mehr, sondern nur das eine wirksame Enantiomere zu verwenden. Wir haben daher die Synthese optisch aktiver *N*-substituierter  $\alpha$ -Aminosäuren ausgehend von den in ausreichendem Maße zur Verfügung stehenden chiralen  $\alpha$ -Amino- bzw.  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren untersucht. Die drei grundsätzlich möglichen Darstellungsmethoden für *N*-substituierte  $\alpha$ -Aminosäuren:

- a) Alkylierung bzw. Arylierung und
- b) reduktive Alkylierung entsprechender Aminosäuren sowie

c) nucleophile Substitution von  $\alpha$ -Halogen-carbonsäuren (dargestellt über Diazoniumsalze von Aminosäuren<sup>9</sup>) bzw. durch Halogenierung von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren<sup>10</sup>) weisen alle Nachteile auf, die eine starke Einschränkung dieser Synthesemöglichkeiten bedingen. z. B. muß bei der gezielten Monoalkylierung von  $\alpha$ -Aminosäuren mit Dialkylsulfaten oder Alkylhalogeniden<sup>11,12</sup>) eine Schutzgruppe<sup>13</sup>) eingeführt werden, die nur unter speziellen Bedingungen racemisierungsfrei abgespalten werden kann<sup>14</sup>). Die Arylierung gelingt nur mit stark Acceptor-substituierten Arylhalogeniden und wird praktisch nur bei der Sangerschen Endgruppenbestimmung<sup>15</sup>) von Proteinen angewendet. Bei der reduktiven Methylierung mit Formaldehyd erfolgt Disubstitution am Stickstoff der  $\alpha$ -Aminosäuren<sup>16</sup>), dagegen lassen sich länger-kettige Alkylreste<sup>17a</sup>) oder die Benzylgruppe<sup>17b</sup>) mit entsprechenden Aldehyden auf diese Weise problemlos einführen. In einer neueren Arbeit<sup>18</sup>) werden reduktive Alkylierungen ungeschützter Aminosäuren mit Aldehyden und Ketonen und Natriumcyanoborhydrid beschrieben. Ausgehend von Schiffischen Basen von  $\alpha$ -Aminosäureestern konnten mit Dialkylsulfat oder Methyltrifluormethansulfonat nach anschließender hydrolytischer Spaltung *N*-alkylierte Aminosäuren unter Konfigurationserhalt hergestellt werden<sup>19</sup>). Ein wesentlicher Nachteil der am häufigsten angewandten Darstellungsmethode *N*-substituierter  $\alpha$ -Aminosäuren, die nucleophile Substitution von  $\alpha$ -Halogen-carbonsäuren bzw. -estern mit entsprechenden Aminen<sup>20</sup>), ist die große Racemisierungstendenz der Halogenverbindungen, die durch die bei der Reaktion gebildeten Halogenid-Ionen als Konkurrenz-nucleophil bedingt ist.

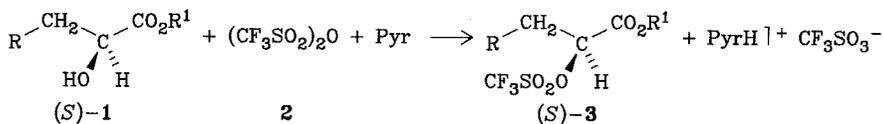
Zur Darstellung von  $\alpha$ -Aminosäuren ausgehend von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren gibt es nur wenige Beispiele. *Freudenberg* und *Huber*<sup>21</sup>) beschrieben als erste die Umsetzung des *p*-Toluolsulfonats des (*S*)-Milchsäure-ethylesters mit Ammoniak zu Alaninamid, wobei teilweise Racemisierung erfolgt. Bei den in neuerer Zeit beschriebenen Umsetzungen von  $\alpha$ -(Methylsulfonyloxy)- und  $\alpha$ -(Tolylsulfonyloxy)carbonsäuren mit Aminen<sup>22</sup>) erfolgt eine geringere Racemisierung als bei der oben erwähnten Aminierung von Halogenverbindungen, dagegen treten jedoch als Folge der erforderlichen härteren Reaktionsbedingungen häufig unerwünschte Nebenreaktionen, wie z. B. Eliminierungen, auf.

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir Reaktionen von Trifluormethansulfonaten optisch aktiver  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren mit Aminen, wobei die im Vergleich zum Mesylat- bzw. Tosylat-Ion deutlich größere Austrittstendenz des Trifluormethansulfonat-Ions<sup>23</sup>) das Arbeiten unter wesentlich mildereren Bedingungen erlaubt.

### Darstellung von (*S*)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)carbonsäureestern (*S*)-3

Bei der Umsetzung von (*S*)- $\alpha$ -Hydroxycarbonsäureestern **1** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**2**)/Pyridin nach der üblichen Methode<sup>24</sup>) erhielten wir die Triflate **3** in guten bis sehr guten Ausbeuten.

Die erhaltenen Verbindungen (*S*)-**3** sind farblos und in der Kälte stabil, z. T. tritt nach einigen Wochen hellgelbe Verfärbung auf, wobei gaschromatographisch und kernresonanzspektroskopisch jedoch höchstens Spuren an Zersetzungsprodukten nachweisbar sind. Die Synthese von **3** gelingt auch in Gegenwart anderer Basen, wie z. B. dem sterisch anspruchsvollen (Diisopropylmethyl)diisobutylamin: aus (*S*)-**1a** erhielten wir damit 96% (*S*)-**3a** nach Abtrennen von ausgefallenem (Diisopropylmethyl)diisobutylammonium-trifluormethansulfonat. Aus wirtschaftlichen Gründen setzten wir jedoch zumeist Pyridin als Hilfsbase ein.



	a	a'	b'	c	c"	
R	H	H	Ph	EtOCO	PhCH <sub>2</sub> OCO	a) 96% in Gegenwart
R <sup>1</sup>	Et	Me	Me	Et	CH <sub>2</sub> Ph	von (iBu) <sub>2</sub> NCH(iPr) <sub>2</sub> →
%(S)-3	85 <sup>a)</sup>	70	82	89	88	(S)-3a + (iBu) <sub>2</sub> NH <sup>⊕</sup>   CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>

Pyr = Pyridin

### *N*-Substituierte (*R*)-Alanin-ethylester (*R*)-5 aus (*S*)-2-Trifluormethylsulfonyloxypropionsäure-ethylester [(*S*)-3a] und Aminen 4

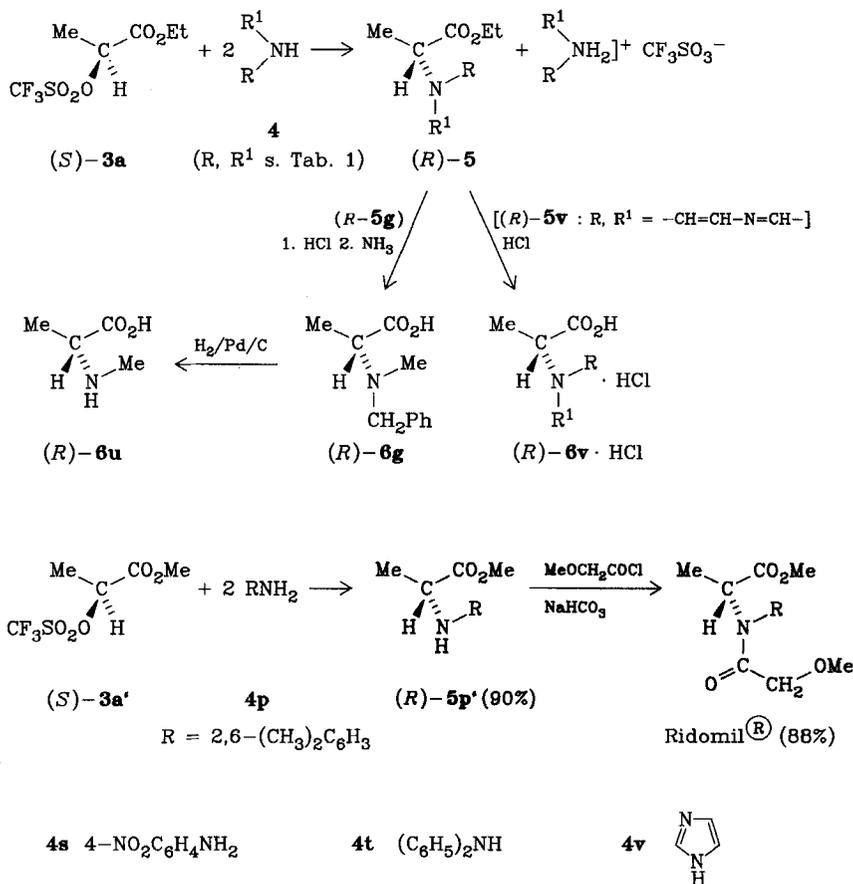
Bei der Umsetzung des Triflats (*S*)-3a mit Aminen 4 im Sinne einer S<sub>N</sub>2-Reaktion zu den (*R*)-α-Alaninestern (*R*)-5 kann der Einfluß der Austrittsgruppe auf die Reaktionsgeschwindigkeit nicht ohne weiteres vorausgesagt werden<sup>23)</sup>. Wir haben daher zunächst die limitierenden Faktoren dieser Synthese bezüglich elektronischer und sterischer Faktoren ermittelt (Tab. 1).

Selbst mit dem sterisch sehr anspruchsvollen, wenig nucleophilen 2,6-Dimethylanilin (**4p**) erhielten wir racemisierungsfrei mit 91% Ausbeute das entsprechende Alanin-Derivat (*R*)-5p. Die Grenze bezüglich der Nucleophilie wird bei den Aminen mit p*K*<sub>s</sub>-Werten < 1 wie 4-Nitroanilin (**4s**) und Diphenylamin (**4t**) erreicht; hierfür erfordern die Umsetzungen mit (*S*)-3a unter den Standardbedingungen jedoch sehr lange Reaktionszeiten, wodurch Nebenreaktionen unvermeidbar werden; gaschromatographisch wurde bei den Umsetzungen mit beiden Aminen bei Raumtemperatur nach 30 h ein ca. 25proz. und nach 180 h ein ca. 50proz. Umsatz bestimmt.

Auch die Umsetzungen von (*S*)-3a mit den Aminen **4k**, **l** und **r**, die eine weitere funktionelle Gruppe besitzen, führten in guten Ausbeuten zu den entsprechenden *N*-substituierten (*R*)-Alanin-ethylestern (*R*)-5k, **l** und **r**. Zur Synthese von (*R*)-*N*-Methylalanin [(*R*)-6u] wählten wir den Umweg über (*R*)-*N*-Benzyl-*N*-methylalanin-ethylester [(*R*)-5g], da das flüssige Benzylmethylamin (**4g**) leichter zu handhaben ist als gasförmiges Methylamin, welches außerdem durch das Triflat (*S*)-3a leicht dialkyliert werden kann. Aus (*R*)-5g läßt sich die Benzylgruppe, nach saurer Hydrolyse zu *N*-Benzyl-*N*-methylalanin [(*R*)-6g], problemlos hydrogenolytisch unter Bildung von (*R*)-6u abspalten<sup>13b)</sup>.

