

242. Cob(I)alamin als Katalysator, 5. Mitteilung [1]. Enantioselektive Reduktion α,β -ungesättigter Carbonylderivate

von Albert Fischli und Daniel Süss

Pharmazeutische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(21.VI.79)

Cob(I)alamin as Catalyst. 5. Communication [1]. Enantioselective Reduction of α,β -Unsaturated Carbonyl Derivatives

Summary

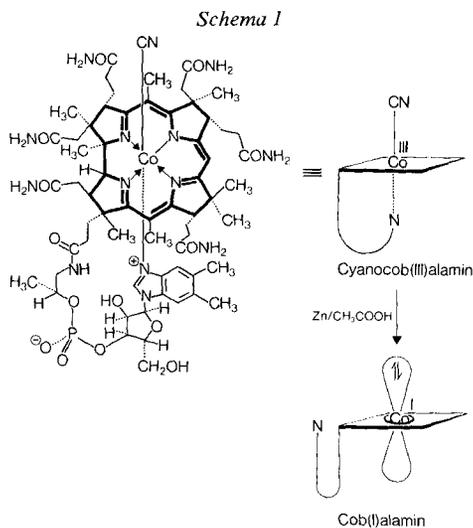
The cob(I)alamin-catalyzed reduction of an α,β -unsaturated ethyl ester in aqueous acetic acid produced the (*S*)-configured saturated derivative **2** with an enantiomeric excess of 21%. The starting material **1** is not reduced at pH = 7.0 in the presence of catalytic amounts of cob(I)alamin (see *Scheme 2*). It is shown that the attack of cob(I)alamin and not of cob(II)alamin, also present in Zn/CH₃COOH/H₂O, accounts for the enantioselective reduction observed. All the (*Z*)-configured starting materials **1**, **3**, **5**, **7**, **9** and **11** have been transformed to the corresponding (*S*)-configured saturated derivatives **2**, **4**, **6**, **8**, **10** and **12**, respectively. The highest enantiomeric excess revealed to be present in the saturated product **12** (32,7%, *S*) derived from the (*Z*)-configured methyl ketone **11** (see *Scheme 3* and *Table 1*). The reduction of the (*E*)-configured starting materials led mainly to racemic products. A saturated product having the (*R*)-configuration with a rather weak enantiomeric excess (5.9%) has been obtained starting from the (*E*)-configured methyl ketone **23** (see *Scheme 5* and *Table 2*). The allylic alcohols **16** and **24** have been reduced to the saturated racemic derivative **17**.

Wie in früheren Mitteilungen dieser Reihe [1c] [1d] vermerkt, lassen sich gewisse aktivierte Doppelbindungen mit katalytischen Mengen an Cob(I)alamin (vgl. *Schema 1*) in Gegenwart eines überschüssigen Elektronendonators, in unserem Falle jeweils metallisches Zink, absättigen. Das gleiche System vermag auch isolierte Doppelbindungen [1d] oder normalerweise einen der beiden Benzolringe eines Naphthalinsystems und in Ausnahmefällen spurenweise sogar beide aromatischen Kerne gewisser Naphthalinderivate [1c] zu reduzieren.

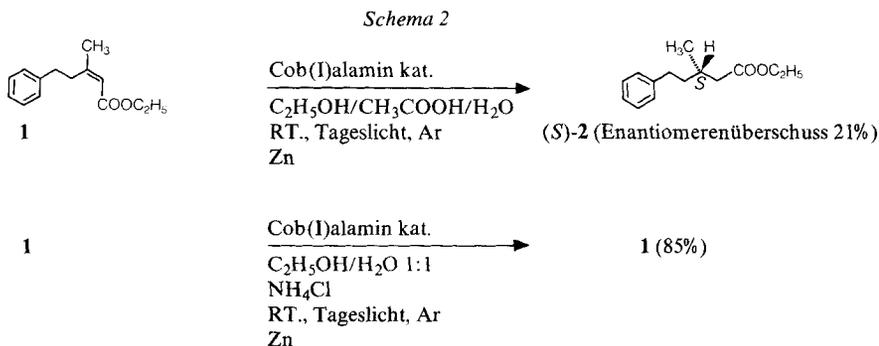
Ausgehend vom Wissensstand auf diesem Gebiet schliessen sich die Fragen nach dem, auch vom Substrat abhängigen, Einfluss des pH's bei dieser katalytischen Reduktion und nach der Oxydationsstufe des angreifenden Cobalamin-Derivates an. In einer Reduktion in essigsaurem wässrigem Äthanol¹⁾ wurde aus-

1) In üblicher Weise wurde 0,1 Mol.-Äquiv. Cyanocob(III)alamin zum Katalysator angesetzt²⁾; Äthanol/Wasser/Essigsäure 1:1:1; RT., Tageslicht, Ar, 20 Mol.-Äquiv. Zn, 70 Std.

2) Vgl. [1a].



gehend von (*Z*)-konfiguriertem Äthylester **1** (vgl. *Schema 2*) in 82% Ausbeute nach Chromatographie der gesättigte Äthylester **2** der absoluten Konfiguration *S* mit einem Enantiomerenüberschuss von 21%³⁾ isoliert. In wässrigem Alkohol⁴⁾ bei pH=7,0 mit Zink und Ammoniumchlorid⁵⁾ wurde nach Chromatographie der Reaktand **1** in 85% Ausbeute zurückgewonnen, ohne dass reduzierte oder isomerisierte Derivate hätten nachgewiesen werden können. Damit wird klar, dass α,β -ungesättigte Ester nur bei schwach saurem pH unter den hier diskutierten Bedingungen reduzierbar sind.



Die zweite oben erwähnte Frage wurde durch folgende Reihe von Experimenten untersucht.

³⁾ Vgl. [1c].

⁴⁾ Acetatocob(III)alamin (0,1 Mol.-Äquiv.), hergestellt nach dem üblichen Procedere zur Herstellung des Katalysators (vgl. [1a]); nach dem Entfernen des Eisessigs i.R.V. wurde in Äthanol/Wasser 1:1 aufgenommen; Äthanol/Wasser 1:1; Natriumhydrogencarbonat bis pH 7,0, NH₄Cl, 20 Mol.-Äquiv. Zn, RT., Tageslicht, Ar, 70 Std.

⁵⁾ Zur Herstellung von Cob(I)alamin durch Zn/NH₄Cl vgl. [2].

In der Literatur ist die Herstellung von Cob(II)alamin ausgehend von Aquocob(III)alamin mit molekularem Wasserstoff beschrieben [3]. In Anlehnung an diesen Befund wurde der (*Z*)-Ester **1** mit katalytischen Mengen von Acetato-cob(III)alamin⁶⁾ in Essigsäure/Wasser 4:1 bei Raumtemperatur und unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck während 90 Stunden gerührt, ohne dass hydrierte oder isomerisierte Produkte hätten nachgewiesen werden können. Der Reaktand **1** wurde nach Chromatographie in 86% Ausbeute wieder zurückisoliert. In einem analogen Versuch bei Raumtemperatur unter 40 atm. Wasserstoffdruck während 3 Tagen wurde ebenfalls in 92% Ausbeute (nach Chromatographie) nur der Reaktand **1** isoliert; reduzierte oder isomerisierte Produkte konnten nicht nachgewiesen werden. Die Herstellbarkeit von Cob(II)alamin ausgehend von Aquocob(III)alamin unter einer Wasserstoffatmosphäre ohne zusätzlichen Katalysator wurde aber auch in der Literatur in Zweifel gezogen [4]. Bei Zugabe eines Platin- oder Palladium-Katalysators ist die Reduktion zu Cob(II)alamin mit elementarem Wasserstoff hingegen gut belegt und mehrfach bestätigt [5-8]. Da unser Reaktand **1** durch katalytisch⁷⁾ angeregten Wasserstoff ebenfalls zu racemischem Ester (*RS*)-**2** reduziert werden kann, wurde zuerst eine palladium-katalysierte Hydrierung von **1** in Essigsäure/Wasser 4:1 bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach 90 Minuten Reaktionsdauer wurde der racemische Ester **2**⁸⁾ isoliert. Ein Parallelexperiment mit katalytischen Mengen Acetato-cob(III)alamin⁹⁾ ergab nach 90 Minuten nur 15% reduzierten Ester **2** und nach 70 Std. wurde (*RS*)-**2**¹⁰⁾ isoliert. Cob(III)alamin wirkte also als Katalysatorgift auf Pd/C, und in einer deutlich verlangsamten Hydrierung wurde nicht (*S*)-**2**, sondern (*RS*)-**2** gebildet. Diese Versuchsreihe erlaubt die Aussage, dass sicher nicht Cob(II)alamin für die Entstehung von (*S*)-**2** verantwortlich zeichnen kann. Da unter unseren Standardbedingungen¹¹⁾ nur Cob(II)- und Cob(I)alamin beständig sind, muss die Einwirkung des letzteren bei der Bildung von (*S*)-**2** postuliert werden.

