

34. C-Metallierte chirale Alkoxide als d^2 - und d^3 -Reagenzien für die Synthese enantiomerenreiner Produkte (EPC-Synthese)

von Carmen Nájera¹⁾, Miguel Yus¹⁾ und Dieter Seebach*

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

(I. XI. 83)

C-Metallated Chiral Alkoxides as d^2 - and d^3 -Reagents for the Synthesis of Enantiomerically Pure Compounds (EPC-Synthesis)

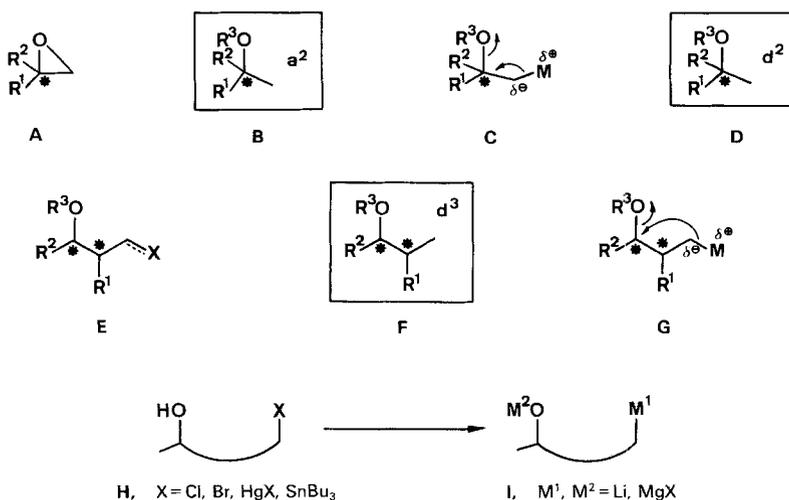
Summary

The chloroalcohols (*S*)-1-chloro-2-propanol (**1**), (*S*)-1-chloro-2-methyl-2-pentanol (**4**), (*R*)-3-chloro-2-methyl-1-propanol (**7**), (*R*)-4-chloro-2-butanol (**10**), and (*2R, 3R*)-4-chloro-3-methyl-2-butanol (**14**), readily available from the esters of lactic, 3-hydroxy-2-methylpropanoic, and 3-hydroxybutanoic acid, are subjected to sequential metallation first with BuLi (or MeMgCl) and then with lithium naphthalenide (or Li metal powder) to give solutions of the highly reactive C-metallated alkoxides **15**, **22**, **26**, **27**, and **28**, respectively. – These chiral d^2 - and d^3 -reagents may be added to aldehydes (non-diastereoselectively), ketones, and CO₂ to give 1,3- or 1,4-dioles (**18–21**, **24**, **29–33**) or γ -lactones (**35**, **36**). Thiolations with dibenzyl disulfide (\rightarrow **16**, **34**) and a deuteration (\rightarrow **17**, (*S*)-(1-²H)propan-2-ol) were also carried out. Independent synthesis of (*S*)-1-benzylthio-2-propanol (**16**) and comparison of the specific rotations establish that no loss of enantiomeric purity occurs on the metallation route. The results described represent an extension of the applicability of simple chiral building blocks to EPC-synthesis.

A) Einleitung. – Für die Herstellung enantiomerenreiner Produkte (EPC-Synthese [1a]) aus einfachen Hydroxycarbonsäuren steht eine wachsende Zahl von Reaktionswegen zur Verfügung, auf denen nucleophile und elektrophile Reagenzien für C,C-Verknüpfungen aus diesen Vorläufern erzeugt werden. So sind aus Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure und Weinsäure Epoxide **A** zugänglich [1] [2], die dem α^2 -Synthon **B** entsprechen, siehe *Schema 1*. Reagenzien **C**, die den d^2 -Synthons **D** entsprechen, sind wegen der Gefahr der β -Eliminierung unter Verlust des Chiralitätszentrums schwerer zugänglich. Andererseits sind zahlreiche Reagenzien des allgemeinen Typs **E** bekannt, in denen je nach der Natur von X Acceptor- (a^3) oder Donoreigenschaften (d^3) vorliegen, siehe **F** in *Schema 1*. Hierbei ist die Gefahr der γ -Eliminierung (**G**) gering, es werden jedoch stets Derivate mit geschützter OH-Gruppe verwendet. Wohlfeile Vorläufer sind in diesem Falle zum Beispiel die Ester von (*R*)- oder (*S*)-3-Hydroxybutter-

¹⁾ Vom 1.6.–30.9.1983 beurlaubt vom Departamento de Química Organica, Facultad de Ciencias, Universidad de Oviedo, Spanien.

Schema 1



säure [3–5], von 3-Hydroxy-2-methylpropionsäure («Roche»-Säure) [1b] [6–8], von Äpfelsäure [1a] [7] [9] oder von Weinsäure [1a].

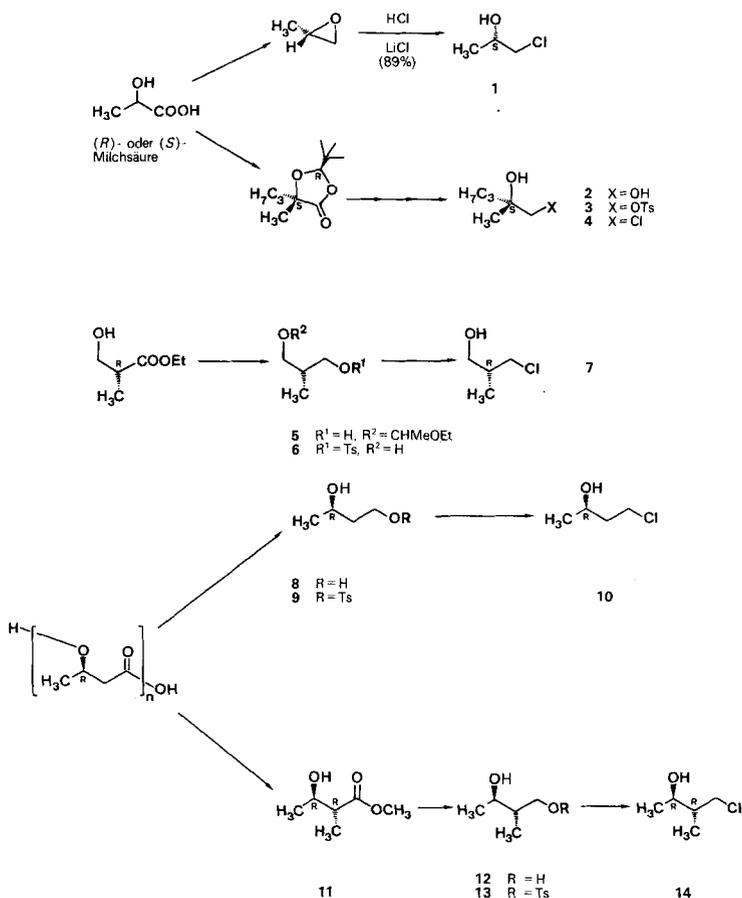
Wir haben jetzt die in Zürich [10a] und in der Arbeitsgruppe *Barluengas* [10b] [10c] in Oviedo¹⁾ mit achiralen oder racemischen Substraten durchgeführten Metallierungen bzw. Ummetallierungen von halogenierten [10b], mercurierten [10c] und stannylierten [10a] Alkoholen **H** zu Derivaten polydeprotonierter Alkohole wie **I** auf einige enantiomerenreine Chloralkohole übertragen, welche aus den genannten Hydroxysäuren hergestellt wurden. Es sollte geprüft werden, ob die Enantiomerenreinheiten bei der Erzeugung und Umsetzung der hochreaktiven, stark basischen und nucleophilen Reagenzien vom Typ **I** erhalten blieben, und ob diese Umwandlungen unter Bildung neuer Chiralitätszentren diastereoselektiv reagieren würden. Im Falle des Gelingens wäre der Einsatz der Hydroxysäuren als chirale Bausteine erweitert und vereinfacht.