Die Synthese der für biologische Tests besonders interessanten 2-(1-Imidazolyl)propionsäure [(*R*)-6v] erforderte zur Vermeidung einer Zweitalkylierung von Imidazol (**4v**) etwas abweichende Reaktionsbedingungen: langsames Zutropfen von (*S*)-3a zu einem 10fachen Imidazol-Überschuß bei -10°C führte zu 2-(1-Imidazolyl)propionsäure-ethylester (**5v**) (Ausb. 89%) und dessen saure Hydrolyse zu 2-(1-Imidazolyl)propionsäure-hydrochlorid [(*R*)-6v · HCl]. Mit hoher optischer

Reinheit konnten wir aus (*S*)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)propionsäure-methylester [(*S*)-**3a'**] und 2,6-Dimethylanilin (**4p**) auch (*R*)-*N*-(2,6-Dimethylphenyl)alanin-methylester [(*R*)-**5p'**] darstellen, der sich mit Methoxyacetylchlorid/Natriumhydrogencarbonat mit 88% Ausbeute zu dem technisch wichtigen Fungizid Ridomil<sup>®</sup>, (*R*)-*N*-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-(methoxyacetyl)alanin-methylester<sup>8)</sup>, acylieren ließ.



Bei den Synthesen der *N*-substituierten (*R*)-Alanin-ethylester (*R*)-**5** wurden die Amine **4** in mindest doppelt molarer Menge eingesetzt, um die bei den Reaktionen entstehende Trifluormethansulfonsäure als entsprechendes Ammoniumtriflat zu binden. Am Beispiel der Umsetzung von Anilin (**4h**) fanden wir, daß dessen Alkylierung ebenso gut mit der äquimolaren Menge **4h** unter Verwendung einer Hilfsbase, wie z. B. Triethylamin, möglich ist (s. exp. Teil).

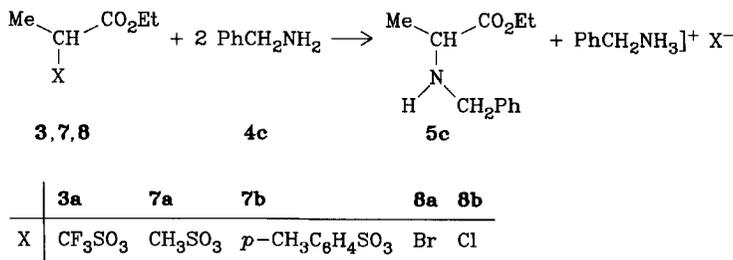
Tab. 1. *N*-Substituierte (*R*)-Alanin-ethylester (*R*)-**5** aus (*S*)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)-propionsäure-ethylester [(*S*)-**3a**] und Aminen **4** in Dichlormethan

	Amin R	R <sup>1</sup>	Reakt.- zeit <sup>a)</sup> h		...-alanin-ethylester	Ausb. %
<b>4a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	6	( <i>R</i> )- <b>5a</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -Hexyl-	90
<b>4b</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	H	6	( <i>R</i> )- <b>5b</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyl-	78
<b>4c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	6	( <i>R</i> )- <b>5c</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -Benzyl-	93
<b>4d</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6	( <i>R</i> )- <b>5d</b>	( <i>R</i> )- <i>N,N</i> -Diethyl-	74
<b>4e</b>	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> -		6	( <i>R</i> )- <b>5e</b>	( <i>R</i> )-2-Pyrrolidino-propionsäure-ethylester	95
<b>4f</b>	HO[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	H	6	( <i>R</i> )- <b>5f</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-Hydroxyethyl)-	61
<b>4g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1.5	( <i>R</i> )- <b>5g</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -methyl-	96
<b>4h</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	6	( <i>R</i> )- <b>5h</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -Phenyl-	76
<b>4i</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	11	( <i>R</i> )- <b>5i</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -phenyl-	75
<b>4k</b>	3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	14	( <i>R</i> )- <b>5k</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(3-Methoxyphenyl)-	90
<b>4l</b>	3-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	20	( <i>R</i> )- <b>5l</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(3-Hydroxyphenyl)-	86
<b>4m</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	23	( <i>R</i> )- <b>5m</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(4-Chlorphenyl)-	79
<b>4n</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	52	( <i>R</i> )- <b>5n</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-Chlorphenyl)-	83
<b>4o</b>	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	30	( <i>R</i> )- <b>5o</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(3,4-Dichlorphenyl)-	92
<b>4p</b>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	17	( <i>R</i> )- <b>5p</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2,6-Dimethylphenyl)-	91
<b>4q</b>	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	H	24	( <i>R</i> )- <b>5q</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -1-Naphthyl-	75
<b>4r</b>	4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	26 <sup>b)</sup>	( <i>R</i> )- <b>5r</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -[4-(Ethoxycarbonyl)phenyl]-	90

a) Bei Raumtemperatur nach Zusammengeben der Edukte bei 0–20°C innerhalb 10–30 min. – b) Unter Rückfluß nach Zusammengeben der Edukte bei Raumtemperatur.

Die Möglichkeit der Rückgewinnung von Trifluormethansulfonsäure aus den anfallenden *N*-substituierten Ammoniumtriflaten haben wir an einigen Beispielen durch deren Überführung in die Natriumsalze und anschließende Umsetzung mit konz. Schwefelsäure nach Lit.<sup>25)</sup> aufgezeigt (s. exp. Teil).

Bei vergleichenden Umsetzungen von Benzylamin (**4c**) mit den Propionsäure-ethylestern **3**, **7** und **8** (mit variierenden Austrittsgruppen in 2-Stellung) zu *N*-Benzylalanin-ethylester (**5c**) haben wir eine gute Korrelation zwischen Reaktivität und Austrittstendenz gefunden.



Erwartungsgemäß erwies sich das Triflat **3a** als bei weitem am reaktivsten, gefolgt vom dem 2-Brom-Derivat **8a**, dem Mesylat **7a** und dem Tosylat **7b**. Bei

der Umsetzung des Chlor-Derivats **8b** erfolgte zwar Abscheidung von Benzylammoniumchlorid, das Produkt **5c** konnte jedoch erst nach über achtägiger Reaktionszeit in Spuren nachgewiesen werden.

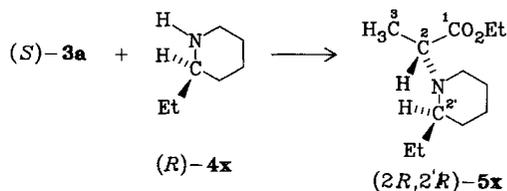
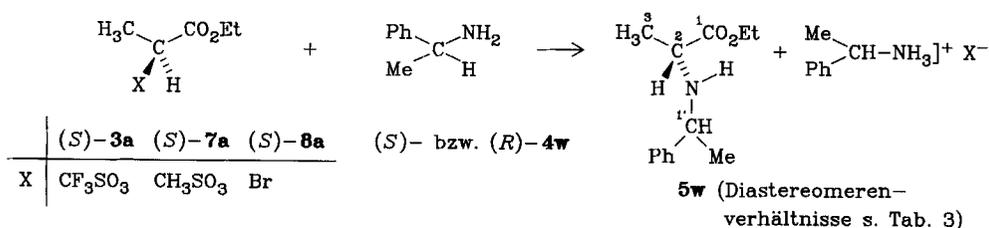
Tab. 2. Vergleichende Umsetzungen von 2-substituierten Propionsäure-ethylestern **3**, **7** und **8** mit Benzylamin (**4c**) zu *N*-Benzylalanin-ethylester (**5c**)

	...-propionsäure-ethylester	1/2 <sup>b)</sup>	Ausb. % <b>5c</b> <sup>a)</sup> nach h		250 <sup>c)</sup>
			20 <sup>c)</sup>	100 <sup>c)</sup>	210 <sup>c)</sup>
<b>3a</b>	2-(Trifluormethylsulfonyloxy)-	100			
<b>7a</b>	2-(Methylsulfonyloxy)-		10	30	50
<b>7b</b>	2-( <i>p</i> -Tolylsulfonyloxy)-		10	20	45
<b>8a</b>	2-Brom-		35	70	
<b>8b</b>	2-Chlor-				Spur <sup>d)</sup>

a) Gaschromatographisch bestimmte Werte (nicht geeicht). — b) Nach 30 min ab Zusammengeben der Edukte bei 0°C. — c) Erhitzen unter Rückfluß nach Zusammengeben der Edukte bei 0°C (20 min) und Erwärmen auf Raumtemp. (75 min). — d) Jedoch deutlicher Benzylammoniumchlorid-Ausfall.

Die Abhängigkeit des Racemisierungsgrades der Reaktionsprodukte von der Reaktivität der Alkylierungsmittel haben wir durch Umsetzung der optisch aktiven Verbindungen (*S*)-**3a**, (*S*)-**7a** und (*S*)-**8a** mit (*S*)- bzw. (*R*)-1-Phenylethylamin [(*S*)- bzw. (*R*)-**4w**] zu *N*-(1-Phenylethyl)alanin-ethylester (**5w**) und von (*S*)-**3a** mit (*R*)-2-Ethylpiperidin [(*R*)-**4x**] zu 2-(2-Ethylpiperidino)propionsäure-ethylester (**5x**) anhand der gaschromatographisch ermittelten Diastereomerenbildung untersucht (Tab. 3).

Die in Tab. 3 aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß mit dem reaktivsten Alkylierungsmittel (*S*)-**3a** quantitativer Umsatz bei Raumtemperatur in Dichlormethan



Tab. 3. Umsetzung der optisch aktiven (S)-Propionsäure-ethylester (S)-3a, (S)-7a, (S)-8a mit  
 a) (S)- bzw. (R)-1-Phenylethylamin (4w) zu N-(1-Phenylethyl)alanin-ethylester (5w)  
 b) (R)-2-Ethylpiperidin [(R)-4x] zu 2-(2-Ethylpiperidino)propionsäure-ethylester (5x)

...-propionsäure-ethylester	Amin	Lösungsmittel	Reaktionszeit h <sup>a)</sup>	Temp. b)	Umsatz c)	Produkte, Diastereomeren- verhältnis <sup>d)</sup>
(S)-2-(Trifluor-methylsulfonyloxy)- [(S)-3a] (destilliert)	(S)-4w	Dichlormethan	6	RT	quant.	(2R,1'S)-5w/ (2S,1'S)-5w 24:1
(S)-3a (nicht destilliert)	(S)-4w	Dichlormethan	6	RT	quant.	(2R,1'S)-5w/ (2S,1'S)-5w 36:1
(S)-3a (nicht destilliert)	(R)-4w	Dichlormethan	6	RT	quant.	(2R,1'R)-5w/ (2S,1'R)-5w 44:1
(S)-2-(Methylsulfonyloxy)- [(S)-7a]	(S)-4w	CH <sub>3</sub> CN	1/2 6	RT RF	e)	(2R,1'S)-5w/ (2S,1'S)-5w 40:1
(S)-7a	(S)-4w	CH <sub>3</sub> CN	1/2 48	RT RF	e)	30:1
(S)-7a	(S)-4w	CH <sub>3</sub> CN	1/2 166	RT RF	e)	17:1
(S)-2-Brom- [(S)-8a]	(R)-4w	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45 48	RT RF	35	(2R,1'R)-5w/ (2S,1'R)-5w 9:1
(S)-8a	(R)-4w	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45 117	RT RF	60	7:1
(S)-8a	(R)-4w	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45 248	RT RF	80	5:1
(S)-8a	(R)-4w	CH <sub>3</sub> CN	1/2 3.5	RT RF	80	(2R,1'R)-5w/ (2S,1'R)-5w 1:1 <sup>0)</sup>
(S)-8a	(R)-4w	CH <sub>3</sub> CN	1/2 20	RT RF	quant.	1:1 <sup>0)</sup>
(S)-3a (destilliert)	(R)-4x	Dichlormethan	6	RT	quant.	(2R,2'R)-5x/ (2S,2'R)-5x 18:1
(S)-3a (nicht destilliert)	(R)-4x	Dichlormethan	6	RT	quant.	(2R,2'R)-5x/ (2S,2'R)-5x 59:1

<sup>a)</sup> Nach Zusammengeben der Edukte bei 0°C. — <sup>b)</sup> RT = Raumtemp., RF = Rückfluß. — <sup>c)</sup> Gaschromatographisch bestimmt (Werte nicht geeicht). — <sup>d)</sup> Gaschromatographisch bestimmte Flächenintegrale. — <sup>e)</sup> Umsatz wurde nicht quantitativ ermittelt, da mit längerer Reaktionszeit zunehmend Nebenprodukte entstehen. — <sup>0)</sup> Nach <sup>1</sup>H-NMR.