Die enantioselektive Reduktion mit katalytisch eingesetztem Cob(I)alamin führte aber nicht nur im Falle des Reaktanden **1** zu einem (*S*)-konfigurierten, gesättigten Produkt. Mit den strukturell verwandten, (*Z*)-konfigurierten Ausgangsverbindungen **3**, **5**, **7**, **9** und **11** wurden ebenfalls die entsprechenden Ab-sättigungsprodukte **4**, **6**, **8**, **10** und **12** mit (*S*)-Konfiguration gebildet (vgl. *Schema 3* und *Tab. 1*). Beim Vergleich dieser Reduktionen fällt auf, dass die Experimente a, b, c und d mit ähnlichem Enantiomerüberschuss zu den (*S*)-konfigurierten Produkten führten. Nur im Experiment d wurde zusätzlich noch isomerisierter Reaktand (**13**) nachgewiesen. Diese vier Versuche wurden unter identischen Bedingungen durchgeführt, wobei als Lösungsmittel das Gemisch Essigsäure/Wasser 4:1 zur Anwendung kam. Das (*Z*)-konfigurierte Amid **9** wurde in einem leicht veränderten Milieu¹²⁾ reduziert (Versuch e). Im entsprechenden Produkt **10** wurde

6) Wie üblich hergestellt, 0,1 Mol.-Äquiv.; siehe [1a].

7) Beispielsweise durch Pt oder Pd.

8) Nach Chromatographie 94%.

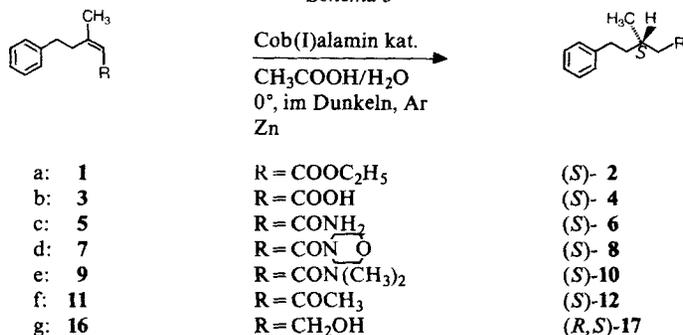
9) Acetato-cob(III)alamin⁶⁾, 10 Gew.-% 5proz. Pd/C, CH₃COOH/H₂O 4:1, H₂ unter Normaldruck.

10) Nach Chromatographie 80%.

11) D.h. 0,1 Mol.-Äquiv. Cyanocob(III)alamin, 20 Mol.-Äquiv. Zink, CH₃COOH/H₂O; vgl. [1a] und [1c].

12) Essigsäure/Wasser 13:1.

Schema 3



wiederum die (*S*)-Konfiguration mit einem etwas schwächeren Enantiomerenüberschuss von 15,6% nachgewiesen. Daneben wurden nach dieser eher langsamen Reduktion der Reaktand **9** (13%) und sein Isomeres **14** (7%) isoliert. Der etwas schwächere Enantiomerenüberschuss könnte unter Umständen auf die Verschiedenheit der Lösungsmittelgemische zurückzuführen sein. Den höchsten Enantiomerenüberschuss (32,7%) zeigte das gesättigte Methylketon (*S*)-**12**, wobei in Spuren als Nebenprodukt der optisch aktive¹³⁾ gesättigte Alkohol **15** (vgl. *Schema 4*) entdeckt wurde. Eine Oxydation von **15** nach *Jones*¹⁴⁾ führte zu racemischem Methylketon **12** (vgl. *Schema 4*), was beweist, dass die schwach linksdrehenden Eigenschaften von **15** durch das chirale Zentrum C(2) und nicht durch das zweite potentielle Chiralitätszentrum C(4) hervorgerufen worden sind. Interessanterweise führte dann die cob(I)alamin-katalysierte Absättigung des allylischen

Tabelle 1. Reduktion der (*Z*)-konfigurierten Ausgangsverbindungen

Versuch	Umsatz ^{a)} in %	Ausbeute ^{b)} in %	Enantiomerenüberschuss in %	Dauer ^{c)} in Std.	Isolierte Nebenprodukte ^{d)}
a	99	86	21,6 (<i>S</i>)	70 (42)	-
b ^{e)}	96	80	20,1 (<i>S</i>)	90	-
c	-	83	23,1 (<i>S</i>)	44 (2)	-
d	-	66	23,8 (<i>S</i>)	136	7% (<i>E</i>)-Isomeres 13
e	46	25	15,6 (<i>S</i>)	300	13% Reaktand 9 7% (<i>E</i>)-Isomeres 14
f	75	63	32,7 (<i>S</i>)	20	4% gesättigter Alkohol 15
g	99	94	0 (<i>RS</i>)	24	-

a) Gesättigtes Reduktionsprodukt im GC. des Rohproduktes.

b) Isoliertes, gesättigtes Reduktionsprodukt nach Chromatographie.

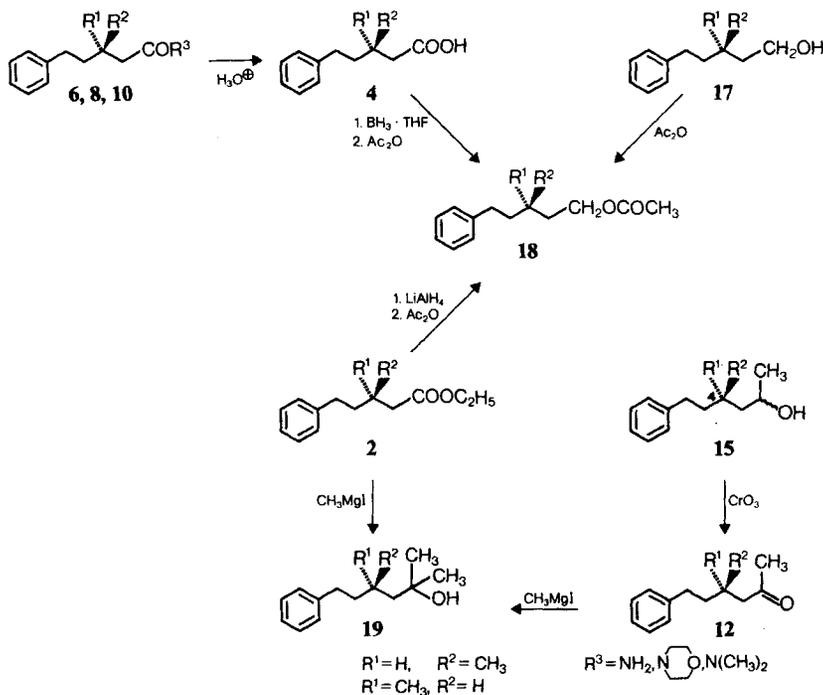
c) In Klammern: Reaktionsdauer, nach welcher im DC. kein Reaktand mehr nachweisbar war.

d) Nach Chromatographie isolierte Nebenprodukte.

e) Das in 96% anfallende Rohprodukt der Reduktion wurde direkt weiterreduziert und acetyliert. Der Enantiomerenüberschuss und die Ausbeutenangabe beziehen sich auf die Relaisverbindung **18** und gelten damit auch *mutatis mutandis* für die Säure **4** (s. exper. Teil).

¹³⁾ Schwach linksdrehend.

¹⁴⁾ Vgl. [9].

Schema 4. Zuordnung der absoluten Konfiguration durch Verknüpfung der optisch aktiven Verbindungen mit **18**


Alkohols **16** in guter Ausbeute¹⁵⁾ nicht zu optisch aktivem, sondern zu racemischem Alkohol (*RS*)-**17**.

