

Racemisierungsfreie Eisen(III)-chlorid-katalysierte Acylierung von Aromaten mit *N*-Phthaloyl- α -amino-säurechloriden¹⁾

Franz Effenberger* und Dieter Steegmüller²⁾

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

Eingegangen am 10. Juli 1987

Reaktive Aromaten **3** lassen sich mit *N*-Phthaloyl- α -amino-säurechloriden **2** und katalytischen Mengen (1–5 mol-%) FeCl₃ in guten Ausbeuten racemisierungsfrei zu Aryl-(1-phthalimidoalkyl)-ketonen **4** acylieren. Besonders vorteilhaft läßt sich diese neue Methode zur Darstellung der pharmakologisch interessanten (Alkoxyaryl)-(1-phthalimidoalkyl)-ketone **6**, **8**, **10** und **11** anwenden, die mit anderen FC-Katalysatoren (AlCl₃, SnCl₄ u. a.) nicht oder nur in schlechten Ausbeuten durch Acylierung herzustellen sind.

Von vielen biologisch aktiven Verbindungen, die sich von β -Phenylethylamin ableiten, sind die wirksamen Enantiomeren aus optisch reinen (α -Aminoalkyl)-aryl-ketonen zugänglich³⁾. Die Darstellung dieser Verbindungen erfolgt durch Friedel-Crafts (FC)-Acylierung von Aromaten mit *N*-geschützten α -Aminosäure-Derivaten^{3–7)}. Über eine exakt ermittelte Enantiomerenreinheit der auf diese Weise synthetisierten Produkte wurde erst in zwei Arbeiten neueren Datums berichtet^{3,7)}.

Für die beschriebene FC-Acylierung haben sich die *N*-Phthaloyl-⁴⁾ sowie die *N*-Alkoxy-carbonyl-geschützten α -Aminosäurechloride^{3,7,8)} als geeignet erwiesen, während die in der Peptidchemie verwendeten Urethan-geschützten Verbindungen unter sauren Bedingungen instabil sind und *N*-Acyl-geschützte α -Aminosäurechloride bei ihrer Herstellung über das Oxazolinon Racemisierung erleiden⁹⁾. Bei der Verwendung von HCl-geschützten α -Aminosäurechloriden fehlen Aussagen über den stereochemischen Verlauf der Aromatenacylierung¹⁰⁾.

Versuche, Alkoxy-substituierte Aromaten mit *N*-geschützten α -Aminosäurechloriden nach Friedel-Crafts zu acylieren, versagten i. a. infolge der Komplexbildung des Aluminiumchlorids mit den Alkoxy-Substituenten und der dadurch bedingten Desaktivierung der Aromaten^{3,8)}. Lediglich Anisol und Veratrol konnten mit *N*-Trifluoracetyl- α -amino-säurechloriden und AlCl₃ bzw. SnCl₄ mit mäßigen Ausbeuten (22–38%) acyliert werden¹¹⁾. Bei dem von Buckley und Rapoport³⁾ beschriebenen Verfahren, Lithium- oder Grignard-Verbindungen ohne Katalysatoren mit *N*-geschützten Aminosäuren oder Aminosäurechloriden zu acylieren, ist ein zweibis dreifacher Überschuß an metallorganischer Verbindung erforderlich, wobei mit dem Aminosäurederivat ein Dianion gebildet und eine Racemisierung verhindert wird³⁾.

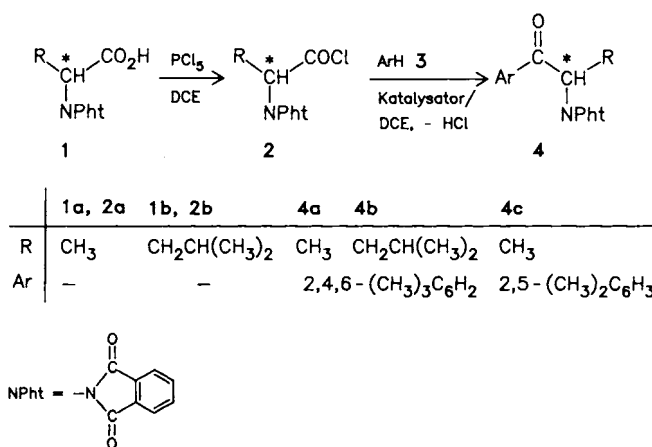
Es lag nun der Gedanke nahe, daß die bei der FC-Acylierung von Aromaten geeigneten Katalysatoren Trifluormethansulfonsäure (TFMS) und Eisen(III)-chlorid¹²⁾ auch bei der FC-Acylierung von Alkoxybenzolen mit *N*-geschützten α -Aminosäurechloriden besonders gut geeignet sein sollten, da deren Wechselwirkung mit Alkoxygruppen kleiner und außerdem reversibel ist. Die Vorteile der katalytischen Wirkung von Eisensalzen bei Acylierungen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben¹³⁾.

Wir haben Mesitylen (**3a**) als Modellverbindung für die Acylierung mit α -Aminosäurechloriden gewählt, da es ein

Ferric Chloride-Catalyzed Acylation of Aromatic Compounds with *N*-Phthaloyl- α -amino Acyl Chlorides without Racemisation

Reactive aromatic compounds are acylated without racemisation to aryl 1-phthalimidoalkyl ketones **4** in good yields with *N*-phthaloyl- α -amino acid chlorides in the presence of catalytic amounts (1 to 5 mol-%) of FeCl₃. This new method is especially useful for the synthesis of the pharmacologically interesting alkoxyaryl 1-phthalimidoalkyl ketones **6**, **8**, **10**, and **11**, which cannot be prepared in reasonable yields in the presence of other FC catalysts such as AlCl₃ or SnCl₄.

Aromat mittlerer Reaktivität ist und keine isomeren Monoacylierungsprodukte bilden kann. Während *N*-(Methoxycarbonyl)alanylchlorid mit Mesitylen (**3a**) in Gegenwart unterschiedlicher Mengen FeCl₃ (1–100 mol-%) bei Raumtemperatur sowie bei leichtem Erwärmen selbst nach fünf Tagen nicht reagierte, bildete *N*-Phthaloylalanylchlorid (**2a**) mit **3a** in Gegenwart von FeCl₃ bzw. TFMS^{12b)} als Katalysator schon nach 1 h in 1,2-Dichlorethan bei Raumtemperatur nachweisbare Mengen an Acylierungsprodukt. Unter optimierten Reaktionsbedingungen erhielten wir so mit **2a** bzw. *N*-Phthaloylleucylchlorid (**2b**) die in Tab. 1 aufgeführten Mesityl-(1-phthalimidoalkyl)-ketone **4a**, **b**.



Die *N*-Phthaloylaminosäurechloride **2** wurden aus den entsprechenden *N*-Phthaloylaminosäuren **1** und PCl₅ in 1,2-Dichlorethan (DCE) hergestellt und ohne Isolierung sofort mit den Aromaten umgesetzt.