B) Herstellung der Chloralkohole aus Milchsäure-, 3-Hydroxybuttersäure- und 3-Hydroxy-2-methylpropionsäureester (Schema 2). – Das Chlorhydrin **1** erhielten wir aus dem (*S*)-Methyloxiran, welches leicht aus (*S*)-Milchsäure synthetisiert werden kann [11], aber auch käuflich ist. Aus (*R*)-Milchsäure wurde andererseits über das 2-*tert*-Butyl-5-methyl-5-propyl-1,3-dioxolan-4-on [2] durch LiAlH_4 -Reduktion ($\rightarrow 2$), Tosylierung ($\rightarrow 3$) und OTs/Cl-Substitution das (*S*)-konfigurierte Chlorhydrin **4** synthetisiert.

Der neuerdings durch Hefereduktion von 2-Formylpropionsäureester zugängliche (*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-propionsäure-äthylester [8] wurde durch Umsetzung mit Äthylvinyläther geschützt und zum Hydroxyacetal **5** reduziert. Tosylierung und Entfernen der Schutzgruppe ($\rightarrow 6$) sowie OTs/Cl-Austausch führten²⁾ zum (*R*)-Chlor-methylpropanol **7**.

²⁾ Enantiomerenreine Halogenverbindungen dieser Struktur, mit geschützter OH-Gruppe, wurden schon mehrfach beschrieben und zwar in *beiden* enantiomeren Formen [1b].

Schema 2



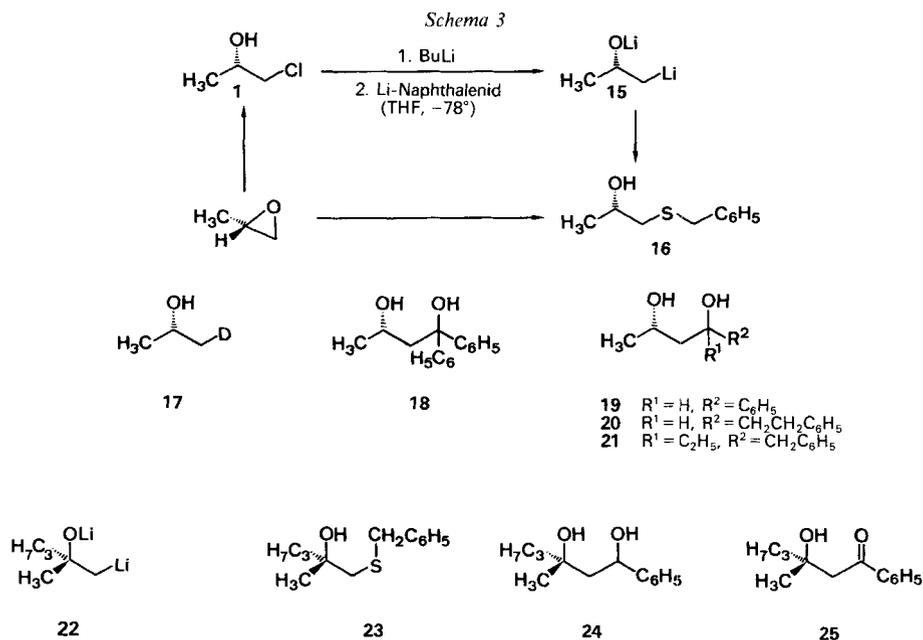
Schliesslich stellten wir die beiden Chlorbutanole **10** und **14** aus dem Polyester der (*R*)-3-Hydroxybuttersäure (PHB) [5]³⁾ her. Direkte Reduktion des Polymeren mit LiAlH_4 zum Diol **8** [5], Tosylierung der primären OH-Gruppe (\rightarrow **9**) und nucleophile Substitution mit LiCl lieferte das unverzweigte Derivat **10**. Durch diastereoselektive⁴⁾ Methylierung [6] des monomeren (*R*)-3-Hydroxybuttersäure-methylesters zum verzweigten Derivat **11**, LiAlH_4 -Reduktion zum Diol **12** und Ersatz der primären OH-Gruppe durch eine Cl-Atom wurde über das Tosylat **13** der Chloralkohol **14** erhalten.

Damit standen uns fünf Chloralkohole für die Versuche zur Erzeugung C-metallierter Alkoxide vom Type I (Schema 1) zur Verfügung.

³⁾ Für grosszügige Proben von PHB danken wir auch an dieser Stelle den *Imperial Chemical Industries ICI* (GB-Billingham). Der (*S*)-3-Hydroxybuttersäure-äthylester ist durch Hefereduktion von Acetessigester zugänglich [3] [4].

⁴⁾ Der verwendete Ester **11** enthielt 7% des (*2S,3R*)-Diastereomeren. Wir danken den Herren Dipl. Chem. R. Weber und M.F. Züger für die Überlassung der hier verwendeten Probe von **11**.

C) 2- und 3-Lithio-alkoxide aus den Chloralkoholen **1**, **4**, **7**, **10** und **14**. – Behandelt man das Chlorhydrin **1** in Tetrahydrofuran (THF) bei -78° zuerst mit BuLi (zur Erzeugung des Alkoholates) und dann mit Lithium-naphthalenid [10] [12], so führt die anschliessende Umsetzung mit Elektrophilen zu den in *Schema 3* gezeigten Produkten **16–21**. Dies belegt, dass sich das Organolithiumderivat **15** gebildet hat. Dass auf dem Weg vom Epoxid zur Dilithiumverbindung **15** kein Verlust an optischer Reinheit eintritt, ist durch Drehwertvergleich des durch Alkylthiolierung von **15** mit Dibenzyldisulfid und des durch nucleophile Substitution aus dem Epoxid und Natrium-benzylthiolat erhaltenen 1-Benzylthio-2-propanols (**16**, $[a]_D = +75^\circ$ bzw. $+79^\circ$) bewiesen. Die Addukte **19–21** an Aldehyde und ein unsymmetrisches Keton fallen als Diastereomere gemische an.



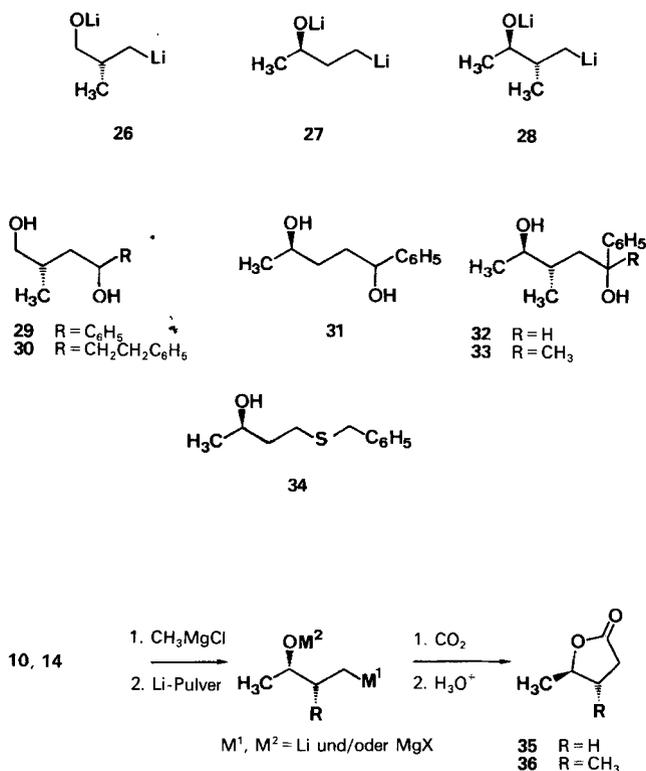
Vielleicht von grösserem präparativem Nutzen als das C₃-Reagenz **15** ist das Lithiumderivat **22** mit tertiärer Alkoxid-Gruppe. Analog erzeugt setzt sich **22** in 74% Ausbeute zum Thioäther **23** um und addiert sich in 90% Ausbeute an Benzaldehyd (\rightarrow **24**). Auch diese Addition erfolgt praktisch unselektiv zu den beiden möglichen Stereoisomeren. Das Produkt kann aber zum sehr labilen β -Hydroxyketon **25** oxydiert werden, einem enantiomerenreinen Aldol, das sich formal von 2-Pentanon und Acetophenon ableitet⁵⁾.