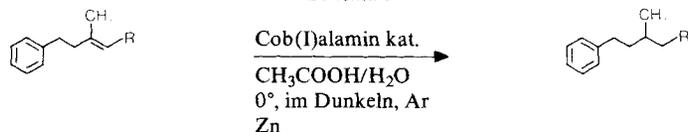
Die Verknüpfung aller innerhalb dieser Versuchsreihe anfallenden Produkte mit der zentralen Relaisverbindung **18** ist in *Schema 4* wiedergegeben. Da in einer früheren Mitteilung [1c] die absolute Konfiguration¹⁶⁾ wie auch der Enantiomerenüberschuss in Beziehung zu einer bestimmten spezifischen Drehung des Esters **2** ermittelt wurde, und aus **2** die Relaisverbindung **18** durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion und Acetylierung hergestellt werden konnte, ermöglicht das Verknüpfungsschema für alle optisch aktiven Produkte (inkl. des Zwischenproduktes **19**) eine Zuordnung der absoluten Konfiguration wie auch der entsprechenden Enantiomerenüberschüsse.

Die (*E*)-konfigurierten Derivate **13**, **14**, **20–22** und **24** führten in einer gleichartigen Versuchsreihe zu den entsprechenden racemischen Absättigungsprodukten (vgl. *Schema 5* und *Tab. 2*). Daneben wurden ausgehend von **22**, **13** und **14** 5, 38 bzw. 40% des entsprechenden Reaktanden isoliert. Dazu isomere (*Z*)-konfigurierte Produkte waren nicht nachweisbar. Einzig die Reduktion des (*E*)-konfigurierten

¹⁵⁾ Nach Chromatographie 94%.

¹⁶⁾ Für die absolute Konfiguration vgl. auch [10] [11].

Schema 5



h: 20	R = COOC ₂ H ₅	(RS)-2
i: 21	R = COOH	(RS)-4
j: 22	R = CONH ₂	(RS)-6
k: 13	R = CON ₂ O	(RS)-8
l: 14	R = CON(CH ₃) ₂	(RS)-10
m: 23	R = COCH ₃	(R)-12
n: 24	R = CH ₂ OH	(RS)-17

Methylketons **23** führte in schwacher optischer Ausbeute (5,9%)¹⁷⁾ zum (*R*)-konfigurierten Produkt **12**. Dabei wurde wiederum in kleiner Ausbeute (7%) der gesättigte, in diesem Falle rechtsdrehende Alkohol **15** isoliert. Dessen Oxydation nach Jones¹⁴⁾ führte zu optisch inaktivem Keton **12** (vgl. *Schema 4*), was wiederum auf ein zweites, racemisches Zentrum an der Gerüstverzweigungsstelle (C(4)) hinweist.

Die entsprechenden Kontrollversuche ohne Cobalamin unter sonst identischen Bedingungen führten zu den auf *Tabelle 3* zusammengefassten Resultaten. Ausgehend von den Reaktanden **1**, **3**, **5**, **13**, **14** und **16** wurde in Abwesenheit des Supernucleophils durch den vorhandenen Zinküberschuss unter sonst gleichen

Tabelle 2. Reduktion der (*E*)-konfigurierten Ausgangsverbindungen

Versuch	Umsatz ^{a)} in %	Ausbeute ^{b)} in %	Enantiomerenüberschuss in %	Dauer in Std.	Isolierte Nebenprodukte ^{c)}
h	97	81	0 (<i>RS</i>)	93	-
i ^{d)}	97	80	0 (<i>RS</i>)	88	-
j	-	85	0 (<i>RS</i>)	89	5% Reaktand 22
k	-	41	0 (<i>RS</i>)	336	38% Reaktand 13
l	46	30	0 (<i>RS</i>)	336	40% Reaktand 14
m	75	69	5,9 (<i>R</i>)	20	7% gesättigter Alkohol 15
n	97	82	0 (<i>RS</i>)	46	-

^{a)} Gesättigtes Reduktionsprodukt im GC. des Rohproduktes.

^{b)} Isoliertes, gesättigtes Reduktionsprodukt nach Chromatographie.

^{c)} Nach Chromatographie isolierte Nebenprodukte.

^{d)} Das in 97% anfallende Rohprodukt der Reduktion wurde direkt weiterreduziert und acetyliert. Der Enantiomerenüberschuss und die Ausbeutenangabe beziehen sich auf die Relaisverbindung **18** und gelten damit auch *mutatis mutandis* für die Säure **4** (s. exper. Teil).

¹⁷⁾ Gemäss der in [1c] im *Schema 7* skizzierten mechanistischen Hypothese würde das (*E*)-konfigurierte Methylketon **23** durch das Supernucleophil auf einer seiner beiden enantiotopen Seiten in etwas vermehrtem Ausmass angegriffen. Das (*Z*)-konfigurierte Isomere **11** müsste dann seinerseits deutlich spezifischer von der anderen enantiotopen Seite angegriffen werden, da vernünftigerweise angenommen werden kann, dass bei den beiden möglichen diastereomeren Alkylcobalamin-Zwischenprodukten die Spaltung der Co,C-Bindung mit gleichsinniger Stereochemie und ähnlicher Selektivität erfolgen sollte.

Tabelle 3. Kontrollreduktionen ohne Cobalamin^{a)}

R ^{b)}	Reaktand ^{b)}	Konfiguration des Reaktanden	Ausbeute ^{c)} in %	Dauer in Std.	Isoliertes Produkt ^{d)}
COOC ₂ H ₅	1	Z	86	114	1^{e)}
COOH	3	Z	81 ^{f)}	114	3^{e)}
CONH ₂	5	Z	85	74	5^{e)}
CON $\overline{\text{O}}$	13	E	80	336	13^{e)}
CON(CH ₃) ₂	14	E	78	338	14^{e)}
COCH ₃	23	E	50	20	23 (Z)-Isomeres 11 (20%) Gesättigtes Keton 12 (16%)
CH ₂ OH	16	Z	86	68	16^{e)}

a) Reduktion in CH₃COOH/H₂O, Zn (20 Mol.-Äquiv.), 0°, Ar, analog zu den im exper. Teil beschriebenen Reduktionsversuchen, jedoch ohne Cobalamin. Im exper. Teil sind nur zwei Kontrollexperimente vollständig aufgeführt.

b) Vgl. *Schema* 3 und 5.

c) Ausbeute an isoliertem Reaktand nach Chromatographie.

d) Struktur des isolierten Produktes und allfällige Nebenprodukte.

e) Hydrierte oder isomerisierte Produkte waren nicht nachweisbar (NMR. und/oder GC.).

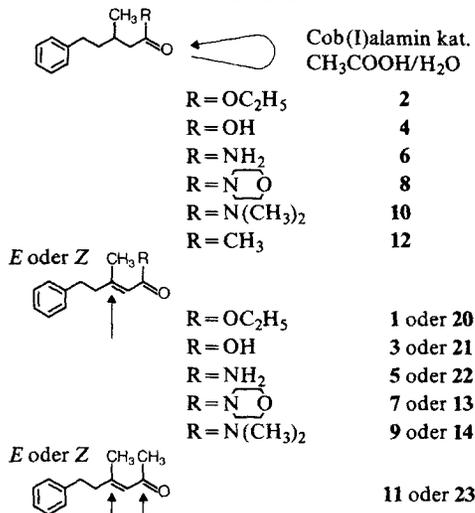
f) Ausgangsmaterial gemäss GC. des Rohproduktes.

Bedingungen keine Reduktion oder Isomerisierung nachgewiesen. Im Gegensatz dazu führte das Kontrollexperiment mit **23** ((E)-Konfiguration) in 16% zum gesättigten Keton **12** und in 20% zum (Z)-Isomeren **11**. Um so erstaunlicher erscheint damit die enantioselektive Reduktion des (Z)-Methylketons **11**, die bei der Anwendung des hier diskutierten katalytischen Systems zum bis anhin besten Enantiomerenüberschuss führte (Versuch f in *Tab. 1*). Eine Reduktion durch metallisches Zink wie auch eine Isomerisierung des Reaktanden sollte zwangsläufig eine Verminderung des Enantiomerenüberschusses mit sich bringen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Stabilität der racemischen, gesättigten Produkte **2**, **4**, **6**, **8**, **10** und **12** untersucht (vgl. *Schema* 6). Dabei zeigte sich eine Resistenz aller eingesetzten Carbonylderivate gegenüber angreifendem Cob(I)-alamin unter den Reaktionsbedingungen¹⁸⁾. Da bei der katalytischen Absättigung der Ester (**1** → **2** bzw. **20** → **2**), Säuren (**3** → **4** bzw. **21** → **4**) und Amide (**5** → **6** bzw. **22** → **6**; **7** → **8** bzw. **13** → **8**; **9** → **10** bzw. **14** → **10**) die Oxydationsstufe der Sauerstoffatom tragenden funktionellen Gruppe erhalten blieb, muss der Angriff durch Cob(I)alamin in β -Stellung unter Ausbildung eines tertiären Alkylcobalamin-Zwischenproduktes erfolgt sein. Nur die Reduktion der beiden Methylketone **11** und **23** führte neben **12** auch (in etwas kleinerer Ausbeute an **12** und **15** zusammen; s. *Tab. 1* und 2, Versuche f und m) zu einem Derivat mit reduzierter Carbonylgruppe, nämlich dem Alkohol **15**. Da aber das gesättigte Methylketon **12** unter den Reaktionsbedingungen stabil war, folgt zwangsläufig, dass bei der Bildung von **15** der homogene Katalysator beim primären Angriff direkt am Carbonyldipol angesetzt hat. Diese Aktion muss zu einem optisch aktiven, intermediären,

¹⁸⁾ D.h. 0,1 Mol.-Äquiv. Cyanocob(III)alamin, 20 Mol.-Äquiv. Zn, Essigsäure/Wasser 4:1; RT., Ar, 72 Std.