Zur Bestimmung des stereochemischen Verlaufs der FeCl₃-katalysierten Acylierung von Mesitylen (**3a**) mit den α -Aminosäurechloriden **2** haben wir zunächst die Säurechloridbildung **1** → **2** auf eine evtl. mögliche Racemisierung untersucht. Hierzu haben wir optisch reines (*R*)-*N*-Phthaloyl-

alanin [(*R*)-**1a**] in DCE mit PCl_5 bei Raumtemperatur umgesetzt und das gebildete Säurechlorid mit wäßriger Hydrogencarbonatlösung wieder in die freie Säure übergeführt. Die rückisolierte Aminosäure zeigte denselben Drehwert wie das Ausgangsprodukt (*R*)-**1a**, womit die racemisierungsfreie Säurechloridbildung (*R*)-**1a** \rightarrow (*R*)-**2a** unter den angegebenen Bedingungen bewiesen ist. Bei der FeCl_3 -katalysierten Acylierung von Mesitylen (**3a**) mit den reinen Enantiomeren (*R*)-**2a** bzw. (*S*)-**2a** erhielten wir die Ketone (*R*)-**4a** bzw. (*S*)-**4a** mit Drehwerten vergleichbarer Größe und entgegengesetzten Vorzeichen ($[\alpha]_D^{20} = -51.1^\circ$ für (*R*)-**4a** und $+52.8^\circ$ für (*S*)-**4a**), was für einen racemisierungsfreien Verlauf der Acylierung spricht. Die Enantiomerenreinheit von (*R*)- bzw. (*S*)-**4a** haben wir $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch über die chemische Verschiebung der drei Methylprotonen im Alanin-Teil in Gegenwart des chiralen Shiftreagenses $\text{Tris}[\text{3-(heptafluorbutyryl)-D-camphorato}]_{\text{europium}} [\text{Eu}(\text{hfbcb})_3]$ bestimmt¹⁴⁾ (Tab. 2). Das Methylsignal spaltet in zwei Dubletts bei tieferem Feld auf. (*S*)-**4a** zeigt ein Dublett bei tieferem Feld, das anhand des Spektrums des Racemats eindeutig zugeordnet werden kann. Durch Zugabe definierter Mengen (*R*)-**4a** zu (*S*)-**4a** kann die optische Reinheit der dargestellten Ketone **4a** mit mindestens 97% e.e. angegeben werden.

Tab. 1. FeCl_3 - bzw. TFMS-katalysierte Aromatenacylierung mit *N*-Phthaloylalanyl- (**2a**) bzw. *N*-Phthaloylleucylchlorid (**2b**) zu Aryl-(1-phthalimidoalkyl)-ketonen **4**

2	Aromat	FeCl_3 (mol-%)	Reaktions- Zeit h	Temp. °C	Produkt	Ausb. %
2a	Mesitylen (3a)	1	16	50	4a Mesityl-(1-phthalimidoethyl)-keton	80
2a	3a	a)	24	50	4a	76
(<i>R</i>)- 2a	3a	1	48	25	(<i>R</i>)- 4a	60
(<i>S</i>)- 2a	3a	1	48	25	(<i>S</i>)- 4a	79
2b	3a	1	40	50	4b Mesityl-(3-methyl-1-phthalimidobutyl)-keton	56
2a	<i>p</i> -Xylol (3b)	1	40	50	4c (2,5-Dimethylphenyl)-(1-phthalimidoethyl)-keton	

a) In Gegenwart von 5 mol-% TFMS.

Tab. 2. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit der Aryl-(1-phthalimidoalkyl)-ketone **4**, **6**, **8** und **11** (in CDCl_3)

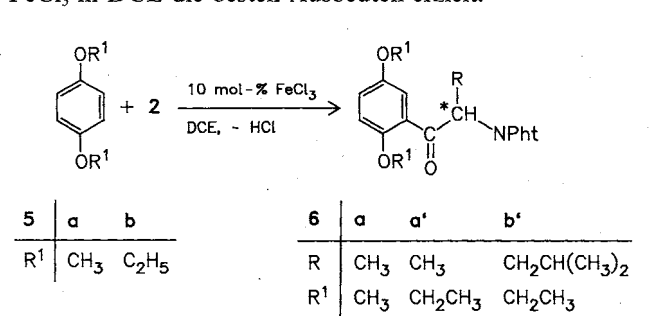
Verbindung	δ (ppm, TMS als int. Standard)	
	ohne $\text{Eu}(\text{hfbcb})_3$	mit $\text{Eu}(\text{hfbcb})_3$
4a	1.70 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3)	1.939 } (d, $\Sigma = 3\text{H}, \text{CHCH}_3$) 1.946 }
(<i>S</i>)- 4a	1.68 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3)	1.940 (d, 3H, CHCH_3)
6a'	1.69 (d, $J = 7.34$ Hz, 3H, CHCH_3)	2.138 } (d, $J = 7.24$ Hz, $\Sigma 3\text{H}, \text{CHCH}_3$) 2.152 }
	1.37 und 1.50 (2 t, $J = 6.98$ Hz, 6H, 2 OCH_2CH_3)	1.761 } (t, $J = 6.95$ Hz, $\Sigma 3\text{H}, \text{OCH}_2\text{CH}_3$) 1.764 }
(<i>S</i>)- 6a'	1.69 (d, $J = 7.34$ Hz, 3H, CHCH_3)	2.214 (d, $J = 7.27$ Hz, 3H, CHCH_3)
	1.37 und 1.50 (2 t, $J = 6.98$ Hz, 6H, 2 OCH_2CH_3)	1.809 (t, $J = 6.96$ Hz, 3H, OCH_2CH_3)
8a	1.73 (d, $J = 7.08$ Hz, 3H, CHCH_3)	2.17 } (d, $J = 7.26$ Hz, $\Sigma 3\text{H}, \text{CHCH}_3$) 2.20 }
(<i>S</i>)- 8a	1.72 (d, $J = 7.05$ Hz, 3H, CHCH_3)	2.16 (d, $J = 7.00$ Hz, 3H, CHCH_3)
11a	1.75 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3)	2.61 } (d, $J = 7.02$ Hz, $\Sigma 3\text{H}, \text{CHCH}_3$) 2.79 }
(<i>S</i>)- 11a	1.75 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3)	2.63 (d, $J = 6.94$ Hz, 3H, CHCH_3)

Die weiteren Acylierungen von Aromaten mit *N*-Phthaloyl- α -aminosäurechloriden haben wir aus Kostengründen und wegen der leichteren Handhabbarkeit von FeCl_3 im Vergleich zu TFMS stets mit FeCl_3 durchgeführt. Von den im Vergleich zu Mesitylen (**3a**) weniger reaktiven Aromaten *p*-Xylol (**3b**), Toluol und Benzol ergab nur **3b** bei der Acylierung mit **2a** in Gegenwart von 1 mol-% FeCl_3 das Acylierungsprodukt **4c**, während Toluol und Benzol auch unter drastischeren Bedingungen (96 h, 50–100°C) keine Reaktion zeigten (s. Tab. 1).

