

# Der Einfluß von Atropisomerie und chiralem Zentrum auf die biologische Aktivität des Metolachlor

The Influence of Atropisomerism and Chiral Centre on the Biological Activity of Metolachlor

Hans Moser\*, Greta Rihs\*\*, Hanspeter Sauter\*\*

\* Forschung und Entwicklung Pflanzenschutz

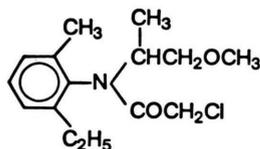
\*\* Zentrale Funktion Forschung Physik, CIBA-GEIGY AG, Postfach, CH-4002 Basel

Z. Naturforsch. **37b**, 451–462 (1982); eingegangen am 20. August 1981

Chloro-acetanilide, Metolachlor, Atropisomerism, Chiral Centre, Biological Activity

The four stereoisomers of the grass herbicide Metolachlor, the isomerism of which is based on a combination of a chiral centre and a chiral axis, were prepared, and their absolute configurations determined by X-ray analysis. The synthesis was achieved by using optically active starting materials and new optically active carbamates as intermediates. The herbicidal activity is mainly influenced by the chiral centre, the S-isomers being the most active ones.

Metolachlor [1] [N-(1'-Methyl-2'-methoxyethyl)-N-chloroacetyl-2-ethyl-6-methyl-anilin] ist ein typischer Vertreter der herbizid wirksamen Chloro-acetanilide. Diese wirken ausgezeichnet auf Ungräser, speziell auf Unkrauthirsen [2].



Metolachlor

Bei der chemischen Bearbeitung dieser Substanzklasse stellte sich die Frage, wie stark die Rotation um die Bindung N-Aromat behindert ist. Falls die Potentialbarriere hoch genug ist, sollte in Verbindungen wie dem Metolachlor, bei denen die beiden *ortho* Substituenten verschieden sind, Atropisomerie auftreten. Als Folge des asymmetrischen C-Atoms müßten dann solche Moleküle zwei chirale Elemente aufweisen. Liegt die Energiebarriere der Rotation oberhalb 84 kJ (20 kcal)/mol sollte eine Trennung der Konformationsisomeren möglich sein.

Die <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Bestimmung dieser Barriere ergab einen Wert > 113 kJ (27 kcal)/mol. Auf Grund dieses Befundes erschien es reizvoll, die 4 Isomeren des Metolachlors

herzustellen. Ihre biologische Prüfung sollte zeigen, welches chirale Element – das asymmetrische C-Atom oder die chirale Achse – einen größeren Einfluß auf die Wirkung ausübt.

## Synthese

Für die Herstellung der vier Stereoisomeren des Metolachlors drängte sich als erstes die Trennung am chiralen C-Atom (in der Folge mit C 1' gekennzeichnet) auf. Zu diesem Zweck wurde die racemische Säure **1** [N-(2-Ethyl-6-methyl-phenyl)-alanin] über die R(+)- und S(–)-1-Phenylethyl-amin-Salze **1a** + **1b** durch fraktionierte Kristallisation d. h. bis zur Konstanz des Schmelzpunktes und des Drehwertes, in ihre Antipoden **2** und **3** aufgetrennt.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der erhaltenen Säuren wurde je ein Teil von ihnen in die beiden enantiomeren Methylester **4** und **5** überführt. Ihre Zuordnung erfolgte durch chemische Verknüpfung mit einer Verbindung bekannter absoluter Konfiguration. Als Bezugssubstanz wurde der S(–)-Milchsäuremethylester **6** ausgewählt, der mit *p*-Nitrophenylsulfonylechlorid in Essigester/Triethylamin das entsprechende Sulfonat **7** ergab. Da bei dieser Reaktion nur der alkoholische Wasserstoff durch die Sulfonylgruppe ersetzt wird, gehört Verbindung **7** ebenfalls der S-Reihe an.

Die anschließende Umsetzung des Sulfonats mit 2-Ethyl-6-methylanilin in Chlorbenzol lieferte den Alaninmethylester **8** mit der spezifischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ . (Lösungsmittel und Konzentrationen siehe experimenteller Teil.) Diese Reaktion ist

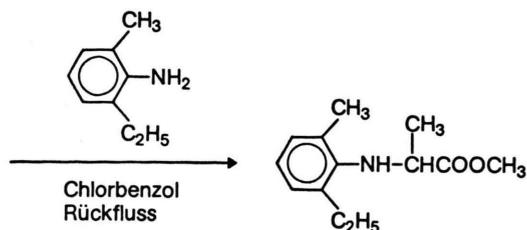
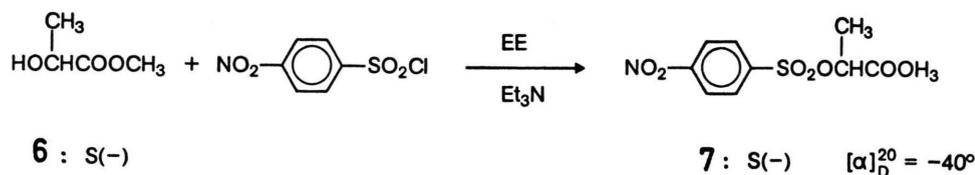
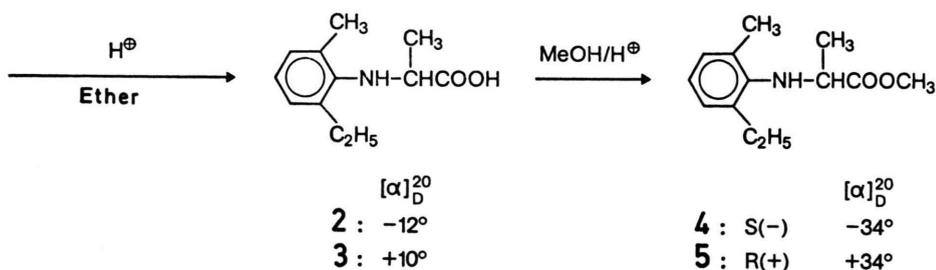
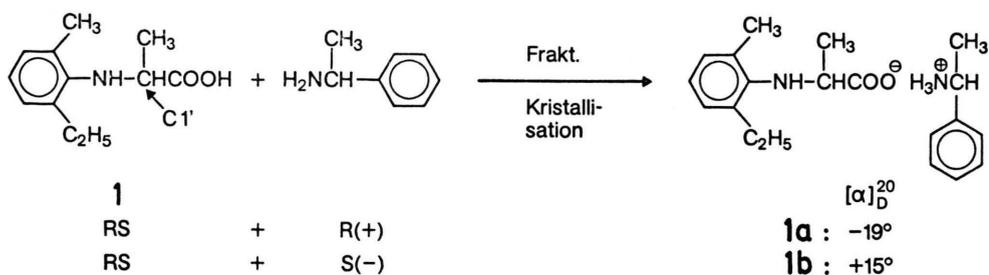
\* Sonderdruckanforderungen an Dr. H. Moser.  
0340-5087/82/0400-0451/\$ 01.00/0

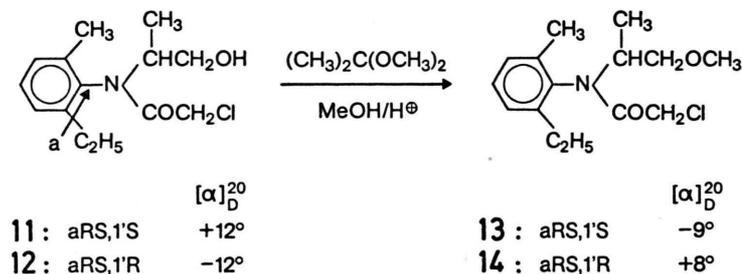
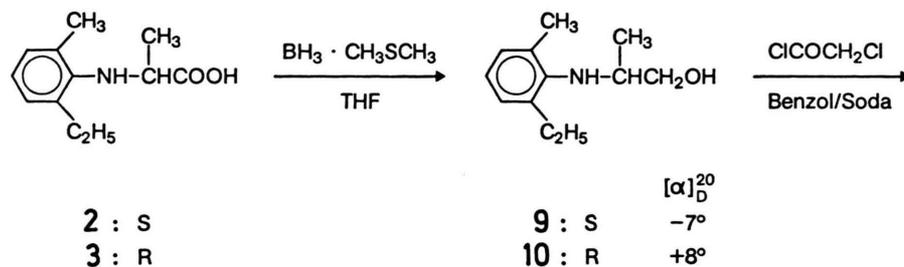
eine nukleophile Substitution zweiter Ordnung am chiralen C-Atom des Milchsäurederivates, die von einer Inversion begleitet ist. Der erhaltene Methyl-ester **8** muß somit das R-Isomere sein.