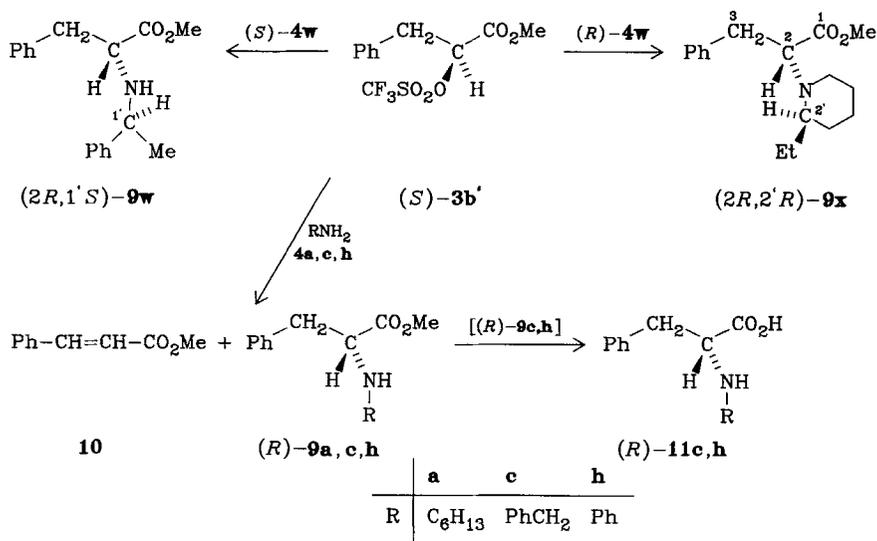
und praktisch keine Racemisierung der Produkte erfolgt. Mit dem weniger reaktiven Mesylat (S)-7a wurden unter vergleichbaren Bedingungen — in Acetonitril als Lösungsmittel — ähnliche Diastereomerenverhältnisse gefunden, jedoch ein geringerer Umsatz. Energischere Reaktionsbedingungen führten selbst nach 7 Tagen zu keinem vollständigen Umsatz, jedoch zu stärkerer Racemisierung und zu Nebenprodukten. Die Umsetzungen mit dem 2-Brom-Derivat (S)-8a ergaben in Acetonitril schon nach kurzer Reaktionszeit vollständige Racemisierung bei quantitativem Umsatz, in Dichlormethan war der Racemisierungsgrad trotz der erforder-

derlichen langen Reaktionszeit (10 d) bei 80proz. Umsatz etwas geringer. Daß bei der destillativen Aufarbeitung von (*S*)-**3a** in geringem Maße Racemisierung erfolgen kann, zeigen Umsetzungen mit den optisch reinen Aminen (*R*)-**4w** und (*R*)-**4x** (Tab. 3): ausgehend von nicht destilliertem (*S*)-**3a** erhielten wir Produkte mit größerer optischer Reinheit als ausgehend von destilliertem (*S*)-**3a**.

Diese Ergebnisse belegen, daß die beschriebene Alkylierung von Aminen **4** mit dem Triflat (*S*)-**3a** unter vollständiger Inversion am optisch aktiven Zentrum abläuft. Die geringfügige Racemisierung der Produkte erklärt sich durch die nicht vollständige optische Reinheit des von uns eingesetzten käuflichen (*S*)-Milchsäure-ethylesters [(*S*)-**1a**], der ca. 2.6% des (*R*)-Enantiomeren enthält<sup>26a)</sup>, das nur unter großem experimentellen Aufwand abgetrennt werden kann<sup>27)</sup>; die gaschromatographische Enantiomeren-Trennung des silylierten (*S*)-Milchsäure-cyclohexylamids unseres Eduktes (*S*)-**1a** an einer chiralen Säule ergab ebenfalls 2.6% Anteil an *R*-Enantiomerem<sup>26b)</sup>. Die nachstehend aufgeführten Umsetzungen des optisch reinen (*S*)-3-Phenyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)propionsäure-methylesters [(*S*)-**3b'**] mit optisch aktiven Aminen zu den entsprechenden Diastereomeren beweisen die vorstehend postulierte S<sub>N</sub>2-Reaktion unter vollständiger Inversion.

### *N*-Substituierte (*R*)-Phenylalanin-methylester (*R*)-**9** aus (*S*)-3-Phenyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)propionsäure-methylester [(*S*)-**3b'**] mit Aminen **4**

Die Synthese der *N*-substituierten Phenylalanin-Derivate **9** durch nucleophile Substitution von 2-substituierten (*S*)-Phenylmilchsäure-Derivaten ist im Vergleich zu der der *N*-substituierten Alanin-Derivate **5** problematischer, da als Konkur-



Tab. 4. *N*-Substituierte (*R*)-Phenylalanin-methylester (*R*)-**9** aus (*S*)-3-Phenyl-2-(trifluor-methylsulfonyloxy)propionsäure-methylester [(*S*)-**3b'**] und Aminen **4** in Dichlormethan

Amin	R	R <sup>1</sup>	Reakt.- Zeit h <sup>a)</sup>		...-phenylalanin- methylester	Ausb. %
<b>4a</b>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	4	( <i>R</i> )- <b>9a</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -Hexyl-	89
<b>4c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	2	( <i>R</i> )- <b>9c</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -Benzyl-	92
<b>4h</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	12	( <i>R</i> )- <b>9h</b>	( <i>R</i> )- <i>N</i> -Phenyl-	93
( <i>S</i> )- <b>4w</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	H	12	(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i> )- <b>9w</b>	(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i> )- <i>N</i> -(1-Phenyl-ethyl)-	92
( <i>R</i> )- <b>4x</b>	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-	H	12	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> )- <b>9x</b>	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> )-2-(2-Ethyl-piperidino)-3-phenyl-propionsäure-methyl-ester	83

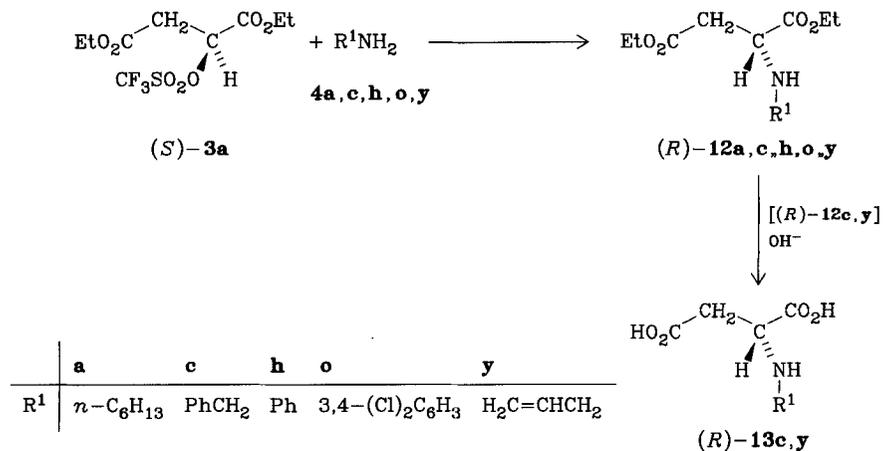
<sup>a)</sup> Bei Raumtemp. nach Zusammengeben der Edukte bei 20°C innerhalb 20 min.

renzreaktion die Eliminierung zum Zimtsäureester **10** erfolgen kann. Dieses Problem konnte bei den Umsetzungen des aus optisch reiner (*S*)-Phenylmilchsäure dargestellten Triflats (*S*)-**3b'** mit Aminen ausgeschaltet werden, da auf Grund der erhöhten Austrittstendenz des Triflat-Anions mildere Reaktionsbedingungen möglich sind, die in hohen Ausbeuten zu (*R*)-Phenylalanin-Derivaten **9** (Tab. 4) führen. Die Verbindungen **9** lassen sich zu den entsprechenden *N*-substituierten Phenylalaninen **11** hydrolysieren.

Die Umsetzungen von (*S*)-**3b'** mit den optisch aktiven Aminen (*S*)-**4w** und (*R*)-**4x** führten zu sterisch einheitlichen Produkten, bei denen gaschromatographisch praktisch keine Diastereomeren nachzuweisen waren (GC-Verhältnis ca. 500:1).

### *N*-Substituierte Asparaginsäure-diethylester **12**

Die Synthese der Triflate (*S*)-**3c** und (*S*)-**3c''** des Äpfelsäure-diethyl- bzw. -dibenzylesters mußte bei -70°C durchgeführt werden, da bei höheren Tempera-



turen weitgehend Eliminierungsprodukte entstehen (siehe vorstehend). Auch die Herstellung von 2-(Methylsulfonyloxy)bernsteinsäure-diethylester erfolgte bei  $-70^{\circ}\text{C}$  (Ausb. 87%). *Freudenberg* und *Noë*<sup>28)</sup> hatten bei der Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf diesen Ester – selbst bei  $-50^{\circ}\text{C}$  – lediglich Fumarsäurediamid erhalten. Das reaktive Triflat (*S*)-**3c** erlaubt nun die Umsetzung mit Aminen bereits bei  $-70^{\circ}\text{C}$ , wobei die Substitution gegenüber der Eliminierung dominiert und unter Walden-Umkehr die optisch aktiven (*R*)-Asparaginsäure-diethylester **12** erhalten werden, die sich mittels eines stark alkalischen Ionenaustauschers zu den *N*-substituierten (*R*)-Asparaginsäuren **13** hydrolysieren lassen.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

*Gaschromatographie*: Gaschromatograph Hewlett-Packard, Modell 5700 A und 5710 A mit Flammenionisationsdetektor, Spectra-Physics Minigrator. Trägergas: 30 ml/min Stickstoff. Glassäulen: 2.3 m  $\times$  2 mm und 2.75 m  $\times$  2 mm. Phasen: OV 101/5% auf Chromosorb W, OV 17/5% auf Chromosorb W und OV 225/3% auf Chromosorb W. – Carlo-Erba-Fractovap, Modell GI, CE 2150 und CE 4160 mit Flammenionisationsdetektor, Spectra-Physics Minigrator. Trägergas: 0.7 bar Helium. Glaskapillaren: 20 m und 50 m. Phasen: SE 52, SE 54, EM-ON, OV 1701; verschiedene Temp.-Programme und Heizraten.

