

## 128. $\alpha$ -Alkylierung von $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren über 1,3-Dioxan-4-on-Enolate

von Jürg Zimmermann<sup>1)</sup> und Dieter Seebach\*

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,  
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

und Tae-Kyu Ha

Laboratorium für Physikalische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,  
Universitätstrasse 22, CH-8092 Zürich

(27. IV. 88)

---

### Highly Diastereoselective $\alpha$ -Alkylation of $\beta$ -Hydroxycarboxylic Acids Through Lithium Enolates of 1,3-Dioxan-4-ones

From serine,  $\beta$ -hydroxyisobutyric acid ('Roche' acid) and  $\beta$ -hydroxybutyric acid, the dioxanones 1–6 were prepared. The generation of the enolates of type I with LDA at  $-75^\circ$  and alkylation gave products with *trans*-configuration whereas protonation of the 5-methyl-substituted enolate allowed access to the *cis*-configured  $\beta$ -hydroxybutyric-acid derivative 12. Hydrolysis gave the free  $\beta$ -hydroxy acids of 'syn'- and 'anti'-configuration. Alkylation of the 6-unsubstituted dioxanones 1 and 3 yielded predominantly products resulting from attack in the *cis*-position of the *t*-Bu group. The 'reactive' conformation of the enolates involved is tentatively derived from the product configuration. The selectivity of the alkylation is also discussed in terms of the results of an *ab-initio* calculation on the enolates M-P.

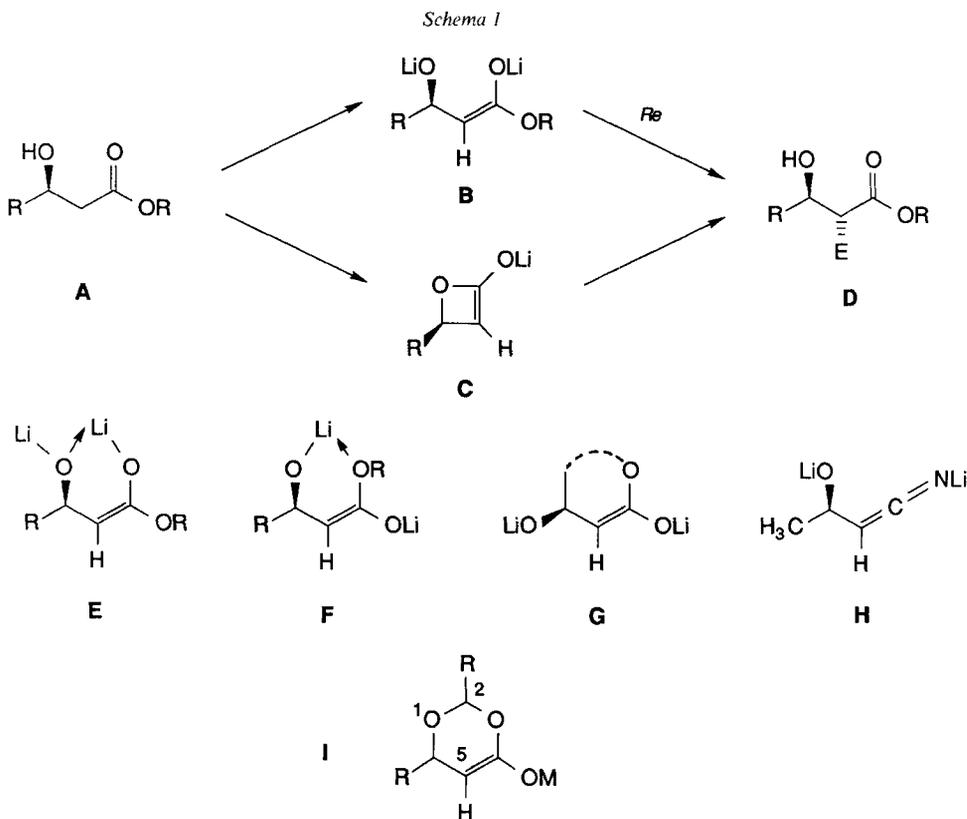
---

**A) Einleitung und Problemstellung.** – Leicht zugängliche enantiomerenreine  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren **A** wie Hydroxybuttersäure oder Äpfelsäure können über die Dilithium-Derivate **B** [1–4] oder über  $\beta$ -Lacton-Enolate **C** [5] [6] diastereoselektiv in  $\alpha$ -Stellung zur CO-Gruppe unter bevorzugter Bildung des 'anti'-Isomeren **D** alkyliert werden (*Schema 1*). Die Lithiierung der OH-Gruppe im ersten Fall und die Geometrie des Vierring-Lacton-Enolates im zweiten Fall legen fest, dass keine  $\beta$ -Eliminierung eintritt (schwache nucleofuge bzw. orthogonal stehende Abgangsgruppe). Da es keine Strukturuntersuchungen gibt, können zur Frage nach der Enolat-Konfiguration nur Indizien angeführt werden: Chelatisierung könnte ein (*E*)-Enolat (**E**) [2] [4] oder ein (*Z*)-Enolat (**F**) [7] stabilisieren. In beiden Fällen wäre der in *Schema 1* gezeigte *Re*-Angriff verständlich. Andererseits reagieren auch hydroxylierte  $\gamma$ - [8] und  $\delta$ -Lacton-Enolate **G** [9] von der *Re*-Seite, obwohl sie nicht zu einer Chelatisierung befähigt sind. Die Wichtigkeit des Chelateffektes bei offenkettigen Enolaten dieses Typs geht auch aus der Tatsache hervor, dass das dilithiierte Hydroxynitril **H** vollständig unselektiv methyliert wird<sup>2)</sup> [10]. Auch *N*-acylierte  $\beta$ -Aminosäureester [12] und -lactone [13], sowie Nitroaldole [14] lassen sich über polyolithiierte Derivate selektiv mit Elektrophilen umsetzen<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Teil der Dissertation Nr. 8518 von J. Z., ETH Zürich, 1988.

<sup>2)</sup> Legt man die Bindungslängen und -winkel einer kürzlich publizierten Röntgenstrukturanalyse [11] von lithiiertem Phenylacetnitril zugrunde, dann resultiert ein Mindestabstand von 4,4 Å zwischen Li am N und O in **H**.

<sup>3)</sup> Ausführliche Diskussionen über den sterischen Verlauf der elektrophilen Addition an Doppelbindungen neben einem stereogenen Zentrum, s. [14a] [15–17].

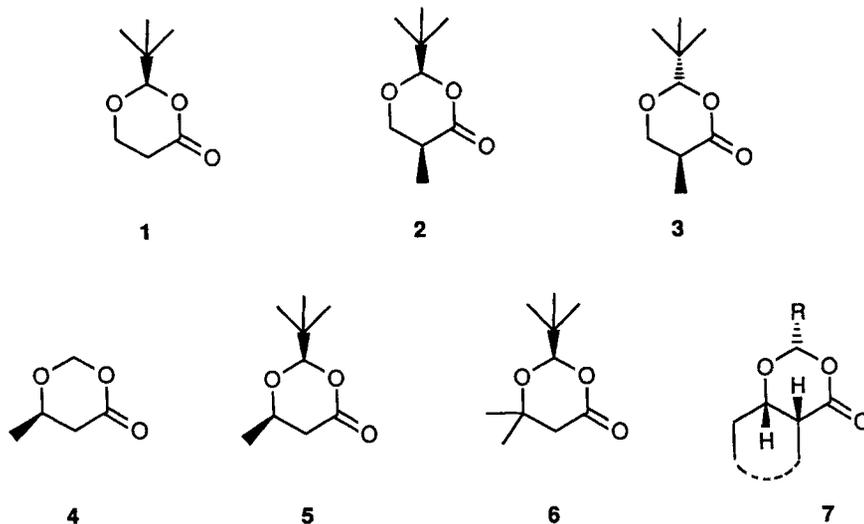


Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über (*R*)-3-Hydroxybuttersäure (aus dem Biopolymer PHB) für die EPC-Synthese [18] und über stereoselektive Synthesen mit Hilfe von Acetalen [19] interessierten wir uns auch für die Enolate **I** von Dioxanonen<sup>4</sup>). Als Vorteile gegenüber offenkettigen Derivaten waren zu erwarten: die hohe Kristallisations-tendenz vor allem der von Pivalaldehyd abgeleiteten Dioxanon-Edukte und -Produkte, sowie die Notwendigkeit von nur 1 Äquiv. Base zur Alkylierung. Wir hofften auch, dass es mit den Ringsystemen leichter möglich sei, das andere diastereoisomere ('*syn*' statt '*anti*') Produkt herstellen zu können. Unsicher war es, ob Enolate vom Typ **I** stabil gegenüber  $\beta$ -Eliminierung wären<sup>5</sup>) und ob sie überhaupt selektiv reagieren würden.