Im Hinblick auf die unbefriedigenden Ergebnisse der bisher mit den üblichen FC-Katalysatoren durchgeführten Acylierungen von Alkyl-aryl-ethern mit α -Aminosäurechloriden^{3,7,9,11)} war die FeCl_3 -katalysierte Acylierung dieser Verbindungen von besonderem Interesse.

Am Beispiel der Hydrochinon-dialkylether **5** haben wir zunächst ermittelt, daß sich die Dimethyl- **5a** und Diethylether **5b** am besten für die FeCl_3 -katalysierte Acylierung mit *N*-Phthaloyl- α -aminosäurechloriden **2** in DCE eignen und in befriedigenden Ausbeuten die (2,5-Dialkoxyphenyl)-(1-phthalimidoalkyl)-ketone **6** bilden (Tab. 3). Dabei wurden durch langsames Zugeben der thermisch labilen Aminosäurechloride **2** (innerhalb 12 h) zu den auf 50°C gehaltenen Lösungen der Hydrochinon-dialkylether **5** und 10 mol-% FeCl_3 in DCE die besten Ausbeuten erzielt.

Bei der Acylierung der Hydrochinon-dibenzyl- und -diisopropylether mit **2a** entstanden eine Vielzahl von Verbindungen, deren Trennung nicht durchgeführt wurde, deren Bildung jedoch wahrscheinlich auf einer unter den angewandten Bedingungen leicht möglichen Etherspaltung beruht¹⁵⁾.



Am Beispiel der Acylierung von Hydrochinon-diethylether (**5b**) mit (*S*)-**2a** konnten wir wiederum $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch mit dem Shiftreagenz $\text{Eu}(\text{hfbcb})_3$ nachweisen, daß

Tab. 3. Acylierung der Alkyl-aryl-ether **5**, **7**, **9** mit *N*-Phthaloyl- α -aminosäurechloriden **2** in Gegenwart von 10 mol-% FeCl₃ in DCE (24 h/50°C)

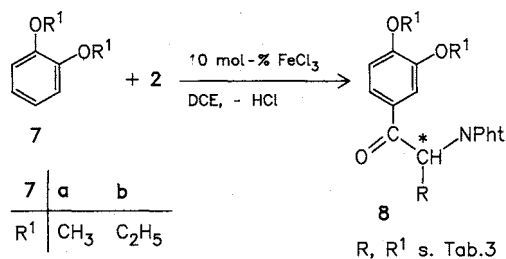
<i>N</i> -Phthaloyl- ...chlorid	Alkyl-aryl-ether	Produkte (Ausb. %)	R ¹	R
2a -alanyl-	5a Hydrochinon- dimethylether	6a (2,5-Dimethoxyphenyl)- (1-phthalimidoethyl)- keton (61)	CH ₃	CH ₃
2a	5b Hydrochinon- diethylether	6a' (2,5-Diethoxyphenyl)- (1-phthalimidoethyl)- keton (52)	C ₂ H ₅	CH ₃
(<i>S</i>)- 2a	5b	(<i>S</i>)- 6a' (73)		
2b -leucyl-	5b	6b' (2,5-Diethoxyphenyl)- (3-methyl-1-phthalimido- butyl)-keton (62)	C ₂ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
2a	7a Brenzkatechin- dimethylether	8a (3,4-Dimethoxyphenyl)- (1-phthalimidoethyl)- keton (58)	CH ₃	CH ₃
(<i>S</i>)- 2a	7a	(<i>S</i>)- 8a (55)		
(<i>R</i>)- 2a	7a	(<i>R</i>)- 8a (44)		
(<i>S</i>)- 2a	7b Brenzkatechin- diethylether	(<i>S</i>)- 8a' (<i>S</i>)-(3,4-Diethoxyphenyl)- (1-phthalimidoethyl)- keton (56)	C ₂ H ₅	CH ₃
(<i>S</i>)- 2b	7a	(<i>S</i>)- 8b (<i>S</i>)-(3,4-Dimethoxyphenyl)- (3-methyl-1-phthalimido- butyl)-keton (55)	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
2c -glycyl-	7a	8c (3,4-Dimethoxyphenyl)- (phthalimidomethyl)- keton (8)	CH ₃	H
(<i>S</i>)- 2d -valyl-	7a	(<i>S</i>)- 8d (<i>S</i>)-(3,4-Dimethoxyphenyl)- (2-methyl-1-phthalimido- propyl)-keton (59)	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
(<i>S</i>)- 2e (<i>S</i>)- <i>N,N'</i> -Bis- phthaloyl- lysylchlorid	7a	(<i>S</i>)- 8e (<i>S</i>)-[1,5-Bis(phthalimido)- pentyl]-(3,4-dimethoxy- phenyl)-keton (62)	CH ₃	(CH ₂) ₄ NPht
2a	9a Methyl- phenylether	10a (2-Methoxyphenyl)- (1-phthalimidoethyl)- keton +	CH ₃	CH ₃
		11a (4-Methoxyphenyl)- (1-phthalimidoethyl)- keton	CH ₃	CH ₃
		10a:11a = 0.6:1 ^{a)} (57)		
(<i>S</i>)- 2a	9a	(<i>S</i>)- 10a + (<i>S</i>)- 11a (74)		
(<i>S</i>)- 2a	9b Ethyl- phenylether	(<i>S</i>)- 10b (<i>S</i>)-(2-Ethoxyphenyl)- (1-phthalimidoethyl)- keton +	C ₂ H ₅	CH ₃
		(<i>S</i>)- 11b (<i>S</i>)-(4-Ethoxyphenyl)- (1-phthalimidoethyl)- keton	C ₂ H ₅	CH ₃
		(S)-10b:(S)-11b = 0.5:1 ^{b)} (56)		
(<i>S</i>)- 2a	9c Butyl- phenylether	(<i>S</i>)- 10c (<i>S</i>)-(2-Butoxyphenyl)- (1-phthalimidoethyl)- keton +	C ₄ H ₉	CH ₃
		(<i>S</i>)- 11c (<i>S</i>)-(4-Butoxyphenyl)- (1-phthalimidoethyl)- keton	C ₄ H ₉	CH ₃
		(S)-10c:(S)-11c = 0.6:1 ^{b)} (57)		

a) ¹H-NMR-spektroskopisch. — b) Mittels MPLC bestimmt.

auch die Acylierung der Hydrochinon-dialkylether racemisierungsfrei abläuft (Enantiomerenreinheit des erhaltenen Ketons (*S*)-**6a'** mindestens 97% e.e.).

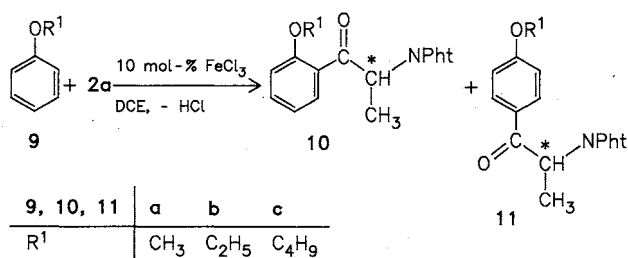
Die Brenzkatechin-dialkylether **7a**, **b** ergaben bei der FeCl₃-katalysierten Acylierung mit den *N*-Phthaloyl- α -aminosäurechloriden **2a–e** stets die in 4-Position acylierten Produkte **8a–e**, ebenfalls unter eindeutiger Erhaltung der Konfiguration (Tab. 3).