*Gaschromatographie/Massen-Spektren*: Finnigan-GC/MS-System, nach *Blum* und *Richter*<sup>29)</sup> modifiziertes System mit Carlo-Erba-Fractovap 2151 AC-Special (Fa. Brechbühler AG) und Finnigan-4023-Massenspektrometer, Incos-Datensystem 2300. Glaskapillaren: 20 m. Phasen: SE 52, SE 54. Bedingungen: CI, Methan, 0.3 Torr. Elektronenenergie: 35, 60, 70, 85 oder 90 eV.

*Präparative Säulenchromatographie*: Säulen verschiedener Dimensionen mit Kieselgel S, 0.032–0.063 mm (Fa. Riedel-de Haën) und Kieselgel 60, 0.040–0.063 mm (Fa. Merck).

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Geräte Varian T 60 (60 MHz), Bruker WP 80 (80 MHz), Bruker HX 90 (90 MHz), Bruker CXP 300 (300 MHz); TMS int. Standard. – Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 241. – Ionenaustauscher: Dowex 2-X4, 20–50 mesh (Serva), Dowex 1-X8, 200–400 mesh (EGA), Dowex HCR-S, 20–50 mesh (Serva), Amberlite IR-4B (Serva) und Amberlite IRC-50 (Serva).

### (*S*)-2-(Trimethylsulfonyloxy)carbonsäureester (*S*)-**3**

Allgemeines: Man tropft bei der angegebenen Temp. zu der Lösung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**2**) in Dichlormethan langsam die Lösung von Pyridin und (*S*)-2-Hydroxycarbonsäureester **1** in Dichlormethan, läßt unter Rühren auf Raumtemp. erwärmen, engt im Rotationsverdampfer ein, nimmt den Rückstand in *n*-Pentan auf – gegebenenfalls unter Zusatz von Dichlormethan –, filtriert vom ausgefallenen Pyridinium-trifluormethansulfonat ab, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand i. Vak., chromatographiert über Kieselgel oder kristallisiert aus *n*-Pentan um.

### (*S*)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)propionsäure-ethylester [(*S*)-**3a**]

a) Aus 64.89 g (0.23 mol) **2** in 250 ml Dichlormethan, 27.17 g (0.23 mmol) (*S*)-Milchsäureethylester [(*S*)-**1a**] und 18.19 g (0.23 mol) Pyridin in 250 ml Dichlormethan bei  $0^{\circ}\text{C}$ . Ausb.

49.2 g (85%), Sdp. 34°C/5.10<sup>-3</sup> Torr. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.33 und 1.72 (jeweils t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.36 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.28 (q, J = 7 Hz, 1H, CH).

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (250.2) Ber. C 28.80 H 3.63 S 12.82 Gef. C 28.64 H 3.53 S 12.75

b) Man tropft zu der Lösung von 7.05 g (25 mmol) **2** in 50 ml Tetrachlormethan bei 0°C innerhalb 45 min die Lösung von 2.95 g (25 mmol) (S)-**1a** und 5.67 g (25 mmol) (Diisopropylmethyl)diisobutylamin<sup>30)</sup> in 50 ml Tetrachlormethan, entfernt das Eisbad, rührt 30 min, engt im Rotationsverdampfer ein und gibt zum Rückstand 50 ml *n*-Pentan. Nach Abfiltrieren vom ausgefallenen Salz wird das Filtrat mit 25 ml eiskaltem Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand bei 0.1 Torr von letzten Lösungsmittelresten befreit. Ausb. 6.0 g (96%) gaschromatographisch und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch reines (S)-**3a**.

(S)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)propionsäure-methylester [(S)-**3a'**]: Aus 22.57 g (80 mmol) **2** in 80 ml Dichlormethan, 8.33 g (80 mmol) (S)-Milchsäure-methylester [(S)-**1a'**] und 6.33 g (80 mmol) Pyridin in 80 ml Dichlormethan bei 0°C. Ausb. 13.42 g (70%), Sdp. 68°C/12 Torr. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.73 (d, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.32 (q, J = 7 Hz, 1H, CH).

C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (236.2) Ber. C 25.43 H 2.99 S 13.58 Gef. C 25.18 H 3.21 S 13.33

(S)-3-Phenyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)propionsäure-methylester [(S)-**3b'**]: Aus 11.29 g (40 mmol) **2** in 50 ml Dichlormethan, 7.21 g (40 mmol) (S)-2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure-methylester [(S)-**1b'**] und 3.48 g (44 mmol) Pyridin in 80 ml Dichlormethan bei -35 bis -30°C. Ausb. 10.21 g (82%). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.3 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.3 (dd, 1H, CH), 7.3 (m, 5H, Ph).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (312.3) Ber. C 42.31 H 3.55 S 10.26 Gef. C 42.45 H 3.67 S 10.46

(S)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)bernsteinsäure-diethylester [(S)-**3c**]: Aus 26.45 g (94 mmol) **2** in 100 ml Dichlormethan, 17.83 g (94 mmol) (S)-Äpfelsäure-diethylester [(S)-**1c**] und 7.44 g (94 mmol) Pyridin in 100 ml Dichlormethan bei -70°C. Ausb. 27.11 g (89%), Schmp. 37.5–38°C (Pentan). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30 und 1.35 (jeweils t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.09 (d, J = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.20 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.28 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.56 (t, J = 6 Hz, 1H, CH).

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S (322.3) Ber. C 33.54 H 4.07 S 9.95 Gef. C 33.53 H 4.09 S 9.89

(S)-2-(Trifluormethylsulfonyloxy)bernsteinsäure-dibenzylester [(S)-**3c'**]: Aus 7.05 g (25 mmol) **2** in 50 ml Dichlormethan, 7.86 g (25 mmol) (S)-Äpfelsäure-dibenzylester [(S)-**1c'**] und 2.14 g (27 mmol) Pyridin in 80 ml Dichlormethan bei -70°C. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wird das ausgefallene Salz abgesaugt, das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan chromatographiert. Ausb. 9.85 g (88%), Schmp. 39–40°C. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.05 (d, J = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.10 und 5.17 (jeweils s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 5.48 (t, J = 6 Hz, 1H, CH), 7.3 (m, 10H, Ph).

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S (446.4) Ber. C 51.12 H 3.83 S 7.18 Gef. C 51.06 H 3.76 S 7.18

(S)-2-(Methylsulfonyloxy)bernsteinsäure-diethylester: Man tropft bei -70°C zu der Lösung von 3.44 g (30 mmol) Methansulfonylchlorid in 30 ml Dichlormethan langsam die Lösung von 5.71 g (30 mmol) (S)-Äpfelsäure-diethylester [(S)-**1c**] und 3.04 g (30 mmol) Triethylamin in 30 ml Dichlormethan, läßt unter Rühren auf Raumtemp. erwärmen und saugt das ausgefallene Triethylammoniumchlorid ab. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Ausb. 7.01 g (87%). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30 und

Tab. 5. *N*-Substituierte (*R*)-Alanin-ethylester (*R*)-**5** aus (*S*)-**3a** (1.75 g, 7.0 mmol) in 25 ml Dichlormethan und 14 mmol Amin **4** in 25 ml Dichlormethan (% Ausb. und Nachrührzeiten bei Raumtemp. s. Tab. 1)

Amin g	Reakt.- Temp. °C	Ausb. (g)	Produkt Sdp. °C/Torr [Schmp.] (Lit.)	Summenformel (Molmasse)	C	Analyse		
						H	N	Cl
<b>4a</b> 1.42	0	( <i>R</i> )- <b>5a</b> <sup>a)</sup> (1.26)	42/7.10 <sup>-3</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> (201.3)	Ber. 65.63 Gef. 65.71	11.52 11.92	6.96 7.21	
<b>4b</b> 1.02	0	( <i>R</i> )- <b>5b</b> (0.95)	56/16 (58–59/10) <sup>7)</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (173.3)	Ber. 62.39 Gef. 62.11	11.05 11.08	8.08 8.33	
<b>4c</b> 1.50	0	( <i>R</i> )- <b>5c</b> (1.34)	72/6 · 10 <sup>-3</sup> (116–117/5) <sup>31)</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (207.3)	Ber. 69.54 Gef. 69.44	8.27 8.07	6.77 6.76	
<b>4d</b> 1.02	0	( <i>R</i> )- <b>5d</b> (0.90)	62–16 (172–177) <sup>32)</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (173.3)	Ber. 62.39 Gef. 62.32	11.06 11.18	8.02 7.97	
<b>4e</b> 1.00	0	( <i>R</i> )- <b>5e</b> (1.14)	79/11	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (171.2)	Ber. 63.13 Gef. 63.08	10.01 9.97	8.18 8.15	
<b>4f</b> 0.85	0	( <i>R</i> )- <b>5f</b> (0.7)	60/10 <sup>-2</sup>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (161.2)	Ber. 52.15 Gef. 52.40	9.37 9.62	8.68 8.73	
<b>4g</b> 4.85	0	( <i>R</i> )- <b>5g</b> (4.26)		C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (221.3)	Ber. 70.55 Gef. 70.80	8.65 8.90	6.32 6.26	
<b>4h</b> 1.3	20	( <i>R</i> )- <b>5h</b> (1.02)	70.5/10 <sup>-3</sup> (145/22) <sup>33)</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (193.3)	Ber. 68.36 Gef. 68.56	7.82 7.91	7.24 7.21	
<b>4i</b> 1.5	20	( <i>R</i> )- <b>5i</b> (1.09)	73/10 <sup>-2</sup> (142/11) <sup>34)</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (207.2)	Ber. 69.53 Gef. 69.35	8.26 8.18	6.75 6.78	
<b>4k</b> 1.72	20	( <i>R</i> )- <b>5k</b> (1.41)	103/10 <sup>-2</sup> (182/14) <sup>34)</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (223.3)	Ber. 64.55 Gef. 64.41	7.67 7.79	6.27 6.53	
<b>4l</b> 1.52	20	( <i>R</i> )- <b>5l</b> (1.3)	hochvisk. Öl	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> (210.3)	Ber. 62.83 Gef. 62.83	7.67 7.40	6.66 6.22	
<b>4m</b> 1.78	20	( <i>R</i> )- <b>5m</b> (1.26)	95/5 · 10 <sup>-3</sup> (117–120/ 0.05) <sup>35)</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub> (227.7)	Ber. 58.02 Gef. 58.25	6.19 6.36	6.15 6.39	15.57 15.45
<b>4n</b> 1.78	20	( <i>R</i> )- <b>5n</b> (1.32)	102/0.05 (280–285) <sup>36a)</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>	Gef. 58.32	6.37	6.22	15.66
<b>4o</b> 2.27	20	( <i>R</i> )- <b>5o</b> (1.69)	hochvisk. Öl	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (262.1)	Ber. 50.40 Gef. 50.22	4.99 4.81	5.34 5.52	27.04 27.14
<b>4p</b> 6.06	20 <sup>b)</sup>	( <i>R</i> )- <b>5p</b> (5.09)	74/6.10 <sup>-3</sup> (87/0.013 mb) <sup>37)</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (221.3)	Ber. 70.55 Gef. 70.73	8.65 8.85	6.32 6.40	
<b>4q</b> 2.0	20	( <i>R</i> )- <b>5q</b> (1.28)	119/0.01 [(65.5 °C)] <sup>36b)</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (243.3)	Ber. 74.04 Gef. 73.98	7.04 6.92	5.75 5.56	
<b>4r</b> 3.3	Rück- fluß <sup>c)</sup>	( <i>R</i> )- <b>5r</b> (2.38)	[47]	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> (265.3)	Ber. 63.38 Gef. 63.18	7.21 7.08	5.27 5.34	