**B) Herstellung der Ausgangsprodukte (Dioxanone 1–6).** – Für die Untersuchung von Dioxanon-Enolaten des Typs **I** stellten wir die an den drei verschiedenen C-Atomen substituierten Derivate in enantiomerenreiner Form her. Für die direkte säure-katalysierte Acetalisierung verwendeten wir die von *Åyräs* und *Pihlaja* [22] angegebene Vorschrift zur Herstellung der von (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäure ('*Roche-Säure*'

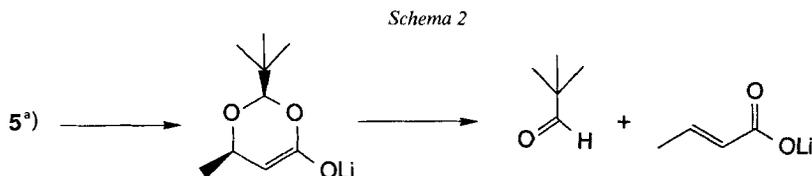
<sup>4</sup>) Vorläufige Veröffentlichung, s. [20].

<sup>5</sup>) Im Enolat **I** (Schema 1) sind Konformationen denkbar, in welchen das O(1)-Atom die Enolat-Ebene genügend weit verlässt, so dass die  $\beta$ -Eliminierung möglich wird (in der *Baldwin*-Terminologie [21] ein erlaubter *retro-6-endo-trig*-Prozess).



[23]) und der von (*R*)-3-Hydroxybuttersäure [24] abgeleiteten<sup>6)</sup> Dioxanone 2–5. Die *cis*- und *trans*-Isomeren 2 und 3 entstanden dabei im Verhältnis 1:1 und konnten nach der chromatographischen Trennung kristallisiert werden. Das *cis*-Dioxanon 5 bildete sich – wie schon früher berichtet [19] [22] – so zwar nur in maximal 55% Ausbeute, aber mit einer Selektivität von *ca.* 9:1 gegenüber dem *trans*-Isomeren, so dass seine Reinigung keine Chromatographie erforderte. Die Herstellung des chiralen  $\beta$ -Hydroxypropionensäure-Derivates 1 aus (*S*)-Serin beschrieben wir vor kurzem in anderem Zusammenhang [25]. Das geminal dimethylierte Dioxanon 6 entstand bei der Me-Cuprat-Zusammensetzung an das entsprechende Dioxanon [26]. Auch die verschiedensten bicyclischen Dioxanone 7 waren in enantiomerenreiner Form zugänglich [27]<sup>7)</sup> <sup>8)</sup>.

**C) Erzeugung der Enolate vom Typ I und Alkylierungen.** – Alle Dioxanone 1–6 lassen sich im THF bei Trockeneisttemperatur mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotonieren. Die ‘thermische’ Stabilität bezüglich Zerfall in  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Carboxylat und Aldehyd wurde am Beispiel von 5 getestet (Schema 2). Das Enolat von 5 ist überraschend

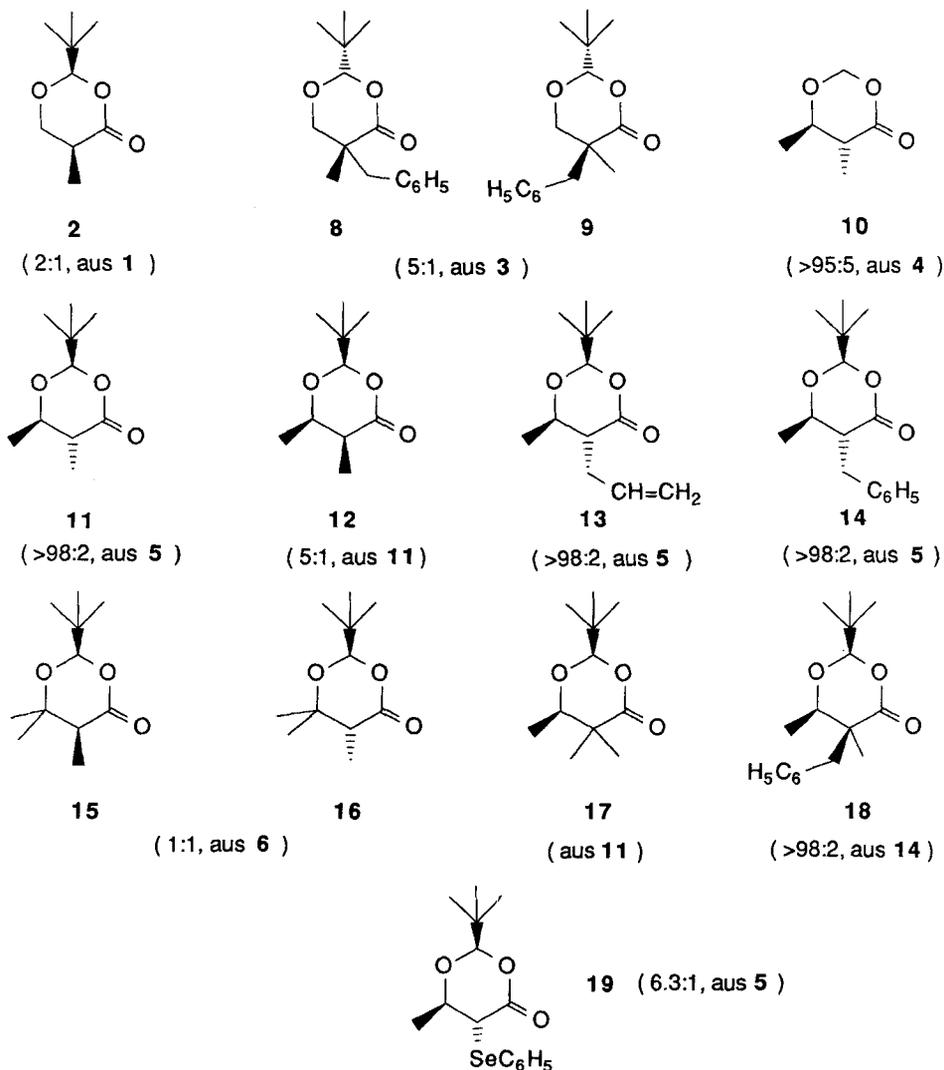


<sup>a)</sup> Nach jeweils 105 min (bei der angegebenen Temp.) wurde 5 in 80% (–75°), 74% (–60°) und 64% (–40°) Ausbeute zurückgewonnen.

<sup>6)</sup> Das Formaldehyd-acetal 4 erhielten wir nur in *ca.* 10% Ausbeute.

<sup>7)</sup> Über die Reaktionen der Bicyclen 7 werden wir in Kürze ausführlich berichten [27].

<sup>8)</sup> Dioxanone entstehen in besseren Ausbeuten aus Silyloxysilylestern und Aldehyden oder Ketonen unter Triflat-Katalyse [19][28] bei tiefer Temperatur.

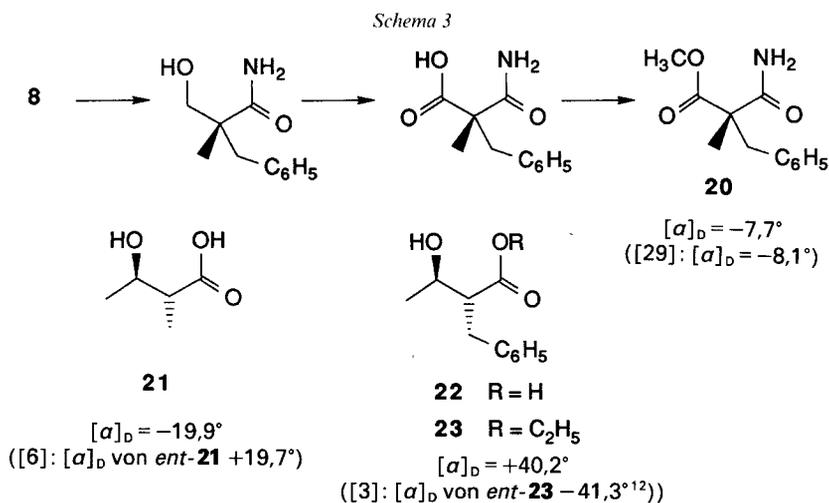


stabil, sind doch nach *ca.* 2 h bei  $-40^\circ$  noch fast zwei Drittel vorhanden! Dies reichte aus für Umsetzungen mit den reaktiveren Elektrophilen wie MeI, Benzyl- und Allylbromid, sowie mit Aldehyden<sup>9)</sup> und Heteroelektrophilen<sup>10)</sup> ( $\rightarrow$ 19). Die Mono- (2, und 8-16) und Dialkylierungsprodukte 17 und 18 bildeten sich in der Regel in 60-95% Ausbeute,

<sup>9)</sup> Von den möglichen vier Diastereoisomeren entstehen zwei im Verhältnis 2:1 aus 5 und Benzaldehyd. Sie sind epimer am hydroxylierten C-Atom. Über die Aldolkondensationsprodukte aus Dioxanon und Aldehyden werden wir getrennt berichten (Teil der Dissertation von *W. Amberg*, ETH Zürich).