Schema 6



allylischen Alkohol führen, der unter den Reaktionsbedingungen, ähnlich wie die Reaktanden **16** und **24**, weiter abgesättigt wird. Die Reduktion der isolierten Doppelbindung erfolgt dann, wie bei den cob(I)alamin-katalysierten Hydrierungen von **16** und **24**, in nicht enantioselektiver Weise, da durch die Jones-Oxydation der beiden optisch aktiven Alkohole **15** verschiedener Drehung¹⁹⁾ jeweils optisch inaktives Methylketon **12** gebildet wurde, was die racemische Natur des Zentrums C(4) in **15** beweist. Im weiteren ist die Aussage möglich, dass bei der Reduktion der Ketone **11** und **23** zu **12** der primäre Angriff an der Verzweigungsstelle des Kohlenstoffskeletts, also in β -Position (C(4)), erfolgen muss.

Wir danken den zentralen Forschungseinheiten (Leitung Prof. Dr. W. Boguth) bestens für alle analytischen und spektroskopischen Daten. Im besonderen möchten wir unseren Dank an Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen), Herrn G. Oesterheld (GC. und MS.), Dr. L. Chopard (IR.), Dr. G. Englert (NMR.), Dr. W. Arnold (NMR.), Herrn W. Meister (MS.), Dr. K. Noack (optische Drehung) und Dr. R. Maurer (HPLC.) richten.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von K. Bichsel)

Allgemeine Bemerkungen. S. [1a-1c]. «Übliche» Aufarbeitung wie in [1a]. Der Enantiomerenüberschuss und die absolute Konfiguration der einzelnen Reduktionsprodukte wurde über die Relaisverbindung **18** bestimmt. Dabei wurde einerseits die spezifische Drehung und andererseits das Eu(hfc)₃²⁰⁾-NMR. berücksichtigt. Die angegebenen Enantiomerenüberschuss-Werte (in %) entsprechen dem arithmetischen Mittel aus diesen beiden Messmethoden. Die analytischen HPLC.-Apparate wurden in unserer zentralen Forschungsabteilung aus verschiedenen Einzelbauteilen zusammengesetzt: Säule: 50 cm, Durchmesser 3 mm; Stationäre Phase: Merckosorb SI 60, Korngrösse 5 μ m; Fluss: 0,7 ml/Min.; Druck: 80 bar; Detektor: UV. Waters 440, λ 254 nm.

1. Enantioselektive Reduktionsversuche. - Herstellung von (*S*)-3-Methyl-5-phenylvaleriansäure-äthylester (**2**) aus **1**. In der früher beschriebenen Weise³⁾ wurden 620 mg Cyanocob(III)alamin zum

¹⁹⁾ Aus dem (*Z*)-Keton **11** wurden 4% Alkohol **15**, der schwach linksdrehende Eigenschaften aufwies, isoliert. Das (*E*)-Keton **23** führt in 7% zu etwas stärker rechtsdrehendem **15**.

²⁰⁾ Tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethyliden)-*d*-camphorato]europium = Eu(hfc)₃, vgl. [12].

Katalysator umgesetzt. In die Katalysatorlösung ($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1, Gesamtvolumen 15 ml) wurden 1,0 g (*Z*)-Ester **12**¹⁾ eingetragen und das Ganze bei 0° unter Argon und im Dunkeln 70 Std. geführt. Nach der üblichen Aufarbeitung²²⁾ wurde ein Rohprodukt erhalten, das chromatographisch (Äther/Hexan 1:20) gereinigt wurde: 866 mg **2** (86%). $[\alpha]_{\text{RT}} = -3,5^\circ$ (589); $-3,7^\circ$ (578); $-4,1^\circ$ (546); $-7,6^\circ$ (436); $-12,9^\circ$ (365). Für die skalaren Daten von **2**, vgl. [1c]. - $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (220,3). - Ausser **2** konnten im Reaktionsprodukt keine weiteren Verbindungen nachgewiesen werden.

Reduktion von **2** zum Alkohol **17**²³⁾ und Acetylierung lieferten die Relaisverbindung **18**: $[\alpha]_{\text{RT}} = -2,9^\circ$ (589); $-3,2^\circ$ (578); $-3,4^\circ$ (546); $-5,8^\circ$ (436); $-10,2^\circ$ (365). Der Vergleich mit bekannten Drehungswerten²⁴⁾ und NMR.-spektroskopische Analyse mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ²⁰⁾ ergaben einen Enantiomerenüberschuss von 21,6%²⁵⁾ für das linksdrehende, (*S*)-konfigurierte Enantiomere **2**.

Die analoge Reduktion des (*E*)-konfigurierten Esters **20** führte nach 93 Std. bei 0° in 81% Ausbeute nach Chromatographie zu racemischem **2**.

Herstellung von (S)-3-Methyl-5-phenylvaleriansäure (4) aus 3. In der früher beschriebenen Weise³⁾ wurden 711 mg Cyanocob(III)alamin zum Katalysator umgesetzt. In die Katalysatorlösung ($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1, Gesamtvolumen 15 ml) wurde 1,0 g Säure **26**⁶⁾ eingetragen und bei 0° unter Argon und im Dunkeln 90 Std. gerührt. Nach der Filtration vom unverbrauchten Zink und der Extraktion mit Äther wurde die organische Phase mit verd. Salzsäure gewaschen und i.R.V. von den Lösungsmitteln befreit. Das Rohprodukt zeigte im GC. einen Gehalt an reduziertem Produkt von 96%. Daneben konnten keine weiteren Produkte nachgewiesen werden.

Nach Reduktion der rohen Säure **4** mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ und Acetylierung zur Relaisverbindung *Essigsäure-[3'-methyl-5'-phenylpentyl]ester* **18**²⁷⁾ wurde diese nach Chromatographie (Hexan/Äther) in 80% Ausbeute isoliert. $[\alpha]_{\text{RT}} = -2,7^\circ$ (589); $-2,9^\circ$ (578); $-3,2^\circ$ (546); $-5,4^\circ$ (436); $-9,5^\circ$ (365) (dies entspricht einem Enantiomerenüberschuss von 20,1% und einer absoluten Konfiguration *S* für **4**). GC. (2-OV-17) 12,8' (250→280°). - IR.: 1743 (C=O, Ester); 1604, 1497 (Aromat); 1245 (C-O, Ester); 747, 699 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 0,98 (br. *d*, *J* = 5, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3')$); 1,2-1,9 (*m*, 5 H, H-C(3'), 2 H-C(2'), 2 H-C(4')); 2,0 (*s*, 3 H, CH_3COO); 2,62 (br. *t*, *J* = 7, 2 H, 2 H-C(5')); 4,12 (*t*, *J* = 6,5, 2 H, 2 H-C(1')); 7,18 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 160 ($M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$, 50), 131 ($M^+ - \text{CH}_3\text{COOH} - \text{C}_2\text{H}_5$, 41), 117 (36), 104 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2^+$, 85), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 100). - MS. (CI): 221 ($(M+H)^+$, 20), 160 ($M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$, 100), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2^+$, 60), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 78). - $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (220,31).

Die analoge Reduktion der (*E*)-konfigurierten Säure **21**²⁸⁾ (88 Std. bei 0°) führte zu racemischem **4** (Überführung in die Relaisverbindung **18**²⁷⁾ in 80% nach Chromatographie).