Auf Grund dieser Reaktionsfolge kann daher dem positiv drehenden Ester **5** die R-Konfiguration, dem negativ drehenden Ester **4** die S-Konfiguration zugeordnet werden. Das gleiche gilt auch für die

enantiomeren Säuren **2** und **3**, die für die weitere Synthese verwendet wurden.

Die S(−) (**2**) und die R(+) (**3**) Säuren konnten mit dem Boran Dimethylsulfid-Komplex in Tetrahydrofuran ohne Racemisierung zu den entsprechenden Alkoholen **9** und **10** reduziert werden. Sie ließen sich ohne Schwierigkeiten in Benzol/Soda mit Chloracetylchlorid selektiv am Stickstoff acylieren. Durch





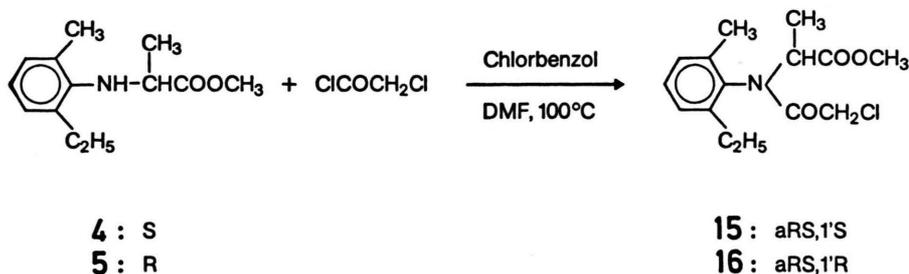
diese Reaktion wird das zweite chirale Element, die Atropisomerie (in der Folge mit a bezeichnet) in das Molekül eingeführt. Da die Konfiguration am Kohlenstoff C 1' festgelegt ist, sind die entstandenen Produkte **11** und **12** daher Gemische zweier Torsions-Diastereomeren. Diese wurden direkt in Methanol mit Aceton-di-methylacetal und in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure zu den beiden Diastereomergemischen **13** und **14** verethert.

Die Bestimmung der optischen Reinheit bezüglich des an diesen Reaktionen nicht beteiligten chiralen C-Atoms C 1' erfolgte mit NMR, wie dies im Abschnitt „Bestimmung der optischen Reinheit“ beschrieben wird. Die bei der Einführung der Chloracetylgruppe gebildeten atropisomeren Diastereomeren fallen in etwa gleichen Mengen an. Die Anteile der durch Racemisierung von C 1' entstehenden beiden anderen Verbindungen lagen unter 2%.

Als letzter Schritt war die Aufspaltung der beiden Diastereomergemische **13** und **14** in ihre Komponenten mit Hilfe physikalischen Trennmethode vorgesehen. Alle diesbezüglichen Anstrengungen – präparative Dünnschicht-, Gas- und Flüssigchromatographie – blieben aber leider ohne Erfolg.

Als nächster Versuch wurden die beiden optisch aktiven Ester **4** und **5** in Chlorbenzol unter Zusatz katalytischer Mengen Dimethylformamid mit Chloracetylchlorid umgesetzt. Da die dabei resultierenden diastereomeren Gemische der zwei Chloracetanilide **15** und **16** kristallisiert werden konnten, war die Hoffnung groß, diese durch fraktionierte Kristallisation in ihre Komponenten trennen zu können. Die selektive Reduktion der Ester zu den entsprechenden Alkoholen und die anschließende Veretherung sollte dann die vier Isomeren des Metolachlor liefern.

Die fraktionierte Kristallisation der Anilide **15** und **16** ergab zwei Enantiomere mit den spezifischen



Drehwerten  $[\alpha]_D^{20} = +67 \pm 1^\circ$  ( $c = 3,442\%$  in Benzol) bzw.  $[\alpha]_D^{20} = -68 \pm 1^\circ$  ( $c = 2,558\%$  in Benzol). Die  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopische Untersuchung der beiden Verbindungen ergab eine optische Reinheit von 95%. Es gelang jedoch nicht, die beiden andern Enantiomeren in reiner Form zu gewinnen. Isoliert wurden lediglich zwei Diastereomeregemische im Verhältnis von *ca.* 1:2.

Da auf diesem Wege nur zwei der vier isomeren Chloracetanilide rein erhalten werden konnten, wurde vorläufig auf eine Bestimmung der absoluten Konfiguration der beiden Enantiomeren bezüglich der Atropisomerie verzichtet.

Zum Erfolg führte schließlich die Anwendung einer eher ungewöhnlichen präparativen Methode: die Reaktion der diastereomeren Gemische der N-acylierten Alkohole **11** und **12** mit den optisch aktiven 1-Phenylethylisocyanaten. Vorversuche ergaben, daß nur dann kristallisierbare Produkte entstehen, wenn der eingesetzte Alkohol die gleiche absolute Konfiguration am chiralen Zentrum besitzt wie das Isocyanat. Verbindung **11** wurde daher in Toluol unter Zusatz von Triethylamin mit S(−)-1-Phenylethylisocyanat, Verbindung **12** mit dem R(+)-Isomeren umgesetzt. Dabei wurden wiederum zwei Diastereomeregemische erhalten, aber diesmal von Carbamaten, die ein zusätzliches chirales Zentrum aufwiesen (in der Folge mit C 1'' gekennzeichnet). Diese beiden Gemische ließen sich