<sup>10)</sup> Über das Selenierungsprodukt 19 stellten wir erstmals ein enantiomerenreines Dioxin her [20], eine Reaktion, die sich nicht auf grosse Ansätze übertragen liess [25]. Auch Zugabe einer 5-Enolat-Lösung zu  $\text{Br}_2$  gab stereoselektiv ein Bromierungsprodukt (19, Br statt SePh), welches nicht weiter untersucht wurde (s.a. die Diskussion in [25]).

die Diastereoselektivitäten<sup>11)</sup> wurden NMR-spektroskopisch an den Rohprodukten bestimmt. Die angegebenen Konfigurationen wurden zum Teil durch mehrere unabhängige Methoden bewiesen. *a)* Als erster Hinweis bei den 5,6-disubstituierten Dioxanonon **10-14** diene die charakteristische vicinale Kopplungskonstante  $J(\text{H}-\text{C}(5), \text{H}-\text{C}(6))$  von  $> 9$  Hz für *trans*-ständige und 4–5 Hz für *cis*-ständige H-Atome. *b)* Bei den in 6-Stellung unsubstituierten Dioxanonon **2** und **3** sind wie in ähnlichen Systemen [22] [25] *beide* vicinalen Kopplungskonstanten zum 5-ständigen H-Atom kleiner im *cis*- als im *trans*-Isomer. *c)* Bei den Dioxanonon **2**, **8** und **9** führten wir sorgfältige Messungen des Kern-Overhauser-Effektes (NOE) durch: Einstrahlung mit der Frequenz des Acetal-H-Atoms H–C(2) führte z. B. bei **2** zu einer Verstärkung des H–C(5)-Signals; bei **8** wurde so die *cis*-Stellung von H–C(2), H<sup>Re</sup>–C(6) und der CH<sub>3</sub>–C(5) bewiesen. *d)* Schliesslich wurden die Alkylierungsprodukte **8**, **11** und **14** chemisch mit den bekannten Carbonsäure-Derivaten **20**, **21** bzw. **23** (über **22**) korreliert (Schema 3).



**D) Diskussion der Diastereoselektivität und *ab-initio*-Berechnungen der Enolate M–P.** – Wie man sieht, handelt es sich bei der hier beschriebenen Reaktion um die bisher selektivste  $\alpha$ -Alkylierung von  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren. Aus den Hydroxybuttersäure-Derivaten **4** und **5** entsteht jeweils nur ein einziges Produkt, und zwar dasjenige mit '*anti*'-Konfiguration, s. **21** und **22**. Durch Protonierung des aus dem Methylierungsprodukt **11** erzeugten Enolates kann zudem die Konfiguration umgekehrt werden ( $\rightarrow$ **12**, bis 5:1), so dass auch '*syn*'-konfigurierte Hydroxysäuren zugänglich werden<sup>13)</sup>.

Wie man ebenfalls sieht, erfolgen die Alkylierungen der Enolate vom Typ I zum Teil bevorzugt von der Seite, auf welcher die *t*-Bu-Gruppe steht, zum Teil von der anderen

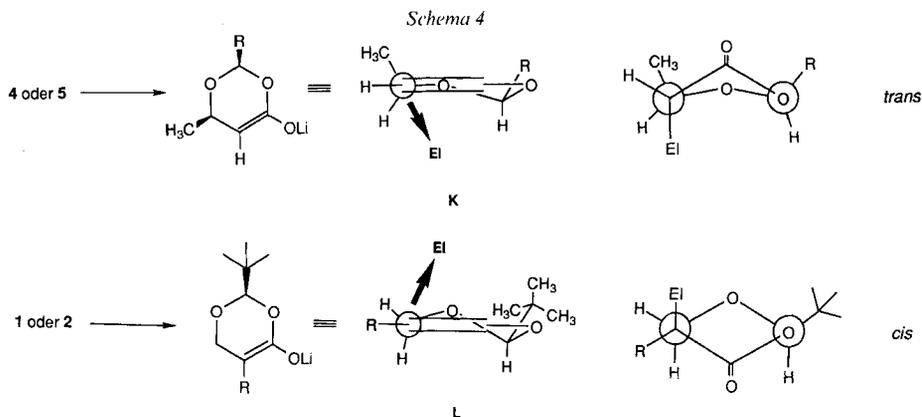
<sup>11)</sup> Über 98:2 bedeutet, dass im 300-MHz-NMR-Spektrum des Rohprodukts kein zweites Diastereoisomeres entdeckt wurde.

<sup>12)</sup> Extrapoliert von einer Angabe über eine Probe von 70% ee.

<sup>13)</sup> Das Acetal **1** ist ein enantiomerenreines Derivat der achiralen 3-Hydroxypropionsäure, und **8** kann als das Produkt der stereoselektiven Alkylierung der '*Roche*-Säure' [23] oder des stereoselektiven Ersatzes von H und NH<sub>2</sub> des Serins durch zwei verschiedene Alkyl-Gruppen [25] aufgefasst werden.

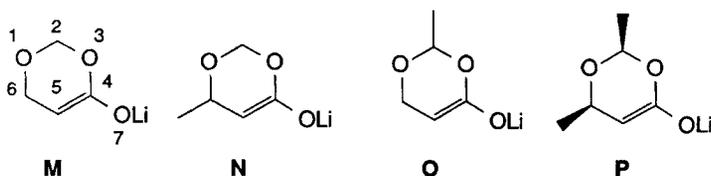
Seite. Dies erinnert an die Situation bei Carbonyl-Additionen an 4-(*tert*-Butyl)cyclohexanon (axial *vs.* equatorial) [30]. Eine allgemeine Diskussion über stereoselektive Alkylierungen von Enolaten mit endo- und exocyclischer Doppelbindung findet sich in einem Übersichtsartikel von *Evans* [7].

Da wir keine Information über die Struktur der beteiligten Enolate haben, sind alle Ansätze zur Erklärung der Befunde zwangsläufig spekulativ. Wenn man Reaktionswege unter Abbau von Torsion [31] zu den beobachteten Produkten sucht, so kommt man zum Schluss, dass die reaktive Konformation der in 6-Stellung unsubstituierten Enolate ein Halbsessel **K**, und die der in 6-Stellung substituierten Enolate ein Sofa **L** ist (*Schema 4*).



Die Diastereoselektivität der Alkylierung von **4** und **5** wird massgebend durch eine 1,2-Induktion bestimmt, und bei **1**, **3** und **6** ist möglicherweise die Stabilität der entstehenden Sessel-Konformation ausschlaggebend.

In Ermangelung von experimentellen Strukturparametern der Li-Enolate **I** aus Dioxanonen wurden *ab-initio*-Berechnungen der Enolate **M–P** durchgeführt, wobei das Programm-System GAUSSIAN 82 [32] verwendet wurde. Als Resultat der vollständigen



Geometrie-Optimierungen mit dem Basissatz 3-21G [33] erhielt man für **N–P** je vier Konformationen; Indices 1 und 2 kennzeichnen die pseudoäquatorial- und 3 und 4 die pseudoaxial-substituierten Konformationen (s. *Fig. 1*). Die jeweils stabilsten Konformationen (Indices 1 und 3) haben eine ekliptische Anordnung der (O–Li)- mit der (C–O(3))-Bindung und einen relativ kurzen Abstand<sup>14)</sup> zwischen dem Li- und dem O(3)-Atom (s.

<sup>14)</sup> Die berechneten (O–Li)-Bindungslängen in der Gasphase sind in jedem Fall kürzer als die Werte aus Röntgenstrukturen [34].