Analog dem Chlorhydrin **1** wurden auch die drei Chloralkohole **7**, **10** und **14** durch aufeinander folgende Behandlung mit BuLi und Lithium-naphthalenid in THF in die Dilithio-Derivate **26**, **27** bzw. **28** überführt (*Schema 4*). Diese d³-Reagenzien sind

⁵⁾ Trotz aller Fortschritte auf dem Gebiet der enantioselektiven Synthese von β -Hydroxy-carbonylverbindungen [13] sind Produkte vom Typ **25** bisher auf diesem Wege nicht herstellbar. Für diastereoselektive Additionen an unsymmetrische Ketone siehe [14] [15].

wesentlich stabiler (bis Raumtemperatur) als das d^2 -Reagenz **15** (bis *ca.* -60°), sie addieren – wiederum nicht stereoselektiv – in guten Ausbeuten an Aldehyde und Ketone, siehe die Produkte **29–33**. In einem Fall haben wir auch mit Dibenzyldisulfid umgesetzt (\rightarrow **34**).

Schema 4



Bei allen bisher erwähnten Reaktionen der lithiierten Alkoholate isolierten wir die Produkte durch Vakuumdestillation im Kugelrohr. Dabei wurde das von der Lithiierung her noch vorhandene Naphthalin als «Vorlauf» absublimiert. Dieses Verfahren versagt natürlich, wenn der Siedepunkt des gewünschten Produktes zu nahe bei dem des Naphthalins liegt⁶⁾, was zum Beispiel bei den nach der Umsetzung von **27** und **28** mit Kohlendioxid entstandenen Lactonen **35** und **36** der Fall war. Deshalb haben wir die Metallierungsbedingungen folgendermassen abgeändert (s. *Schema 4*, unten): Zuerst wurde mit Methyl-Grignard-Reagenz die OH-Gruppe von **10** bzw. **14** deprotoniert, dann mit überschüssigem Li-Pulver metalliert⁷⁾.

⁶⁾ Beim Versuch der Chromatographie über Silicagel stellten wir in einigen Fällen Zersetzung der 1,3- und 1,4-Diole fest. Möglicherweise treten *retro-Prins*-Reaktionen bzw. Dehydratisierungen zu Tetrahydrofuranen ein, was bei den Benzaldehyd- (**19**, **24**, **29**, **31** und **32**), Acetophenon- (**33**) und Benzophenon-Addukten (**18**) besonders leicht erfolgen dürfte.

⁷⁾ Die Zusammensetzung und Struktur des gebildeten Reagenz sind unbekannt. Die eingesetzte Menge Li reicht aus, um auch das Magnesium zum Metall zu reduzieren (s. *Exper. Teil*).

D) Schlussbemerkung. – Da die hier beschriebenen Resultate unter nicht optimierten Bedingungen erzielt wurden, sollte eine Verbesserung der chemischen Ausbeuten leicht möglich sein und vielleicht auch eine diastereoselektive Modifikation der Reaktion ausgearbeitet werden können. Auch ist die Anwendungsbreite des Verfahrens aufgrund unserer vorläufigen Ergebnisse noch nicht abgesteckt. Trotzdem seien folgende Feststellungen erlaubt: 1) Die Erzeugung von metallierten Alkoholaten aus enantiomerenreinen Chloralkoholen eröffnet einen neuen Weg zur Kettenverlängerung der chiralen Synthesebausteine. 2) Bisher nicht enantiomerenrein verfügbare Edukte für die EPC-Synthese sind so zugänglich. 3) Die Reaktion ist operationell einfach und führt direkt zu Produkten mit ungeschützten OH-Gruppen oder deren Folgeprodukten (s. die Lactone **35** und **36**).

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen. – Schmelzpunkte (Schmp.) wurden mit einem *Tottoli*-Schmelzpunktbestimmungsapparat der Fa. *Büchi* bestimmt und sind unkorrigiert. Siedepunkte bei Kugelrohr-Destillationen sind Temperaturen des Luftbades. Für die Flash-Chromatographie [16] wurde Kieselgel 60 der Fa. *Merck* (Korngrösse 0,040–0,063 mm) verwendet. Kapillargaschromatogramme (GC) wurden mit einem *Carlo-Erba-HRGC-Fractovap* der Serie 4160 aufgenommen. Die spezifischen Drehungen wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Polarimeter 241 bestimmt. IR-Spektren wurden auf *Perkin-Elmer* 297 aufgenommen, $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden, wenn nicht anders vermerkt, in CDCl_3 bei 90 MHz mit einem *Varian EM-90*-Gerät, die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren mit einem *Varian CFT-20*-Gerät in CDCl_3 gemessen. Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS als internem Standard ($= 0$ ppm), J = Kopplungskonstante in Hz. Massenspektren (MS) wurden mit einem *Hitachi-Perkin-Elmer*-Gerät des Typs *RMU-6M* aufgenommen. Die Spaltprodukte sind in Einheiten von m/z , in Klammern ihre Intensitäten in Prozent bezüglich des intensivsten Signals angegeben. THF und Et_2O wurden zur Absolutierung über LiAlH_4 unter Ar destilliert. Alle Metallierungsreaktionen wurden in sorgfältig getrockneten Kolben durchgeführt, die mit Serumkappe und Parafilm verschlossen und über einen Dreiweghahn mit einer Ar-Anlage verbunden wurden.

2. Herstellung der Chlorhydrine 1, 4, 7, 10 und 14. – (*S*)-1-Chlor-2-propanol (**1**) aus (*S*)-Methyloxiran. Zu einer Suspension von 20 g (470 mmol) LiCl in 100 ml THF wurden 11,5 ml (57 mmol) 4,96M HCl in THF gegeben. Nach Abkühlung auf -30° wurden 4 ml (57 mmol) (*S*)-Methyloxiran (*Fluka AG*, CH-Buchs) zuge tropft und 24 Std. bei RT. gerührt. Nach Abfiltrieren des LiCl wurde 2mal mit Et_2O gewaschen und vom Filtrat die Lösungsmittel bei ca. 100 Torr abdestilliert. Der Rückstand wurde zur Abtrennung des zu ca. 5% gebildeten Isomeren 2-Chlor-1-propanol über eine Spaltrohrkolonne bei 60–70 Torr destilliert (Kopftemp.: 54° , Badtemp.: 75° , Rücklaufverhältnis 1:7); 4,4 g (82%) **1**, Sdp. $68\text{--}70^\circ/70$ Torr ([17]; Sdp. $126\text{--}127^\circ/160$ Torr.), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22,1^\circ$ ($c = 1,06$, CHCl_3) ([18]; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -19,19^\circ$ ($c = 5,17$, CHCl_3) für das (*R*)-Enantiomer). IR (Film): 3370 (OH) [19]. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 1,25 ($d, J = 6, 3\text{H}, \text{CH}_3$); 3,45 ($d, J = 6, 2\text{H}, \text{CH}_2$); 3,9 ($m, 1\text{H}, \text{CH}$); 5,1 ($s, 1\text{H}, \text{OH}$) [20]. $^{13}\text{C-NMR}$: 20,26 (CH_3); 51,07 (CH_2); 67,69 (CH).