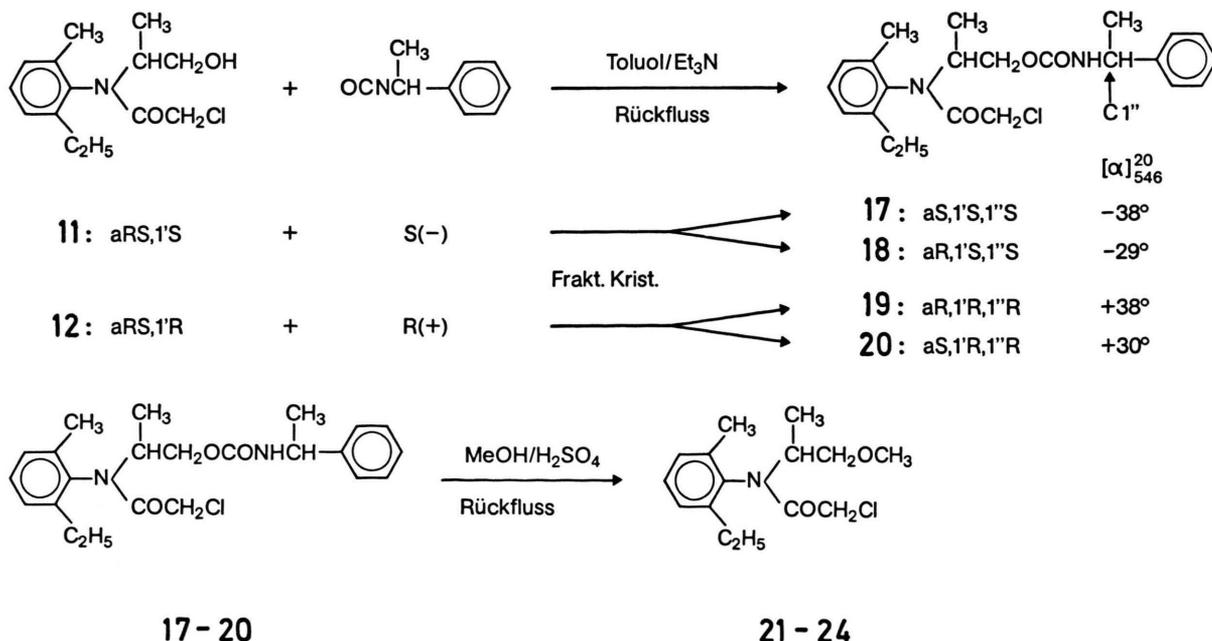
nun durch fraktionierte Kristallisation in ihre Komponenten **17** und **18** bzw. **19** und **20** trennen.

Auf Grund der guten Kristallisierfähigkeit dieser Verbindungen lag es nahe, zur Bestimmung der noch fehlenden absoluten Konfiguration an der chiralen Achse eines der Carbamate auszuwählen. Die Röntgen-Strukturanalyse der willkürlich ausgesuchten Verbindung **19** ergab, daß es sich um das aR,1'R,1''R-Isomere handelte. Durch diese Analyse war es jetzt möglich, die Konfiguration aller chiralen Elemente in den vier isomeren Carbamaten festzulegen.

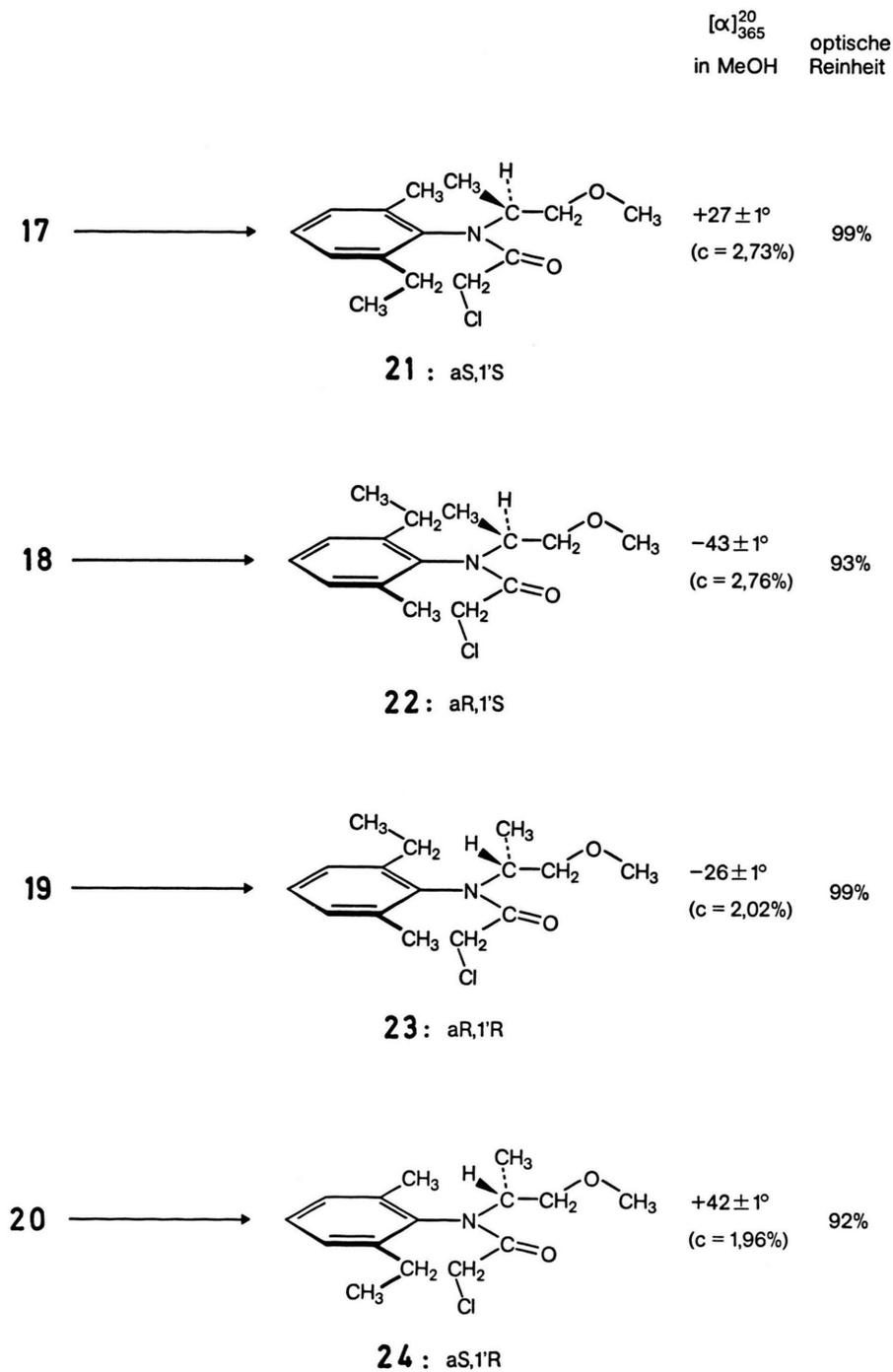
Als letztes mußten nun noch die Carbamate **17–20** in die gewünschten Endprodukte **21–24** überführt werden. Dies gelang überraschend gut und ohne daß eine nennenswerte Racemisierung eintrat durch Kochen der Carbamate in absolutem Methanol mit 2,5 mol 98-proz. Schwefelsäure. Die dabei erzielten Ausbeuten lagen zwischen 56 und 71 Prozent bei einer optischen Reinheit der Produkte von 92 bis 99 Prozent. (Absolute Konfiguration und charakteristische Drehung der vier Isomeren siehe f. Seite).

#### Bestimmung der Rotationsbarriere

Bei der Drehung um die N-Aromat-Bindung gehen jeweils die Verbindungen **21** und **22** sowie **23** und **24** ineinander über. Es findet also eine Umwandlung von Diastereomeren statt. Die Umwandlungs-



## Die 4 Isomeren des Metolachlor



geschwindigkeit konnte nach bekannten NMR-Methoden bestimmt werden [3]. Sie war so gering, daß die Signale der CH<sub>3</sub>O-Gruppe im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei 200 °C und einem Abstand von 1,25 Hz noch keine Verbreiterung zeigten. Daraus ließ sich eine untere Grenze der Rotationsbarriere von 113 kJ/mol abschätzen. Ein genauerer Wert konnte über die zeitliche Verfolgung der Isomerisierung gewonnen werden. Für die Umwandlung von einem Isomeren in den Gleichgewichtszustand, in dem beide Diastereomeren im Verhältnis 1:1 vorliegen, erhielt man folgende Halbwertszeiten: 50,6 h bei 128° und 3,0 h bei 154 °C. Daraus ergab sich eine Aktivierungsenergie von 154,3 (± 13) kJ/mol.