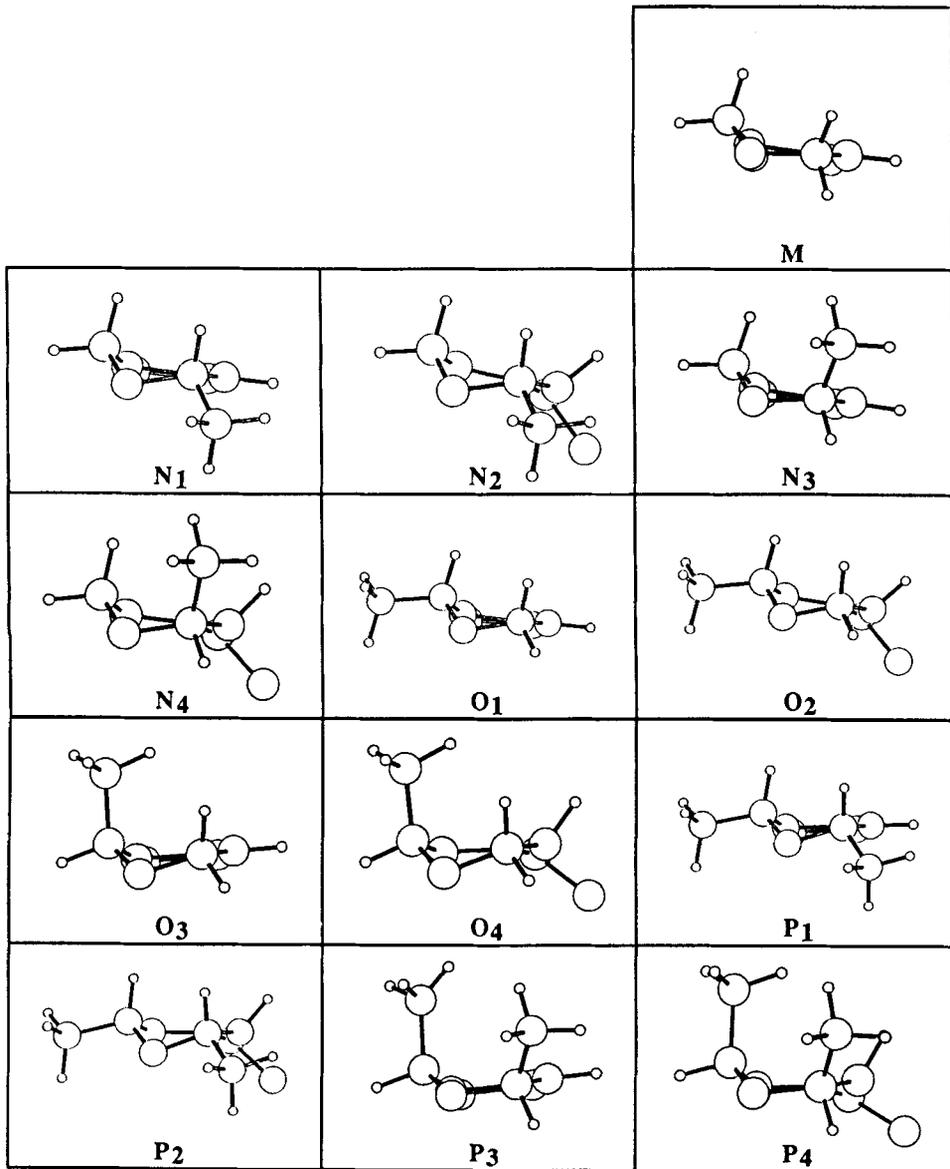


Fig. 1. Berechnete Konformationen der Enolate M-P

Tab.). Die Enolate (Indices 2 und 4) mit der (O–Li)-Bindung in synclinaler Anordnung zur (C=C)-Bindung (Torsionswinkel C(5)–C(4)–O(7)–Li *ca.* 30°) sind mehr als 10 kcal/mol weniger stabil und zeigen eine starke Pyramidalisierung an C(5). Die lithiierten Derivate mit der Pyramidalisierungsrichtung *cis* zum Substituenten an C(2) oder C(6) sind stabiler als die entsprechenden ‘*trans*-Konformationen’, die Pyramidalisierung erfolgt immer in entgegengesetzter Richtung wie die Auslenkung des Acetal-C-Atoms C(2)

Tab. Energie [kcal/mol], Bindungslängen [Å], Bindungs- und Torsionswinkel [°] und Pyramidalisierung ( $\Sigma\alpha_i$ ) an C(4) und C(5) der berechneten Enolate M-P

	M	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	N <sub>4</sub>	O <sub>1</sub>	O <sub>2</sub>	O <sub>3</sub>	O <sub>4</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
Rel. Energie	–	0	10,29	0,86	12,68	0	11,65	2,41	13,98	0	10,92	4,96	17,33
O(7)–Li	1,761	1,664	1,719	1,664	1,715	1,666	1,717	1,663	1,715	1,666	1,718	1,662	1,7221
O(3)–Li	1,830	1,786	–	1,788	–	1,779	–	1,786	–	1,779	–	1,792	–
C(4)–O(7)	1,291	1,319	1,272	1,319	1,272	1,319	1,273	1,319	1,273	1,319	1,273	1,320	1,268
C(4)–O(3)	1,482	1,441	1,377	1,440	1,376	1,440	1,375	1,440	1,374	1,439	1,378	1,433	1,371
C(4)–C(5)	1,324	1,326	1,461	1,326	1,461	1,326	1,462	1,325	1,460	1,326	1,462	1,324	1,471
C(6)–O(1)	1,457	1,450	1,448	1,451	1,451	1,445	1,444	1,445	1,444	1,449	1,447	1,450	1,454
O(1)–O(2)	1,400	1,418	1,420	1,418	1,420	1,423	1,424	1,425	1,425	1,421	1,423	1,423	1,422
C(2)–O(3)	1,433	1,436	1,446	1,435	1,445	1,438	1,450	1,441	1,450	1,439	1,450	1,440	1,451
C(2)–O(3)–C(4)	115,39	114,04	112,09	113,60	111,58	114,91	112,77	115,48	113,21	114,65	112,57	114,44	111,97
O(3)–C(4)–C(5)	116,89	119,63	124,51	119,51	124,38	119,54	124,54	119,80	124,68	119,60	124,50	119,34	124,01
O(3)–C(4)–O(7)	107,01	106,65	116,38	106,77	116,46	106,65	116,40	106,67	116,29	106,67	116,46	106,98	116,93
C(4)–C(5)–C(6)	123,56	121,68	115,29	122,04	115,89	120,97	114,55	121,18	115,03	121,45	115,06	122,00	115,16
C(4)–O(7)–Li	92,29	91,09	83,21	91,06	83,62	90,83	83,35	91,07	83,38	90,79	83,28	91,02	84,45
$\Sigma\alpha_i$ an C(5)	359,82	359,96	336,99	359,92	337,40	359,99	336,18	359,97	336,61	359,95	336,70	359,86	335,22
$\Sigma\alpha_i$ an C(4)	359,99	360,00	359,69	360,00	359,75	359,95	359,68	360,00	359,69	359,40	359,70	360,00	359,86
C(5)–C(4)–O(7)–Li	176,7	178,7	33,2	178,6	32,7	177,5	33,0	179,0	33,2	177,8	33,1	179,4	29,2
O(1)–C(2)–O(3)–C(4)	–51,5	–50,5	–45,9	–52,8	–49,9	–50,4	–46,4	–48,6	–46,0	–50,4	–45,8	–53,3	–53,4
O(2)–O(3)–C(4)–C(5)	18	14,4	8,7	17,4	12,7	14,8	9,5	15,5	11,5	14,6	8,7	22,0	16,9
O(3)–C(4)–C(5)–C(6)	7,5	3,3	3,6	4,1	5,2	3,2	3,4	2,7	2,8	3,5	4,0	5,0	11,8
C(4)–C(5)–C(6)–O(1)	0,5	13,8	19,5	8,7	12,3	14,1	19,4	12,3	16,5	13,7	19,2	–0,6	–5,0
C(5)–C(6)–O(1)–C(2)	–34,8	–48,0	–55,0	–42,7	–47,8	–48,6	–55,1	–45,2	–50,6	–48,5	–55,4	–31,2	–30,5
C(6)–O(1)–C(2)–C(3)	60,3	68,1	71,8	66,2	70,2	67,6	71,5	64,0	67,9	68,2	71,9	58,2	61,9

(‘Bügel’) und somit in pseudoaxialer Richtung. Die berechnete (C=C)-Bindungslänge der pyramidalisierten Enolate (Indices 2 und 4) ist um *ca.* 0.1 Å länger als die in den Röntgenstrukturen von Ester-Enolaten gefundene Bindungslänge [34], im Gegensatz dazu ist die Bindung C(4)–O(7) verkürzt<sup>15)</sup>.

Die bevorzugte Sofa-Konformation mit der Acetal-Gruppe als ‘Bügel’ wird durch die Einführung von Substituenten in C(2)- und C(4)-Position in Richtung eines unregelmässigen Halbsessels (s. Torsionswinkel in der *Tab.*) verzerrt, wobei sich die Substituenten in der stabilsten Konformation (Indices 1 und 2) jeweils in pseudoäquatorialer Stellung befinden (*Fig. 1* und *Tab.*). Die besondere Stabilität der Konformationen mit Chelatisierung (Indices 1 und 3, O(7)–Li mit O(3)–C(4) ekliptisch) in der Gasphase steht im Widerspruch zu den Kristallstrukturen von Ester-Enolaten [34], in welchen das Li-Atom von Lewis-Basen (Lösungsmittelmoleküle oder Ethylendiamine) komplexiert wird. Diese ekliptischen Konformationen sollten also auch in Lösung nicht in nennenswerter Konzentration vorliegen. Bei allen gefundenen Konformationsminima beträgt der Torsionswinkel C(4)–C(5)–C(6)–O(1) maximal 20°, was nur eine schlechte Überlappung des  $\sigma_{\text{C-O}}$ -Orbitals mit dem  $\pi$ -System erlaubt und in Übereinstimmung mit der beobachteten relativ hohen Stabilität der Enolate gegenüber  $\beta$ -Eliminierung steht (s. *Schema 2*).