<sup>a)</sup> Aus 5.0 g (20 mmol) (*S*)-**3a** in 40 ml Dichlormethan und 40 mmol **4a**, Zutropfzeit 30 min. Nach Absaugen des ausgefallenen Triflats wurde das Filtrat ohne vorheriges Waschen im Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand mit *n*-Pentan aufgenommen, das restliche Triflat abgesaugt, das Filtrat im Rotationsverdampfer eingeeengt – zum Schluß bei 0.001 Torr. Der Rückstand war analysenrein. – <sup>b)</sup> Aus 6.25 g (25 mmol) (*S*)-**3a** in 40 ml Dichlormethan und 50 mmol **4p** in 40 ml Dichlormethan, Zutropfzeit 10 min. Nach Abdestillieren des Dichlormethans bei 14 Torr wurde der Rückstand in 100 ml *n*-Pentan aufgenommen, vom Triflat abgesaugt, das Filtrat im Rotationsverdampfer eingeeengt und der ölige Rückstand fraktioniert destilliert. – <sup>c)</sup> Aus 2.5 g (10 mmol) (*S*)-**3a** und 20 mmol **4r**; nach 26 h Erhitzen unter Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in *n*-Pentan unter Zugabe von Diethylether aufgenommen, vom Triflat abgesaugt und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde über eine Kieselgelsäule mit Ethylacetat/Petrolether (1:1) chromatographiert.

1.32 (jeweils t,  $J = 7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.00 (d,  $J = 6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.25 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.35 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.44 (t,  $J = 6$  Hz, 1H, CH).

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>SO<sub>7</sub> (268.3) Ber. C 40.29 H 6.01 S 11.95 Gef. C 40.16 H 5.93 S 11.69

Tab. 6. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Daten der (R)-Alanin-ethylester (R)-5 in CDCl<sub>3</sub> (δ-Werte, TMS int. Standard)

(R)-5a	0.7–1.7 (m, 17H, C <sub>3</sub> H <sub>11</sub> , 2 CH <sub>3</sub> ), 2.0 (s, 1H, NH), 2.4–2.8 (m, 2H, CH <sub>2</sub> N), 3.35 (q, 1H, CH) <sup>a)</sup> , 4.22 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ) <sup>a)</sup>
(R)-5b	1.12 (s, 9H, <i>t</i> Bu), 1.21 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.27 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.7–1.9 (m, 1H, NH), 3.2–3.7 (m, 1H, CH), 4.22 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ) <sup>a)</sup>
(R)-5c	1.25 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.33 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.86 (s, 1H, NH), 3.2–3.6 (m, 1H, CH), 3.7–3.9 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 4.19 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ) <sup>a)</sup> , 7.3 (m, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
(R)-5d	0.8–1.5 (m, 12H, 4 CH <sub>3</sub> ), 2.4–2.9 (m, 4H, 2 NCH <sub>2</sub> ), 3.55 (q, 1H, CH) <sup>a)</sup> , 4.19 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ) <sup>a)</sup>
(R)-5e	1.31 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.39 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.7–2.1 (m, 4H, 2 CH <sub>2</sub> ), 2.5–2.9 (m, 4H, 2 CH <sub>2</sub> ), 3.23 (q, 1H, CH) <sup>a)</sup> , 4.26 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ) <sup>a)</sup>
(R)-5f	1.20 (t, 6H, 2 CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 2.26 (s, 2H, NH, OH), 2.5–3 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 3–4 (m, 3H, CH, CH <sub>2</sub> OH), 4.16 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ) <sup>a)</sup>
(R)-5g	1.28 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.31 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 2.25 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 3.44 (q, 1H, CH) <sup>a)</sup> , 3.65 (d, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.17 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ) <sup>a)</sup> , 7.2 (s, 5H, Ph)
(R)-5h	1.23 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.43 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 3.8–4.4 (m, 4H, CH, OCH <sub>2</sub> , NH), 6.4–7.4 (m, 5H, Ph)
(R)-5i	1.21 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.49 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 2.91 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.18 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ) <sup>a)</sup> , 4.54 (q, 1H, CH) <sup>a)</sup> , 6.6–7.5 (m, 5H, Ph)
(R)-5k	1.26 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.47 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 3.78 (3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.0–4.5 (m, 4H, CH, OCH <sub>2</sub> , NH), 6.15–6.47 (m, 3H, Ph), 6.94–7.3 (m, 1H, Ph)
(R)-5l	1.28 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.48 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 3.9–4.4 (m, 3H, CH, OCH <sub>2</sub> ), 5.28 (s, 2H, NH, OH), 6.1–6.4 (m, 3H, Ph), 6.9–7.35 (m, 1H, Ph)
(R)-5m	1.28 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.46 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 3.9–4.5 (m, 4H, NH, CH, OCH <sub>2</sub> ), 6.4–6.7 (m, 2H, Ph), 7.0–7.3 (2H, Ph)
(R)-5n	1.23 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.51 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 3.9–4.4 (m, 3H, CH, OCH <sub>2</sub> ), 4.76 (s, 1H, NH), 6.5–7.5 (m, 4H, Ph)
(R)-5o	1.26 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.45 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 3.8–4.4 (m, 2H, CH, NH), 4.20 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 6.3–6.8 (m, 2H, Ph), 7.0–7.3 (m, 1H, Ph)
(R)-5p	1.17 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.36 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 2.29 (s, 6H, 2 CH <sub>3</sub> ), 3.60 (s, 1H, NH), 3.95 (q, 1H, CH) <sup>a)</sup> , 4.09 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ) <sup>a)</sup> , 6.5–7.1 (m, 3H, Ph)
(R)-5q	1.25 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.58 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 4–5 (m, 4H, CH, NH, OCH <sub>2</sub> ), 6.5–6.8 (m, 1H, Ph), 7.2–8.1 (m, 6H, Ph)
(R)-5r	1.25 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.36 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 1.49 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> , 4.19 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ) <sup>a)</sup> , 4.19 (q, 1H, CH) <sup>a)</sup> , 4.33 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ) <sup>a)</sup> , 6.74 (d, 4H, Ph), 7.92 (d, 4H, Ph).

<sup>a)</sup> Jeweils  $J = 7$  Hz.

*N*-Substituierte (*R*)-Alaninester (*R*)-**5** aus (*S*)-**3a** und Aminen **4** (zu Tab. 1)

**Allgemeines:** Bei der angegebenen Temperatur tropft man meist innerhalb 20 min die Lösung von (*S*)-**3a** in Dichlormethan zu der Lösung des Amins **4** in Dichlormethan, entfernt dann bei den Umsetzungen bei 0°C das Eisbad und läßt unter Rühren auf Raumtemp. erwärmen, rührt anschließend die angegebene Zeit bei Raumtemp. und arbeitet auf. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, das Filtrat mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand destilliert, umkristallisiert oder über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Zur gaschromatographischen Umsatzkontrolle werden jeweils 1.0 ml Reaktionslösung entnommen, mehrfach mit Wasser gewaschen und über einige Körnchen staubfreien Molekularsiebs (4 Å) 15 min getrocknet (Tab. 5, 6).

**Umsetzungen von (*S*)-**3a** mit 4-Nitroanilin (**4s**) und Diphenylamin (**4t**):** Es werden jeweils 0.50 g (2.0 mmol) (*S*)-**3a** in 8 ml Dichlormethan und 4.0 mmol Amin (0.553 g **4s** bzw. 0.685 g **4t**) in 8 ml Dichlormethan wie vorstehend beschrieben umgesetzt, und der Umsatz von (*S*)-**3a** wird nach 30 und 180 h gaschromatographisch bestimmt.

(*R*)-*N*-Methylalanin [(*R*)-**6u**]: 2.88 g (13.0 mmol) (*R*)-*N*-Benzyl-*N*-methylalanin-ethyl-ester [(*R*)-**5g**] (s. Tab. 1) werden mit 20 ml konz. HCl/Wasser (1:1) 4.5 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird bei ca.  $10^{-1}$  Torr über Natriumhydroxid getrocknet und mit gasförmigem Ammoniak behandelt. Ausb. 1.58 g (63%) (*R*)-*N*-Benzyl-*N*-methylalanin [(*R*)-**6g**], Schmp. 185–187°C (Lit.<sup>13b</sup>) 188°C). 0.966 g (5.0 mmol) (*R*)-**6g** werden nach Lit.<sup>13b</sup>) über 270 mg Katalysator (30% Pd/A-Kohle/40% H<sub>2</sub>O der Fa. Degussa) in Gegenwart von 40 ml 90proz. Essigsäure hydriert. Ausb. 0.346 g (68%), Schmp. 268–270°C (Lit.<sup>13b</sup>) 270°C).

(*R*)-2-(1-Imidazolyl)propionsäure-hydrochlorid [(*R*)-**6v** · HCl]: Man läßt bei –10°C innerhalb 2 h zu der Lösung von 4.77 g (70.0 mmol) Imidazol (**4v**) in 25 ml Dichlormethan 1.75 g (7.0 mmol) (*S*)-**3a** tropfen, entfernt das Kühlbad und rührt 3.5 h nach. Nach 2 d Stehenlassen bei Raumtemp. und üblicher Aufarbeitung wird das Rohprodukt bei ca.  $10^{-1}$  Torr getrocknet. Ausb. 1.05 g (89%) (*R*)-2-(1-Imidazolyl)propionsäure-ethylester [(*R*)-**5v**], Sdp. 70°C/ $10^{-2}$  Torr. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.25 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.70 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.20 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.76 (q, *J* = 7 Hz, 1H, CH), 7.0 (s, 2H, Imidazol-4,5-H), 7.6 (s, 1H, Imidazol-2-H).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (168.2) Ber. C 57.12 H 7.19 N 16.66 Gef. C 57.40 H 7.02 N 16.45  
1.68 g (10.0 mmol) (*R*)-**5v** werden mit 30 ml 6 N HCl unter Rückfluß 6 h erhitzt und anschließend im Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird mehrfach mit Aceton versetzt, im Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand aus Aceton/Diethylether umkristallisiert. Ausb. 1.44 g (81%), Schmp. 160–161°C. – <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 1.85 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.31 (q, *J* = 7 Hz, 1H, CH), 7.5 (m, 2H, Imidazol-4,5-H), 8.95 (m, 1H, Imidazol-2-H).