### Bestimmung der optischen Reinheit

Bei einer erstmaligen Trennung von Racematen sind optische Methoden wie Drehung und ORD zur Bestimmung der Reinheit nicht geeignet. Unter günstigen Voraussetzungen kann das Problem aber mit NMR gelöst werden [4–6].

Zwei Enantiomere unterscheiden sich in isotroper Lösung in ihren NMR-Spektren nicht. Läßt man jedoch ihr Gemisch mit einer chiralen Verbindung reagieren, so entstehen zwei Diastereomere, die verschiedene Spektren haben können und deren Mischungsverhältnis dann in gewohnter Weise bestimmt werden kann. Im vorliegenden Fall hat sich die Komplexierung mit dem chiralen Shiftreagens Europium-tris-(3-trifluormethyl-hydroxymethyl)-d-campher in Deuteriochloroform bewährt. Für die quantitative Bestimmung der vier Isomeren wurden die Signale der beiden „freistehenden“ Methylgruppen (CH<sub>3</sub>O und CH<sub>3</sub>-Aromat) verwendet.

Im Bereich kleiner Verhältnisse der Konzentrationen von Shiftreagens zu Substrat sind die induzierten Verschiebungen proportional zu diesem Verhältnis [4]. Unter diesen Bedingungen ist dann das Verhältnis *q* der durch das Verschiebungsreagens induzierten Verschiebungen der CH<sub>3</sub>O-(ΔCH<sub>3</sub>O) und der CH<sub>3</sub>-Aromat-(ΔCH<sub>3</sub>)-Gruppen eine von den Konzentrationen unabhängige Größe. Daher wird der Quotient

$$q = \frac{\Delta\text{CH}_3\text{O}}{\Delta\text{CH}_3}$$

als eine Größe, die ohne Einwägen von Reagens und Substrat bestimmt werden kann, zur eindeutigen Charakterisierung der vier Isomeren verwendet:

Verbindung	21	22	23	23
<i>q</i>	1,72	1,02	1,12	0,71

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß bei der Komplexierung im Isomeren **21** die CH<sub>3</sub>O-Gruppe wesentlich stärker verschoben wird als die CH<sub>3</sub>-Aromat-Gruppe. Bei der Verbindung **24** gilt das Umgekehrte, während in **22** und **23** bei beiden Methylsignalen etwa gleiche Shifts induziert werden.

Für die Bestimmung der optischen Reinheit wurden die Signalhöhen miteinander verglichen. Da ein bestimmtes Signal (z. B. der CH<sub>3</sub>O-Gruppe) in den verschiedenen Isomeren bei gleicher Konzentration nicht die gleiche Höhe hat (unterschiedliche Linienbreite!) wurden die Signalhöhen aufgrund der Höhen im Metolachlor, das alle vier Isomeren in gleicher Konzentration enthält, umgerechnet. Ein Ausschnitt aus einem solchen Spektrum ist in Abb. 1 abgebildet. Die CH<sub>3</sub>O-Gruppen aller vier Verbindungen erscheinen getrennt, während die aromatischen CH<sub>3</sub>-Gruppen von zwei Enantiomeren mit dem gewählten Verschiebungsreagens nicht aufgespalten werden konnten. Alle anderen Signale sind, obwohl sie enantiomere Shiftdifferenzen zeigen, wegen ihrer Komplexität für eine quantitative Auswertung ungeeignet. Die unterschiedlichen Linienbreiten in den verschiedenen Komplexen können anhand des verschieden starken „Ringing“ der CH<sub>3</sub>O-Signale erkannt werden.

Die Untersuchung der vier Verbindungen ergab folgendes Resultat:

Isomeres	Haupt- und Nebenkomponente	Gehalt der Nebenkomponente [%]
<b>21</b>	aS,1'S aR,1'S	1
<b>22</b>	aR,1'S aS,1'S	6–8
<b>23</b>	aR,1'R aS,1'R	1
<b>24</b>	aS,1'R aR,1'R	8

Die beiden Diastereomerenpaare **21** und **22** sowie **23** und **24** entstanden bei der Trennung der Atropisomeren. Ihre Zusammensetzung zeigt, daß im Verlauf der verschiedenen Reaktionen keine Epimerisierung am chiralen C-Atom aufgetreten ist. Hingegen war die Auftrennung der Atropisomeren zum Teil unvollständig.

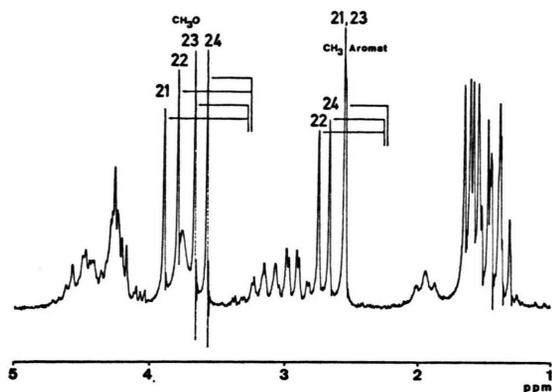


Abb. 1. 100 MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (Hochfeldregion) von Metolachlor nach Zusatz von chiraalem Shiftreagens. Für jedes der vier Isomeren ist die in den beiden Methylgruppen induzierte Verschiebung durch einen Pfeil angegeben.

### Bestimmung der absoluten Konfiguration

Um die absolute Konfiguration der vier Isomeren des Metolachlor an der chiralen Achse festlegen zu können, wurde vom Carbamat **19** eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt und seine relative und absolute Konfiguration bestimmt.

Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst (Programm Multan 77 [7]). Blockdiagonale Least Squares-Verfeinerungen (BDLS) mit anisotropen Temperaturfaktoren der 29 Nicht-H-Atome konvergierten bei  $R = 0,115$ . Alle 29 Wasserstoffatome konnten in einer Differenz-Fourier-Synthese lokalisiert werden. Die Berücksichtigung der H-Atome in den BDLS-Rechnungen verbesserte den  $R$ -Faktor auf 0,072.

Mit Hilfe des anomalen Streubeitrag von Chlor konnte die absolute Konfiguration nach der Methode von Bijvoet [8] bestimmt werden. Eine Anzahl Friedel'sche Reflexpaare, für welche der theoretisch berechnete [9] anomale Streueffekt des Chloratoms für  $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung besonders stark ist, wurden auf dem Diffraktometer nachgemessen. Die gute Übereinstimmung der gemessenen Reflexe mit den berechneten Werten weist eindeutig auf die  $aR,1'R,1''R$ -Konfiguration des Carbamates **19**.

In gleicher Weise wurde das Carbamat **20** analysiert. Es besitzt die  $aS,1'R,1''R$ -Konfiguration.

In den Abbn. 2 und 3 sind die beiden untersuchten Moleküle **19** und **20** in Ortep [10] Projektionen dargestellt. Die asymmetrischen C-Atome  $C1'$  und  $C1''$  besitzen  $R$ -Konfigurationen. In Abb. 2 ist die

Methylgruppe, in Abb. 3 die Ethylgruppe des Aromaten nach vorne gerichtet. Dies ergibt bei sonst gleichbleibender Anordnung der Substituenten an der chiralen Achse entgegengesetzte Konfigurationen, nämlich  $aR$  in Abb. 2 und  $aS$  in Abb. 3.