Herstellung von (S)-3-Methyl-5-phenylvalerianamid (6) aus 5. In der früher beschriebenen Weise³⁾ wurden 714 mg Cyanocob(III)alamin zum Katalysator umgesetzt. In die Lösung des Katalysators

²¹⁾ Zur Herstellung von **1** vgl. [1c].

²²⁾ Vgl. allgemeine Bemerkungen.

²³⁾ Mit LiAlH_4 ; vgl. Schema 4, Verknüpfung mit der Relaisverbindung **18**.

²⁴⁾ Für die absolute Konfiguration vgl. [10] [11]. Für den Enantiomerenüberschuss vgl. [1c].

²⁵⁾ Für die Beweisführung und Berechnung des Enantiomerenüberschusses vgl. [1c].

²⁶⁾ Hergestellt durch Verseifung ($\text{KOH}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) von **1**. Daten von (*Z*)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentensäure (**3**): Smp. 74-75° (Pentan), GC. (5% QF-1) 15' (220→250°). - IR. (KBr): 3480, 2760, 2694, 2588 (OH, Säure); 1686 (C=O, Säure); 1630 (C=C, Aromat); 1495 (Aromat); 710, 704 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 2,0 (*d*, *J* = 2, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 2,93 (*s*, 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 5,83 (*d*, *J* = 2, 1 H, H-C(2)); 7,35 (*s*, 5 H, 5 arom. H); 10,7 (br. *m*, 1 H, COOH). - ¹³C-NMR.: 25,73 (*qa*, CH_3); 34,64 (*t*, C(5)); 35,83 (*t*, C(4)); 116,35 (*d*, C(2)); 126,06 (*d*, arom. C(4')); 128,41 (*d*, 4 arom. C); 141,57 (*s*, arom. C(1')); 162,74 (*s*, C(3)); 171,14 (*s*, C(1)). - MS.: 190 (M^+ , 3), 175 ($M^+ - \text{CH}_3$, 2), 144 (10), 132 (9), 104 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2^+$, 13), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 100). - $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (190,24).

²⁷⁾ Vgl. Schema 4, Verknüpfung mit der Relaisverbindung **18**.

²⁸⁾ Hergestellt durch Verseifung ($\text{KOH}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) von **20**. Daten von (*E*)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentensäure (**21**): Smp. 55-56° (Pentan), GC. (5% QF-1) 17' (220→250°). - IR. (KBr): 2700, 2602 (OH, Säure); 1697 (C=O, Säure); 1647 (C=C, Aromat); 1495 (Aromat); 757, 723, 703 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 2,25 (*d*, *J* = 2, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 2,2-3,1 (*m*, 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 5,78 (br. *s*, 1 H, H-C(2)); 7,3 (*s*, 5 H, 5 arom. H); 11,0 (br. *m*, 1 H, COOH). - ¹³C-NMR.: 19,24 (*qa*, CH_3); 33,98 (*t*, C(5)); 42,87 (*t*, C(4)); 115,87 (*d*, C(2)); 126,22 (*d*, arom. C(4')); 128,23, 128,53 (2 *d*, 4 arom. C); 140,94 (*s*, arom. C(1')); 161,92 (*s*, C(3)); 172,37 (*s*, C(1)). - MS.: 190 (M^+ , 2), 175 ($M^+ - \text{CH}_3$, 2), 144 (11), 131 (7), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 100). - $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (190,24).

(CH₃COOH/H₂O 4:1, Gesamtvolumen 15 ml) wurde 1,0 g (Z)-Amid **5**²⁹) eingetragen und bei 0° unter Argon und im Dunkeln 44 Std. gerührt. Nach der üblichen²²) Aufarbeitung wurde ein Rohprodukt erhalten, das mit Essigester/Hexan 20:1 chromatographiert wurde: 835 mg (83%) **6**. Neben diesem Hauptprodukt konnten keine weiteren Begleitprodukte nachgewiesen werden. Daten von **6**: Smp. (des racemischen Materials) 80-81° (CH₂Cl₂/Hexan), Rf 0,4 (Essigester). [α]_D^{RT} = -13,4° (589); -8,2° (578); -4,9° (546); -4,5° (436); -4,5° (365). - IR. (KBr): 3380, 3194 (NH); 1665, 1636 (Amid); 1600, 1505 (Aromat); 754, 702 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,05 (br. d, J=4, 3 H, H₃C-C(3)); 1,3-2,5 (m, 5 H, H-C(3), 2 H-C(2), 2 H-C(4)); 2,68 (t, J=7,5, 2 H, 2 H-C(5)); 5,0-6,5 (br. m, 2 H, H₂N); 7,21 (s, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 191 (M⁺, 12), 174 (M⁺-NH₃, 13), 117 (8), 100 (12), 91 (57), 86 (43), 72 (25), 59 (100). - C₁₂H₁₇NO (191,26).

Durch Hydrolyse in Äthanol mit wässriger Salzsäure (16 Std. unter Rückfluss), Reduktion mit BH₃·THF und Acetylierung wurde **6** in die Relaisverbindung **18** übergeführt²⁷), welche folgende Drehung aufwies: [α]_D^{RT} = -3,1° (589); -3,2° (578); -3,6° (546); -6,1° (436); -10,9° (365). Dies entspricht der absoluten Konfiguration *S* von **6** mit einem Enantiomerenüberschuss von 23,1%.

Die analoge Reduktion des (*E*)-konfigurierten Amids **22**³⁰) führte nach 89 Std. bei 0° in 85% Ausbeute nach Chromatographie zu racemischem **6**. Daneben wurden 5% Reaktand **22** isoliert.

Herstellung von (S)-N,N-(3'-Oxapentamethylen)-3-methyl-5-phenylvalerianamid (= (S)-4-(3-Methyl-5-phenylvaleryl)morpholin) (8) aus 7. In früher beschriebener Weise³) wurden 304 mg Cyanocob(III)-alamin zum Katalysator umgesetzt. In die Lösung des Katalysators (CH₃COOH/H₂O 4:1, Gesamtvolumen 9 ml) wurden 580 mg (Z)-Amid **7**³¹) eingetragen und bei 0° unter Argon und im Dunkeln 136 Std. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung²²) wurde ein Rohprodukt erhalten, das chromatographisch aufgetrennt wurde (Äther/Hexan 10:1). Es wurden 385 mg (66%) **8** und 41 mg (7%) **13** isoliert. Daneben konnte kein Reaktand mehr nachgewiesen werden. Daten von **8**: Rf 0,51 (Äther), GC. (5-OV-17) 28' (120 → 260°). [α]_D^{RT} = -4,7° (589); -5,1° (578); -5,7° (546); -9,6° (436); -16,1° (365). - IR. (liq.): 1655 (C=O, Amid); 1605, 1499 (Aromat); 1119 (C-O, Äther); 750, 702 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,05 (d, J=6, 3 H, H₃C-C(3)); 1,15-2,5 (m, 5 H, H-C(3), 2 H-C(2), 2 H-C(4)); 2,67 (t, J=7,5, 2 H, 2 H-C(5)); 3,6 (br. s, 8 H, 2 H-C(1'), 2 H-C(2'), 2 H-C(4') und 2 H-C(5')); 7,2 (s, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 261 (M⁺, 14), 246 (3), 216 (3), 170 (M⁺-C₆H₅CH₂, 11), 156 (M⁺-C₆H₅CH₂CH₂, 34), 129 (72), 114 (29), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 100). - C₁₆H₂₃NO₂ (261,36).

Nach Hydrolyse von **8** in Äthylenglycol mit 25proz. Salzsäure (21 Std. unter Rückfluss), Reduktion mit BH₃·THF und Acetylierung wurde die Relaisverbindung **18** erhalten²⁷), welche folgende Drehung

²⁹) Hergestellt aus **3** mit PCl₅ und anschliessend NH₃. Daten von (Z)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentenamid (**5**): Smp. 69-70° (Äther/Hexan), Rf 0,18 (Essigester/Hexan 1:1). - IR. (KBr): 3376, 3216 (NH); 1667 (C=O, Amid); 1617 (C=C; Aromat); 1497 (Aromat); 730, 698 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,82 (d, J=1,5, 3 H, H₃C-C(3)); 2,85 (s, 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 4,8-6,2 (br. m, 2 H, H₂N); 5,6 (d, J=1,5, 1 H, H-C(2)); 7,20 (s, 5 H, 5 arom. H). - ¹³C-NMR.: 24,90 (qa, CH₃); 34,49, 34,97 (2t, C(4), C(5)); 118,58 (d, C(2)); 125,89 (d, arom. C(4)); 128,32, 128,52 (2d, 4 arom. C); 141,90 (s, arom. C(1')); 154,69 (s, C(3)); 168,94 (s, C(1)). - MS.: 189 (M⁺, 24), 174 (M⁺-CH₃, 4), 172 (5), 145 (15), 131 (26), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 100). - C₁₂H₁₅NO (189,26).