(*S*)-2-Methylpentan-1,2-diol (**2**) [21] aus (*2R, 5S*)-2-(tert-butyl)-5-methyl-5-propyl-1,3-dioxolan-4-on [2]. Eine Lösung von 2,4 g (12 mmol) Dioxolanon in 10 ml Et_2O wurde bei -15° zu einer Suspension von 0,75 g (15 mmol) 80proz. LiAlH_4 in 25 ml Et_2O getropft und dann 30 Min. bis Erreichen von RT. gerührt. Nach Zugabe von 5 ml H_2O wurde filtriert (*G-2*), mit CH_2Cl_2 mehrmals gewaschen, die vereinigte org. Phase mit MgSO_4 getrocknet, i. RV. eingengt und im Kugelrohr destilliert; 1,0 g (74%) **2**, Sdp. $125^\circ/15$ Torr ([22]; Sdp. $96\text{--}98^\circ/25$ Torr für das racemische **2**), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7,2^\circ$ ($c = 1,80$, CHCl_3) ([21]; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7,2^\circ$ ($c = 1,80$, CHCl_3) für das (*R*)-Enantiomer). IR (Film): 3370 (OH). $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 0,9 ($m, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{CH}_2$); 1,1 ($s, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,4 ($m, 4\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,3 ($s, 2\text{H}, 2\text{H-C}(1)$); 3,75 und 4,3 (2 $s, 2\text{H}, 2\text{OH}$).

p-Toluolsulfonsäure-[(*S*)-2-methyl-2-hydroxypentyl]ester (**3**) aus **2** [21]. Zu einer Lösung von 2,0 g (10,4 mmol) TsCl in 10 ml Pyridin wurden bei -35° 1,2 g (10 mmol) **2** in 2 ml Pyridin gegeben. Nach 90 Min. bei -35° wurde die Reaktionsmischung bei 0° 3 Tg. gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und das Filtrat i. RV. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Et_2O 3mal gewaschen und die Et_2O -Phase i. RV. eingedampft. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel chromatographiert (Et_2O /Pentan 3:2, R_f 0,4); 2,0 g (80%) **3**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0,4^\circ$

($c = 1,20$, CHCl_3) ($[\alpha]_D^{25} = +1,5^\circ$ ($c = 1,1$, CHCl_3) für das (*R*)-Enantiomer). IR (Film): 3500 (OH). $^1\text{H-NMR}$: 0,85 (*m*, 3H, CH_3CH_2); 1,1 (*s*, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,35 (*m*, 4H, CH_2CH_2); 2,4 (*s*, 1H, OH); 2,45 (*s*, 3H, CH_3Ar); 3,8 (*s*, 2H, 2H-C(1)); 7,35 und 7,85 (2 *d*, $J = 8$, 4H, Ar).

(*S*)-1-Chlor-2-methyl-2-pentanol (**4**) aus **3** (vgl. [23]). Eine Lösung von 1,5 g (6 mmol) **3** und 0,81 g (19 mmol) LiCl in 30 ml EtOH wurde 38 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. RV. eingedampft, der Rückstand mit 10 ml H_2O verdünnt und mit CH_2Cl_2 3mal extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und i. RV. eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert: 0,32 g (40%) **4**, farblose Flüssigkeit, Sdp. $100^\circ/30$ Torr ($[\alpha]_D^{25}$ Sdp. $65\text{--}67^\circ/18\text{--}20$ Torr für das racemische **4**), $[\alpha]_D^{25} = -1,06^\circ$ ($c = 1,32$, EtOH). IR (CHCl_3): 3580 (OH). $^1\text{H-NMR}$: 0,95 (*t*, $J = 6$, 3H, CH_3CH_2); 1,1–1,7 (*m* mit *s* bei 1,25, total 7H, CH_2CH_2 und $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,9 (*s*, 1H, OH); 3,5 (*s*, 2H, 2H-C(1)). $^{13}\text{C-NMR}$: 14,50 (C(5)); 17,14 ($\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 24,46 (C(4)); 41,79 (C(3)); 54,42 (C(1)); 72,02 (C(2)). MS: 121 (15, $M^+ - 15$), 95 (31), 93 (99), 87 (100), 69 (20), 57 (31), 55 (11), 45 (74), 43 (28), 41 (21), 29 (20).

(2*R*)-3-(1-Äthoxyäthoxy)-2-methyl-1-propanol (**5**) aus (*R*)-2-Methyl-3-hydroxypropionsäure-äthylester [6] [8]. Eine Lösung von 5,7 g (43 mmol) (*R*)-2-Methyl-3-hydroxypropionsäure-äthylester in 100 ml Äthylvinyläther wurde mit einigen Tropfen Trifluoressigsäure versetzt und unter Ar bei RT. 16 Std. gerührt. Die Mischung wurde mit ges. NaHCO_3 gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel i. RV. eingedampft: 8,41 g (97%) farblose Flüssigkeit, die ohne Reinigung weiterverwendet wurde. Für analytische Zwecke wurde eine Probe im Kugelrohr destilliert (Sdp. $100^\circ/0,05$ Torr) und als (2*R*)-3-(1-Äthoxyäthoxy)-2-methylpropionsäure-äthylester charakterisiert. IR (Film): 1720 (C=O), 1200–1000 (C–O). $^1\text{H-NMR}$: 1,0–1,5 (*m*, total 12H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, CH_3CHO , $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 2,65 (*sext.*, $J = 6$, 1H, H-C(2)); 3,3–3,85 (*m*, total 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$, 2H-C(3)); 4,1 (*q*, $J = 6$, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 4,65 (*q*, $J = 5$, 1H, CH_3CHO).

Zu einer Suspension von 2,6 g (56 mmol) 80 proz. LiAlH_4 in 75 ml Et_2O wurden bei -15° innert 30 Min. 8,2 g (40 mmol) (2*R*)-3-(1-Äthoxyäthoxy)-2-methylpropionsäure-äthylester in 30 ml Et_2O getropft. Nach weiteren 2 Std. Rühren bei RT. wurde das Gemisch auf 0° gekühlt, nach sukzessiver Zugabe von 6 ml H_2O , 6 ml 1*N* NaOH und 10 ml H_2O hydrolysiert und mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel i. RV. eingedampft. Kugelrohrdestillation des Rückstandes ergab 5,6 g (86%) **5**, Sdp. $50^\circ/0,05$ Torr, $[\alpha]_D^{25} = +3,9^\circ$ ($c = 1,84$, EtOH), Diastereomerenverhältnis: 1,1:1 (nach $^{13}\text{C-NMR}$). IR (CHCl_3): 3635, 3510 (OH). $^1\text{H-NMR}$: 0,9 (*d*, $J = 6$, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,05–1,4 (*m*, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, CH_3CHO); 1,95 (*M*, 1H, H-C(2)); 3,05 (*s*, 1H, OH); 3,5 (*m*, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 2H-C(1), 2H-C(3)); 4,65 (*m*, 1H, CH_3CHO). $^{13}\text{C-NMR}$: 13,55, 15,02, 19,51 (3 CH_3); 35,70 (C(2)); 60,77, 66,07, 68,77 ($\text{CH}_3\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, C(1), C(3)); 99,63, 99,71 (CH_3CHO).

p-Toluolsulfonsäure-*f*(*R*)-3-hydroxy-2-methylpropyljester (**6**) aus **5** nach [25] [26]. Zu einer Lösung von 7,7 g (40 mmol) TsCl in 15 ml Pyridin wurden bei -40° 5,6 g (35 mmol) **5** in 8 ml Pyridin gegeben und 90 Min. bis Erreichen von 0° gerührt. Die Mischung wurde mit 1 ml H_2O bei 0° hydrolysiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde mit 2*N* H_2SO_4 und 1*N* NaOH gewaschen und das Lösungsmittel i. v. eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml THF gelöst, mit 10 ml 0,5*N* HCl versetzt und 24 Std. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel i. RV. eingedampft: 5,1 g (60%) farblose Flüssigkeit, spektroskopisch reines **6**, $[\alpha]_D^{25} = -9,7^\circ$ ($c = 2,93$ EtOH). IR (CHCl_3): 3610, 3550 (OH), 3050, 1600, 1560, 1490 (Ar), 1350 (S=O). $^1\text{H-NMR}$: 0,9 (*d*, $J = 6$, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,9 (*m*, 2H, H-C(2), OH); 2,45 (*s*, 3H, CH_3Ar); 3,5 (*d*, $J = 6$, 2H, 2H-C(3)); 4,0 (*d*, $J = 6$, 2H, 2H-C(1)); 7,35, 7,8 (2 *d*, $J = 8$, 4H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$: 12,88 ($\text{CH}_3\text{C}(2)$); 21,29 (CH_3Ar); 35,30 (C(2)); 63,20 (C(3)); 71,97 (C(1)); 127,58, 129,63, 132,83, 144,52 (Ar).