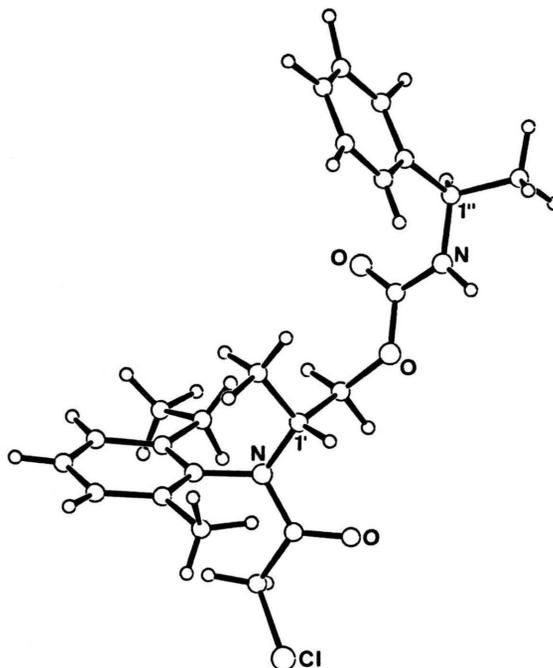


Abb. 2. Struktur des Carbamats **19**. Konfiguration:  $aR,1'R,1''R$ .

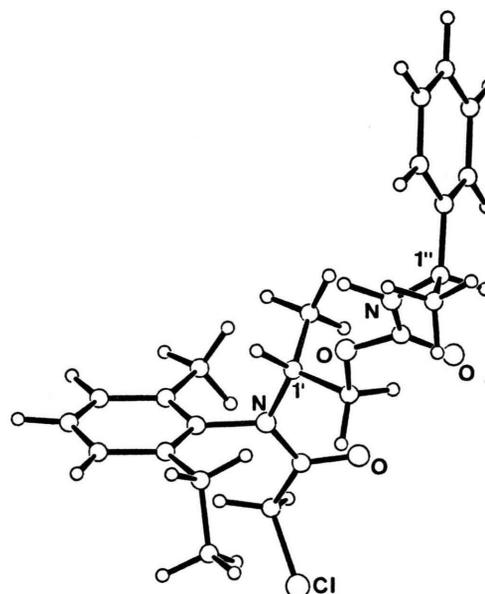


Abb. 3. Struktur des Carbamats **20**. Konfiguration:  $aS,1'R,1''R$ .

## Biologische Wirkung

### a) Als Herbizide

Die beiden Diastereomerenmischungen **13** und **14** (nur am chiralen C-Atom aufgetrennt) sowie die vier Isomeren **21**–**24** wurden mit dem Metolachlor (Stereoisomerenmischung 1:1:1:1) im Gewächshaus auf ihre biologische Wirksamkeit geprüft. In den Diagrammen I und II ist jeweils die gemittelte herbizide Wirkung der geprüften Substanzen gegen 7 Gräser und 3 breitblättrige Unkräuter als Funktion der Aufwandmenge in g/ha dargestellt.

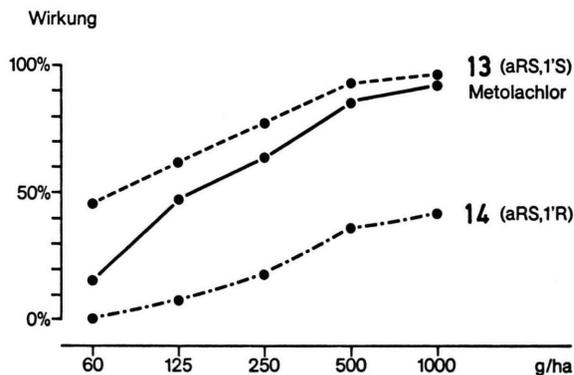


Diagramm I. Herbizide Wirkung von Metolachlor und seiner Diastereomerenmischungen **13** und **14** im Voraufverfahren unter Gewächshausbedingungen.

Aus dem Kurvenverlauf geht klar hervor, daß die Verbindung mit der S-Konfiguration am chiralen C-Atom C 1' im unteren Dosierungsbereich die stärkere herbizide Wirksamkeit zeigt. Bei der höchsten Konzentration (1000 g/ha) – diese entspricht annähernd der praktischen Feldaufwandmenge – erreicht das Metolachlor die Aktivität der Verbindung **13**.

Die Antwort auf die Frage, welches chirale Element – das asymmetrische C-Atom oder die chirale Achse – einen größeren Einfluß auf die Wirkung ausübt, gibt das Diagramm II. Aus dem Verlauf der Kurven ist eindeutig ersichtlich, daß die sterische Anordnung am chiralen Zentrum den größten Einfluß auf die Wirksamkeit hat. Aber auch hier erreicht wiederum das Metolachlor bei der höchsten geprüften Aufwandmenge die Aktivität der beiden Isomeren **21** und **22** mit der S-Konfiguration am C 1'.

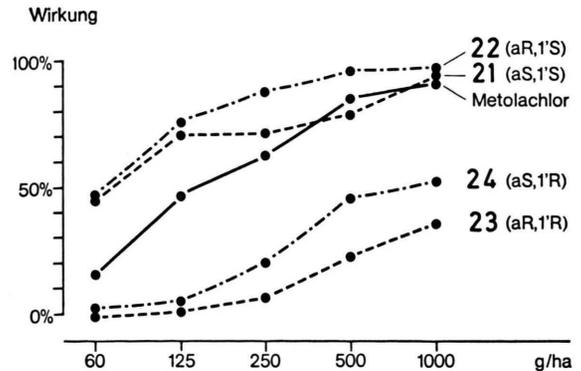


Diagramm II. Herbizide Wirkung von Metolachlor und seiner vier Isomeren **21**–**24** im Voraufverfahren unter Gewächshausbedingungen.

Die Atropisomerie dagegen spielt bezüglich der herbiziden Wirkung eine untergeordnete Rolle. Auf den ersten Blick scheint ein Widerspruch zwischen der Wirksamkeit der aR- und aS-Isomeren zu bestehen. Betrachtet man aber die räumlichen Strukturformeln der beiden aktivsten Verbindungen **21** und **22**, so sieht man, daß beim Isomeren **21** die Methylgruppe am chiralen C-Atom sowie die Ethylgruppe am Phenylring auf die gleiche Seite gerichtet sind. In der am stärksten wirksamen Verbindung **22** hingegen stehen diese beiden Substituenten entgegengesetzt.

Vergleicht man nun die sterische Anordnung dieser beiden Substituenten in den Verbindungen **23** und **24**, so müßte das Isomere **24** das aktivere Herbizid sein. Das Diagramm II zeigt eindeutig, daß dies auch tatsächlich der Fall ist.

### b) Als Fungizide

Das Metolachlor besitzt nur eine marginale und praktisch nicht verwertbare fungizide Wirksamkeit. Trotzdem konnten in einem „*in vitro*“-Test die EC-50-Werte des Metolachlor und seiner vier Isomeren **21**–**24** gegen *Pythium ultimum* ermittelt werden.