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (176.6) Ber. C 40.80 H 5.13 Cl 20.07 N 15.86  
Gef. C 40.58 H 5.27 Cl 20.30 N 15.66

*(R)*-*N*-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-(methoxyacetyl)alanin-methylester, Ridomil®

a) (*R*)-*N*-(2,6-Dimethylphenyl)alanin-methylester [(*R*)-**5p'**]: Aus 24.24 g (0.20 mol) 2,6-Dimethylanilin (**4p**) in 100 ml Dichlormethan und 23.62 g (0.10 mol) (*S*)-**3a'** nach Zutropfen bei 20°C und 17 h Nachrühren bei Raumtemp. Das Reaktionsgemisch wird im Rotationsverdampfer eingeengt, das Produkt aus dem Rückstand mit *n*-Pentan aufgenommen und destilliert. Ausb. 18.7 g (90%), Sdp. 64°C/5 · 10<sup>-3</sup> Torr (Lit.<sup>8</sup>) 98°C/0.8 Torr).

b) Man tropft bei 20°C zu 2.07 g (10 mmol) (*R*)-**5p'** und 1.51 g (18.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 30 ml Diethylether 1.30 g (12 mmol) Methoxyacetylchlorid in 15 ml Diethylether, rührt 3 h bei 20°C, filtriert, wäscht das Filtrat neutral und trocknet es mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer abdestilliert, das zurückbleibende Öl – falls erforderlich – i. Hochvak. destilliert. Ausb. 2.47 g (88%) farbloses Öl,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55^\circ$  ( $c = 1.89$ , Aceton) [Lit.<sup>8)</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57 \pm 1^\circ$  ( $c = 1.807\%$ , g/vol in Aceton)].

*Vergleichende Umsetzungen von (S)-3a mit Anilin (4h) mit und ohne Triethylamin als Hilfsbase:* Jeweils 0.50 g (2.0 mmol) (*S*)-**3a** in 8 ml Dichlormethan werden a) mit 0.373 g (4.0 mmol) **4h** und b) mit 0.186 g (2.0 mmol) **4h** und 0.202 g (2.0 mmol) Triethylamin in 8 ml Dichlormethan nach der allgemeinen Vorschrift (s. vorstehend) umgesetzt. Die gaschromatographische Umsatzbestimmung ergibt nach 30 min jeweils ca. 90% und nach 4 h jeweils vollständigen Umsatz.

*Rückgewinnung von Trifluormethansulfonsäure und Amininen aus den N-substituierten Ammoniumtriflaten*

a) *Eingesetzte Ammoniumtriflate*

1) *Hexylammonium-trifluormethansulfonat:* Schmp. 166–167°C. – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN):  $\delta = 0.6\text{--}1.1$  (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.1–1.8 (m, 8H, [CH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>), 2.7–3.2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 6.20 (s, 3H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>). C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S (251.3) Ber. C 33.46 H 6.41 N 5.57 S 12.76  
Gef. C 33.67 H 6.58 N 5.57 S 12.83

2) *Benzylammonium-trifluormethansulfonat:* Schmp. 175°C. – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN):  $\delta = 4.17$  (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.4–7.2 (m, 3H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 7.4–7.6 (m, 5H, Ph).

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S (257.2) Ber. C 37.35 H 3.91 N 5.44 Gef. C 37.48 H 3.98 N 5.49

3) *Anilinium-trifluormethansulfonat:* Schmp. 269–170°C (Lit.<sup>38)</sup> 263°C). – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN):  $\delta = 6.3\text{--}6.7$  (m, 5H, Ph), 7.2–8.4 (m, 3H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>).

b) *Allgemeine Umsetzung:* Die Lösung von jeweils 5.0 mmol Triflat und 0.40 g (20.0 mmol) Natriumhydroxid in 5 ml Wasser wird dreimal mit jeweils 15 ml Diethylether extrahiert, die wäbr. Phase mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, im Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand bei 100°C/5 · 10<sup>-2</sup> Torr getrocknet und mit 2.5 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Unter vorsichtigem Erwärmen wird dann Trifluormethansulfonsäure i. Vak. abdestilliert.

c) *Ausbeuten an Trifluormethansulfonsäure*

1) Aus 1.26 g Hexylammonium-trifluormethansulfonat 0.61 g (81%), Sdp. 67°C/14 Torr (Lit.<sup>39)</sup> 162.8°C/37.5 Torr).

2) Aus 1.29 g Benzylammonium-trifluormethansulfonat 0.66 g (88%), Sdp. 78–79°C/37 Torr.

3) Aus 1.22 g Anilinium-trifluormethansulfonat 0.68 g (91%), Sdp. 65–66°C.

*Vergleichende Umsetzungen von Benzylamin (4c) mit 2-substituierten Propionsäure-ethyl-estern 3, 7 und 8 zu N-Benzylalanin-ethylester [(R)-5c] (zu Tab. 2):* Man tropft bei 0°C innerhalb 20 min zu 0.75 g (7.0 mmol) **4c** in 15 ml Dichlormethan jeweils 3.5 mmol = 0.876 g **3a**, 0.687 g **7a**, 0.953 g **7b**, 0.634 g **8a** bzw. 0.478 g **8b** in 15 ml Dichlormethan, entfernt das Eisbad, läßt das Gemisch unter Rühren auf Raumtemp. erwärmen und rührt noch 95 min unter Erhitzen auf Rückfluß nach. Der Umsatz wird gaschromatographisch wie vorstehend beschrieben bestimmt (s. Tab. 2).

Umsetzung der (*S*)-Propionsäure-ethylester (*S*)-**3a**, (*S*)-**7a** und (*S*)-**8a** mit a) (*S*)- und (*R*)-1-Phenylethylamin (**4w**) zu *N*-(1-Phenylethyl)alanin-ethylester (**5w**), b) (*R*)-2-Ethylpiperidin [(*R*)-**4x**] zu 2-(2-Ethylpiperidino)propionsäure-ethylester (**5x**)

Allgemeines: Man tropft bei 0°C zu der Lösung des Amins **4** in Dichlormethan bzw. Acetonitril innerhalb 20 min die Lösung des (*S*)-Propionsäure-ethylesters im selben Lösungsmittel, entfernt das Eisbad, läßt auf Raumtemp. erwärmen und rührt zunächst bei Raumtemp. nach, zum Teil noch unter Rückfluß (s. Tab. 3). Der Reaktionsablauf wird gaschromatographisch verfolgt [s. unter Darstellung von (*R*)-**5**]. Die optisch aktiven Edukte wurden nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert: (*S*)-**7a** nach Lit.<sup>40</sup>), (*S*)-**8a** nach Lit.<sup>10</sup>) und anschließender Veresterung, (*S*)- und (*R*)-**4w** nach Lit.<sup>41</sup>) und anschließender Racematspaltung nach Lit.<sup>42</sup>) mit (*S*)-(+)-Weinsäure sowie (*R*)-**4x** nach Lit.<sup>43</sup>), jedoch mit (*S*)-(+)-Mandelsäure und viermaligem Umkristallisieren des 2-Ethylpiperidinium-mandelats.

Drehwerte der eingesetzten Verbindungen:

(*S*)-**7a**:  $[\alpha]_D^{22} = -50.79^\circ$  ( $c = 5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $l = 1$ ); (*S*)-**8a**:  $[\alpha]_{546}^{20} = -40.81^\circ$  ( $c = 5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $l = 1$ ); (*S*)-**4w**:  $[\alpha]_D^{22} = -40.35^\circ$  (unverdünnt  $l = 1$ ); (*R*)-**4w**:  $[\alpha]_D^{22} = +40.01^\circ$  (unverdünnt,  $l = 1$ ).

Ansätze zu Tab. 3

a) Jeweils 0.242 g (2.0 mmol) (*S*)-**4w** bzw. (*R*)-**4w** in 4 ml Dichlormethan und 0.25 g (1.0 mmol) (*S*)-**3a** (destilliert bzw. nicht destilliert) in 4 ml Dichlormethan.

b) 0.242 g (2.0 mmol) (*S*)-**4w** in 8 ml Acetonitril und 0.196 g (1.0 mmol) (*S*)-**7a** in 8 ml Acetonitril.

c) 0.485 g (4.0 mmol) (*R*)-**4w** in 8 ml Dichlormethan bzw. Acetonitril und 0.362 g (2.0 mmol) (*S*)-**8a** in 8 ml Dichlormethan bzw. Acetonitril.

d) Jeweils 0.226 g (2.0 mmol) (*R*)-**4x** in 4 ml Dichlormethan und 0.25 g (1.0 mmol) (*S*)-**3a** (destilliert bzw. nicht destilliert) in 4 ml Dichlormethan.

Präparative Ansätze nach der allgemeinen Vorschrift

a) 1.70 g (14.0 mmol) (*R*)-**4w** in 25 ml Dichlormethan und 1.75 g (7.0 mmol) (*S*)-**3a** (destilliert) in 25 ml Dichlormethan. Nach 6 h bei Raumtemp. wird wie bei der allgemeinen Darstellung von (*R*)-**5** beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 1.32 g Rohprodukt, nach Destillation bei Sdp.  $64^\circ\text{C}/10^{-2}$  Torr 1.18 g (76%), Diastereomerenverhältnis (2*R*,1'*R*)-**5w**/(2*S*,1'*R*)-**5w** 9.2:1 (nach GC/MS). — <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1-1.5$  (m, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ), 1.93 (s, 1H, NH), 3.14 (q,  $J = 7$  Hz, 1H, CH), 3.5–4.5 (m, 3H, CH,  $\text{OCH}_2$ ), 7.2–7.5 (m, 5H, Ph).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (221.3) Ber. C 70.56 H 8.65 N 6.33 Gef. C 70.90 H 8.85 N 6.75

b) 2.42 g (20.0 mmol) (*R*)-**4w** in 20 ml Dichlormethan und 2.5 g (10.0 mmol) (*S*)-**3a** (nicht destilliert) in 20 ml Dichlormethan wie vorstehend. Ausb. 1.77 g (80%) (2*R*,1'*R*)-**5w**/(2*S*,1'*R*)-**5w**, Diastereomerenverhältnis 44:1 (nach Kapillar-GC).

c) 1.57 g (14.0 mmol) **4x** in 25 ml Dichlormethan und 1.75 g (7.0 mmol) (*S*)-**3a** in 25 ml Dichlormethan. Nach 6 h Reaktionszeit bei Raumtemp. wird die Reaktionslösung mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand destilliert. Ausb. 1.27 g (85%) (2*R*/2'*R*/S)-**5x**, Sdp.  $47-48^\circ\text{C}/10^{-2}$  Torr. — <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.7-3.1$  (m, 20H, 3  $\text{CH}_3$ , — $[\text{CH}_2]_4$ —,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CHC}_2\text{H}_5$ ), 3.5–4 (m, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ), 4.125 und 4.150 (jeweils q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$  für die Diastereomeren).

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  (213.3) Ber. C 67.56 H 10.86 N 6.56 Gef. C 67.58 H 11.05 N 6.36

d) 0.485 g (4.0 mmol) (*R*)-**4w** in 8 ml Acetonitril und 0.362 g (2.0 mmol) (*S*)-**8a** in 8 ml Acetonitril. Nach 30 min bei Raumtemp. und 20 h Erhitzen unter Rückfluß läßt man das Gemisch abkühlen, engt im Rotationsverdampfer ein, versetzt den Rückstand mit 10 ml Dichlormethan, wäscht die Lösung mit Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat, engt im Rotationsverdampfer ein und trocknet den Rückstand bei ca.  $10^{-1}$  Torr. Ausb. 0.39 g (88%) (*2R,1'R*)-**5w**/(*2S,1'S*)-**5w**, Diastereomerenverhältnis nach  $^1\text{H-NMR}$  ca. 1:1. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1-1.5$  (m, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ), 2.05 (s, 1H, NH), 3.075 und 3.325 (jeweils q,  $J = 7$  Hz, 1H, CH für die Diastereomeren), 3.6–4.3 (m, 3H, CH,  $\text{OCH}_2$ ), 7.1–7.4 (m, 5H, Ph).