Wenn man zur Diskussion über den stereochemischen Verlauf des Angriffs an Enolaten M-P nur die in Lösung viel wahrscheinlicheren Konformationen mit synclinaler Anordnung der OLi-Gruppe und pseudoäquatorialer Lage der Substituenten (Index 2)

<sup>15)</sup> Die Geometrie der pyramidalisierten Konformationen liegt zwischen derjenigen von Estern und Ester-Enolaten (aus Röntgenstrukturen) [34].

berücksichtigt und annimmt, dass der Angriff bevorzugt von der Richtung erfolgt, in die das C(5)-Atom pyramidalisiert ist [26], dann sollten stets die *cis*-konfigurierten Produkte entstehen. In Wirklichkeit beobachtet man dies aber nur bei den in 6-Stellung unsubstituierten Enolaten (s. oben **K** in *Schema 4*).

Eine Pyramidalisierung wurde in der Röntgenstruktur-Analyse von Ester-Enolaten [34] nicht beobachtet und auch die hier berechneten Konformationen mit einer ekliptischen Anordnung der (O-Li)- mit der (C-O)-Bindung zeigen eine annähernd planare Doppelbindung. Erst bei unsymmetrischer Anordnung der (O-Li)-Bindung bezüglich der Doppelbindungsebene wird laut Rechnung die Planarität der Doppelbindung signifikant gestört (*Fig. 2*).

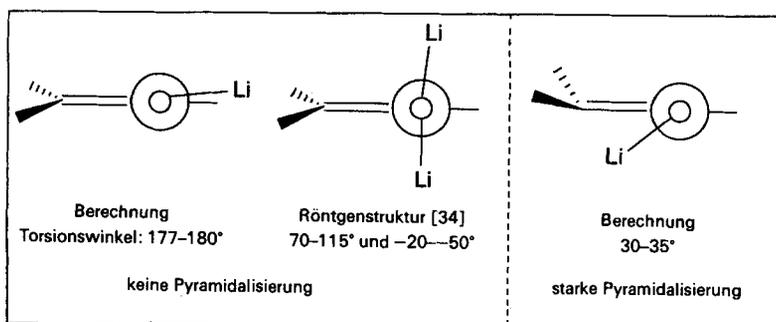


Fig. 2. Pyramidalisierung von Ester-Enolaten

Wir danken der Firma *ICI*, England, für die Überlassung von PHB und der *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, für den Pivalaldehyd. Unser Dank geht an *K. Job* und *P. Kälin* (Kilolabor) für die Depolymerisation von PHB, *G. Krummenacher* für die Mithilfe im Labor und *U. Gysel* und *R. Ziegler* für die Durchführung einiger Experimente.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Lsgm.: von *Fluka* (*puriss.*) oder über geeignetem Trocknungsmittel destilliert. DC: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 *F254* (*Merck*); Sichtbarmachen durch UV-Licht oder durch Besprühen mit einer Lsg. aus 25 g Phosphormolybdänsäure, 10 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , 60 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lsg. und 940 ml  $\text{H}_2\text{O}$ . Chromatographie: 'flash'-Chromatographie (FC) mit Kieselgel der Firma *Fluka* (Korngrösse 0,040-0,063 mm). Gehalt am Überschussdiastereoisomeren, % ds, wurde (a) durch  $^1\text{H-NMR}$ - (b) durch  $^{13}\text{C-NMR}$ -Analyse der Rohprodukte bestimmt. Schmp.: *Tottoli*-Apparatur (*Büchi 510*) mit 50°-Bereich-Anschütz-Thermometern für Temp. < 200°. Spezifische Drehung: *Perkin-Elmer-241*-Polarimeter; falls nichts angegeben, in  $\text{CHCl}_3$ . IR: *Perkin-Elmer-297*; Angaben in  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$ : *Varian-EM-390* und *-VXR-300*; *CFT-20* sowie *Bruker WM-300*; chemische Verschiebungen in ppm bzgl. TMS (0 ppm), Kopplungskonstanten *J* in Hz. MS: *Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6 M*; *m/z*-Werte, rel. Intensitäten (in %) in Klammern.

(5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-on (**2** und **3**). *Roche*-Säure: (1,76 g, 17 mmol), Pivalaldehyd (3,08 g, 35,4 mmol) und *Dowex 50 W* (0,4 g) wurden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml) 36 h unter azeotroper Entfernung von  $\text{H}_2\text{O}$  unter Rückfluss gekocht. Die Suspension wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand (2,4 g) mittels FC (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  3:1) gereinigt: **3** (0,83 g, 29%) und **2** (0,71 g, 25%) als kristalline Verbindungen.

(2*S*,5*S*)-*Isomeres* (*trans*) **3**:  $R_f$  0,21 (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  3:1). Schmp. 71-73°.  $[\alpha]_D^{20} = +26,4$  ( $c = 1,12$ ). IR (KBr): 3090*m*, 3030*m*, 2980*s*, 2960*s*, 2940*s*, 2880*s*, 1730*s*, 1490*s*, 1480*s*, 1460*s*, 1410*s*, 1380*s*, 1150*s*.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,98 (*s*, *t*-Bu); 1,21 (*d*,  $J = 7,2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,73-2,82 (*m*, H-C(5)); 3,51 (*t*-artig,  $J = 11,5$ , H-C(6)); 4,20 (*dd*,  $J = 11,3$ , 7,4,

H–C(6)); 4,90 (s, H–C(2)).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 11,81, 23,89, 35,28, 36,00, 69,86, 109,87, 171,49. MS: 173 ( $< 1, M^+ + 1$ ), 171 ( $< 1, M^+ - 1$ ), 115 (37), 87 (42), 69 (83), 57 (100), 41 (44), 39 (10), 29 (20). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ : C 62,77, H 9,36; gef.: C 62,28, H 9,35.

(2*R*,5*S*)-*Isomeres (cis) 2*:  $R_f$  0,13 (Hexan/Et<sub>2</sub>O 3:1). Schmp. 44–48°.  $[\alpha]_D^{20} = +10,9$  ( $c = 1,12$ ). IR (KBr): 2980*s*, 2960*s*, 2940*m*, 2910*m*, 1740*s*, 1480*m*, 1470*m*, 1410*m*, 1390*m*, 1240*s*.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,98 (s, *t*-Bu); 1,31 (*d*,  $J = 7,1$ , CH<sub>3</sub>); 2,75–2,81 (*m*, H–C(5)); 3,76 (*dd*,  $J = 5,3, 10,6$ , H–C(6)); 4,10 (*dd*,  $J = 6,7, 10,7$ , H–C(6)); 4,94 (s, H–C(2)); Einstrahlung bei 4,94, pos. NOE bei 2,75–2,81.  $^{13}\text{C-NMR}$ : 15,31, 23,89, 34,84, 35,00, 68,65, 107,37, 172,38. MS: 173 (0,7,  $M^+ + 1$ ), 171 (0,4,  $M^+ - 1$ ), 115 (52), 87 (48), 71 (12), 69 (90), 59 (16), 57 (100), 43 (14), 42 (12), 41 (41), 29 (16). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ : C 62,77, H 9,36; gef.: C 62,72, H 9,75.

(2*R*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-on (2). (i-Pr)<sub>2</sub>NH (0,18 ml, 1,27 mmol) in THF (5 ml) wurde bei 0° mit BuLi (0,82 ml, 1,27 mmol, 1,55*N* in Hexan) umgesetzt. Bei –75° tropfte man **1** (200 mg, 1,27 mmol) in THF (3 ml) zu und rührte die gelbe Lsg. 15 min bei –75°. MeI (0,1 ml, 1,6 mmol) wurde zugetropft und die Lsg. 4 h bei –75° gerührt. Nach Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl (10 ml, konz. in H<sub>2</sub>O) wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 × 10 ml) extrahiert, getrocknet und eingedampft (ds 2:1). FC (Hexan/Et<sub>2</sub>O 3:1) ergab reines **2** (100 mg, 46%). Anal. Daten: s. oben.

(2*S*,5*R*)- und (2*S*,5*S*)-5-Benzyl-2-(*tert*-Butyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-on (8 und 9). Bei 0° wurde (i-Pr)<sub>2</sub>NH (1 ml, 6,6 mmol) in THF (10 ml) mit BuLi (4 ml, 6 mmol, 1,5*N*) umgesetzt und bei –75° mit **3** (980 mg, 5,7 mmol) in 10 ml THF versetzt. Nach 30 min tropfte man bei –75° Benzyl-bromid (3,1 ml, 26,2 mmol) zu und rührte bei –75° 16 h. Nach Hydrolyse mit pH-7-Puffer (20 ml) extrahierte man mit Et<sub>2</sub>O (3 × 20 ml), die org. Phase wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand (86% ds) chromatographiert (Hexan/Et<sub>2</sub>O 4:1): **8** (545 mg, 36,5%) und **9** (105 mg, 7,5%).