³⁰) Hergestellt aus **21** mit PCl₃ und anschliessend NH₃. Daten von (E)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentenamid (**22**): Smp. 87-88° (Äther/Hexan), Rf 0,14 (Essigester/Hexan 1:1). - IR. (KBr): 3422, 3180 (NH); 1668 (C=O, Amid); 1617 (C=C; Aromat); 1495 (Aromat); 750-700 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 2,18 (d, J=2, 3 H, H₃C-C(3)); 2,1-3,0 (m, 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 5,0-6,0 (br. m, 2 H, H₂N); 5,58 (br. s, 1 H, H-C(2)); 7,21 (s, 5 H, 5 arom. H). - ¹³C-NMR.: 18,43 (qa, CH₃); 34,01 (t, C(5)); 42,42 (t, C(4)); 117,97 (d, C(2)); 126,06 (d, arom. C(4)); 128,38 (d, 4 arom. C); 141,31 (s, arom. C(1')); 154,30 (s, C(3)); 169,50 (s, C(1)). - MS.: 189 (M⁺, 9), 174 (M⁺-CH₃, 3,5), 145 (11), 131 (10,5), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 100). - C₁₂H₁₅NO (189,26).

³¹) Hergestellt aus dem Gemisch **1/20** durch 21 Tage Kochen unter Rückfluss in Morpholin. Grob-trennung von **7** und **13** durch Chromatographie (Äther/Hexan 10:1). Reinigung mit HPLC. (Waters Prep LC/System 500). Daten von (Z)-N,N-(3'-Oxapentamethylen)-3-methyl-5-phenyl-2-pentenamid (**7**): Rf 0,48 (Äther), GC. (5-OV-17) 27,8' (120 → 300°), HPLC. 15,1' (25% Essigester, 2,5% Methanol in Äther). - IR. (liq.): 1655 (C=O, Amid); 1605, 1500 (Aromat). - ¹H-NMR.: 1,9 (d, J=2, 3 H, H₃C-C(3)); 2,78 (br. s, 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 3,1-3,8 (m, 8 H, 2 H-C(1'), 2 H-C(2'), 2 H-C(4'), 2 H-C(5')); 5,8 (br. s, 1 H, H-C(2)); 7,28 (s, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 259 (M⁺, 24), 173 (M⁺-O(CH₂CH₂)₂N, 56), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 100). - C₁₆H₂₁NO₂ (259,35).

zeigte: $[\alpha]^{RT} = -3,2^\circ$ (589); $-3,5^\circ$ (578); $-4,0^\circ$ (546); $-6,3^\circ$ (436); $-11,3^\circ$ (365). Dies entspricht der absoluten Konfiguration *S* von **8** mit einem Enantiomerenüberschuss von 23,8%.

Die analoge Reduktion des (*E*)-konfigurierten Amids **13**³² führte nach 336 Std. bei 0° in 41% Ausbeute nach Chromatographie zum racemischen gesättigten Amid **8** neben 38% Reaktand **13**. Das (*Z*)-konfigurierte Isomere **7** konnte nicht nachgewiesen werden.

Herstellung von (S)-N,N-3-Trimethyl-5-phenylvalerianamid (10) aus 9. In früher beschriebener Weise³ wurden 375 mg Cyanocob(III)alamin zum Katalysator umgesetzt. In die Lösung des Katalysators (CH₃COOH/H₂O 13:1, Gesamtvolumen 34 ml) wurden 602 mg (*Z*)-Amid **9**³³ eingetragen und bei 0° unter Argon und im Dunkeln 300 Std. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung²² wurde ein Rohprodukt erhalten, das chromatographisch (Äther) in 153 mg (25%) **10**, 79 mg (13%) **9** und 41 mg (7%) **14** getrennt wurde. Daten von **10**: Rf 0,2 (Äther), GC. (5-Carb-20) 28,8' (100 → 220°). $[\alpha]^{RT} = -3,4^\circ$ (589); $-3,6^\circ$ (578); $-4,4^\circ$ (546); $-6,8^\circ$ (436); $-11,4^\circ$ (365). - IR. (liq.): 1655 (C=O, Amid); 1610, 1500 (Aromat); 750, 703 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,02 (*d*, *J* = 6, 3 H, H₃C-C(3)); 1,15-1,45 (*m*, 5 H, H-C(3), 2 H-C(2), 2 H-C(4)); 2,69 (*t*, *J* = 8, 2 H, 2 H-C(5)); 2,95 (*s*, 6 H, (CH₃)₂N); 7,2 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 219 (M⁺, 12), 131 (7), 128 (9), 114 (39), 100 (25), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 63), 87 (CH₂C(OH)=N(CH₃)₂⁺, 100), 72 (53), 45 (45). - C₁₄H₂₁NO (219,33).

Nach Hydrolyse von **10** in Äthylenglycol mit 25proz. Salzsäure (20 Std. unter Rückfluss), Reduktion mit BH₃·THF und Acetylierung wurde die Relaisverbindung **18** isoliert²⁷. Diese zeigte die Drehung $[\alpha]^{RT} = -2,1^\circ$ (589); $-2,3^\circ$ (578); $-2,4^\circ$ (546); $-4,1^\circ$ (436); $-7,3^\circ$ (365), was der absoluten Konfiguration *S* von **10** mit einem Enantiomerenüberschuss von 15,6% entspricht.

Eine analoge Reduktion des (*E*)-konfigurierten Amids **14**³⁴ führte nach 336 Std. bei 0° in 30% Ausbeute zum racemischen Amid **10** neben 40% Reaktand **14**. Das (*Z*)-konfigurierte Isomere **9** konnte nicht nachgewiesen werden.

Herstellung von (S)-4-Methyl-6-phenyl-2-hexanon (12) aus 11. In der früher beschriebenen Weise³ wurden 360 mg Cyanocob(III)alamin zum Katalysator umgesetzt. In die Katalysatorlösung (CH₃COOH/H₂O 4:1, Gesamtvolumen 7,5 ml) wurden 500 mg (*Z*)-Keton **11**³⁵ eingetragen und bei 0° unter Argon und im Dunkeln 20 Std. gut gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung²² wurde ein Rohprodukt erhalten, das chromatographisch (Äther/Hexan 1:1) in 320 mg (63%) **12** und 21 mg (4%)