Für die Wirksamkeit einer Verbindung ist ihre räumlich günstige Anpassung an die Rezeptoren von entscheidender Bedeutung. Vergleicht man die Konfigurationen der vier Isomeren **21**–**24** mit ihren herbiziden bzw. fungiziden Aktivitäten, so stellt man fest, daß jeweils die Verbindungen mit der

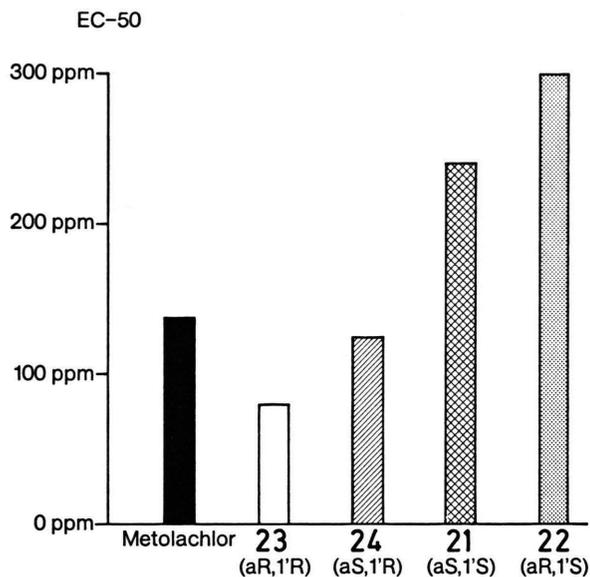


Diagramm III. „*In-vitro*“-Wirkung von Metolachlor und seiner Isomeren 21–24 auf das Mycelwachstum von *Pythium ultimum* (EC-50-Werte in ppm).

genau entgegengesetzten sterischen Anordnung am wirksamsten sind. Wie aus den beiden Diagrammen II und III klar hervorgeht, ist das schwächste Herbizid das stärkste Fungizid und umgekehrt. Verantwortlich für die verschiedenartigen Wirksamkeiten ist in erster Linie die sterische Anordnung am Chiralitätszentrum. Gehören die Isomeren der S-Reihe an, so sind sie herbizid am aktivsten. Besitzen sie jedoch die R-Konfiguration, so sind sie die wirksamsten Fungizide. Weniger ins Gewicht fallen die Verhältnisse an der Chiralitätsachse. Doch auch hier sind Unterschiede in der biologischen Wirkung klar erkennbar. Konformationen, bei den die Methylgruppe am asymmetrischen C-Atom und die Ethylgruppe am Phenylring entgegengesetzt angeordnet sind, erhöhen die herbizide Wirksamkeit. Anordnungen, bei denen diese beiden Substituenten auf die gleiche Seite hin gerichtet sind, verstärken die fungizide Aktivität.

## Experimenteller Teil

### *N*-(2-Ethyl-6-methyl-phenyl)-alanin (1)

#### a) *N*-(2-Ethyl-6-methyl-phenyl)-alaninmethylester

836 ml (6 mol) 2-Ethyl-6-methylanilin, 554 g (6,6 mol) NaHCO<sub>3</sub> und 2007 ml (18 mol) 2-Brompropionsäuremethylester werden in einem 4,5 l

Sulfierkolben zusammengegeben. Unter Rühren und Überleiten von Stickstoff wird während 1 h langsam auf 120–125 °C Badtemperatur erhitzt. Unter CO<sub>2</sub>-Entwicklung wird die dunkel werdende Mischung 18 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch auf 3 l Eiswasser und extrahiert portionenweise mit Essigester. Die Essigester-Fractionen werden mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 40 °C eingengt. Der überschüssige 2-Brom-propionsäuremethylester wird am Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand über eine verspiegelte 60 cm Vigreux-kolonnen fraktioniert destilliert. Man erhält 1108 g Ester vom Sdp. 141–143 °C (13 mbar).

#### b) *N*-(2-Ethyl-6-methyl-phenyl)-alanin

1015 g (4,58 mol) des obigen Esters werden zusammen mit 3 l 2 M Natronlauge bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6 h ist die Emulsion in eine Lösung übergegangen, in der nach GC kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist. Unter Rühren und Kühlen mit Eis wird die alkalische Lösung mit konz. Salzsäure auf pH 4 gestellt. Die sich als Öl ausscheidende Säure wird nach längerem Rühren kristallin. Man gibt bis zur Sättigung festes Kochsalz zu, filtriert ab und wäscht mit Eiswasser nach. Das Nutschgut wird in Essigester aufgenommen, das Wasser abgetrennt und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Essigesters erhält man die racemische Säure 1 als braunes Öl. Dieses wird aus *n*-Hexan unter Zusatz von Cyclohexan kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 771 g, der Schmp. 66–70 °C.

### Racematspaltung der Säure 1

#### a) Mit *R*(+)-1-Phenylethylamin

352,4 g (1,7 mol) der racemischen Säure 1 werden unter Rühren in 3,6 l Diisopropylether mit 222 ml (1,7 mol) *R*(+)-1-Phenylethylamin versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt das Salz auszukristallisieren. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, filtriert ab und wäscht mit Diisopropylether. Das Nutschgut wird abwechselnd aus Essigester und Acetonitril bis zur Konstanz des Schmelzpunktes und des Drehwertes umkristallisiert. Man erhält 164,5 g Salz 1a.

Schmp.: 116–118 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -19 \pm 1^\circ$  ( $c = 1,01\%$  in Ethanol).

164 g (0,5 mol) Salz 1a werden in 1,5 l Essigester und 265 ml 2 M Salzsäure 5 min gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus *n*-Hexan werden 84 g S(–)-Säure 2 gewonnen.

Schmp.: 61–63 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -12 \pm 1^\circ$  ( $c = 0,92\%$  in Ethanol).

b) Mit *S*(—)-1-Phenylethylamin

Man verfährt wie unter a), aber unter Verwendung von *S*(—)-1-Phenyl-ethylamin. Bei gleich großem Ansatz isoliert man aus dem Niederschlag 176,4 g Salz **1b**.

Schmp.: 116–118 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +15 \pm 1^\circ$  ( $c = 1,374\%$  in Ethanol).

Die Freisetzung dieses Salzes erfolgt wie unter a) beschrieben. Aus 176 g Salz **1b** werden 72,8 g *R*(+)-Säure **3** gewonnen.

Schmp.: 62–64 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +10 \pm 1^\circ$  ( $c = 0,911\%$  in Ethanol).

*S*(—)-*N*-(2-Ethyl-6-methyl-phenyl)-alaninmethylester (4)

17 g der *S*(—)-Säure **2** werden in 200 ml abs. Methanol gelöst. Unter starkem Rühren und Kühlen mit Eis wird bis zur Sättigung trockenes HCl-Gas überleitet. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und dampft dann die klare, leicht gelbliche Lösung am Vakuum ein. Der ölige Rückstand wird mit Essigester und soviel 2 M eiskalter Natronlauge versetzt bis die wäßrige Phase einen pH von 8 aufweist. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene rohe *S*(—)-Methylester wird durch Destillieren am Wasserstrahlvakuum gereinigt. Ausbeute: 11,7 g.

Sdp.: 141–142 °C (16 mbar);  $[\alpha]_D^{20} = -34 \pm 1^\circ$  ( $c = 1,923\%$  in Methanol).

*R*(+)-*N*-(2-Ethyl-6-methyl-phenyl)-alaninmethylester (5)

Man verfährt wie beim *S*-Isomeren beschrieben. Aus 38 g der *R*(+)-Säure werden 27,7 g *R*(+)-Ester isoliert.

Sdp.: 141–142 °C (16 mbar);  $[\alpha]_D^{20} = +34 \pm 1^\circ$  ( $c = 2,155\%$  in Methanol).

*R*(+)-Methylester (8)a) *S*(—)-2-(4'-Nitrophenylsulfonyloxy)-propionsäure-methylester (7)

Zu einer Lösung von 180 g (1,73 mol) *S*(—)-Milchsäuremethylester (**6**) und 349 g (1,57 mol) *p*-Nitrophenylsulfonylchlorid in 1,5 l Essigester werden unter Rühren 224 ml (1,6 mol) Triethylamin zugegeben. Dabei steigt die Temperatur langsam bis auf 42 °C an und Triethylaminhydrochlorid beginnt auszufallen. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur ausrühren und erwärmt anschließend das Reaktionsgemisch 1 h bei 60 °C Badtemperatur. Nach dem Abkühlen wird filtriert, mit Essigester nachgewaschen und das Filtrat mit Wasser, 2 M Salzsäure, 2 M eiskalter Natronlauge und gesättigter Kochsalzlösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum

eingengt. Das zurückbleibende Öl kristallisiert man aus ca. 400 ml abs. Methanol. Ausbeute: 361 g.

