

11 Synthesevorschriften und analytische Daten

11.1 Synthese verwendeter Reagenzien und Auxiliare

(*E*)-Crotylboronat-diethanolamin-komplex

Eine Lösung von 28.1 g (250 mmol) Kalium-*tert.*-butylat in 165 ml THF wird bei -78°C mit 25 ml (265 mmol) *trans*-2-Buten in kondensierter Form versetzt. Anschließend werden 156 ml (250 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) innerhalb von 2 h so zugetropft, daß die Temperatur -65°C nicht übersteigt. Man läßt 30 min bei -50°C rühren, kühlt dann wieder auf -78°C ab und gibt 57.7 ml (250 mmol) B(Oi-Pr)₃ innerhalb von 1.5 h so zu, daß die Temperatur wiederum -65°C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe rührt man die gelbe Lösung noch 10 min bei -78°C nach.

Die Reaktion wird abgebrochen, indem man die kalte Lösung in einen Schütteltrichter gibt, der 400 ml einer 1 N HCl-Lsg enthält. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige mit Essigester extrahiert (3 x 200 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 g fein zermörsertem Molsieb (4 Å, aktiviert) und 21 g (200 mmol) Diethanolamin versetzt und 3.5 h bei RT gerührt.

Nach Filtration und Abziehen des Solvens im Vakuum wird der erhaltene Feststoff mit 10 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und mit dem Zutropfen von insgesamt 120 ml MTB zur Kristallisation gebracht. Man erhält 20.0 g (59%) (*E*)-Crotylboronat als farblose Kristalle.

Fp = 119-121°C;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 5.62 (m, 1 H, CH=), 5.31 (m, 1 H, CH=), 5.05 (bs, 1 H, NH), 3.93 (q, *J* = 7.5 Hz, 4 H, OCH₂), 3.33-3.15 (m, 2 H, CH₂N), 2.87-2.69 (m, 2 H, CH₂N), 1.61 (d, *J* = 6.25 Hz, 3 H, Me), 1.34 (d, *J* = 5.75 Hz, 2 H, B-CH₂);

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 132.85, 121.66, 62.78, 51.43, 23.82 (m), 18.08;

MS (EI, 70 eV, 100°C): *m/e* = 169 (0.3%, M⁺), 156 (0.7%), 138 (19%), 114 (100%, M – C₄H₇), (39%), 74 (21%), 70 (17%), 56 (12%), 44 (13%);

C₈H₁₆O₂NB (169.033).

(*R,R*)-Diisopropyitartrat-(*E*)-crotylboronat (58)

Eine Suspension von 9.0 g (*E*)-Crotylboronat-diethanolamin-Komplex (53 mmol) und 12.4 g *L*-(+)-Diisopropyitartrat (53 mmol) in 250 ml Ether und 250 ml Brine wird für 1 h unter Argon gerührt. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase wird mit Ether (4 x 50 ml) extrahiert. Die org. Phasen werden mit Brine gewaschen über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Einengen im Vakuum erhält man 15.6 g (99%) Crotylboronat **58**, das sofort weiter umgesetzt werden sollte.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 5.48 (m, 1 H, CH=), 5.22-4.95 (m, 3 H, CH=, CHMe₂), 4.76 (s, 1 H, CH'-O), 4.37 (s, 1 H, CH-O), 1.64 (d, 2 H, *J* = 9 Hz, CH₂), 1.29 (d, *J* = 9 Hz, 12 H, Me), 1.22 (d, *J* = 9 Hz, 3 H, Me);

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃): δ = 174.34, 130.19, 126.11, 75.56, 72.07, 70.41, 69.92, 21.62, 18.00;

C₁₄H₂₃O₆B (298.14).

***N*-tert.-Butylacetaldimin**

11.8 g (268 mmol) frisch destillierter Acetaldehyd wird unter Eiskühlung vorgelegt und 31 ml (1.1 eq) *tert.*-Butylamin langsam zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0°C werden einige KOH-Pastillen zugegeben und weiter gerührt. Nach weiteren 30 min wird die organische Phase abgetrennt, 24 h über festem KOH getrocknet und anschließend fraktioniert destilliert. Man erhält 19.88 g (75%) Imin als farblose Flüssigkeit.