Die Schmelzpunkte und Drehwerte der von uns dargestellten Ketone (*S*)- und (*R*)-**8a** weichen von den für diese Verbindungen in der Literatur angegebenen Werten¹⁶⁾ deutlich ab. Die Enantiomerenreinheit unserer Acylierungsprodukte konnten wir jedoch durch ¹H-NMR-Shiftanalysen belegen. Das von uns nach Lit.¹⁶⁾ dargestellte Keton (*S*)-**8a** zeigt übereinstimmende physikalische Daten mit der nach unserer Methode erhaltenen Verbindung (s. exp. Teil), so



daß wir annehmen müssen, daß die Literaturangaben fehlerhaft sind.

Bei der FeCl₃-katalysierten Acylierung der Phenolalkylether **9a–c** mit **2a** erhielten wir im Gegensatz zu der AlCl₃-katalysierten Acylierung mit Carbonsäurechloriden, die überwiegend *para*-substituierte Produkte ergibt⁴⁾, Gemische aus *ortho*- und *para*-acylierten Phenolalkylethern **10/11** mit einem relativ hohen Anteil an *ortho*-Produkt (Tab. 3).



Der Anteil an *ortho*-Substitution wird auch durch einen großen Alkylrest im Phenylalkylether nicht wesentlich zurückgedrängt, wie die Umsetzung mit Butyl-phenyl-ether (**9c**) zeigt. Auch die Umsetzungen von (*S*)-**2a** mit **9a–c** erfolgten sterisch einheitlich; die optische Reinheit der erhaltenen Ketone **10** und **11** ist in allen Fällen größer als 97% e.e.

Unser Dank gilt der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Säulenchromatographie: Glassäulen verschiedener Größe, gefüllt mit Kieselgel A 60, Korngröße 0.032–0.063 mm (Fa. Riedel-de-Haen). — Präparative Mitteldruck-Säulenchromatographie (MPLC): System Glatz¹⁷⁾, Kieselgelsäule Typ C (25 × 2.4 cm), gefüllt mit Kieselgel (Fa. Merck, 0.015–0.025 mm), 6300 theoretische Böden. — Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 241 mit Glasküvette (*l* = 1 dm). — Analytische Dünnschichtchromatographie: Polygram SIL G/UV₂₅₄ Fertigfolien der Fa. Macherey & Nagel. — ¹H-NMR-Spektren: Geräte T 60 (60 MHz) der Fa. Varian, HX 90 (90 MHz) und CXP 300 (300 MHz) der Fa. Bruker. — GC/Massenspektren: Gaschromatograph Carlo Erba Fractovap 2150 AC Special, Fa. Brechbühler AG, Urdorf. Massenspektrometer Finnigan 4023 mit IncoS-Datensystem 2300. Trennkapillare SE 52, 20 m. — EI-Massenspektren: Massenspektrometer MAT 711 Fa. Varian.

Alle Reaktionen wurden mit absol. Lösungsmitteln unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. 1,2-Dichlorethan (DCE) wurde nach Gutmann¹⁸⁾ gereinigt und absolutiert. Benzol wurde mit konz.

H₂SO₄ thiophenfrei gewaschen, azeotrop destilliert, über Natriumdraht gekocht, nach Abdestillieren über Calciumhydrid gelagert und vor Gebrauch frisch destilliert. Die übrigen Aromaten wurden azeotrop destilliert und nach Kochen über Calciumhydrid destilliert.

Die Aminosäuren **1** wurden von den Firmen Fluka AG und Degussa AG bezogen.

N-Phthaloylalanin- (**2a**) und *N*-Phthaloylleucylchlorid (**2b**): Die Lösung von *N*-Phthaloylalanin¹⁹⁾ (**1a**) bzw. *N*-Phthaloylleucin¹⁹⁾ in 1,2-DCE wird bei 0°C mit PCl₅ versetzt und bei Raumtemp. 4 h gerührt. Die so gebildeten Chloride **2a** und **2b** werden in situ mit Aromaten umgesetzt.

Umsetzung von (*R*)-*N*-Phthaloylalanin [(*R*)-**1a**] zu (*R*)-*N*-Phthaloylalaninylchlorid [(*R*)-**2a**] und dessen Verseifung zu (*R*)-**1a**: 0.44 g (2.0 mmol) (*R*)-**1a**²⁰⁾ werden wie vorstehend beschrieben mit 0.46 g (2.2 mmol) PCl₅ in 10 ml DCE zu (*R*)-**2a** umgesetzt. Anschließend gibt man bei 0°C 10 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu, rührt 4 h bei Raumtemp., trennt die wäßrige Phase ab, säuert sie mit 1 N HCl an und extrahiert dreimal mit jeweils 20 ml Ethylacetat. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der farblose Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.26 g (59%) (*R*)-**1a**, Schmp. 146–147°C, [α]_D²⁰ = +23.8 (*c* = 2, Ethanol) (Lit.²⁰⁾ Schmp. 149–150°C, [α]_D²⁰ = +23.4, *c* = 1.8, Ethanol).

Aryl-(1-phthalimidoalkyl)-ketone **4**: Die *N*-Phthaloylamino-säurechloride **2** werden wie vorstehend beschrieben dargestellt. Nach Zugabe von absol. Mesitylen (**3a**) und 1 mol-% FeCl₃ wird das Gemisch bei 50°C bis zum Verbrauch von **2** (mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt) gerührt, auf 0°C abgekühlt, mit

Tab. 4. Aryl-(1-phthalimidoalkyl)-ketone **4** (zu Tab. 1)^{a)}

1 g (mmol) in [ml] 1,2-DCE	PCl ₅ g (mmol)	3 ml	FeCl ₃ mg	4 Ausb. g	Schmp. °C ([α] _D ²⁰)	Summen- formel (Molmasse)
1a ¹⁹⁾ 13.14 (60) [120]	13.73 (66.0)	3a 60	96.0	4a 15.35	137	
1a 2.19 (10.0) [30]	2.29 (11.0)	3a 20	TFMS 75.0	4a 2.45	135	
(<i>R</i>)- 1a ²⁰⁾ 5.48 (25.0) [75]	5.75 (27.6)	3a 50	40.0	(<i>R</i>)- 4a 4.83	142–143 (–51.4, <i>c</i> = 2, CHCl ₃)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₃ ^{b)} (321.4)
(<i>S</i>)- 1a ²⁰⁾ 2.19 (10.0) [30]	2.29 (11.0)	3a 20	16.0	(<i>S</i>)- 4a 2.54	142–143 (+52.8, <i>c</i> = 2, CHCl ₃)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₃ ^{c)}
1b ¹⁹⁾ 2.61 (10.5) [30]	2.29 (11.0)	3a 20	16.0	4b 2.14	131–132	C ₂₃ H ₂₅ NO ₃ ^{d)} (363.5)
1a 2.19 (10.0) [30]	2.29 (11.0)	3b 20	16.0	4c 1.29	112	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃ ^{e)} (307.5)

^{a)} mol-% FeCl₃, Reaktionszeit und -temp. sowie Ausbeuten s. Tab. 1. — ^{b)} Ber. C 74.75 H 5.96 N 4.36 Gef. C 74.68 H 5.93 N 4.24. — ^{c)} Gef. C 74.95 H 5.92 N 4.18. — ^{d)} Ber. C 76.01 H 6.93 N 3.85 Gef. C 75.81 H 6.92 N 3.83. — ^{e)} Ber. C 74.25 H 5.58 N 4.56 Gef. C 74.12 H 5.70 N 4.60.