Schmp.: 61–62 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -40 \pm 1^\circ$  ( $c = 1,66\%$  in Aceton).

b) *R*(+)-Methylester (8)

35,6 ml (0,255 mol) 2-Ethyl-6-methyl-anilin und 100 ml Chlorbenzol werden zum Rückfluß erhitzt. Unter Rühren und  $N_2$ -Überleiten läßt man 40 g (0,138 mol) des Sulfonats **7**, gelöst in 40 ml Chlorbenzol zutropfen. Nach 4 h Rühren unter Rückfluß wird abgekühlt, das ausgefallene Anilinsalz abgetrennt und die verbleibende Lösung am Vakuum eingengt. Den Rückstand verteilt man zwischen Ether und Wasser. Die Ether-Lösung wird zweimal mit je 20 ml 1 M Salzsäure extrahiert, neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers wird der Rückstand am Wasserstrahlvakuum fraktioniert destilliert. Ausbeute: 14,3 g.

Sdp.: 150–152 °C (19 mbar);  $[\alpha]_D^{20} = +25 \pm 1^\circ$  ( $c = 1,25\%$  in Methanol).

*S*(—)-*N*-(1'-Methyl-2'-hydroxyethyl)-2-ethyl-6-methylanilin (9)

Eine Lösung von 124 g (0,64 mol) *S*(—)-Säure **2** in 1200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird unter Feuchtigkeitsausschluß und Überleiten von trockenem  $N_2$  zum Rückfluß erhitzt. Nun läßt man sehr langsam 116 ml (1,16 mol) Boran Dimethylsulfid-Komplex zutropfen. Es setzt sofort  $H_2$ -Entwicklung ein. Nach 20 h Rühren unter Rückfluß wird das Reaktionsgemisch auf 5 °C abgekühlt und tropfenweise mit soviel Methanol versetzt, bis sich kein Wasserstoff mehr entwickelt. Man engt am Vakuum ein, nimmt den öligen Rückstand in Ether auf und extrahiert diesen portionsweise mit insgesamt 400 ml 2 M Salzsäure. Die wäßrig-salzsäuren Phasen werden vereinigt, unter Eiskühlung mit konz. Natronlauge auf pH 8 gestellt und mit Ether ausgeschüttelt. Die Ether-Fraktion wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach dem Destillieren des Rückstandes am Hochvakuum erhält man 104 g *S*(—)-Alkohol.

Sdp.: 103–105 °C ( $10^{-3}$  mbar);  $[\alpha]_D^{20} = -7 \pm 1^\circ$  ( $c = 1,941\%$  in Methanol).

*R*(+)-*N*-(1'-Methyl-2'-hydroxyethyl)-2-ethyl-6-methylanilin (10)

Analog dem vorher beschriebenen *S*-Isomeren. Aus 114 g *R*(+)-Säure **3** werden 96,8 g *R*(+)-Alkohol erhalten.

Sdp.: 96–98 °C ( $10^{-3}$  mbar);  $[\alpha]_D^{20} = +8 \pm 1^\circ$  ( $c = 2,38\%$  in Methanol).

*aRS,1'S*(+)-*N*-(1'-Methyl-2'-hydroxyethyl)-*N*-chloracetyl-2-ethyl-6-methyl-anilin (11)

105 g (0,542 mol) *S*(—)-Alkohol **9** werden mit 54,6 g (0,515 mol) Natriumcarbonat in 800 ml Ben-

zol vermischt. Unter gutem Rühren läßt man bei 15–20 °C langsam 41 ml (0,515 mol) Chloracetylchlorid zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 3 h bei Raumtemperatur ausgerührt und dann filtriert. Das Benzol-Filtrat wird mit Essigester verdünnt und im Scheidetrichter mit Wasser, 2 M Salzsäure, 10-proz. Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase trocknet man mit Natriumsulfat und engt sie am Rotationsverdampfer ein. Das als Rückstand verbleibende, gelbe Öl wird bei 40 °C am Hochvakuum getrocknet und dann direkt weiterverarbeitet. Ausbeute: 135 g.

$$[\alpha]_D^{20} = +12 \pm 1^\circ \quad (c = 1,166\% \text{ in Methanol}).$$

*a RS,1'R(—)-N-(1'-Methyl-2'-hydroxyethyl)-N-chloracetyl-2-ethyl-6-methyl-anilin (12)*

Man verfährt wie unter **11** beschrieben. 93 g R(+)-Alkohol **10** ergeben 126 g Rohprodukt **12**.

$$[\alpha]_D^{20} = -12 \pm 1^\circ \quad (c = 1,974\% \text{ in Methanol}).$$

*a RS,1'S(—)-N-(1'-Methyl-2'-methoxyethyl)-N-chloracetyl-2-ethyl-6-methyl-anilin (13)*

30,9 g (0,114 mol) Verbindung **11**, 23,8 ml (0,228 mol) 2,2-Dimethoxypropan und 3,5 g *p*-Toluolsulfonsäure werden in 175 ml abs. Methanol gelöst und 36 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das dunkel gewordene Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit 10-proz. Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser extrahiert. Die organische Lösung trocknet man mit Natriumsulfat und engt sie am Vakuum ein. Das zurückbleibende Öl wird am Hochvakuum fraktioniert destilliert.

Fraktion I: 2,3 g; Sdp.: 124–126 °C (0,04 mbar),  
 $[\alpha]_D^{20} = -8 \pm 1^\circ \quad (c = 2,946\% \text{ in } n\text{-Hexan}).$

Fraktion II: 9,9 g; Sdp.: 126–127 °C (0,04 mbar),  
 $[\alpha]_D^{20} = -9 \pm 1^\circ \quad (c = 2,073\% \text{ in } n\text{-Hexan}).$

Optische Reinheit: 98%.

*a RS,1'R(+)-N-(1'-Methyl-2'-methoxyethyl)-N-chloracetyl-2-ethyl-6-methyl-anilin (14)*

Analog der vorangegangenen Verbindung **13**. Aus 55,6 g **12** werden isoliert:

Fraktion I: 12,9 g; Sdp.: 126–130 °C (0,045 mbar),  
 $[\alpha]_D^{20} = +8 \pm 1^\circ \quad (c = 2,593\% \text{ in } n\text{-Hexan}).$

Fraktion II: 15,1 g; Sdp.: 130–132 °C (0,045 mbar),  
 $[\alpha]_D^{20} = +8 \pm 1^\circ \quad (c = 2,314\% \text{ in } n\text{-Hexan}).$

Optische Reinheit: 99%.

*Herstellung und Isolierung der Carbamate 17–20*

N-(1-Phenylethyl)-O-[[N'-(chloracetyl)-2-ethyl-6-methyl-anilino]-2-methylethyl]carbamate.

*a S,1'S,1''S-Carbamat (17)*

Eine Lösung von 235 g (0,83 mol) des N-acylierten Alkohols **11** und 5 ml Triethylamin in 1 l Toluol wird zum Sieden erhitzt und unter N<sub>2</sub>-Überleiten mit 111 ml (0,79 mol) frisch destilliertem S(—)-1-Phenylethylisocyanat versetzt. Nach 20 h Rühren unter Rückfluß wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, in einen Scheidetrichter filtriert und mit Essigester verdünnt. Man extrahiert mit 1 M Salzsäure, wäscht die organische Phase mit Wasser neutral, trocknet mit Natriumsulfat und engt sie am Vakuum ein. Der kristalline Rückstand wird zuerst aus Diisopropylether unter Zusatz von Essigester, dann nacheinander aus Acetonitril, Toluol, wenig Methanol und Essigester umkristallisiert. Ausbeute 66,2 g.