K_p = 81-83°C;

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (q, 1 H, *J* = 6.5 Hz, H-1), 1.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 3 H, H-2), 1.19 (s, 9 H, tBu);

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 154.42, 56.31, 29.14, 22.48;

MS (EI, 70 eV, 40°C): *m/e* = 99 (6.7%, M⁺), 84 (100%, M - CH₃), 57 (58%, tBu), 41 (57%, M - C₄H₁₀), 29 (25%, C₂H₅);

C₆H₁₃N (99.177).

α,α -Bis(trimethylsilyl)-*tert.*-butylacetaldimid¹⁰⁷

Zur Herstellung von LDA werden bei -78°C zu 27.8 ml (200 mmol) Diisopropylamin (DIPA) in 100 ml THF 125 ml *n*-BuLi-Lsg. (1.6 M in Hexan) getropft, dann 10 min bei -78°C gerührt und anschließend 30 min bei 0°C gerührt.

Diese Lösung wird wieder auf -78°C gekühlt, 9.9 g (100 mmol) *N-tert.*-Butylacetaldimin zugegeben und 16 h bei etwa -60°C ausgerührt. Nach der Zugabe von 13 ml (100 mmol) TMS-Chlorid bei -60°C wird 5 h gerührt, nochmals 13 ml (100 mmol) TMS-Chlorid zugegeben, 1 h ausgerührt und dann langsam auftauen gelassen.

Zur Aufarbeitung wird der Ansatz über Cellite gesaugt und in Vakuum vom Solvens befreit. Um restliches DIPA-Hydrochlorid zu entfernen, wird der Rückstand in Ether aufgenommen, erneut über Cellite gesaugt und vom Solvens befreit.

Nach fraktionierter Vakuumdestillation erhält man 18.09 g (74%) Imid als hellgelbe Flüssigkeit.

Kp = $52\text{--}54^{\circ}\text{C}$ (0.05 mm), $102\text{--}104^{\circ}\text{C}$ (18 mm) [Lit. Kp = $93\text{--}94^{\circ}\text{C}$ (12 mm)];

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, H-1), 1.54 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, H-2), 1.10 (s, 9 H, t-Bu), 0.00 (s, 18 H, Si-Me);

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 157.68, 56.27, 31.53, 29.95, -0.26;

MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e = 243 (9.3%, M^+), 228 (23%, $\text{M} - \text{CH}_3$), 186 (13%, $\text{M} - \text{tBu}$), 172 (16%), 156 (16%), 147 (21%), 130 (14%), 114 (12%), 100 (27%), 84 (28%), 73 (100%, SiMe₃), 57 (40%, tBu), (41%, C₃H₅), (20%, C₂H₅);

C₁₂H₂₉NSi₂ (243.54).

(*S*)-2-Amino-3-phenylpropanol (Phenylalaninol)¹⁰⁸

50 g (302.5 mmol) *L*-Phenylalanin werden in 350 ml abs. THF suspendiert und innerhalb von 20 min mit 37.25 ml (302.5 mmol) Bortrifluorid-Etherat versetzt. Nach 1 h Reflux (Bad 90°C) wird auf 60°C abgekühlt und innerhalb von 2 h 33.25 ml (332.5 mmol) einer 10 M

¹⁰⁷ M. Bellasoued*, A. Majidi *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2517-2522.

¹⁰⁸ Rolf Scheffold: *Modern Synthetic Methods 1992*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel **1992**, 69-71.
J. R. Gage, D. A. Evans* *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77-91.

Lösung von Boran-DMS-Komplex zugetropft (starke Wasserstoffentwicklung). Freiwerdendes DMS wird über eine Kolonne abdestilliert und die farblose Flüssigkeit dann noch weitere 6 h am Rückfluß gekocht.

Man läßt auf RT abkühlen und hydrolisiert überschüssiges Boran durch Zugabe von 40 ml einer 1:1-Mischung von THF und Wasser. Im Anschluß tropft man unter Eiskühlung 225 ml einer 5 M KOH-Lösung zu und läßt dann für 8 h am Rückfluß kochen.

Die abgekühlte Lösung wird im Vakuum weitgehend vom Solvens befreit, fünfmal mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das Produkt aus EE/Hex umkristallisiert. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 31.0 g (68%) Phenylalaninol als farblose Kristalle.