(2*S*,5*R*)-*Isomeres 8*: Schmp. 98–103°.  $[\alpha]_D^{20} = -4,4$  ( $c = 1,77$ ). IR (KBr): 3080*w*, 3030*w*, 2980*m*, 2940*m*, 2880*m*, 1720*s*, 1490*m*, 1460*m*, 1410*m*, 1395*m*, 1380*m*, 1370*m*.  $^1\text{H-NMR}$ : 1,00 (s, *t*-Bu); 1,10 (s, CH<sub>3</sub>); 2,85 (*A* von *AB*,  $J = 13,2$ , 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 3,11 (*B* von *AB*,  $J = 13,2$ , 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 3,45 (*A* von *AB*,  $J = 11,8$ , H–C(6)); 3,90 (*B* von *AB*,  $J = 11,8$ , H–C(6)); 4,94 (s, H–C(2)); 7,17–7,19 (*m*, 2 arom. H); 7,25–7,34 (*m*, 3 arom. H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 18,39, 23,92, 35,38, 43,05, 43,87, 70,90, 110,31, 126,99, 128,22, 130,78, 135,34, 174,12. MS: 263 (0,8,  $M^+ + 1$ ), 262 (0,3,  $M^+$ ), 205 (49), 176 (51), 159 (72), 132 (47), 131 (100), 117 (54), 91 (67), 57 (15). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: C 73,25, H 8,45; gef.: C 73,02, H 8,67.

(2*S*,5*S*)-*Isomeres 9*: Schmp. 112–119°.  $[\alpha]_D^{20} = +44,5$  ( $c = 0,91$ ). IR (KBr): 3090*w*, 3060*w*, 3030*w*, 2980*m*, 2960*m*, 2940*m*, 2880*m*, 1720*s*, 1490*m*, 1150*s*.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,93 (s, *t*-Bu); 1,43 (s, CH<sub>3</sub>); 2,68 (*A* von *AB*,  $J = 13,9$ , 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 3,32 (*B* von *AB*,  $J = 13,9$ , 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 3,68 (*A* von *AB*,  $J = 11,4$ , H–C(6)); 3,77 (*d*,  $J = 11,4$ , H–C(6)); 4,65 (s, H–C(2)); 7,13–7,16 (*m*, arom. 2 H); 7,23–7,31 (*m*, 3 arom. H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 23,79, 25,73, 35,31, 41,35, 44,37, 72,57, 109,83, 126,93, 128,51, 130,29, 136,25, 173,80. MS: 263 (1,  $M^+ + 1$ ), 262 (5,  $M^+$ ), 205 (37), 176 (24), 159 (64), 132 (74), 131 (100), 117 (54), 91 (64). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: C 73,25, H 8,45; gef.: C 73,08, H 8,55.

(5*R*,6*R*)-5,6-Dimethyl-1,3-dioxan-4-on (10). Bei 0° wurde (i-Pr)<sub>2</sub>NH (0,8 ml, 5,5 mmol) in THF (1 ml) mit BuLi (3,6 ml, 5,5 mmol, 1,55*N* in Hexan) versetzt. Die gelbe Lsg. wurde auf –75° gekühlt und mit THF (9 ml) verdünnt. Eine Lsg. von **4** (580 mg, 5 mmol; hergestellt nach [22]) in THF (1 ml) wurde bei –75° zugetropft und die Lsg. bei –75° 30 min gerührt. Nach Zugabe von MeI (0,65 ml, 10 mmol) wurde bei –75° 16 h gerührt. pH-7-Puffer (15 ml) wurde auf einmal zugegeben, nach dem Aufwärmen wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 × 40 ml) extrahiert, getrocknet und eingedampft: **10** (600 mg, 92%,  $\geq 95\%$  ds), welches nach  $^1\text{H-NMR}$  noch ca. 20% **1** enthält.  $^1\text{H-NMR}$ : 1,24 (*d*,  $J = 7,1$ , CH<sub>3</sub>C(5)); 1,37 (*d*,  $J = 6,0$ , CH<sub>3</sub>C(6)); 2,48 (*dq*,  $J = 10,3, 7,1$ , H–C(5)); 3,68 (*dq*,  $J = 10,3, 6,0$ , H–C(6)); 5,32 (*d*,  $J = 5,5$ , H–C(2)); 5,45 (*d*,  $J = 5,6$ , H–C(2)).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 12,30, 19,65, 43,35, 76,81, 92,32, 170,66.

(2*R*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5,6-dimethyl-1,3-dioxan-4-on (11). (i-Pr)<sub>2</sub>NH (1,9 ml, 13,2 mmol) in THF (20 ml) wurde mit BuLi (8 ml, 12 mmol, 1,5*N* in Hexan) bei 0° versetzt. Nach 30 min kühlte man auf –75° und gab **5** (2 g, 11,6 mmol) in THF (20 ml) innert 20 min zu. MeI (3,2 ml, 51 mmol) wurde zugetropft und die Lsg. bei –75° 16 h gerührt, mit pH-7-Puffer (20 ml) versetzt, bei RT. Mit Et<sub>2</sub>O (3 × 20 ml) extrahiert, getrocknet und eingedampft: reines **11** (2,05 g, 95%,  $\geq 98\%$  ds). Schmp. 67,0–67,5°.  $[\alpha]_D^{20} = -24,05$  ( $c = 1,6$ ). IR (KBr): 2980*m*, 2960*m*, 2870*m*, 1730*s*, 1480*m*, 1380*m*, 1340*m*, 1300*m*, 980*s*.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,97 (s, *t*-Bu); 1,24 (*d*,  $J = 7,2$ , CH<sub>3</sub>C(5)); 1,33 (*d*,  $J = 6,1$ , CH<sub>3</sub>C(6)); 2,30 (*qd*,  $J = 7,2, 10,4$ , H–C(5)); 3,62 (*qd*,  $J = 6,1, 10,4$ , H–C(6)); 4,92 (s, H–C(2)).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 12,41, 19,64, 23,93, 35,22, 43,04, 76,57, 108,27, 171,66. MS: 187 ( $M^+ + 1$ ), 129 (29), 87 (26), 85 (12), 83 (100), 57 (44), 56 (71), 55 (28), 45 (15), 43 (15), 41 (36), 29 (20), 27 (12). Anal. ber. für C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: C 64,49, H 9,71; gef.: C 64,40, H 10,01.

(2*R*,5*S*,6*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5,6-dimethyl-1,3-dioxan-4-on (12). (i-Pr)<sub>2</sub>NH (2 ml, 14 mmol) in THF (30 ml) wurde mit BuLi (7,5 ml, 12 mmol, 1,6*N* in Hexan) bei 0° versetzt. Nach 30 min kühlte man auf –75° und gab **11** (1 g, 5,4 mmol) in THF (10 ml) innert 10 min zu. Die Lsg. wurde 50 min bei –75° gerührt und dann mit Me<sub>3</sub>SiCl (6,5 ml, 50 mmol) versetzt. Die homogene Mischung wurde 5,5 h bei –75° gerührt und mit NH<sub>4</sub>Cl (4 g gelöst in 15 ml H<sub>2</sub>O) versetzt. Nach dem Aufwärmen auf 20° wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 × 20 ml) extrahiert und die vereinigte org. Phase

getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ( $^1\text{H-NMR}$ : **12/11** 5:1) wurde chromatographiert (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1): **11** (130 mg, 13%) und **12** (600 mg, 60%) als kristalline Verbindungen. **12**: Schmp. 45–46°.  $[\alpha]_D^{20} = -12,8$  ( $c = 1,92$ ). IR (KBr): 2980m, 2960m, 2940m, 1755s, 1480m, 1460m, 1410m, 1390m, 1210s, 980s.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,98 (s, *t*-Bu); 1,20 (*d*,  $J = 6,41$ ,  $\text{CH}_3\text{C}(6)$ ); 1,21 (*d*,  $J = 7,25$ ,  $\text{CH}_3\text{C}(5)$ ); 2,71 (*dq*,  $J = 4,80$ , 7,25, H–C(5)); 4,16 (*dq*,  $J = 4,82$ , 6,43, H–C(6)); 4,97 (s, H–C(2)).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 11,25, 16,96, 23,78, 34,90, 39,40, 72,17, 107,10, 172,68. MS: 149 (5), 129 (25), 87 (21), 83 (71), 57 (76), 56 (63), 32 (100), 28 (96). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : C 64,49, H 9,74; gef.: C 64,21, H 10,04.