(*R*)-3-Chlor-2-methyl-1-propanol (**7**) aus **6** (vgl. [23]). In 10 ml EtOH wurden 4,9 g (20 mmol) **6** und 2,8 g (66 mmol) LiCl gelöst und 30 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde i. RV. eingedampft, der Rückstand mit 10 ml H_2O versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. RV. abgedampft. Kugelrohrdestillation des Rückstandes ergab 1,6 g (74%) **7**, Sdp. $110^\circ/15$ Torr ($[\alpha]_D^{25}$ Sdp. $76\text{--}78^\circ/21$ Torr für racemisches **7**), $[\alpha]_D^{25} = -14,6^\circ$ ($c = 4,13$, EtOH). IR (CHCl_3): 3630, 3460 (OH). $^1\text{H-NMR}$: 1,05 (*d*, $J = 6$, 3H, CH_3); 2,0 (*s*, 1H, OH); 2,15 (*m*, 1H, CH); 3,65, 3,7 (2 *d*, $J = 6$, 4H, 2CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$: 14,41 (CH_3); 37,74 (CH); 47,56 (CH_2Cl); 64,35 (CH_2O). MS: 90 (0,8, $M^+ - 18$), 72 (11), 57 (11), 43 (18), 42 (100), 41 (21), 31 (24), 28 (11).

p-Toluolsulfonsäure-*f*(*R*)-3-hydroxybutyljester (**9**) aus (*R*)-1,3-Butandiol (**8**) [5] nach [25]. Zu einer Lösung von 10 g (52 mmol) TsCl in 30 ml Pyridin wurde bei -40° eine Lösung von 4,5 g (50 mmol) **8** in 15 ml Pyridin gegeben und 1 Std. bis Erreichen von 0° gerührt. Die Mischung wurde mit 1 ml H_2O hydrolysiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert und mit 1*N* H_2SO_4 und NaHCO_3 gewaschen. Nach Trocknen (MgSO_4) und Eindampfen i. RV. wurden 9,8 g (80%) spektroskopisch reines **9** erhalten, $[\alpha]_D^{25} = -20,5^\circ$ ($c = 2,32$, EtOH). IR (CHCl_3): 3610 (OH), 3060, 1600, 1520, 1500 (Ar), 1360 (S=O). $^1\text{H-NMR}$: 1,15 (*d*, $J = 6$, 3H, CH_3); 1,75 (*m*, 2H, 2H-C(2)); 2,45 (*s*,

4H, OH, und CH_3Ar); 3,75–4,4 (*m*, 3H, H–C(3), 2H–C(1)); 7,35, 7,8 (2 *d*, $J = 8$, 4H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$: 21,54, 23,50 (2 CH_3); 37,90 (C(2)); 63,94, 67,88 (C(3)), C(1); 127,82, 129,83, 133,16, 144,68 (Ar).

(*R*)-4-Chlor-2-butanol (**10**) aus **9** (vgl. [23]). Eine Lösung von 3,0 (12 mmol) **9** und 1,57 g (37 mmol) LiCl in 50 ml EtOH wurde 40 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das EtOH i. RV. abgedampft, der Rückstand mit 10 ml H_2O versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase getrocknet (MgSO_4) und i. RV. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert: 1,1 g (83%) **10**, Sdp. 100°/30 Torr ([28] Sdp. 67°/20 Torr, für racemisches **10**), $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -39,0^\circ$ ($c = 3,72$, EtOH). IR (Film): 3360 (OH). $^1\text{H-NMR}$: 1,15 (*d*, $J = 6$, 3H, CH_3); 1,85 (*m*, 2H, 2H–C(3)); 2,15 (*s*, 1H, OH); 3,65 (*t*, $J = 6$, 2H, 2H–C(4)); 4,05 (*m*, 1H, H–C(2)). $^{13}\text{C-NMR}$: 23,46 (CH_3); 41,41, 41,70 (2 CH_2); 64,99 (CH). MS: 109 (0,6 $M^+ + 1$), 107 (1,2, $M^+ - 1$), 93 (18), 57 (15), 55 (17), 45 (100), 44 (11), 43 (36), 42 (12), 31 (18), 29 (33), 27 (21).

(2*S*,3*R*)-2-Methyl-1,3-butandiol (**11**) aus (2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-buttersäure-methylester (**11**) [6]⁴). Eine Lösung von 5,4 g (40 mmol) **11** in 30 ml Et_2O wurde bei -10° zu einer Suspension von 2,4 g (42 mmol) 80proz. LiAlH_4 in 75 ml Et_2O getropft und 2 Std. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde auf 0° gekühlt und sukzessive mit 6 ml H_2O , 6 ml 1*N* NaOH und 10 ml H_2O hydrolysiert. Der Niederschlag wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen, die vereinigte org. Phase getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel i. RV. abgedampft. Nach Kugelrohrdestillation des Rückstandes wurden 4,1 g (98%) **12** erhalten, Sdp. 110°/15 Torr, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -6,3^\circ$ ($c = 3,45$, EtOH)⁸). IR (Film): 3360 (OH). $^1\text{H-NMR}$: 0,85 (*d*, $J = 6$, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,15 (*d*, $J = 6$, 3H, 3H–C(4)); 1,65 (*m*, 1H, H–C(2)); 3,6 (*m*, 3H, H–C(3), 2H–C(1)); 4,5 (*s*, 2H, 2OH). $^{13}\text{C-NMR}$: 17,03 ($\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 24,93 (C(4)); 45,44 (C(2)); 70,78 (C(1)); 76,11 (C(3)).

p-Toluolsulfonsäure-[(2*S*,3*R*)-3-hydroxy-2-methylbutyl]ester (**13**) aus **12** nach [25]. Zu einer Lösung von 8,0 g (42 mmol) TsCl in 20 ml Pyridin wurden bei -30° 4,1 g (38 mmol) **12** in 10 ml Pyridin gegeben. Nach 30 Min. Rühren wurde die Reaktionsmischung mit 1 ml H_2O versetzt, mit CH_2Cl_2 extrahiert und mit 1*N* H_2SO_4 und 1*N* NaOH gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel i. RV. abgedampft. Der Rückstand von 5,5 g (56%) **13** war spektroskopisch rein und wurde ohne Reinigung weiterverwendet: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -15,4^\circ$ ($c = 4,64$, EtOH)⁸). IR (CHCl_3): 3620, 3560 (OH), 3070, 3040, 1600, 1500 (Ar), 1350 (S=O). $^1\text{H-NMR}$: 0,85 (*d*, $J = 6$, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,1 (*d*, $J = 6$, 3H, 3H–C(4)); 1,75 (*m*, 1H, H–C(2)); 2,45 (*s*, 4H, CH_3Ar , OH); 3,65 (*m*, 1H, H–C(3)); 4,0 (*d*, $J = 5$, 2H, 2H–C(1)); 7,35, 7,85 (2 *d*, $J = 8$, 4H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$: 13,15 ($\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 20,75, 21,57 (C(4), CH_3Ar); 40,33 (C(2)); 68,36, 72,68 (C(1), C(3)); 127,85, 129,87, 133,10, 144,76 (Ar).

(2*R*,3*R*)-4-Chlor-3-methyl-2-butanol (**14**) aus **13** (vgl. [23]). Eine Lösung von 4,8 g (19 mmol) **13** und 2,5 g (60 mmol) LiCl in 100 ml EtOH wurde 30 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das EtOH i. RV. abgedampft, der Rückstand mit 10 ml H_2O versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel i. RV. abgedampft sowie der Rückstand im Kugelrohr destilliert: 1,8 g (76%) **14**, Sdp. 115°/30 Torr, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -22,7^\circ$ ($c = 1,54$, EtOH)⁸). IR (CHCl_3): 3620, 3450 (OH). $^1\text{H-NMR}$: 1,0 (*d*, $J = 6$, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 1,2 (*d*, $J = 6$, 3H, 3H–C(1)); 1,8 (*m*, 1H, H–C(3)); 2,9 (*s*, 1H, OH); 3,3–4,0 (*m* mit *d* bei 3,6, $J = 5$, 3H, H–C(2), 2H–C(4)). $^{13}\text{C-NMR}$: 14,12 ($\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 20,69 (C(1)); 42,71 (C(3)); 48,34 (C(4)); 68,86 (C(2)). MS: 109 (1,2, $M^+ + 2$ –14), 107 (3,3, $M^+ - 14$), 45 (100), 43 (21), 42 (40), 41 (15).