Fp = 90-92°C [Lit. Fp = 88.5-91°C];

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.15 (m, 5 H, Ar-H), 3.64 (dd, $J_{vic} = 4$ Hz, $J_{gem} = 10$ Hz, 1 H, H-1), 3.38 (dd, $J_{vic} = 7.5$ Hz, $J_{gem} = 10$ Hz, 1 H, H-1), 3.19-3.05 (m, 1 H, H-2), 2.80 (dd, $J_{vic} = 5$ Hz, $J_{gem} = 13.5$ Hz, 1 H, H-3), 2.54 (dd, $J_{vic} = 9$ Hz, $J_{gem} = 13.5$ Hz, 1 H, H-3), 1.81 (s, 3 H, OH, NH₂);

$[\alpha]_D^{20} = -25.9$ (c1.12, CHCl₃);

C₉H₁₃NO (151.210).

(S)-4-(Phenylmethyl)-2-oxazolidinon (70)

Unter Argon werden 30 g (198.4 mmol) (S)-Phenylalaninol, 2.74 g (19.84 mmol) Kaliumcarbonat und 50 ml (410.6 mmol) Diethylcarbonat vorgelegt und vorsichtig auf 135-140°C erhitzt. Entstehender Ethanol wird über eine Kolonne abdestilliert.

Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt, mit 190 ml CH₂Cl₂ in einen Schütteltrichter überführt, mit gleichem Volumen Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zum Feststoff eingengt. Nach Umkristallisation aus EE/Hexan und Trocknen im Vakuum erhält man 29.56 g (80%) Evans-Auxiliar **70** als farblose Kristalle.

R_f = 0.25 (Hexan / EE 1:1), blaßgelb;

Fp = 88-89°C [Lit. Fp = 84.5-86.5°C];

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.15 (m, 5 H, Ar-H), 5.20 (bs, 1 H, NH), 4.47 (t, *J* = 8 Hz, 1 H, CH-Bn), 4.20-4.02 (m, 2 H, CH₂O), 2.86 (dd, *J* = 5 + 8 Hz, 2 H, CH₂Ph);

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 159.39, 135.91, 128.96, 127.21, 69.58, 53.76, 41.38;

MS (EI, 70 eV, 100°C): *m/e* = 177 (7.7%, M⁺), 92 (95%, PhCH₃), 91 (100%, PhCH₂) 86 (92%, M – 91), 65 (36%), 58 (24%), 42 (60%);

[α]_D²⁰ = – 65.1 (c1.09, CHCl₃);

C₁₀H₁₁NO₂ (177.205).

(S)-3-(1-Oxypropyl)4-(phenylmethyl)-2-oxazolidinon (71)

Zu einer Lösung von 17.7 g (100 mmol) Evans-Auxiliar **70** in 120 ml THF werden bei 0°C 62.5 ml (100 mmol) *n*-BuLi-Lsg. (1.6 M in Hexan) langsam zugetropft. Nach 20 min tropft man 9.42 ml (105 mmol) Propionylchlorid langsam zu und rührt im Anschluß weitere 15 min bei 0°C. Nach Zugabe von 20 ml Wasser wird das organische Lösungsmittel weitgehend abgezogen, der Rückstand mit Ether aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie gesättigter NH₄Cl-Lösung ausgeschüttelt. Die etherische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Solvens befreit.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hex/EE 3:1) erhält man 22.4 g (96%) **71** als farbloses Öl, das durch Kratzen oder Zugabe von Impfkristallen rasch kristallisiert.

R_f = 0.5 (Hexan / EE 1:1), blaßgelb;

FP = 46-47°C [Lit. Fp = 45-46°C];

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.18 (m, 5 H, Ar-H), 4.74-4.62 (m, 1 H, CH-Bn), 4.25-4.13 (m, 2 H, CH₂O), 3.30 (dd, *J*_{vic} = 3.5 Hz, *J*_{gem} = 13.5 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.07-2.87 (m, 2 H, CH₂CO), 2.78 (dd, *J*_{vic} = 10 Hz, *J*_{gem} = 13.5 Hz, 1 H, CH₂Ph), 1.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, Me);

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 173.89, 153.36, 135.23, 129.28, 128.79, 127.17, 66.07, 54.99, 37.75, 29.04, 8.16;

MS (EI, 70 eV, 150°C): $m/e = 233$ (25%, M^+), 148 (6.8%, $M - C_3H_5O - CO$), 142 (34%, $M - PhCH_2$), 117 (12%), 91 (51%, $PhCH_2$), 65 (14%, C_5H_5), 57 (100%, C_3H_5O), 29 (44%);

$[\alpha]_D^{20} = +63.4$ (c1.34, $CHCl_3$);

$C_{13}H_{15}NO_3$ (233.269).