50 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 20 ml Aceton versetzt und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit jeweils 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 40 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung, anschließend mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das leichtflüchtige Lösungsmittel wird bei 40°C (Badtemp.) i. Vak. entfernt; aus der zurückbleibenden Lösung kristallisiert das Produkt beim Stehenlassen im Kühlschrank aus und wird über Paraffinschnitzeln getrocknet (Tab. 4, 5).

Tab. 5. ^1H -NMR-spektroskopische Daten der Aryl-(1-phthalimidoalkyl)-ketone **4** in CDCl_3 (δ , ppm, TMS int. Standard)

4	CHCH_3 (d, 3H)	Mesityl (m, 9H, 3 CH_3)	CH (q, 1H)	Ph	Phthaloyl (m, 4H)
4a	1.70 ($J = 7$ Hz)	2.20–2.50	5.38 ($J = 7$ Hz)	6.90 (s, 2H)	7.58–8.03
(<i>R</i>)- 4a	1.72 ($J = 7$ Hz)	2.17–2.47	5.38 ($J = 7$ Hz)	6.90 (s, 2H)	7.65–8.02
(<i>S</i>)- 4a	1.68 ($J = 7$ Hz)	2.18–2.46	5.35 ($J = 7$ Hz)	6.90 (s, 2H)	7.60–8.08
4b^{a)}	—	2.20–2.48	5.23– 5.60 (m)	6.90 (s, 2H)	7.63–8.03
4c^{b)}	1.70 ($J = 8$ Hz)	—	5.60 ($J = 7$ Hz)	7.10–7.40 (m, 3H)	7.60–8.07

^{a)} Außerdem $\delta = 0.75$ –1.00 [m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.23–1.82 [m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]. — ^{b)} $\delta = 2.28$ und 2.47 (2 s, 6H, 2 CH_3 -Xylyl).

Acylierung von Alkyl-aryl-ethern mit *N*-Phthaloyl- α -aminosäurechloriden **2 zu (Alkoxyphenyl)-(1-phthalimidoalkyl)-ketonen **6**, **8**, **10**, **11**:** Die Lösung der *N*-Phthaloyl- α -aminosäure **1** (20.0 mmol) in 120 ml DCE wird auf 0°C gekühlt, unter Rühren (Magnetrührer) mit 4.58 g (22.0 mmol, 110 mol-%) PCl_5 versetzt, 30 min bei 0°C und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit DCE auf das doppelte Volumen verdünnt und 1/10 der Lösung des Säurechlorids **2** schnell zur magnetisch gerührten Lösung des Hydrochinon-dialkylethers (20.0 mmol) und des FeCl_3 (320.0 mg, 10 mol-%) in 80 ml DCE getropft. Nach Erwärmen auf 50°C wird die restliche Lösung des Säurechlorids **2** kontinuierlich innerhalb 12 h zuge tropft und weitere 12 h bei 50°C gerührt. Während der Zugabe von **2** und des Nachrührens wird ein trockener Stickstoff durch die Reaktionsmischung geleitet. Das hellbraune Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt, in die auf 0°C gekühlte Lösung von 100 ml 1 *N* HCl infiltriert und 24 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit 40 ml Dichlormethan extrahiert; die organischen Phasen werden vereinigt und mit 150 ml gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung 24 h kräftig gerührt. Die abgetrennte organische Phase wird mit 100 ml Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand chromatographiert oder umkristallisiert (Tab. 6, 7).

Acylierung von Anisol (**9a**)

a) Mit **2a**: Aus 4.38 g (20.0 mmol) **1a** und 4.58 g (22.0 mmol) PCl_5 in insgesamt 120 ml DCE, 2.16 g (20.0 mmol) **9a** und 320.0 mg (10 mol-%) FeCl_3 in 80 ml DCE wie vorstehend beschrieben. Nach Chromatographieren des Rohprodukts über Kieselgel wird das ölige Gemisch (3.50 g) aus **10a/11a** in heißem Toluol gelöst und die Lösung mit *n*-Hexan bis zur Trübung versetzt. Hierbei fallen 2.38 g (39%) analysenreines (4-Methoxyphenyl)-(1-phthalimidoethyl)-keton (**11a**) aus. Schmp. 131–132°C (Lit.²²⁾ 130 bis 131°C). — ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.73$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3),

Tab. 6. ^1H -NMR-spektroskopische Daten der Aryl-(1-phthalimidoalkyl)-ketone **6** und **8** in CDCl_3 (δ , ppm, TMS als int. Standard)