Umsetzung von (*S*)-3-Phenyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)propionsäure-methylester [(*S*)-**3b'**] mit Aminen **4** zu *N*-substituierten (*R*)-Phenylalanin-methylestern (*R*)-**9** (zu Tab. 4): Man tropft bei 0°C zu der Lösung von (*S*)-**3b'** in Dichlormethan innerhalb von 20 min die Lösung desamins **4** in Dichlormethan, läßt auf Raumtemp. erwärmen, rührt die angegebene Zeit

Tab. 7. *N*-Substituierte (*R*)-Phenylalanin-methylester (*R*)-**9** aus (*S*)-**3b'** und Aminen **4** (zu Tab. 4)

( <i>S</i> )- <b>3b'</b> g (mmol)	Amin g (mmol)	( <i>S</i> )- <b>3b'</b> und <b>4</b> in jeweils ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	( <i>R</i> )- <b>9</b>	Produkt Ausb. g <sup>a)</sup>	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
0.937 (3.0)	<b>4a</b> 0.607 (6.0)	12	( <i>R</i> )- <b>9a</b>	0.703	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (263.4)	Ber. 72.96 9.56 5.31 Gef. 72.41 9.73 5.28
2.19 (7.0)	<b>4c</b> 1.50 (14.0)	25	( <i>R</i> )- <b>9c</b>	1.74	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (269.3)	Ber. 75.80 7.11 5.20 Gef. 75.66 7.19 5.04
2.19	<b>4h</b> 1.30 (14.0)	25	( <i>R</i> )- <b>9h</b>	1.66	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (255.3)	Ber. 75.26 6.71 5.48 Gef. 74.97 6.56 4.98
0.937	( <i>S</i> )- <b>4w</b> 0.727 (6.0)	10	( <i>2R,1'S</i> )- <b>9w</b>	0.785	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (283.4)	Ber. 76.29 7.47 4.94 Gef. 76.12 7.52 4.73
0.648 (2.08)	( <i>R</i> )- <b>4x</b> 0.47 (4.15)	8	( <i>2R,2'R</i> )- <b>9x</b>	0.474	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (275.4)	Ber. 74.14 9.15 5.08 Gef. 74.04 9.37 5.10

<sup>a)</sup> Ausb. in % s. Tab. 5.

Tab. 8.  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten der *N*-substituierten (*R*)-Phenylalanin-methylester **9** in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$ -Werte, TMS als int. Standard)

( <i>R</i> )- <b>9a</b>	0.8 und 1.3 (m, 11H, $[\text{CH}_2]_4\text{CH}_3$ ), 2.0 (s, 1H, NH), 2.5 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.96 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.5 (m, 1H, CH), 3.65 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 7.3 (m, 5H, Ph)
( <i>R</i> )- <b>9c</b>	1.89 (s, 1H, NH), 2.97 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.6 (m, 1H, CH), 3.67 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.7 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.3 (m, 10H, Ph)
( <i>R</i> )- <b>9h</b>	3.1 (d, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2$ ), 3.62 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.13 (s, 1H, NH), 4.38 (t, $J = 6$ Hz, 1H, CH), 6.7 und 7.3 (m, 10H, Ph)
( <i>2R,1'S</i> )- <b>9w</b>	1.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3$ ), 1.88 (s, 1H, NH), 2.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.46 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.6 (m, 1H, $\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ ), 3.73 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CHPh}$ ), 7.2 (m, 10H, Ph)
( <i>2R,2'R</i> )- <b>9x</b>	0.87 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.5 (m, 8H, Piperidin-3,4,5-H, Et- $\text{CH}_2$ ), 2.5 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.9 (m, 3H, $\text{PhCH}_2$ , CH), 3.5 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (m, 1H, CH), 7.2 (m, 5H, Ph)

bei Raumtemp. nach und arbeitet wie bei der Darstellung der in Tab. 5 angegebenen Produkte (**R**)-**5** auf. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule chromatographiert.

*Hydrolyse von (R)-9c und -9h zu (R)-N-Benzyl- [(R)-11c] und (R)-N-Phenylphenylalanin [(R)-11h]:* Jeweils 4.0 mmol (**R**)-**9c** (1.08 g) bzw. (**R**)-**9h** (1.02 g) werden mit 6 ml 1 N NaOH und 6 ml Tetrahydrofuran 5 h bei 20°C gerührt. Nach Einengen der Lösung im Rotationsverdampfer werden die Produkte durch langsames Zutropfen von wäbr. Salzsäure ausgefällt. Ausbeuten:

a) 0.891 g (87%) (**R**)-**11c**, Schmp. 250°C (verd. NaOH/HCl) (Lit.<sup>13b</sup>) 255°C),  $[\alpha]_D^{20} = -23.7^\circ$  ( $c = 0.5, 0.2$  N NaOH) (Lit.<sup>44</sup>)  $[\alpha]_D = -17.9^\circ$  (0.1 N NaOH). — <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD):  $\delta = 3.0$  (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH), 3.4 (m, 1H, CH), 3.7 (d,  $J = 3$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.4 (m, 10H, Ph).

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (255.3) Ber. C 75.26 H 6.71 N 5.48 Gef. C 74.75 H 6.70 N 5.30

b) 0.862 g (89%) (**R**)-**11h**, Schmp. 178–179°C (Ethanol/Wasser) (Lit.<sup>45</sup>) 165°C). — <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD):  $\delta = 3.2$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.2 (m, 1H, CH), 6.9 und 7.4 (m, 10H, Ph).

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (241.3) Ber. C 74.66 H 6.26 N 5.80 Gef. C 74.76 H 5.90 N 5.68

*Umsetzung von (S)-3c mit Aminen 4 zu N-substituierten (R)-Asparaginsäure-diethylestern 12:* Man läßt zur Lösung von (**S**)-**3c** in Dichlormethan bei der angegebenen Temp. langsam die Lösung des Amins **4** in Dichlormethan tropfen, rührt bei derselben Temp. nach und arbeitet wie bei der Darstellung der in Tab. 5 angegebenen Produkte auf.

*(R)-N-Hexylasparaginsäure-diethylester [(R)-12a]:* Aus 1.61 g (5.0 mmol) (**S**)-**3c** und 1.01 g (10.0 mmol) **4a** in jeweils 20 ml Dichlormethan bei –70 bis –65°C und Aufarbeiten nach 22 h Ausb. 0.549 g (40%), Sdp. 101–108°C/5 · 10<sup>-3</sup> Torr. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.8$  (m, 3H, –[CH<sub>2</sub>]<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>), 1.3 (m, 14H, 2 Ester-CH<sub>3</sub> und CH<sub>2</sub> [CH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2.0 (s, 1H, NH), 2.6 (m, 4H, NCH<sub>2</sub> und CHCH<sub>2</sub>), 3.61 (t, 1H, CH), 4.13 und 4.19 (jeweils q,  $J = 7$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>).

C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> (273.4) Ber. C 61.51 H 9.95 N 5.12 Gef. C 61.18 H 10.16 N 5.49

*(R)-N-Benzylasparaginsäure-diethylester [(R)-12c]:* Aus 2.26 g (7.0 mmol) (**S**)-**3c** und 1.50 g (14 mmol) **4c** in jeweils 25 ml Dichlormethan wie bei (**R**)-**12a** beschrieben. Ausb. 1.82 g (93%), Sdp. 113°C/10<sup>-2</sup> Torr (Lit.<sup>46</sup>) 138°C/0.3 Torr. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.26$  und 1.29 (jeweils t,  $J = 7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 1H, NH), 2.7 (d, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 3.6 (m, 1H, CH), 3.8 (d, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.19 und 4.24 (jeweils q,  $J = 7$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.4 (m, 5H, Ph).

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (279.3) Ber. C 64.49 H 7.57 N 5.01 Gef. C 64.59 H 7.58 N 4.85

*(R)-N-Phenylasparaginsäure-diethylester (12h):* Aus 2.26 g (7.0 mmol) (**S**)-**3c** und 1.3 g (14.0 mmol) **4h** in jeweils 25 ml Dichlormethan bei 0°C und Aufarbeiten nach 15 h Ausb. 1.74 g (94%), Schmp. 61°C (*n*-Pentan) (Lit.<sup>47</sup>) 51°C, Ethanol). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.25$  (t,  $J = 7$  Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.86 (dd,  $J = 5.7$  und 1.7 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 4.20 und 4.26 (jeweils q,  $J = 7$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.4 (s, 1H, NH), 4.44 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, CH), 6.8 und 7.3 (m, 5H, Ph).

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (265.3) Ber. C 63.38 H 7.21 N 5.27 Gef. C 63.23 H 7.14 N 5.33

*(R)-N-(3,4-Dichlorphenyl)asparaginsäure-diethylester (12o):* Aus 1.61 g (5.0 mmol) (**S**)-**3c** und 1.63 g (10.0 mmol) **4o** in jeweils 20 ml Dichlormethan bei 0°C und Aufarbeiten nach 45 h Ausb. 1.48 g (89%) analysenreines Öl. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.260$  und 1.266 (jeweils t,  $J = 7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.85 (dd,  $J = 5.7$  und 1.4 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 4.1 (s, 1H, NH), 4.17 und 4.22 (jeweils q,  $J = 7$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.34 (t,  $J = 5.7$ , 1H, CH), 6.51 (dd,  $J =$

8.7 und 2.8 Hz, 1 H, 6-H in Ar), 6.745 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H, 2-H in Ar), 7.205 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H, 5-H in Ar).

$C_{14}H_{17}Cl_2NO_4$  (334.2) Ber. C 50.31 H 5.12 Cl 21.21 N 4.19  
Gef. C 50.33 H 5.26 Cl 21.19 N 4.19

(*R*)-*N*-(2-Propenyl)asparaginsäure-diethylester (**12y**): Aus 1.61 g (5.0 mmol) (*S*)-**3c** und 0.86 g (15.0 mmol) Allylamin (**4y**) in jeweils 20 ml Dichlormethan wie bei **12a** beschrieben. Ausb. 0.631 g (55%), Sdp. 60–62°C/10<sup>-2</sup> Torr. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.25$  und 1.275 (jeweils t,  $J = 7$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.88 (s, 1H, NH), 2.67 (d,  $J = 6$  Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 3.25 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.62 (t,  $J = 6$  Hz, 1H, CH), 4.13 und 4.19 (jeweils q,  $J = 7$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.1 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.9 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>).