Di-*n*-butylboryltriflat¹⁰⁹

Zu 27.5 ml (113 mmol) Tri-*n*-butylboran werden 10.0 ml (113 mmol) Trifluormethansulfonsäure bei RT langsam zugetropft (Gasentwicklung, exotherm) und anschließend 3 h gerührt. Nach Vakuumdestillation erhält man 26.8 g (86%) Di-*n*-butylboryltriflat als farblose, sehr hydrolyseempfindliche Flüssigkeit ($d = 1.086$ g/ml).

KP = 36 – 38°C (0.01 mm); **FP** = 8°C;

¹H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.51$ -1.21 (m, 12 H, CH_2), 0.88 (t, $J = 7$ Hz, 6 H, Me);

¹³C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 118.15$ (q, $J = 318$ Hz, ^{13}C - ^{19}F -Kopplung), 25.37, 25.14, 25.08, 22.02 (m, ^{13}C - ^{11}B -Kopplung), 13.55;

$C_9H_{18}BF_3O_3S$ (274.114).

Benzyl-trichloracetimidat [Bundle's Reagenz]¹¹⁰

Zu einer Suspension von Pentan-gewaschenem NaH (21 mmol) in 20 ml Ether werden 21.7 ml (210 mmol) Benzylalkohol im 30 ml Ether langsam zugetropft (Gasentwicklung). Nach 20 min wird die nun klare Lösung auf 0°C gekühlt und innerhalb 15 min 20 ml (200 mmol) Trichloracetonitril zugetropft. Anschließend wird 1 h ausgerührt und dabei auf RT aufgetaut.

Nach dem Abziehen der Solvens im Vakuum wird der Rückstand mit 20 ml Pentan aufgenommen und mit 0.8 ml trockenem Methanol ausgeschüttelt. Nach Filtration und Waschen

¹⁰⁹ T. Inque, T. Mukaiyama* *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174-178.

¹¹⁰ H. P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle* *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**, 2247-2249.

mit 2 x 20 ml Pentan werden die Phasen getrennt und die org. Phase im Vakuum vom Solvens befreit. Nach Destillation im Hochvakuum erhält man 43.5 g (82%) Benzyltrichloracetimidat als farblose Flüssigkeit.

Kp = 110 °C (0.7 Torr);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (s, 1 H, NH), 7.54-7.23 (m, 5 H, Ar-H), 5.33 /s, 2 H, CH₂);

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 162.46, 135.37, 128.46, 128.21, 127.63, 91.31, 70.64;

C₉H₈NOCl₃ (252.529).

***p*-Methoxybenzyl-trichloracetimidat¹¹¹**

Zu einer Suspension von Pentan-gewaschenem NaH (0.5 g, ca. 12 mmol) in 80 ml Ether werden 16.0 ml (17.7 g, 128.8 mmol) *p*-Methoxybenzylalkohol zugetropft (Gasentwicklung). Nach 3.5 h werden 12.9 ml (128.8 mmol) Trichloracetonitril zugetropft und noch 1 h bei RT gerührt.

Der Ansatz mit ges. Na₂CO₃-Lösung und Brine gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Solvens befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox/Kieselgel 3:1, Hex/EE 3:1) und anschließender Vakuumdestillation erhält man 25.5 g (70%) *p*-Methoxybenzyl-trichloracetimidat als farbloses Öl.

R_f = 0.75 (Hex/EE 1:1), weinrot;

Kp = 136-138 °C (0.01 mm);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.35 (s, 1 H, NH), 7.36 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, Ar-H), 6.89 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, Ar-H), 5.26 (s, 2 H, CH₂), 3.81 (s, 3 H, OMe);

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 162.47, 159.62, 129.63, 127.42, 113.82, 70.59, 55.14;

C₁₀H₁₀Cl₃NO₂ (282.556).

¹¹¹ R. D. Walkup, M. D. Mosher* *Tetrahedron* **1993**, 49, 9285-9294.