3. Reaktion von Reagenzien **15** und **22** mit Elektrophilen (vgl. [10b]). Herstellung von **16**–**21** und **23**–**25**.

– Herstellung von **15** und **22** aus **1** bzw. **4** und Reaktion mit Elektrophilen. Allgemeine Vorschrift. Zu einer Lösung von Chlorhydrin **1** bzw. **4** (2 mmol) in 15 ml THF wurden bei -78° 1,2 ml (2 mmol) 1,67*N* BuLi in Hexan gegeben. Nach 15 Min. Rühren wurden dazu 5,2 ml (4 mmol) 0,77*N* Lithium-naphthalenid [10b] [12] in THF gegeben. Es wurde ca. 6 Std. bei -78° weitergerührt. Das Elektrophil (3 mmol) wurde bei -78° langsam zur Mischung gegeben und über Nacht bis Erreichen von RT. gerührt. Das Gemisch wurde mit 2*N* HCl hydrolysiert, mit Et_2O extrahiert und mit NaHCO_3 gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO_4), das Lösungsmittel i. RV. abgedampft und vom Rückstand das Naphthalin im Kugelrohr (90°/0,01 Torr) absublimiert. Der Rückstand wurde bei 0,01 Torr im Kugelrohr destilliert.

(*S*)-1-Benzylthio-2-propanol (**16**) aus **15**. Ausbeute: 45%, Sdp. 105°/0,01 Torr (Kugelrohr; [29]; Sdp. 55–56°/11 Torr), $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +74,7^\circ$ ($c = 1,42$, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +3,3^\circ$ ($c = 1,67$, MeOH). IR (CHCl_3): 3460 (OH), 3090, 3070, 3040, 1600, 1585, 1490 (Ph). $^1\text{H-NMR}$: 1,15 (*d*, $J = 6$, 3H, CH_3); 2,2–2,7 (*m*, 3H, 2H–C(1), OH); 3,5–3,9 (*m* mit *s* bei 3,65, 3H, H–C(2), CH_2Ph); 7,3 (*s*, 5H, Ph). $^{13}\text{C-NMR}$: 22,06 (CH_3); 36,32, 40,63, (2 CH_2); 65,59 (CH); 127,09, 128,51, 128,81, 138,07 (Ph). MS: 184 (0,8, $M^+ + 2$), 183 (1,8), 182 (13,6), 138 (18), 92 (20), 91 (100), 65 (12). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{OS}$ (182,28): C 65,89, H 7,74; gef.: C 65,81, H 7,64.

⁸) Alle aus **11** hergestellten Derivate **12**–**14**, **28**, **32**, **33** und **36** enthalten ca. 7% des Diastereomers mit umgekehrter Konfiguration am methylierten Zentrum, weil der eingesetzte Ester **11** diese Menge an (2*S*,3*R*)-Epimer enthielt⁴).

(*S*)-1-Benzylthio-2-propanol (**16**) aus (*S*)-Methyloxiran (vgl. [30]). Zu einer Suspension von 4,6 mg (ca. 0,1 mmol) 50–60proz. NaH in Öl (Fluka AG) wurden 0,6 ml (5 mmol) Phenylmethanthiol und 0,35 ml (5 mmol) (*S*)-Methyloxiran bei 0° gegeben. Nach 30 Min. Rühren bei 100° wurde die Mischung bei RT. gekühlt, mit H₂O hydrolysiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde mit 2*N* NaOH gewaschen, getrocknet (MgSO₄), das Lösungsmittel i. RV. abgedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert: 0,40 g (75%) farblose Flüssigkeit, spektroskopisch identisch mit der aus **15** hergestellten Probe von **16**, $[\alpha]_D^{25} = +79,2^\circ$ ($c = 1,35$, CHCl₃), $[\alpha]_D^{25} = +3,1^\circ$ ($c = 1,32$, MeOH).

Isolierung von (*S*)-(1-²H)Propan-2-ol (**17**) als 3,5-Dinitrobenzoylderivat: 3,5-Dinitrobenzoesäure-[(*S*)-1-²H]propan-2-yl]ester. Die Reaktion wurde mit 5 mmol **15** und 1 ml D₂O (50 mmol) durchgeführt. Vor der HCl-Hydrolyse wurde der Niederschlag filtriert (*G*-3), mit Et₂O gewaschen und das Filtrat getrocknet (Na₂SO₄). Von der Lösung wurden ca. 20 ml Lösungsmittel über eine Vigreux-Kolonnen (50 cm) bei 90° (Badtemp.) abdestilliert und anschließend ohne Kolonne ca. 16 ml einer Mischung von **17** und THF (GC) bei 95–120° (Badtemp.) destilliert. Zu der Lösung wurden 10 ml CH₂Cl₂, 1,4 ml (17 mmol) Pyridin, 2,0 g (8,7 mmol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und ca. 50 mg (0,4 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin bei 0° gegeben und 2 Tg. bei RT. gerührt. Anschließend wurde die Suspension mit 1*N* NaOH versetzt, die gewonnene Lösung wurde mit 2*N* HCl, NaHCO₃ und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel i. RV. abgedampft: 0,45 g (36%) gelber Niederschlag, Schmp. 110–112° (Pentan/CHCl₃), $[\alpha]_D^{25} = +0,49^\circ$ ($c = 1,21$, CHCl₃), $[\alpha]_{578}^{25} = +0,74^\circ$ ($c = 1,21$, CHCl₃), $[\alpha]_{546}^{25} = +0,82^\circ$ ($c = 1,21$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3100, 1630 (Ar), 1730 (C=O), 1550, 1345 (NO₂). ¹H-NMR: 1,45 (*d*, *J* = 6, 5H, CH₃, CH₂D); 5,4 (*s*_{ext.}, *J* = 6, 1H, CH); 9,15 (*m*, 3H, Ar). ¹³C-NMR: 21,54 (*t*, *J*_{C,D} = 19,6, CH₂D); 21,79 (CH₃); 71,07 (CH); 122,09, 129,27, 134,62, 148,66, 148,73 (Ar); 161,89 (C=O). MS: 255 (5,5, *M*⁺), 214 (10), 213 (25), 196 (41), 195 (100), 149 (25), 75 (47), 74 (14,5), 60 (14), 57 (13), 56 (12), 44 (61), 43 (66), 42 (30). Anal. ber. für C₁₀H₉DN₂O₆ (255,20): C 47,06, H/D 4,34, N 10,97; gef.: C 46,98, H/D 4,04, N 10,86.

(*S*)-1,1-Diphenyl-1,3-butandiol (**18**) aus **15** und Benzophenon. Ausbeute: 32%, Schmp. 95–96° (Hexan/CHCl₃), $[\alpha]_D^{25} = +44,2^\circ$ ($c = 0,95$, EtOH). IR (CCl₄): 3620, 3400 (OH), 3095, 3060, 3025, 1600, 1550, 1490 (Ph). ¹H-NMR: 1,15 (*d*, *J* = 6, 3H, CH₃); 1,8 (*s*, 1H, OH); 2,05–2,55 (*m*, 2H, CH₂); 3,0 (*s*, 1H, OH); 3,65 (*m*, 1H, CH); 7,1–7,5 (*m*, 10H, 2Ph). ¹³C-NMR: 24,39 (CH₃); 48,31 (CH₂); 66,08 (CH), 78,83 (C); 125,81, 126,14, 126,53, 126,96, 128,06, 128,13, 146,09, 147,85 (2Ph). MS: 225 (< 1, *M*⁺–17), 207 (12), 206 (50), 205 (22), 191 (40), 190 (11,5), 181 (11), 180 (56), 179 (42,5), 178 (35), 165 (48), 129 (12), 128 (20,5), 121 (31), 119 (97), 117 (100), 105 (32), 103 (18), 91 (23), 89 (15), 84 (15), 82 (23), 77 (30), 76 (11), 51 (12), 47 (20), 31 (11), 18 (20,5). Anal. ber. für C₁₆H₁₈O₂ (242,32): C 79,31, H 7,49; gef.: C 79,19, H 7,50.