6a	1.65 (d, 3H, CHCH_3), 3.75 und 3.80 (2 s, 6H, 2 CH_3), 5.70 (q, 1H, CH), 6.65–7.33 (m, 3H, Ph), 7.53–7.97 (m, 4H, Phthaloyl)
6a'	1.37 und 1.50 (2 t, $J = 6.98$ Hz, 6H, 2 OCH_2CH_3), 1.69 (d, $J = 7.34$ Hz, 3H, CHCH_3), 4.00 und 4.04–4.11 (q und m, 4H, 2 OCH_2CH_3), 5.85 (q, $J = 7.30$ Hz, 1H, CH), 6.78 (d, $J_{3,4} = 9.04$ Hz, 1H, 3-H), 6.94 (dd, $J_{3,4} = 9.03$, $J_{4,6} = 3.15$ Hz, 1H, 4-H), 7.16 (d, $J_{4,6} = 3.15$ Hz, 1H, 6-H), 7.66–7.72 und 7.78–7.84 (m, 4H, Phthaloyl)
(<i>S</i>)- 6a'	1.37 und 1.50 (2 t, $J = 6.98$ Hz, 6H, 2 OCH_2CH_3), 1.69 (d, $J = 7.34$ Hz, 3H, CHCH_3), 3.99 und 4.03–4.10 (q und m, 4H, 2 OCH_2CH_3), 5.85 (q, $J = 7.30$ Hz, 1H, CH), 6.87 (d, $J_{3,4} = 9.04$ Hz, 1H, 3-H), 6.93 (dd, $J_{3,4} = 9.04$, $J_{4,6} = 3.15$ Hz, 1H, 4-H), 7.15 (d, $J_{4,6} = 3.15$ Hz, 1H, 6-H), 7.67–7.72 und 7.78–7.84 (m, 4H, Phthaloyl)
6b'	0.8–2.7 (m, 15H, 2 OCH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.0 (q, 4H, 2 OCH_2CH_3), 6.1 (dd, 1H, CH), 6.8–7.2 (m, 3H, Ph), 7.50–8.0 (m, 4H, Phthaloyl)
8a	1.73 (d, $J = 7.08$ Hz, 3H, CHCH_3), 3.88 (s, 6H, 2 OCH_3), 5.64 (q, $J = 7.10$ Hz, 1H, CH), 6.82 (d, $J_{5,6} = 8.28$ Hz, 1H, 5-H), 7.43 (d, $J_{2,6} = 1.83$ Hz, 1H, 2-H), 7.46 (dd, $J_{5,6} = 8.25$, $J_{2,6} = 2.03$ Hz, 1H, 6-H), 7.69–7.72 und 7.80–7.83 (m, 4H, Phthaloyl)
(<i>S</i>)- 8a'	1.42 (t, $J = 6.95$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.44 (t, $J = 6.96$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.72 (d, $J = 7.13$ Hz, 3H, CHCH_3), 4.07 (q, 2H, OCH_2CH_3), 4.08 (q, 2H, OCH_2CH_3), 5.63 (q, $J = 7.07$ Hz, 1H, CH), 6.81 (d, $J_{5,6} = 8.12$ Hz, 1H, 5-H), 7.41 (d, $J_{2,6} = 1.89$ Hz, 1H, 2-H), 7.44 (dd, $J_{5,6} = 8.12$, $J_{2,6} = 1.89$ Hz, 1H, 6-H), 7.67–7.73 und 7.78–7.83 (m, 4H, Phthaloyl)
(<i>S</i>)- 8b	0.96 (d, $J = 6.66$ Hz, 3H, CHCH_3) und 1.07 (d, $J = 6.52$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.56–1.62 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.92–2.02 und 2.36–2.45 (2 m, 2H, CH_2), 3.90 und 3.91 (2 s, 6H, 2 OCH_3), 5.69 (dd, $J = 11.15$ Hz, $J = 4.22$ Hz, 1H, CHN), 6.86 (d, $J_{5,6} = 8.45$ Hz, 1H, 5-H), 7.45 (d, $J_{2,6} = 2.01$ Hz, 1H, 2-H), 7.52 (dd, $J_{5,6} = 8.40$, $J_{2,6} = 2.01$ Hz, 1H, 6-H), 7.70–7.75 und 7.81–7.86 (m, 4H, Phthaloyl)
8c	3.93 und 3.98 (2 s, 6H, 2 OCH_3), 5.12 (s, 2H, CH_2), 6.94 (d, $J_{5,6} = 8.44$ Hz, 1H, 5-H), 7.52 (d, $J_{2,6} = 1.99$ Hz, 1H, 2-H), 7.66 (dd, $J_{5,6} = 8.41$, $J_{2,6} = 1.98$ Hz, 1H, 6-H), 7.75–7.79 und 7.89–7.92 (m, 4H, Phthaloyl)
(<i>S</i>)- 8d	0.92 (d, $J = 6.84$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.11 (d, $J = 6.54$ Hz, 3H, CHCH_3), 2.96–3.08 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.88 und 3.89 (2 s, 6H, 2 OCH_3), 5.21 (d, $J = 9.34$ Hz, 1H, CH), 6.82 (d, $J = 8.45$ Hz, 1H, 5-H), 7.48 (d, $J_{2,6} = 2.02$ Hz, 1H, 2-H), 7.55 (dd, $J_{5,6} = 8.42$, $J_{2,6} = 2.02$ Hz, 1H, 6-H), 7.69–7.75 und 7.77–7.84 (m, 4H, Phthaloyl)
(<i>S</i>)- 8e	1.10–2.63 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 3.70 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2N), 3.90 (s, 6H, 2 OCH_3), 5.53 (t, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 6.80–7.93 (m, 11H, 2 Ph)

3.80 (s, 3H, OCH_3), 5.67 (q, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 6.77–7.07 und 7.63–8.00 (m, 8H, Ph und Phthaloyl).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (309.3) Ber. C 69.89 H 4.89 N 4.52
Gef. C 69.80 H 4.83 N 4.24

b) Wie vorstehend, jedoch mit 2.16 g (20.0 mmol) (*S*)-**1a**. Ausb. 4.56 g Gemisch aus (*S*)-**10a**/(*S*)-**11a**, nach Aufarbeiten 2.14 g (35%) (*S*)-**11a**, Schmp. 110°C, $[\alpha]_D^{20} = -109.1$ ($c = 2$, CHCl_3). — ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.75$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 5.67 (q, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 6.73–7.00 und 7.53–8.05 (m, 8H, Ph und Phthaloyl).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (309.3) Gef. C 69.73 H 4.77 N 4.47

Acylierung von Ethoxybenzol (9b**):** Aus 2.19 g (10.0 mmol) (*S*)-**1a** und 2.29 g (11.0 mmol) PCl_5 in insgesamt 60 ml DCE, 1.22 g (10.0

Tab. 7. (Alkoxyphenyl)-(1-phthalimidoalkyl)-ketone **6** und **8** (zu Tab. 3)^{a)} (Mengen an DCE, PCl₅, FeCl₃ in der Versuchsvorschrift)

1 g	Alkyl- phenyl- ether g	Ausb. g	Schmp. °C [Lit.]	$[\alpha]_D^{20}$ [Lit.]	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
1a 4.38	5a 2.76	6a 4.13	105 ^{b)} [102–103] ²¹⁾		C ₁₉ H ₁₇ NO ₅ (339.3)	Ber. 67.25 5.05 4.13 Gef. 67.22 5.00 4.30
1a 4.38	5b 3.32	6a' 3.83	95 ^{b)}		C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ (367.4)	Ber. 68.46 5.76 3.81 Gef. 68.44 5.82 3.53
(S)- 1a 4.38	5b 3.32	(S)- 6a' 5.33	92–93 ^{b)}	+25.9 (c = 2, CHCl ₃)		
1b 2.66 ^{c)}	5b 1.66	6b' 2.53	analysen- reines Öl ^{b)}		C ₂₄ H ₂₇ NO ₅ (409.5)	Ber. 70.40 6.65 3.42 Gef. 70.43 6.84 3.67
1a 4.38	7a 2.76	8a 3.95	214–215 (Toluol) [212.5–214.5] ¹⁶⁾		C ₁₉ H ₁₇ NO ₅	Gef. 67.45 5.10 4.07
(S)- 1a 4.38	7a 2.76	(S)- 8a 3.71	126–128 (EtOH) [135–136] ¹⁶⁾	–152.5 (c = 1, 2, CHCl ₃)	C ₁₉ H ₁₇ NO ₅	Gef. 67.01 5.07 4.13
(S)- 1a ^{d)}	7a	(S)- 8a 3.71	130–132	$[\alpha]_D^{21} = -150$ (c = 0.3, CHCl ₃) $[[\alpha]_D^{21}] = -200$, c = 0.3; CHCl ₃ ¹⁶⁾		
(R)- 1a 4.38	7a 2.76	(R)- 8a 3.00	124–125 (EtOH) [134] ¹⁶⁾	+154.9 (c = 1.8, CHCl ₃) $[[\alpha]_D^{21}] = +172$, c = 0.8, CHCl ₃ ¹⁶⁾		
(S)- 1a 2.19 ^{c)}	7b 1.66	(S)- 8a' 2.04	79–80 ^{b)}	–119.9 (c = 1.0, CHCl ₃)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅	Gef. 68.73 5.82 3.64
(S)- 1b 2.61 ^{c)}	7a 1.38	(S)- 8b 2.11	128.5	–67.2 (c = 1.0, CHCl ₃)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ (381.4)	Ber. 69.28 6.08 3.67 Gef. 69.07 6.13 3.72
1c ⁽¹⁹⁾ 2.05 ^{c)}	7a 1.38	8c 0.24	202		C ₁₈ H ₁₅ NO ₅ (325.3)	Ber. 66.46 4.65 4.30 Gef. 66.61 4.82 4.20
(S)- 1d ⁽¹⁹⁾ 2.47 ^{c)}	7a 1.38	(S)- 8d 2.16	analysen- reines Öl ^{b)}	–200.4 (c = 1.0, CHCl ₃)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅	Gef. 68.41 5.86 3.95
(S)- 1e 4.06 ^{c)}	7a 1.38	(S)- 8e 3.26	195	–81.1 (c = 1.1, CHCl ₃)	C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₇ (526.6)	Ber. 68.43 4.98 5.32 Gef. 68.61 5.01 5.23