- ³²) Zur Herstellung von **13** s. Fussnote 31. Daten von (*E*)-*N,N*-(3'-Oxapentamethylen)-3-methyl-5-phenyl-2-pentenamid (**13**): Rf 0,50 (Äther), GC. (5-OV-17) 28,8' (120 → 300°), HPLC.: 16,5' (25% Essigester, 2,5% Methanol in Äther). - IR. (liq.): 1644 (C=O, Amid); 1605, 1496 (Aromat); 1114 (C-O-C, Äther); 745, 699 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,83 (*d*, *J* = 2, 3 H, H₃C-C(3)); 2,0-3,1 (*m*, 4 H, 2 H-C(2), 2 H-C(5)); 3,2-3,7 (*m*, 8 H, 2 H-C(1'), 2 H-C(2'), 2 H-C(4'), 2 H-C(5')). - 5,58 (br. *s*, 1 H, H-C(2)); 7,2 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 259 (M⁺, 58), 173 (M⁺ - O(CH₂CH₂)₂N, 78), 168 (45), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 100). - C₁₆H₂₁NO₂ (259,35).
- ³³) Hergestellt aus dem (*E/Z*)-Gemisch **3/21** durch Carbonyldiimidazol-Aktivierung und Dimethylamin. Grobtrennung von **9** und **14** durch Chromatographie (Äther/Hexan 1:10). Feinauftrennung mit HPLC. (Waters, Prep LC/System 500; Eluens: 15-20% Dioxan in Hexan; Fluss: 0,8-1 ml/Min.; Druck: 1200-1800 psi (= 90-130 bar)). Daten von (*Z*)-*N,N*-3-Trimethyl-5-phenyl-2-pentenamid (**9**): Rf 0,51 (Äther), GC. (5-OV-17) 6,7' (210 → 270°), HPLC.: 15,25' (Hexan/Dioxan 85:15). - IR. (liq.): 1656 (C=O, Amid); 1602, 1499 (Aromat). - ¹H-NMR.: 1,86 (*d*, *J* = 1,5, 3 H, H₃C-C(3)); 2,72 (*s*, 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 2,85 (*s*, 6 H, (CH₃)₂N); 5,73 (br. *s*, 1 H, H-C(2)); 7,12 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 217 (M⁺, 27), 173 (M⁺ - N(CH₃)₂, 72), 145 (15), 126 (17), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 100), 72 (33). - C₁₄H₁₉NO (217,33).
- ³⁴) Zur Herstellung von **14** s. Fussnote 33. Daten von (*E*)-*N,N*-3-Trimethyl-5-phenyl-2-pentenamid (**14**): Rf 0,33 (Äther), GC. (5-OV-17) 7,3' (210 → 270°), HPLC.: 16,4' (Hexan/Dioxan 8:2). - IR. (liq.): 1648 (C=O, Amid); 1600, 1498 (Aromat). - ¹H-NMR.: 1,94 (*s*, 3 H, H₃C-C(3)); 2,2-3,2 (*m*, 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 2,85 (*s*, 6 H, (CH₃)₂N); 5,66 (br. *s*, 1 H, H-C(2)); 7,12 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 217 (M⁺, 30), 173 (M⁺ - N(CH₃)₂, 37), 145 (13), 126 (20), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 100), 72 (21). - C₁₄H₁₉NO (217,33).
- ³⁵) Hergestellt auf dem Wege C₆H₅CH₂CH₂C(CH₃)=CHCN → C₆H₅CH₂CH₂C(CH₃)=CHCHO → **11/23** durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid bzw. Grignard-Reaktion mit CH₃MgI gefolgt von Oxydation mit CrO₃/Pyridin. Trennung durch Chromatographie (SiO₂, Hexan/Äther 10:1). Daten von (*Z*)-4-Methyl-6-phenyl-3-hexen-2-on (**11**): Rf 0,48 (Hexan/Äther 10:1), GC. (5% QF-1) 14' (100 → 250°). - IR. (liq.): 1690 (C=O); 1622 (C=C); 1605, 1498 (Aromat); 749, 700 (monosubst.

schwach linksdrehendes **15** aufgetrennt wurde. Daneben konnten keine weiteren Produkte isoliert werden, Daten von **12**: Rf 0,76 (Äther/Hexan 1:1), GC. (5-Carb-20) 12' (100→230°). $[\alpha]^{RT} = -7,8^\circ$ (589); $-8,1^\circ$ (578); $-9,2^\circ$ (546); $-17,9^\circ$ (436); $-36,2^\circ$ (365). - IR. (liq.): 1718 (C=O); 1603, 1495 (Aromat). - $^1\text{H-NMR.}$: 0,98 (*d*, *J* = 6, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(4)$); 1,1-2,6 (*m*, 5 H, H-C(4), 2 H-C(3), 2 H-C(5)); 2,10 (*s*, 3 H, 3 H-C(1)); 2,66 (*t*, *J* = 8, 2 H, 2 H-C(6)); 7,25 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 190 (M^+ , 6), 172 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 7), 132 ($M^+ - \text{CH}_2 = (\text{COH})\text{CH}_3$, 55), 117 (57), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 100), 85 (73), 43 (CH_3CO^+ , 85). - $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ (190,27).

Daten von 4-Methyl-6-phenyl-2-hexanol (**15**): Rf 0,2 (Äther/Hexan 1:1). $[\alpha]^{RT}$. 0° (589); 0° (578); $-0,7^\circ$ (546); $-1,6^\circ$ (436); $-4,1^\circ$ (365). - IR. (liq.): 3270 (OH); 1607, 1499 (Aromat). - $^1\text{H-NMR.}$: 0,98 (*d*, *J* = 5,5, 3 H, CH_3); 1,16 und 1,17 (2 *d*, je *J* = 6, 3 H, CH_3 , 2 Diastereoisomere, Verhältnis ca. 1:4); 1,32 (*s*, 1 H, HO); 1,20-2,0 (*m*, 5 H, H-C(4), 2 H-C(3), 2 H-C(5)); 2,65 (*t*, *J* = 7, 2 H, 2 H-C(6)); 3,90 (*qa*, *J* = 6, 1 H, H-C(2)); 7,23 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 192 (M^+ , 1), 176 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 25), 131 (47), 104 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2^+$, 100), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 88), 45 (CH_3CHOH^+ , 30).

Eine Chromsäureoxydation des Alkohols **15** nach Jones³⁶) führte zu racemischem Keton **12**, was beweist, dass nur das asymmetrische C(2) des Alkohols **15** für die chiroptischen Eigenschaften von **15** verantwortlich ist.

Das gesättigte Keton **12** wurde mit Methylmagnesiumjodid zum tertiären Alkohol **19** umgesetzt, der ebenfalls aus dem chiralen Ester (*S*)-**2** (Enantiomerenüberschuss 20,3%) durch Angriff des gleichen Reagens hergestellt wurde²⁷). Daten von 2,4-Dimethyl-6-phenyl-2-hexanol (**19**) aus **12**: Rf 0,4 (Äther/Hexan 1:1), GC. (5-Carb-20) 17,3' (100→220°). $[\alpha]^{RT} = -5,0^\circ$ (589); $-5,1^\circ$ (578); $-5,8^\circ$ (546); $-10,1^\circ$ (436); $-16,6^\circ$ (365). - IR. (liq.): 3280 (OH); 1605, 1498 (Aromat). - $^1\text{H-NMR.}$: 1,05 (*d*, *J* = 6, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(4)$); 1,13 (br. *s*, 1 H, HO); 1,22 (*s*, 6 H, $\text{H}_3\text{C-C}(2)$, 3 H-C(1)); 1,25-1,9 (*m*, 5 H, H-C(4), 2 H-C(3), 2 H-C(5)); 2,62 (br. *t*, *J* = 7,5, 2 H, 2 H-C(6)); 7,18 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 191 ($M^+ - \text{CH}_3$, 5), 188 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 23), 131 (36), 117 (22), 104 (42), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 83), 59 ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}^+$, 100), 43 (17).

Drehung von **19** aus (*S*)-**2** (Enantiomerenüberschuss 20,3%): $[\alpha]^{RT} = -3,1^\circ$ (589); $-3,3^\circ$ (578); $-3,7^\circ$ (546); $-6,3^\circ$ (436); $-10,3^\circ$ (365). Durch Vergleich der chiroptischen Eigenschaften des Verknüpfungsproduktes **19** wurde die absolute Konfiguration *S* und ein Enantiomerenüberschuss von 32,7% für das gesättigte Keton **12** ermittelt.

Die analoge Reduktion des (*E*)-konfigurierten Ketons **23**³⁷) führte nach 20 Std. in 69% zum gesättigten (*R*)-konfigurierten (!) Keton **12** und in 7% zum gesättigten rechtsdrehenden Alkohol **15**. Weitere Nebenprodukte konnten nicht nachgewiesen werden. Drehung des gesättigten Ketons **12**: $[\alpha]^{RT} = +1,3^\circ$ (589); $+1,4^\circ$ (578); $+1,7^\circ$ (546); $+3,5^\circ$ (436); $+7,0^\circ$ (365). Dies entspricht der absoluten Konfiguration *R* und einem Enantiomerenüberschuss von 5,9% (diese Werte wurden erhalten über den Vergleich **2** → **19** ← **12**).

Der gesättigte Alkohol **15** aus **23** zeigte folgende Drehung: $[\alpha]^{RT} = +1,4^\circ$ (589); $+1,7^\circ$ (578); $+1,9^\circ$ (546); $+3,8^\circ$ (436); $+6,0^\circ$ (365). Nach einer Jones-Oxydation mit CrO_3 resultierte racemisches gesättigtes Keton **12**.

Herstellung von racemischem 3-Methyl-5-phenylpentanol (**17**) aus **16** und **24**. In der früher beschriebenen Weise³) wurden 769 mg Cyanocob(III)alamin zum Katalysator umgesetzt. In die

Benzol). - $^1\text{H-NMR.}$: 1,83 (*d*, *J* = 1,5, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(4)$); 2,11 (*s*, 3 H, 3 H-C(1)); 2,78 (*s*, 4 H, 2 H-C(5), 2 H-C(6)); 6,01 (br. *s*, 1 H, H-C(3)); 7,18 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - $^{13}\text{C-NMR.}$: 25,53 (*qa*, $\text{CH}_3\text{-C}(4)$); 31,52 (*qa*, C(1)); 34,52 (*t*, C(6)); 35,87 (*t*, C(5)); 124,58 (*d*, C(3)); 125,93 (*d*, arom. C(4')); 128,33, 128,54 (2 *d*, 4 arom. C); 141,79 (*s*, arom. C(1')); 157,95 (*s*, C(4)); 197,83 (*s*, C(2)). - MS.: 180 (M^+ , 12), 173 ($M^+ - \text{CH}_3$, 13), 145 ($M^+ - \text{CH}_3\text{CO}$, 20), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 100), 65 (15), 43 (CH_3CO^+ , 33). - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$ (188,27).