(2*R*,5*R*,6*R*)-5-Allyl-2-(*tert*-butyl)-6-methyl-1,3-dioxan-4-on (**13**). (i-Pr) $_2$ NH (0,93 ml, 6,6 mmol) in THF (10 ml) wurde bei 0° mit BuLi (4 ml, 6 mmol, 1,4*N* in Hexan) versetzt. Die Lsg. wurde auf –75° gekühlt und mit **5** in THF (10 ml) umgesetzt. Bei –75° tropfte man Allyl-bromid (2 ml, 23,3 mmol) zu und liess innert 6 h langsam auf –20° aufwärmen. Versetzen mit pH-7-Puffer (10 ml), Extraktion mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 20 ml), Trocknen und Eindampfen ergaben rohes **13** ( $\geq 98\%$  ds). FC (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1) ergab reines **13** (0,8 g, 65%). Schmp. 81,5–82°.  $[\alpha]_D^{20} = -62,5$  ( $c = 1,3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3010w, 2990m, 2970m, 2880m, 1730s, 1485m, 1410m, 1370m, 1340m, 990s.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,96 (s, *t*-Bu); 1,33 (*d*,  $J = 6,08$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,32–2,47 (*m*, H–C(5), 1 H–C(1')); 2,71–2,80 (*m*, 1 H–C(1')); 3,81 (*qd*,  $J = 6,08$ , 10,13, H–C(6)); 4,89 (s, H–C(2)); 5,08–5,15 (*m*,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5,69–5,83 (*m*,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 19,75, 23,88, 32,00, 35,17, 47,61, 73,86, 108,09, 118,34, 133,93, 170,46. MS: 213 (0,5,  $M^+ + 1$ ), 155 (17), 126 (10), 111 (11), 109 (100), 82 (62), 81 (49), 71 (14), 69 (13), 67 (72), 57 (28), 55 (15), 45 (15), 41 (43), 29 (17), 27 (14). Anal. ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : C 67,89, H 9,50; gef.: C 67,69, H 9,40.

(2*R*,5*R*,6*R*)-5-Benzyl-2-(*tert*-butyl)-6-methyl-1,3-dioxan-4-on (**14**). (i-Pr) $_2$ NH (1,9 ml, 13,2 mmol) in THF (20 ml) wurde mit BuLi (8 ml, 12 mmol, 1,5*N* in Hexan) bei 0° versetzt. Nach 30 min kühlte man auf –75° und gab **5** (2 g, 11,6 mmol) in THF (20 ml) innert 10 min zu. Nach dem Zutropfen von Benzyl-bromid (4,2 ml, 35 mmol) wurde 14 h bei –75° gerührt, mit pH-7-Puffer (20 ml) versetzt, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 2 ml) extrahiert, getrocknet und eingedampft ( $\geq 98\%$  ds). FC (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  2:1) ergab reines **14** (2,4 g, 79%). Schmp. 63–64°.  $[\alpha]_D^{20} = -52,9$  ( $c = 1,42$ ). IR (KBr): 3100w, 3060w, 3040w, 2990m, 2980m, 2900m, 2880m, 1730s, 1500m, 1480m, 1460m, 1410m, 1380m, 1360m, 1340m, 1230m, 1220m, 1000s.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,92 (s, *t*-Bu); 1,22 (*d*,  $J = 6,07$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,66 (*m*, H–C(5)); 3,00 (*dd*,  $J = 4,95$ , 14,25, 1 H–C(1')); 3,31 (*dd*,  $J = 5,60$ , 14,25, 1 H–C(1')); 3,69 (*dq*,  $J = 10,04$ , 6,07, H–C(5)); 4,64 (s, H–C(2)); 7,18,0–7,36 (*m*, 5 arom. H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 20,05, 23,88, 33,84, 35,15, 49,48, 74,01, 107,92, 126,90, 128,75, 129,46, 137,94, 170,89. MS: 263 (0,6,  $M^+ + 1$ ), 176 (73), 160 (13), 159 (100), 158 (22), 132 (40), 131 (103), 130 (15), 117 (70), 115 (12), 107 (13), 91 (99), 71 (14), 69 (12), 57 (28). Anal. ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$ : C 73,25, H 8,45; gef.: C 73,08, H 8,46.

(2*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5,6,6-trimethyl-1,3-dioxan-4-on (**15** und **16**). Zu (i-Pr) $_2$ NH (0,185 ml, 1,31 mmol) in THF (2 ml) wurde BuLi (0,75 ml, 1,11 mmol, 1,55*N* in Hexan) bei 0° gegeben. Nach 30 min kühlte man auf –78° ab und gab **6** (200 mg, 1,074 mmol) in THF (2 ml) innert 10 min zu. Die Lsg. wurde 30 min gerührt, dann mit MeI (0,29 ml, 4,72 mmol) versetzt, 16 h bei –78° gerührt und mit pH-7-Puffer (2 ml) hydrolysiert. Die Mischung wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (3 × 20 ml), die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Phase getrocknet und eingedampft: nach  $^1\text{H-NMR}$  reines **15** und **16** (193,2 mg, 90%; (1:1)-Diastereoisomerenmischung). Umkristallisation in Hexan ergab weisses, kristallines **15** (85,1 mg, 40%). Schmp. 53,2–54,0°.  $[\alpha]_D^{20} = -73,0$  ( $c = 1,02$ ). IR (KBr): 2980m, 2960m, 2910m, 2870w, 1750s, 1480m, 1460m, 1400m, 1370s, 1320m, 1310m, 1280m, 1240s, 1220s, 1190m, 1170m, 1110m, 1070m, 1030s, 1000s, 980m, 890m.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,95 (s, *t*-Bu); 1,19 (*d*,  $J = 7,3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,26 (s,  $\text{CH}_3$ ); 1,33 (s,  $\text{CH}_3$ ); 2,51 (*q*,  $J = 7,3$ , H–C(5)); 5,03 (s, H–C(2)).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 10,81, 19,64, 23,91, 28,04, 46,61, 75,31, 103,10, 171,65. MS: 200 (0,4,  $M^+$ ), 199 (0,5,  $M^+ - 1$ ), 143 (17), 97 (63), 87 (5), 71 (11), 70 (100), 69 (20), 59 (31), 57 (34), 56 (22), 55 (30), 43 (20), 41 (33), 39 (12), 29 (20), 28 (8), 27 (13). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : C 65,97, H 10,07; gef.: C 65,56, H 9,94.

(2*R*,6*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5,5,6-trimethyl-1,3-dioxan-4-on (**17**). (i-Pr) $_2$ NH (0,40 ml, 2,8 mmol) in THF (10 ml) wurde mit BuLi (1,8 ml, 2,8 mmol, 1,55*N* in Hexan) bei 0° versetzt. Bei –75° wurde **11** (400 mg, 2,15 mmol) in THF (4 ml) zugetropt, dann MeI (0,62 ml, 9,9 mmol) zugegeben und die Lsg. bei –75° 16 h gerührt. Die Mischung wurde mit pH-7-Puffer (10 ml) versetzt, bei RT. mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 20 ml) extrahiert, getrocknet und eingedampft: **17** (391,8 mg, 91%), welches nach  $^1\text{H-NMR}$  rein war. Schmp. (AcOEt/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) 38–39°.  $[\alpha]_D^{20} = +28,7$  ( $c = 1,29$ ). IR (KBr): 2980s, 2960m, 2880m, 1740s, 1480m, 1470m, 1390m, 1370m, 1180s, 990s.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,98 (s, *t*-Bu); 1,20 (s,  $\text{CH}_3$ ); 1,21 (s,  $\text{CH}_3$ ); 1,22 (*d*,  $J = 6,2$ ,  $\text{CH}_3\text{C}(6)$ ); 3,75 (*q*,  $J = 6,4$ , H–C(6)); 4,94 (s, H–C(2)).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 14,46, 20,38, 21,17, 23,99, 35,43, 43,45, 77,88, 108,67, 175,45. MS: 201 (2,  $M^+ + 1$ ), 200 (0,3,  $M^+$ ), 199 (2,  $M^+ - 1$ ), 143 (16), 87 (37), 70 (100), 69 (19), 55 (25), 41 (25), 29 (11). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : C 65,97, H 10,07; gef.: C 65,59, H 10,22.