^{a)} mol-% FeCl₃, Reaktionszeit und -temp. sowie Ausbeute s. Tab. 3. – ^{b)} Nach Reinigen des Rohprodukts durch Chromatographieren über Kieselgel. – ^{c)} 1/2 Ansatz = 10.0 mmol **1** und 11.0 mmol (2.29 g) PCl₅ in 60 ml DCE und 10.0 mmol **5** bzw. **7** und 160 mg FeCl₃ in 40 ml DCE. – ^{d)} Nach Lit.¹⁶⁾ 1/30 Ansatz in DCE.

mmol) **9b** und 160.0 mg (10 mol-%) FeCl₃ in 40 ml DCE wie vorstehend beschrieben. Nach Chromatographieren des Rohprodukts über Kieselgel Ausb. 1.82 g (56%) Öl aus (S)-**10b**/(S)-**11b**. Hiervon werden 200 mg mittels MPLC (Petrolether/Ethylacetat 85:15) getrennt.

1. Fraktion: 50 mg ($\pm 14\%$) (S)-(2-Ethoxyphenyl)-(1-phthalimidoethyl)-keton [(S)-**10b**], farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = +59.6$ (c = 1.0, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.53$ (t, J = 7.02 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.68 (d, J = 7.30 Hz, 3H, CHCH₃), 4.05–4.16 (m, 2H, OCH₂CH₃), 5.84 (q, J = 7.30 Hz, 1H, CH), 6.84 (d, J = 7.94 Hz, 1H, 3-H), 6.97 (ddd, J = 7.57 Hz, 1H, 5-H), 7.37 (ddd, J = 7.30 Hz, 1H, 4-H), 7.62 (dd, J = 7.70 Hz, 1H, 6-H), 7.67–7.83 (4H, Phthaloyl). – MS (70 eV) (Hochauflösung): C₁₉H₁₇NO₄, Ber. 323.1157, Gef. 323.1156. – MS (20 eV): m/z (%) = 324/323 (2.8/13 M⁺), 174 (2.4 ⁺CH(CH₃)NPh), 150/149 (10/100 ⁺OC-C₆H₄OC₂H₅), 121 (8 ⁺C₆H₄OC₂H₅).

2. Fraktion: 96 mg ($\pm 26\%$) (S)-(4-Ethoxyphenyl)-(1-phthalimidoethyl)-keton [(S)-**11b**], farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = -74.0$ (c = 2.0, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.39$ (t, J = 7.00 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.73 (d, J = 7.12 Hz, 3H, CHCH₃), 4.03 (q, J = 7.00 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.64 (q, J = 7.10 Hz, 1H, CH), 6.84–6.89 (m, 2H, 3-5-H), 7.68–7.73 und 7.78–7.85 (m, 6H, 2-6-H, Phthaloyl). – MS (70 eV) (Hochauflösung): C₁₉H₁₇NO₄, Ber. 323.1157, Gef. 323.1159. – MS (20 eV): m/z (%) = 324/323 (1.9/10 M⁺), 174

(2 ⁺CH(CH₃)NPh), 150/149 (9.4/100 ⁺OCC₆H₄OC₂H₅), 121 (1.4 ⁺C₆H₄OC₂H₅).

Acylierung von Butoxybenzol (**9c**): Aus 2.19 g (10.0 mmol) (S)-**1a** und 2.29 g (11.0 mmol) PCl₅ in insgesamt 60 ml DCE, 1.50 g (10.0 mmol) **9c** und 160.0 mg (10 mol-%) FeCl₃ in 40 ml DCE wie vorstehend beschrieben. Nach Chromatographieren des Rohprodukts über Kieselgel Ausb. 2.01 g (57%) Öl aus (S)-**10c**/(S)-**11c**. Hiervon werden 170 mg mittels MPLC (Petrolether/Ethylacetat 85:15) getrennt.

1. Fraktion: 40 mg ($\pm 13\%$) (S)-(2-Butoxyphenyl)-(1-phthalimidoethyl)-keton [(S)-**10c**], farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = +36.3$ (c = 0.8, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.82$ –1.96 (m, 10H, [CH₂]₂CH₃ und CHCH₃), 4.00–4.11 (m, 2H, OCH₂), 5.84 (q, J = 7.3 Hz, 1H, CH), 6.86–7.00, 7.36–7.41 und 7.60–7.84 (m, 8H, Ph, Phthaloyl). – MS (70 eV) (Hochauflösung): C₂₁H₂₁NO₄, Ber. 351.1474, Gef. 351.1474. – MS (20 eV): m/z (%) = 352/351 (3/10 M⁺), 178/177 (12, 100 ⁺OCC₆H₄OC₄H₉).

2. Fraktion: 64 mg ($\pm 22\%$) (S)-(4-Butoxyphenyl)-(1-phthalimidoethyl)-keton [(S)-**11c**], farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = -63.2$ (c = 1.2, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.95$ (t, J = 7.35 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.42–1.50 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.70–1.79 (m, 5H, OCH₂CH₂ und CHCH₃), 3.90 (t, J = 6.49 Hz, 2H, OCH₂), 5.63 (q, J = 7.11 Hz, 1H, CH), 6.86 (d, J = 8.97 Hz, 2H, 3-5-H), 7.68–7.84 (m, 6H, 2,6-H und Phthaloyl). – MS (70 eV) (Hochauflösung):

$C_{21}H_{21}NO_4$ Gef. 351.1473. — MS (20 eV): m/z (%) = 352/351 (2/7 M^+), 178/177 (15/100 $^+OCC_6H_4OC_4H_9$).