$C_{11}H_{19}NO_4$  (229.3) Ber. C 57.62 H 8.35 N 6.10 Gef. C 57.87 H 8.35 N 6.28

(*R*)-*N*-Benzylasparaginsäure [(*R*)-**13c**]: 1.005 g (3.6 mmol) (*R*)-**12c** werden mit 15 g stark alkalischem Ionenaustauscher (OH<sup>-</sup>-Form) und 40 ml Wasser 4 h bei 20°C gerührt, anschließend wird das Produkt mit wäbr. Essigsäure eluiert, die Lösung im Rotationsverdampfer eingengt und der halb feste klebrige Rückstand 15 h über Kaliumhydroxid i. Hochvak. getrocknet. Das Rohprodukt wird unter Zusatz von etwas Aceton/Diethylether pulverisiert, abfiltriert, getrocknet und aus Wasser/Methanol/Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.581 g (72%), Schmp. 208°C (Lit.<sup>48)</sup> 209°C),  $[\alpha]_D^{22} = +31^\circ$  ( $c = 0.5$ ; 5proz. NaHCO<sub>3</sub>) <Lit.<sup>48)</sup>  $[\alpha]_D^{23} = +33.3^\circ$  ( $c = 0.125$ , 5proz. NaHCO<sub>3</sub>)>. — <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 2.8$  (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 3.8 (m, 1H, CH), 4.30 (d,  $J = 3$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.5 (s, 5H, Ph).

$C_{11}H_{13}NO_4$  (223.2) Ber. C 59.18 H 5.87 N 6.27 Gef. C 58.94 H 5.69 N 5.96

(*R*)-*N*-(2-Propenyl)asparaginsäure [(*R*)-**13y**]: 0.688 g (3.0 mmol) (*R*)-**12y** werden mit 10 g stark alkalischem Ionenaustauscher (OH<sup>-</sup>-Form) und 30 ml Wasser 2.5 h bei 20°C gerührt. Es wird wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Der nach Einengen hochviskose Rückstand erstarrt nach Zugabe von Aceton/Ether, wird mit Aceton/Ether gewaschen und i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 0.421 g (81%), Schmp. 168°C. — <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 2.8$  (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 3.9 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>, CH), 5.6 (m, 3H, CH=CH<sub>2</sub>).

$C_7H_{11}NO_4$  (173.2) Ber. C 48.55 H 6.40 N 8.08 Gef. C 48.66 H 6.43 N 7.76

<sup>1)</sup> 3. Mitteilung: T. Beisswenger und F. Effenberger, Chem. Ber. **117**, 1513 (1984).

<sup>2)</sup> Vorläufige Mitteilung: F. Effenberger, U. Burkard und J. Willfahrt, Angew. Chem. **95**, 50 (1983); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **22**, 65 (1983).

<sup>3)</sup> U. Burkard, Diplomarbeit, Univ. Stuttgart 1981.

<sup>4)</sup> J. P. Greenstein und M. Winitz, Chemistry of the Amino Acids, Vol. 3, S. 2750, J. Wiley Sons, Inc. New York, London 1961.

<sup>5)</sup> W. K. Paik und S. Kim, Science **174**, 114 (1971).

<sup>6)</sup> R. Rips, G. Boschi, Ch. Derappe, M. Crucifix und O. Albert, Eur. J. Med. Chem. **11**, 25 (1976).

<sup>7)</sup> J. A. Deyrup und C. L. Moyer, J. Org. Chem. **34**, 175 (1969).

<sup>8)</sup> <sup>8a)</sup> Ciba Geigy AG. (Erf. A. Hubele), Swiss Pat. 607,888 (15. 12. 1978) [Chem. Abstr. **90**, 147008a (1979)]. — <sup>8b)</sup> Ciba Geigy AG. (Erf. A. Hubele), Swiss Pat. 609,964 (30. 3. 1979) [Chem. Abstr. **91**, 56594t (1979)]. — <sup>8c)</sup> Rhone Poulenc Agrochimie (Erf. J. Abblard und G. Lacroix), Eur. Pat. Appl. 14,167 (6. 8. 1980) [Chem. Abstr. **94**, 175541v (1980)].

<sup>9)</sup> A. Neuberger, Adv. Protein Chem. **4**, 327 (1948) [Chem. Abstr. **42**, 8834a (1948)].

<sup>10)</sup> S.-C. J. Fu, S. M. Birnbaum und J. P. Greenstein, J. Am. Chem. Soc. **76**, 6054 (1954).

<sup>11)</sup> Th. Wieland, R. Müller, E. Niemann, I. Birkofer, A. Schöberl, A. Wagner und H. Söll, Aminosäuren und ihre Derivate in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 269, Stickstoffverbindungen, Thieme Stuttgart 1971.

<sup>12)</sup> J. C. Watkins, J. Med. Pharm. Chem. **5**, 1187 (1962).

<sup>13)</sup> <sup>13a)</sup> E. Fischer und W. Lipschitz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **48**, 360 (1915). — <sup>13b)</sup> P. Quitt, J. Hellerbach und K. Vogler, Helv. Chim. Acta **46**, 327 (1963).

<sup>14)</sup> S. T. Cheung und N. L. Benoiton, Can. J. Chem. **55**, 916 (1977).

- <sup>15)</sup> F. Sanger, *Biochem. J.* **39**, 507 (1945).
- <sup>16)</sup> R. E. Bowman and H. H. Stroud, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1342.
- <sup>17)</sup> <sup>17a)</sup> R. E. Bowman, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1346. — <sup>17b)</sup> E. Szarvasi, D. Festal, M. Grand, J.-C. Depin und J. Chabert, *Eur. J. Med. Chem. — Chim. Ther.* **11**, 115 (1976) [Chem. Abstr. **85**, 177356b (1976)].
- <sup>18)</sup> Y. Ohfune, N. Kurokawa, N. Higuchi, M. Saito, M. Hashimoto und T. Tanaka, *Chem. Lett.* **1984**, 441.
- <sup>19)</sup> M. J. O'Donnell, W. A. Bruder, B. W. Daugherty, D. Liu und K. Wojciechowski, *Tetrahedron Lett.* **25**, 3651 (1984).
- <sup>20)</sup> <sup>20a)</sup> E. Fischer und L. v. Mechel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **49**, 1355 (1916). — <sup>20b)</sup> Hoechst AG. (Erf. M. Koch), *Eur. Pat. Appl.* EP 48,993 (7. 4. 1982) [Chem. Abstr. **97**, 92764f (1982)]. — <sup>20c)</sup> Y. Ogata und Y. Yamauchi, *Kenkyu Hokoku-Asahi Garasu Kogyo Gigutsu Shoreikai* **36**, 225 (1980) [Chem. Abstr. **95**, 6311k (1981)].
- <sup>21)</sup> K. Freudenberg und O. Huber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **58**, 148 (1925).
- <sup>22)</sup> <sup>22a)</sup> Shell Internationale Research Maatschappij B. V. (Erf. R. M. Scott und G. D. Armitage), *Ger. Offen.* 2.650,434 (18. 5. 1977) [Chem. Abstr. **87**, 67990 n (1977)]. — <sup>22b)</sup> Shell Internationale Research Maatschappij B. V. (Erf. G. Scholes und F. Baardman) *Brit. UK Pat. Appl.* GB 2,100,264 (22. 12. 1982) [Chem. Abstr. **98**, 216001x (1983)].
- <sup>23)</sup> <sup>23a)</sup> R. D. Howells und J. D. McCown, *Chem. Rev.* **77**, 69 (1977). — <sup>23b)</sup> F. Effenberger, *Angew. Chem.* **92**, 147 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 151 (1980).
- <sup>24)</sup> Ch. D. Beard, K. Baum und V. Grakauskas, *J. Org. Chem.* **38**, 3673 (1973).
- <sup>25)</sup> R. N. Haszeldine und J. M. Kidd, *J. Chem. Soc.* **1954**, 4228.
- <sup>26)</sup> <sup>26a)</sup> K. Hintzer, R. Weber und V. Schurig, *Tetrahedron Lett.* **22**, 55 (1981). — <sup>26b)</sup> Privatmitteilung: K.-H. Drauz in Fa. Degussa, Frankfurt/Main (1984).
- <sup>27)</sup> <sup>27a)</sup> H. Frank, J. Gerhardt, G. J. Nicholson und E. Beyer, *J. Chromatogr.* **270**, 159 (1983). — <sup>27b)</sup> V. Schurig, *Angew. Chem.* **96**, 733 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **23**, 747 (1984). — <sup>27c)</sup> W. A. König, S. Sievers und U. Schulze, *Angew. Chem.* **92**, 935 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 910 (1980).
- <sup>28)</sup> K. Freudenberg und A. Noč, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **58**, 2399 (1925).
- <sup>29)</sup> W. Blum und W. J. Richter, *J. Chromatogr.* **132**, 249 (1977).
- <sup>30)</sup> C. D. Mengler, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1543.
- <sup>31)</sup> J. F. Kervin, G. C. Hall, F. J. Milnes, I. H. Witt, R. A. McLean, E. Macko, E. J. Fellows und G. E. Ullyot, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 4162 (1951).
- <sup>32)</sup> W. B. Burnett, R. L. Jenkins, C. H. Peet, E. E. Dreger und R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **59**, 2248 (1937).
- <sup>33)</sup> M. Julia und G. Tchernoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 661.
- <sup>34)</sup> D. Huy-Giao und A. Lattes, *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **264**, 1864 (1967).
- <sup>35)</sup> G. Thuillier, S. Marlier, B. Saville und P. Rumpf, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1084.
- <sup>36)</sup> <sup>36a)</sup> C. A. Bischoff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **30**, 2760 (1897). — <sup>36b)</sup> C. A. Bischoff und A. Hausdörfer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **25**, 2298 (1892).
- <sup>37)</sup> Hoechst AG. (Erf. M. Koch und G. Hörlein), *Ger. Offen.* DE 3,307,159 (15. 4. 1982) [Chem. Abstr. **97**, 39 400h (1982)].
- <sup>38)</sup> T. Gramstad und R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4069.
- <sup>39)</sup> *Handbook of Chemistry and Physics*, 63. Ed., C-374, CRC Press, Inc.; Boca Raton, Florida 1982–1983.
- <sup>40)</sup> R. K. Crossland und K. L. Servis, *J. Org. Chem.* **35**, 3195 (1970).
- <sup>41)</sup> A. W. Ingersoll, *Org. Synth., Coll. Vol. II*, 503 (1950).
- <sup>42)</sup> W. Theilacker und H.-G. Winkler, *Chem. Ber.* **87**, 690 (1954).
- <sup>43)</sup> J. C. Craig und A. R. Pinder, *J. Org. Chem.* **36**, 3648 (1971).
- <sup>44)</sup> S. Kanao, *Yakugaku Zasshi (J. Pharm. Soc. Jpn.)* **66**, 21 (1946).
- <sup>45)</sup> E. M. Gal, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2253 (1949).
- <sup>46)</sup> E. Hardegger, R. Andreatta, F. Szabo, W. Zankowska-Jasinska, Ch. Rostetter und H. Kindler, *Helv. Chim. Acta* **50**, 1539 (1967).
- <sup>47)</sup> Yu. A. Degutis und K.-B. K. Lukoshaitene, *Zh. Org. Khim.* **9**, 282 (1973); *J. Org. Chem. USSR* **9**, 281 (1973).
- <sup>48)</sup> Y. Liwschitz, A. I. Vincze und E. Nemes, *Bull. Res. Council. Isr.* **9**, 49 (1960) [Chem. Abstr. **55**, 3449e, f, g (1961)].

[150/85]