(2*R*,5*S*,6*R*)-5-Benzyl-2-(*tert*-butyl)-5,6-dimethyl-1,3-dioxan-4-on (**18**). (i-Pr) $_2$ NH (0,32 ml, 2,26 mmol) in THF (5 ml) wurde bei 0° mit BuLi (1,3 ml, 2 mmol, 1,55*N* Hexan) versetzt. Bei –75° wurde **14** (500 mg, 1,91 mmol) in THF (3 ml) zugetropt, dann (0,58 ml, 9,2 mmol) zugegeben und die Lsg. 16 h bei –75° gerührt. Nach der Zugabe

von pH-7-Puffer (10 ml) und Aufwärmen wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 × 10 ml) extrahiert, der Extrakt getrocknet und eingedampft (≥ 98% ds). FC (Hexan/Et<sub>2</sub>O 9:1) ergab reines **18** (330 mg, 63%). [α]<sub>D</sub> = -103,3 (c = 0,3). IR (KBr): 3080w, 3040w, 2990m, 2970m, 2890m, 1730s, 1490m, 1450m, 1390m, 1340m, 1270m, 1180m, 1140m, 1120m, 990s. <sup>1</sup>H-NMR: 0,90 (s, *t*-Bu); 1,25 (*d*, *J* = 6,3, CH<sub>3</sub>-C(6)); 1,34 (s, CH<sub>3</sub>); 2,45 (*A* von *AB*, *J* = 14,1, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 3,60 (*B* von *AB*, *J* = 14,1, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 3,73 (*q*, *J* = 6,3, H-C(6)); 4,61 (s, H-C(2)); 7,16-7,30 (*m*, 5 arom. H); Einstrahlen bei 1,25, pos. NOE bei 2,45; Einstrahlen bei 4,61 pos. NOE bei 3,73. <sup>13</sup>C-NMR: 14,27, 21,16, 23,78, 35,31, 41,10, 48,94, 74,15, 108,34, 126,82, 128,60, 130,02, 137,02, 174,47. MS: 277 (2, *M*<sup>+</sup> + 1), 276 (0,3, *M*<sup>+</sup>), 219 (12), 190 (68), 173 (81), 146 (66), 145 (92), 131 (83), 119 (17), 91 (100), 83 (15), 57 (16). Anal. ber. für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>: C 73,88, H 8,75; gef.: C 73,90, H 8,95.

(2*R*,6*R*)-2-(*tert*-Butyl)-6-methyl-5-(phenylselenyl)-1,3-dioxan-4-on (**19**). Zu einer Lsg. von (i-Pr)<sub>2</sub>NH (0,5 ml, 3,3 mmol) in THF (5 ml) wurde bei 0° BuLi (2 ml, 3 mmol, 1*N* in Hexan) getropft. Bei -75° wurde **5** (0,5 g, 2,9 mmol) in THF (2 ml) zugespritzt. Nach 1 h gab man bei -75° eine Lsg. von Phenylselenyl-chlorid (0,62 g, 3,2 mmol) in THF (5 ml) zu, die schwarze Mischung wurde 1,5 h bei -75° gerührt und dann mit pH-7-Puffer (15 ml) versetzt. Die Lsg. wurde auf 20° aufgewärmt, mit Et<sub>2</sub>O (3 × 20 ml) extrahiert, die org. Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (Hexan/Et<sub>2</sub>O 1:1): **19** (0,78 g, 83%; ds 6,3:1). Für anal. Zwecke wurden die beiden Diastereoisomeren mit einer weiteren FC (Hexan/Et<sub>2</sub>O 1:1) getrennt. Hauptprodukt (2*R*,5*R*,6*R*-Isomeres **19**): Schmp. 59-60°. [α]<sub>D</sub> = -0,6 (c = 1,68). IR (KBr): 3080w, 3060w, 2990m, 2980m, 2970m, 2940w, 1730s, 1480w, 1440w, 1340m, 1220m. <sup>1</sup>H-NMR: 0,88 (s, *t*-Bu); 1,43 (*d*, *J* = 6,2, CH<sub>3</sub>); 3,52 (*d*, *J* = 8,9, H-C(5)); 3,90-3,99 (*m*, H-C(6)); 4,45 (s, H-C(2)); 7,28-7,44 (*m*, 4 arom. H); 7,68-7,73 (*m*, 2 arom. H). <sup>13</sup>C-NMR: 20,22, 23,92, 35,14, 45,36, 76,51, 107,99, 129,47, 129,57, 136,43, 138,42, 169,11. MS: 330 (3, *M*<sup>+</sup>), 328 (15, *M*<sup>+</sup>), 326 (8, *M*<sup>+</sup>), 325 (3, *M*<sup>+</sup>), 324 (3, *M*<sup>+</sup>), 243 (13), 242 (12), 200 (18), 198 (100), 196 (49), 195 (25), 194 (21), 183 (25), 157 (33), 155 (17), 118 (23), 117 (31), 78 (22), 77 (30). Anal. ber. für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Se: C 55,05, H 6,16; gef.: C 55,18, H 6,28.

(2*R*,3*R*)-2-Benzyl-3-hydroxybutansäure (**22**). Eine Lsg. von **14** (1 g, 3,8 mmol) in 95% EtOH (25 ml) wurde in Gegenwart von Dowex 50 *W* (0,2 g) bei RT. 16 h gerührt. Abfiltrieren und Eindampfen ergab reines **22** (720 g, 97%). Schmp. (CHCl<sub>3</sub>) 123-124°. [α]<sub>D</sub> = +46,1 (c = 0,93, EtOH). IR (KBr): 3300 (br.), 2990s, 2980s, 2960s, 2940s, 2600m, 1710s, 1680s, 1500m, 1460m, 1380m, 1270s, 1240s, 1130s, 1090s, 1070m. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): 1,37 (*d*, *J* = 6,4, CH<sub>3</sub>); 2,75-3,02 (*m*, H-C(2), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 4,05 (*q*, *J* = 6,4, H-C(3)). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O): 22,78, 37,19, 58,73, 71,09, 129,28, 131,32, 131,46, 141,63, 180,94. MS: 194 (0,5, *M*<sup>+</sup>), 176 (43), 131 (71), 105 (11), 104 (20), 103 (22), 91 (100), 78 (47), 65 (15), 45 (25), 43 (11). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: C 68,02, H 7,27; gef.: C 68,01, H 7,21. Die Veresterung zu **23** erfolgte in EtOH und einer kat. Menge konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lsg.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. L. Herrmann, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2429.
- [2] G. A. Kraus, M. J. Taschner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4575.
- [3] G. Fräter, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825, 2829.
- [4] D. Seebach, D. Wasmuth, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 197.
- [5] J. Mulzer, T. Kerkmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3620.
- [6] A. Griesbeck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1326.
- [7] D. A. Evans, in 'Asymmetric Synthesis', Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Orlando, 1984, Vol. 3, S. 2-110.
- [8] H. M. Shieh, G. D. Prestwich, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4319.
- [9] D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281.
- [10] R. Ziegler, Diplomarbeit, ETH Zürich, 1987.
- [11] G. Boche, M. Marsch, K. Harms, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 373; *ibid. Int. Ed.* **1986**, *25*, 373.
- [12] D. Seebach, H. Estermann, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3103.
- [13] T. Iimori, Y. Takahashi, T. Izaura, S. Kobayashi, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1629.
- [14] a) M. Eyer, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3601; b) D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1101.
- [15] G. J. McGarvey, J. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1435.
- [16] I. Fleming, J. J. Lewis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 149; W. Bernhard, I. Fleming, D. Waterson, *ibid.* **1984**, 28.
- [17] M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162.

- [18] D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann, in 'Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations', Eds. W. Bartmann und K. B. Sharpless, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987, S. 85–126; D. Seebach, R. Imwinkelried, Th. Weber, 'EPC-Syntheses with C,C Bond Formation *via* Acetals and Enamines', in 'Modern Synthetic Methods 1986', Ed. R. Scheffold, Springer Verlag, Berlin–Heidelberg–New York–Tokio, 1986, Vol. 4, S. 125.
- [19] D. Seebach, R. Imwinkelried, G. Stucky, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 182; *ibid. Int. Ed.* **1986**, *25*, 178; *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 448.
- [20] D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1147.
- [21] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [22] P. Äyräs, K. Pihlaja, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4095; P. Äyräs, K. Pihlaja, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3369.
- [23] C. T. Goodhue, J. R. Schaeffer, *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, *13*, 203; T. Ohashi, J. Hasegawa, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1987**, *45*, 331; A. Fischli, in 'Modern Synthetic Methods 1980', Ed. R. Scheffold, Salle und Sauerländer Verlag, Frankfurt und Aarau, Vol. 2, S. 269.
- [24] D. Seebach, M. F. Züger, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 495; D. Seebach, M. F. Züger, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2747; A. Griesbeck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1320.
- [25] J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1104.
- [26] D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, im Druck.
- [27] D. Seebach, B. Herradon, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3791, und unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, 1987 und 1988.
- [28] T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357; R. Noyori, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899; A. Eschenmoser, *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *5*, 377.
- [29] K. K. Lee, S. Terashima, K. Achiwa, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. Chem. Jpn.* **1969**, *17*, 2540.
- [30] Y. Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 945; *ibid. Int. Ed.* **1986**, *25*, 947.
- [31] E. Toromanoff, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2809; R. Bucourt, 'Topics of Stereochemistry', Eds. E. L. Eliel und N. L. Allinger, Interscience, New York, 1974, Vol. 8, S. 158; A. F. Thomas, in 'Deuterium Labelling in Organic Chemistry', Appleton-Century-Crofts, New York, 1971.
- [32] J. S. Binkley, M. J. Frisch, D. J. De Frees, K. Raghavachari, R. A. Whitehead, H. B. Schlegel, E. M. Fluder, J. A. Pople, GAUSSIAN 82, Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, PA, USA, 1983.
- [33] J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 939.
- [34] D. Seebach, R. Amstutz, Th. Laube, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5403.