(1*S*,3*S*)- und (1*R*,3*S*)-1-Phenyl-1,3-butandiol (**19**) aus **15** und Benzaldehyd. Ausbeute: 70%, Diastereoisomerenverhältnis laut ¹³C-NMR: 1,5:1 (roh) und 1,6:1 (isoliert), Sdp. 150°/0,05 Torr (Kugelrohr; [31]: Sdp. 95–96°/0,01 Torr (für racemische **19**)), $[\alpha]_D^{25} = +15,6^\circ$ ($c = 0,98$, CHCl₃; für Diastereoisomerenverhältnis 1,6:1). IR (Film): 3400 (OH), 3040, 1610, 1590, 1500, 755, 710 (Ph). ¹H-NMR: 1,1 (*d*, *J* = 6, 3H, CH₃); 1,6–1,9 (*m*, 2H, CH₂); 4,05 (*m*, 1H, H–C(3)); 4,5 (*br s*, 2H, 2OH); 4,9 (*m*, 1H, H–C(1)); 7,3 (*s*, 5H, Ph). ¹³C-NMR: 23,44, 23,99 (C(4)); 46,26, 47,07 (C(2)); 65,29, 68,69 (C(3)); 71,63, 75,14 (C(1)); 125,59, 125,67, 127,26, 127,55, 128,44, 144,51 (Ph).

(2*S*,4*R*)- und (2*S*,4*S*)-6-Phenyl-2,4-hexandiol (**20**) aus **15** und 3-Phenylpropanal. Ausbeute: 96%, Diastereoisomerenverhältnis laut ¹H-NMR: 1,2:1 (roh) und 1:1 (isoliert), Sdp. 150°/0,01 Torr (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{25} = +12,0^\circ$ ($c = 1,05$, EtOH, für Diastereoisomerenverhältnis 1:1). IR (CHCl₃): 3620, 3480 (OH), 3070, 1600, 1580, 1520 (Ph). ¹H-NMR: 1,15, 1,17 (2 *d*, *J* = 6, 3H, CH₃); 1,4–2,0 (*m*, 4H, 2H–C(3), 2H–C(5)); 2,4–3,0 (*m*, 2H, 2H–C(6)); 3,5–4,3 (*m*, mit *s* bei 3,8, 4H, H–C(2), H–C(4), 2OH); 7,2 (*m*, 5H, Ph). ¹³C-NMR: 23,44, 24,07 (C(1)); 31,65, 32,13, 39,01, 39,67, 44,32, 44,62 (C(3), C(5), C(6)); 65,23, 68,50, 68,84, 72,02 (C(2), C(4)); 125,79, 128,36, 142,03 (Ph). Anal. ber. für C₁₂H₁₈O₂ (194,27): C 74,19, H 9,34; gef.: C 74,32, H 9,35.

(2*S*,4*R*)- und (2*S*,4*S*)-4-Benzyl-2,4-hexandiol (**21**) aus **15** und 1-Phenyl-2-butanon. Ausbeute: 55%, Diastereoisomerenverhältnis laut ¹³C-NMR: 1:1 (roh) und 1,1:1 (isoliert), Sdp. 120°/0,01 Torr (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{25} = -0,9^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH, für Diastereoisomerenverhältnis 1,1:1). IR (CHCl₃): 3580, 3500 (OH), 3060, 3020, 1600, 1550, 1500 (Ph). ¹H-NMR: 0,85–1,9 (*m*, 10H, 3H–C(1), 3H–C(6), 2H–C(5), 2H–C(3)); 2,5–3,2 (*m*, 3H, CH₂Ph, OH); 3,5–4,0 (*m*, 1H, OH); 4,0–4,5 (*m*, 1H, H–C(2)); 7,2 (*s*, 5H, Ph). ¹³C-NMR: 7,80, 8,96 (C(6)); 24,25 (C(1)); 30,34, 33,20, 44,06, 45,15, 45,92 (C(3), C(5), PhCH₂), 64,88 (C(2)); 75,54 (C(4)); 126,49, 128,23, 130,43, 130,52, 136,64, 137,26 (Ph). MS: 209 (4,9, *M*⁺+1), 191 (34), 174 (12), 173 (72), 149 (28,5), 147 (22), 146 (13), 135 (13), 131 (26), 129 (16), 128 (12), 119 (23), 118 (18), 117 (97), 115 (17), 105 (21), 99 (31), 92 (90), 91 (100), 77 (12), 75 (77), 73 (54), 65 (30), 58 (14), 57 (99), 55 (24), 45 (46), 43 (37), 41 (14), 39 (12), 29 (50), 27 (11). Anal. ber. für C₁₃H₂₀O₂ (208,30): C 74,96, H 9,68; gef.: C 74,67, H 9,78.

(*S*)-1-Benzylthio-2-methyl-2-pentanol (**23**) aus **22** und Dibenzyldisulfid. Ausbeute: 74%, Sdp. 130°/0,01 Torr (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{RT} = -5,53^\circ$ ($c = 2,21$, EtOH). IR (CHCl₃): 3610, 3530 (OH), 3070, 3040, 1600, 1550 (Ph). ¹H-NMR: 0,9 (*t*, *J* = 6, 3H, 3H-C(5)); 1,05-1,7 (*m*, mit *s* bei 1,15, 7H, 2H-C(4), 2H-C(3), CH₃-C(2)); 2,0 (*s*, 1H, OH); 2,5 (*s*, 2H, 2H-C(1)); 3,7 (*s*, 2H, CH₂Ph); 7,3 (*s*, 5H, Ph). ¹³C-NMR: 14,54 (C(5)); 17,22 (CH₃-C(2)); 26,36 (C(4)); 38,18, 43,79, 44,32 (C(1), C(3), CH₂Ph); 72,35 (C(2)); 127,09, 128,50, 128,89, 138,31 (Ph). MS: 224 (< 1, *M*⁺), 138 (53), 92 (11), 91 (100), 87 (25), 45 (20), 28 (12).

(1*R*,3*S*)- und (1*S*,3*S*)-3-Methyl-1-phenyl-1,3-hexandiol (**24**) aus **22** und Benzaldehyd. Ausbeute: 90%, Diastereoisomerenverhältnis laut ¹³C-NMR: 1,3:1 (roh) und 1,1:1 (isoliert), Sdp. 140°/0,01 Torr (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{RT} = -5,8^\circ$ ($c = 0,91$, EtOH für Diastereoisomerenverhältnis 1,1:1). IR (CHCl₃): 3610, 3450 (OH), 3070, 3040, 1600, 1490 (Ph). ¹H-NMR: 0,6-1,1 (*m*, 3H, 3H-C(6)); 1,1-2,1 (*m*, mit *s* bei 1,15 und 1,35, 9H, 2H-C(2), 2H-C(4), 2H-C(5), CH₃-C(3)); 3,0-4,0 (*br s*, 2H, 2OH); 5,0 (*m*, 1H, H-C(1)); 7,3 (*s*, 5H, Ph). ¹³C-NMR: 14,53, 14,71 (C(6)); 16,85, 17,91 (CH₃-C(3)); 25,79, 28,58 (C(5)); 42,82, 47,07, 48,64, 48,88 (C(2), C(4)), 71,81, 72,02, 73,63, 76,83 (C(1), C(3)); 125,56, 125,62, 127,30, 128,36, 144,92 (Ph).

(*S*)-(2-Hydroxy-2-methylpentyl)-phenyl-ke-ton (**25**) durch Oxidation von **24** (vgl. [32]). Zu 1 ml Aceton, 1 ml H₂O und 0,19 g (0,9 mmol) **24** wurden 0,4 ml 7,5*N* Jones-Reagenz-Lösung (3 mmol) gegeben. Nach 15 Min. wurde das Lösungsmittel im Rotavapor (15 Torr) abgedampft, der Rückstand mit 20 ml Et₂O extrahiert. Nach Waschen der org. Phase mit 10 ml NaHCO₃-Lösung, Trocknen (MgSO₄) und Eindampfen i. RV. wurden 50 mg (27%) rohes **24** erhalten. IR (Film): 3500 (OH), 3060, 1595, 1580, 755, 690 (Aromat), 1670 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,0 (*t*, *J* = 6, 3H, 3H-C(5)); 1,1-1,9 (*m*, mit *s* bei 1,25, 7H, 2H-C(3), 2H-C(4), CH₃-C(2)); 2,9-2,95 (2 *d*, *J* = 8, 2H, 2H-C(1)); 3,05 (*s*, 1H, OH); 7,1-8,1 (*m*, 5H, Ph). Das Produkt zersetzt sich bei der Kugelrohr-Destillation (100°/0,01 Torr).