Tab. 8. Ansätze zur 1H -NMR-spektroskopischen Bestimmung der Stereochemie^{a)} (δ -Werte s. Tab. 2)

Verbindung mg (M)	Eu(hfbc) ₃ mg (M)	Verbindung mg (M)	Eu(hfbc) ₃ mg (M)
4a 14.6 (4.54 · 10 ⁻⁵)	10.5 (0.88 · 10 ⁻⁵)	8a 25.0 (7.4 · 10 ⁻⁵)	16.0 (1.3 · 10 ⁻⁵)
(<i>S</i>)- 4a 14.8 (4.61 · 10 ⁻⁵)	10.5 (0.88 · 10 ⁻⁵)	(<i>S</i>)- 8a 27.9 (8.2 · 10 ⁻⁵)	17.0 (1.4 · 10 ⁻⁵)
6a' 21.8 (5.9 · 10 ⁻⁵)	12.6 (1.06 · 10 ⁻⁵)	11a 17.2 (5.6 · 10 ⁻⁵)	12.0 (1.0 · 10 ⁻⁵)
(<i>S</i>)- 6a' 27.5 (7.5 · 10 ⁻⁵)	16.0 ^{b)} (1.3 · 10 ⁻⁵)	(<i>S</i>)- 11a 17.5 (5.7 · 10 ⁻⁵)	11.0 (0.9 · 10 ⁻⁵)

^{a)} In jeweils 5 ml $CDCl_3$. — ^{b)} In 6 ml $CDCl_3$.

CAS-Registry-Nummern

1a: 21860-84-4 / (*R*)-**1a**: 29588-83-8 / (*S*)-**1a**: 4192-28-3 / **1b**: 5115-57-1 / (*S*)-**1b**: 2419-38-7 / **1c**: 4702-13-0 / (*S*)-**1d**: 6303-54-3 / (*S*)-**1e**: 29679-02-5 / **2a**: 53701-47-6 / (*R*)-**2a**: 53100-40-6 / (*S*)-**2a**: 4306-25-6 / **2b**: 74242-83-4 / (*S*)-**2b**: 3183-10-6 / **2c**: 6780-38-7 / (*S*)-**2d**: 5511-13-9 / (*S*)-**2e**: 70548-28-6 / **3a**: 108-67-8 / **3b**: 106-42-3 / **4a**: 111187-52-1 / (*R*)-**4a**: 111114-02-4 / (*S*)-**4a**: 59146-02-0 / **4b**: 111114-03-5 / **4c**: 111187-53-2 / **5a**: 150-78-7 / **5b**: 122-95-2 / **6a**: 111114-04-6 / **6a'**: 111114-05-7 / (*S*)-**6a'**: 111187-54-3 / **6b'**: 111114-06-8 / **7a**: 91-16-7 / **7b**: 2050-46-6 / **8a**: 2743-79-5 / (*R*)-**8a**: 2743-80-8 / (*S*)-**8a**: 2743-81-9 / (*S*)-**8a'**: 111114-07-9 / (*S*)-**8b**: 111114-08-0 / **8c**: 111114-09-1 / (*S*)-**8d**: 111114-10-4 / (*S*)-**8e**: 111114-11-5 / **9a**: 100-66-3 / **9b**: 103-73-1 / **9c**: 1126-79-0 / **10a**: 111114-12-6 / (*S*)-**10a**: 111187-55-4 / (*S*)-**10b**: 111114-13-7 / (*S*)-**10c**: 111114-14-8 / **11a**: 19427-11-3 / (*S*)-**11a**: 111187-56-5 / (*S*)-**11b**: 111114-15-9 / (*S*)-**11c**: 111114-16-0

- ¹⁾ 33. Mitteilung zur elektrophilen Aromatensubstitution; 32. Mitteilung: F. Effenberger, Th. Weber, *Angew. Chem.* **99** (1987) 146; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 142.
- ²⁾ D. Steegmüller, *Dissertation*, Univ. Stuttgart, 1986.
- ³⁾ Th. F. Buckley III, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 6157.
- ⁴⁾ D. Mayer in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller, Ed.), 4. Aufl., Bd. VII/2c, S. 2281, Thieme, Stuttgart 1977.
- ⁵⁾ A. Hildesheimer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **43** (1910) 2796.
- ⁶⁾ ^{6a)} D. Fleš, B. Majhofer, M. Kovač, *Tetrahedron* **24** (1968) 3053. — ^{6b)} G. Mohr, A. W. Frahm, F. Zymalkowski, *Liebigs Ann. Chem.* **756** (1972) 103.
- ⁷⁾ D. E. McClure, B. H. Arison, J. H. Jones, J. J. Baldwin, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 2431.
- ⁸⁾ D. E. McClure, P. K. Lumma, B. H. Arison, J. H. Jones, J. J. Baldwin, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 2675.
- ⁹⁾ ^{9a)} J. P. Greenstein, M. Winitz, *Chemistry of the Amino Acids*, Bd. 2, S. 823, J. Wiley & Sons, New York-London 1961. — ^{9b)} M. Goodman, L. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 2918.
- ¹⁰⁾ H. Zinner, G. Brossmann, *J. prakt. Chem.* **5** (1957) 91.
- ¹¹⁾ ^{11a)} J. E. Nordlander, M. J. Payne, F. G. Njoroge, M. A. Balk, G. D. Laikos, V. M. Vishwanath, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 4107. — ^{11b)} J. E. Nordlander, F. G. Njoroge, M. J. Payne, D. Warman, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3481.
- ¹²⁾ ^{12a)} F. Effenberger, G. Eppele, *Angew. Chem.* **84** (1972) 295; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11** (1972) 300. — ^{12b)} F. Effenberger, E. Sohn, G. Eppele, *Chem. Ber.* **116** (1983) 1195.
- ¹³⁾ F. Effenberger, *Angew. Chem.* **92** (1980) 147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 151, und zitierte Literatur.
- ¹⁴⁾ ^{14a)} K. A. Kime, R. E. Sievers, *Aldrich Chimica Acta*, Vol. 10, No. 4, S. 54, 1977. — ^{14b)} J. J. Baldwin, A. W. Raab, K. Mensler, B. H. Arison, D. E. McClure, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 4876.
- ¹⁵⁾ B. Ganem, V. R. Small jr., *J. Org. Chem.* **39** (1974) 3728.
- ¹⁶⁾ A. H. Beckett, G. Kirk, A. J. Sharpen, *Tetrahedron* **21** (1965) 1489.
- ¹⁷⁾ B. Glatz, *Dissertation*, Univ. Stuttgart, 1976.
- ¹⁸⁾ R. Gutmann, *Dissertation*, Univ. Stuttgart, 1981.
- ¹⁹⁾ G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser, R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **79** (1960) 688.
- ²⁰⁾ A. H. Beckett, A. F. Casy, *J. Chem. Soc.* **1955**, 900.
- ²¹⁾ I. Satoda, F. Kusuda, T. Omoto, M. Kawamata, Y. Yamamoto, *Yakugaku Zasshi* **79** (1959) 989 [*Chem. Abstr.* **54** (1960) 44751].
- ²²⁾ H. K. Müller, G. Rieck, *Arch. Pharm.* **301** (1968) 161 [*Chem. Abstr.* **69** (1968) 43560z].

[196/87]