³⁶) Vgl. [9].

³⁷) Zur Herstellung von **23** s. Fussnote 35. Daten von (*E*)-4-Methyl-6-phenyl-3-hexen-2-on (**23**): Rf 0,44 (Hexan/Äther 10:1), GC. (5% QF-1) 16' (100→250°). - IR. (liq.): 1690 (C=O); 1622 (C=C); 1610, 1496 (Aromat); 752, 702 (monosubst. Benzol). - $^1\text{H-NMR.}$: 2,08 (*s*, 3 H, 3 H-C(1)); 2,15 (*d*, *J* = 1,5, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(4)$); 2,1-3,0 (*m*, 4 H, 2 H-C(5), 2 H-C(6)); 5,95 (br. *s*, 1 H, H-C(3)); 7,15 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - $^{13}\text{C-NMR.}$: 19,24 (*qa*, $\text{CH}_3\text{-C}(4)$); 31,54 (*qa*, C(1)); 34,06 (*t*, C(6)); 42,83 (*t*, C(5)); 124,13 (*d*, C(3)); 126,13 (*d*, arom. C(4')); 128,32, 128,45 (2 *d*, 4 arom. C); 141,06 (*s*, arom. C(1')); 156,76 (*s*, C(4)); 198,27 (*s*, C(2)). - MS.: 188 (M^+ , 5), 173 ($M^+ - \text{CH}_3$, 11), 145 ($M^+ - \text{CH}_3\text{CO}$, 14), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 100), 43 (CH_3CO^+ , 23). - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$ (188,27).

Katalysatorlösung ($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1, Gesamtvolumen 15 ml) wurden 1,0 g (Z)-Alkohol **16**³⁸ eingetragen und bei 0° unter Argon und im Dunkeln 24 Std. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung²² wurde ein Rohprodukt erhalten, das chromatographisch gereinigt wurde (Äther/Hexan 1:1). Es resultierten 950 mg (94%) racemisches **17**. Daneben konnten keine weiteren Produkte nachgewiesen werden. Daten von **17**: Rf 0,2 (Äther/Hexan 1:1), GC. (10-Se-30) 10' (130→220°). - IR. (liq.): 3380 (OH); 1606, 1498 (Aromat); 745, 695 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,02 (d, J=5, 3 H, H₃C-C(3)); 1,1-2,0 (m, 5 H, H-C(3), 2 H-C(2), 2 H-C(4)); 1,40 (s, 1 H, HO); 2,65 (t, J=7, 2 H, 2 H-C(5)); 3,70 (t, J=7, 2 H, 2 H-C(1)); 7,20 (s, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 178 (M⁺, 2), 160 (M⁺-H₂O, 30), 131 (24), 117 (21), 104 (C₆H₅CHCH₂⁺, 71), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 100); 41 (17). - C₁₂H₁₈O₂ (178,27).

Eine analoge Reduktion des (E)-konfigurierten Alkohols **24**³⁹ führte nach 46 Std. bei 0° in 82% Ausbeute nach Chromatographie (Äther/Hexan 1:1) zum racemischen, gesättigten Alkohol **17**. Nebenprodukte konnten keine nachgewiesen werden.

2. Kontrolleexperimente. - *Kontrollexperiment mit (Z)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentensäure-äthylester* (1). Eine Lösung von 318 mg (Z)-Ester **1** in 4,8 ml $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1 wurde mit 1,9 g aktiviertem Zink³ versetzt und 114 Std. bei 0° unter Argon gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung²² wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Äther/Hexan 1:10). Es resultierten 274 mg (86%) Reaktand **2**. Im Rohprodukt konnten keine hydrierten oder isomerisierten Produkte nachgewiesen werden. Für die analytischen Daten von **1** vgl. [1c].

Kontrollexperiment mit (Z)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentenol 16. Eine Lösung von 520 mg (Z)-Alkohol **16** in 7,8 ml $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1 wurde mit 1,9 g aktiviertem Zink³ versetzt und 68 Std. bei 0° unter Argon gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung²² wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Äther/Hexan 1:1). Es wurden 448 mg (86%) **16** isoliert. Im Rohprodukt konnten keine Nebenprodukte nachgewiesen werden. Für die analytischen Daten von **16** vgl. Fussnote 38.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) A. Fischli, *Helv. 61*, 2560 (1978); b) *idem*, *ibid.* *61*, 3028 (1978); c) A. Fischli & D. Süss, *ibid.* *62*, 48 (1979); d) A. Fischli, *ibid.* *62*, 882 (1979).
 [2] O. Schindler, *Helv. 34*, 1356 (1951).
 [3] B. Jaselkies & H. Diehl, *J. Amer. chem. Soc.* *76*, 4345 (1954).
 [4] J. H. Bayston & M. E. Winfield, *J. Catalysis* *9*, 217 (1967).
 [5] H. Diehl & R. Murie, *Iowa State Coll. J. Sci.* *26*, 555 (1952).
 [6] E. Kaczka, D. E. Wolf & K. Folkers, *J. Amer. chem. Soc.* *71*, 1514 (1949).
 [7] H. Schmid, A. Ebnöther & P. Karrer, *Helv.* *36*, 65 (1953).
 [8] G. H. Beaven & E. A. Johnson, *Nature* *176*, 1264 (1955).
 [9] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc.* *1946*, 39.
 [10] H. B. Kagan, 'Stereochemistry', Vol. 4, 'Absolute Configurations', G. Thieme Publishers, Stuttgart 1977, S. 41, 46, 190.
 [11] P. A. Levene & R. B. Marker, *J. biol. Chemistry* *110*, 311 (1935).
 [12] M. Kainosko, K. Ajisaka, W. H. Pirkle & S. D. Beare, *J. Amer. chem. Soc.* *94*, 5924 (1972).
³⁸) Hergestellt aus dem (Z)-Ester **1** mit LiAlH₄ bei 0°. Daten von (Z)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentenol (**16**): Rf 0,23 (Äther/Hexan 1:1), GC. (5-Carb-20) 17,1' (120→220°). - IR. (liq.): 3376 (OH); 1673 (C=C); 1606, 1497 (Aromat); 1006 (C-O, Alkohol); 746, 700 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,0 (s, 1 H, HO); 1,7 (s, 3 H, H₃C-C(3)); 2,1-3,0 (m, 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 3,85 (d, J=7, 2 H, 2 H-C(1)); 5,40 (t, J=7, 1 H, H-C(2)); 7,22 (s, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 176 (M⁺, 1), 158 (M⁺-H₂O, 15), 143 (24), 104 (C₆H₅CHCH₂⁺, 16), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 100). - C₁₂H₁₆O (176,26).
³⁹) Hergestellt aus dem (E)-Ester **20** durch LiAlH₄-Reduktion bei 0°. Daten von (E)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentenol (**24**): Rf 0,19 (Äther/Hexan 1:1), GC. (5-Carb-20) 18,8' (120→220°). - IR. (liq.): 3378 (OH); 1672 (C=C); 1605, 1497 (Aromat); 1005 (C-O, Alkohol); 745, 698 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,32 (s, 1 H, HO); 1,75 (s, 3 H, H₃C-C(3)); 2,1-3,0 (m, 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 4,13 (d, J=7, 2 H, 2 H-C(1)); 5,41 (t, J=7, 1 H, H-C(2)); 7,20 (s, 5 H, 5 arom. H). - ¹³C-NMR.: 16,33 (qa, CH₃); 34,38 (t, C(5)); 41,34 (t, C(4)); 59,07 (t, C(1)); 124,23 (d, C(2)); 125,84 (d, arom. C(4')); 128,32 (d, 4 arom. C); 138,45 (s, C(3)); 142,01 (s, arom. C(1')). - MS.: 176 (M⁺, 0,5), 158 (M⁺-H₂O, 10), 143 (12), 104 (12), 91 (C₆H₅CH₂⁺, 100), 71 (18). - C₁₂H₁₆O (176,26).