Schmp.: 129–131 °C;  $[\alpha]_{546}^{20} = -38 \pm 1^\circ \quad (c = 2,54 \text{ in Benzol}).$

*a R,1'S,1''S-Carbamat (18)*

Die Diisopropylether-Essigester-Mutterlauge wird eingedampft und der halb feste Rückstand mit 350 ml Diethylether verrieben. Man kühlt die Suspension auf 0 °C ab, filtriert und wäscht mit eiskaltem Ether nach. Das Nutschgut wird aus Benzol-Diisopropylether umkristallisiert. (Durch Umkristallisieren aus den oben angegebenen Lösungsmitteln läßt sich weiteres Carbamat **17** isolieren.) Die Mutterlauge sowie das Ether-Filtrat werden zusammen eingeengt und der Rückstand aus Diisopropylether, zweimal aus Cyclohexan und zweimal aus Benzol/Diisopropylether umkristallisiert. Ausbeute: 12,6 g **18**.

Schmp.: 117–119 °C;  $[\alpha]_{546}^{20} = -29 \pm 1^\circ \quad (c = 1,545\% \text{ in Benzol}).$

*a R,1'R,1''R-Carbamat (19)*

Man verfährt wie beim Carbamat **17** beschrieben, aber unter Verwendung von R(+)-1-Phenylethylisocyanat.

Schmp.: 129–131 °C;  $[\alpha]_{546}^{20} = +38 \pm 1^\circ \quad (c = 2,506\% \text{ in Benzol}).$

*a S,1'R,1''R-Carbamat (20)*

Analog der Isolierung des Carbamats **18**.

Schmp.: 117–119 °C;  $[\alpha]_{546}^{20} = +30 \pm 1^\circ \quad (c = 1,66\% \text{ in Benzol}).$

*Überführung der Carbamate in die 4 Isomeren 21–24 des Metolachlor*

*a S,1'S-Isomere (21)*

12,4 g (29,7 mmol) Carbamat **17** werden in 170 ml Methanol abs. gelöst, mit 4,05 ml (74,25 mmol) 98-proz. Schwefelsäure versetzt und 40 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung am Rotations-

verdampfer eingengt. Das zurückbleibende Öl verteilt man zwischen 800 ml Diethylether und 100 ml Wasser. Die Ether-Phase wird dreimal mit 100 ml Wasser, einmal mit 50 ml 10-proz. Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit 100 ml Wasser und einmal mit 100 ml gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den öligen Rückstand löst man in Methanol, kocht mit Aktivkohle auf, filtriert und engt wieder ein. Das zurückbleibende hellgelbe Öl wird am Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Ausbeute: 6 g (71,4%). Optische Reinheit: 99%;  $[\alpha]_{365}^{20} = +27 \pm 1^\circ$  ( $c = 2,727\%$  in Methanol).

Die übrigen drei Isomeren werden analog hergestellt.

*a R,1'S-Isomere (22)*

Ausbeute: 64,2%. Optische Reinheit: 93%;  $[\alpha]_{365}^{20} = -43 \pm 1^\circ$  ( $c = 2,76\%$  in Methanol).

*a R,1'R-Isomere (23)*

Ausbeute: 56%. Optische Reinheit: 99%;  $[\alpha]_{365}^{20} = -26 \pm 1^\circ$  ( $c = 2,021\%$  in Methanol).

*a S,1'R-Isomere (24)*

Ausbeute: 59%. Optische Reinheit: 92%;  $[\alpha]_{365}^{20} = +42 \pm 1^\circ$  ( $c = 1,965\%$  in Methanol).

*Röntgenstrukturanalyse*

Für die Röntgenstrukturanalyse wurde das Carbamat 19 mehrmals aus Methanol umkristallisiert.

Summenformel =  $C_{23}H_{29}ClN_2O_3$ ,  
Molekulargewicht = 416,96.

Kristalldaten = Kristallsystem monoklin, Raumgruppe  $P2_1$  mit

$a = 10,915 \text{ \AA}$ ,  $b = 9,252 \text{ \AA}$ ,  $c = 13,139 \text{ \AA}$ ;  
 $\beta = 121,02^\circ$ ;  $V = 1137 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ .

Die Intensitätsmessungen erfolgten auf einem Philips PW 1100 Diffraktometer mit  $CuK\alpha$ -Strahlung und Graphit-Monochromator, die Skalierung durch Messen von 3 Referenzreflexen nach jeweils zwei Stunden.

Im Bereich von  $3 \leq \theta \leq 66^\circ$  wurden 2194 Reflexe vermessen, davon 2173 skaliert und 2152 als beobachtet angenommen [ $I > 2\sigma(I)$ ].

Vom Carbamat 20 konnten aus Hexan/Ethanol geeignete Kristalle gezüchtet werden.

Summenformel =  $C_{23}H_{29}ClN_2O_3$ ,  
Molekulargewicht = 416,96.

Kristalldaten = Kristallsystem orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$  mit

$a = 9,568 \text{ \AA}$ ,  $b = 15,111 \text{ \AA}$ ,  $c = 15,490 \text{ \AA}$ ;  
 $V = 2240 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ .

Intensitätsmessungen wie bei 19. Im Bereich von  $3 \leq \theta \leq 67^\circ$  wurden 2259 Reflexe vermessen, davon 2236 skaliert und 1851 als beobachtet angenommen. Die Struktur wurde bis zu einem  $R$ -Faktor von 0,113 verfeinert.

Wir danken Herrn M. Knothe für die Bestimmung der Drehwerte, Herrn H. R. Walter für die Intensitätsmessungen der Röntgenstrukturanalyse, Herrn P. Hug für die zeitliche Verfolgung der Isomerisierung zur Bestimmung der Rotationsbarriere und Herrn P. Stump für die Durchführung der chemischen Versuche.

Herrn Dr. Ch. Vogel möchten wir unseren besonderen Dank für die wertvollen Diskussionen und Anregungen sowie für die kritische Durchsicht des Manuskripts aussprechen.

- [1] CH 581 426 (Prior. 6. 6. 72), bzw. US 3 937 730 und 4 022 611, DOS 2 328 340, CIBA-GEIGY AG.
- [2] H. R. Gerber, G. Müller und L. Ebner, Proceedings 12th British Weed Control Conference (1974), 787
- [3] Vgl. z.B. L. M. Jackman und S. Sternhell, Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, 1968, Chapter 2-1.
- [4] H. L. Goering, J. N. Eikenberry, G. S. Koerner und Ch. J. Lattimer, J. Am. Chem. Soc. **96**, 1493 (1974).
- [5] M. D. McCreary, D. W. Lewis, D. L. Wernick und G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. **96**, 1038 (1974).
- [6] N. A. Shaath und T. O. Soine, J. Org. Chem. **40**, 1987 (1975).
- [7] P. Main, L. Lessinger, M. M. Woolfson, G. Germain und J.-P. Declercq, A system of computer programmes for the automatic solution of crystal structures from X-ray diffraction data. Department of Physics, University of York, York, England.
- [8] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman und A. J. v. Bommel, Nature **168**, 271 (1951).
- [9] International Tables for X-ray Crystallography, Kynock Press, Birmingham 1962.
- [10] C. K. Johnson, Ortep Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee 1965.