4. Reaktion der Reagenzien 26-28 mit Elektrophilen (vgl. [10b]). Herstellung von 29-34. - Erzeugung der Reagenzien 26-28 aus 7, 10 bzw. 14 und Reaktion mit Elektrophilen. Allgemeine Vorschrift. Zu einer Lösung von Chlorhydrin **7**, **10** bzw. **14** (3 mmol) in 20 ml THF wurden bei -78° 1,9 ml (3,2 mmol) 1,67*N* BuLi in Hexan gegeben. Nach 15 Min. Rühren wurden zur Mischung 6,2 ml (6,2 mmol) 1*N* Lithium-naphthalenid [10b] [12] in THF gegeben. Es wurde ca. 2 Std. bei -78° bis -40° weitergerührt. Anschliessend wurde das Gemisch wieder auf -78° gekühlt, das Elektrophil (3,5 mmol) langsam zugegeben und über Nacht bis Erreichen von RT. gerührt. Die Mischung wurde mit 2*N* HCl hydrolysiert, mit Et₂O extrahiert und mit NaHCO₃ und H₂O gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), das Lösungsmittel i. RV. abgedampft und vom Rückstand das Naphthalin im Kugelrohr (90°/0,01 Torr) absublimiert. Der Rückstand wurde anschliessend bei 0,01 Torr im Kugelrohr destilliert.

(1*R*,3*S*)- und (1*S*,3*S*)-3-Methyl-1-phenyl-1,4-butandiol (**29**) aus **26** und Benzaldehyd. Ausbeute: 70%, Diastereoisomerenverhältnis laut ¹³C-NMR: 1,6:1 (roh) und 4,0:1 (isoliert), Sdp. 120°/0,01 Torr (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{RT} = -3,6^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH für Diastereoisomerenverhältnis 4,0:1). IR (CHCl₃): 3610, 3450 (OH), 3070, 1600, 1520 (Ph). ¹H-NMR: 0,85 (*d*, *J* = 6, 3H, CH₃-C(3)); 1,2-2,0 (*m*, 3H, 2H-C(2), H-C(3)); 3,45 (*m*, 4H, 2H-C(4), 2OH); 4,8 (*m*, 1H, H-C(1)); 7,3 (*s*, 5H, Ph). ¹³C-NMR: 17,20, 17,89 (CH₃-C(3)); 32,14, 34,63 (C(2)); 43,57, 45,28, (C(3)); 67,74, 68,42 (C(4)); 71,69, 73,45 (C(1)); 125,65, 125,83, 127,21, 127,30, 128,34, 144,79, 145,34 (Ph). MS: 180 (16, *M*⁺), 145 (22), 127 (15), 120 (10), 117 (11), 107 (100), 105 (34), 91 (10), 79 (37), 77 (29), 56 (12), 41 (10), 32 (21), 28 (88). Anal. ber. für C₁₁H₁₆O₂ (180,25): C 73,30, H 8,95; gef.: C 73,36, H 8,86.

(2*S*,4*R*)- und (2*S*,4*S*)-2-Methyl-6-phenyl-1,4-hexandiol (**30**) aus **26** und 3-Phenylpropanal. Ausbeute: 70%, Diastereoisomerenverhältnis laut ¹³C-NMR: 2:1 (roh) und 1,2:1 (isoliert), Sdp. 145°/0,01 Torr (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{RT} = -10,9^\circ$ ($c = 0,9$, EtOH, für Diastereoisomerenverhältnis 1,2:1). IR (CHCl₃): 3620, 3360 (OH), 3080, 3060, 3020, 1600, 1550, 1500 (Ph). ¹H-NMR: 0,9, 0,95 (2 *d*, *J* = 6, 3H, CH₃-C(2)); 1,3-2,1 (2 *m*, 5H, H-C(2), 2H-C(3), 2H-C(5)); 2,65 (*m*, 2H, 2H-C(6)); 3,2-4,0 (*m*, mit *s* bei 3,65, 5H, H-C(4), 2H-C(1), 2OH); 7,25 (*s*, 5H, Ph). ¹³C-NMR: 17,55, 18,00 (CH₃-C(2)); 32,12, 32,25, 34,41, 39,11, 40,17, 42,13, 43,24 (C(2), C(3), C(5), C(6)); 67,86, 68,66, 70,35 (C(1), C(4)); 125,80, 128,41, 142,18 (Ph). MS: 191 (2,3, *M*⁺-17), 190 (14), 133 (11), 130 (17), 129 (14), 117 (17), 112 (36), 105 (27), 104 (32), 103 (12), 99 (13), 92 (51), 91 (100), 85 (45), 78 (12), 77 (11), 65 (11), 57 (14), 43 (12), 41 (13).

(1*R*,4*R*)- und (1*S*,4*R*)-1-Phenyl-1,4-pentandiol (**31**) aus **27** und Benzaldehyd. Ausbeute: 72%, Diastereoisomerenverhältnis laut ¹³C-NMR: 3,5:1 (roh), 1,5:1 (isoliert), Sdp. 150°/0,01 Torr (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{RT} = -1,16^\circ$ ($c = 0,95$, MeOH, für Diastereoisomerenverhältnis 1,5:1). IR (Film): 3360 (OH), 3070, 3040, 1600, 1500, 740, 705 (Ph). ¹H-NMR: 1,15 (*d*, *J* = 6, 3H, CH₃); 1,35-2,0 (2 *m*, 4H, 2CH₂); 2,5 (*br s*, 2H, 2OH); 3,8 (*m*, 1H, CH₂CH); 4,65 (*m*, 1H, CHPh); 7,35 (*m*, 5H, Ph). ¹³C-NMR: 23,31, 23,56 (CH₃); 35,02, 35,91, 36,02 (2CH₂); 67,69, 68,12 (CHCH₃); 74,11, 74,58 (CHPh); 125,81, 127,03, 127,31, 127,71, 127,95, 128,34, 144,76, 144,89 (Ph). MS: 180 (11, *M*⁺), 162 (11), 120 (45), 107 (100), 105 (27), 79 (44), 77 (25), 56 (18).

(1*R*, 3*S*, 4*R*)- und (1*S*, 3*S*, 4*R*)-3-Methyl-1-phenyl-1,4-pentandiol (**32**)⁸ aus **28** und Benzaldehyd. Ausbeute: 98%, Diastereoisomerenverhältnis laut ¹³C-NMR: 1,5:1 (roh), 1,8:1 (isoliert), Sdp. 135°/0,01 Torr (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{25} = -13,3^\circ$ ($c = 1,27$, EtOH für Diastereoisomerenverhältnis 1,8:1)⁸. IR (CHCl₃): 3610, 3400 (OH), 1600, 1550, 1490, (Ph). ¹H-NMR: 0,9, 0,95 (2 *d*, $J = 6$, 3H, CH₃-C(3)); 1,15 (*d*, $J = 6$, 3H, 3H-C(5)); 1,4–2,1 (*m*, 3H, 2H-C(2), H-C(3)); 3,4–3,9 (*m*, 3H, H-C(4) 2OH); 4,75 (*m*, 1H, CHPh); 7,3 (*s*, 5H, Ph). ¹³C-NMR: 16,59, 16,89 (CH₃-C(3)); 20,55, 20,64 (C(5)); 37,19, 38,71, 42,23, 44,62 (C(2), C(3)); 71,47, 71,58, 72,50, 73,08 (C(1), C(4)); 125,67, 125,85, 127,24, 128,35, 145,01, 145,64 (Ph). MS: 194 (12, M^+), 176 (14), 132 (17), 129 (17), 128 (12), 120 (62), 117 (31), 108 (10), 107 (100), 105 (35), 91 (16), 79 (46), 78 (11), 77 (34), 70 (72), 55 (29), 45 (14), 43 (12), 42 (11). Anal. ber. für C₁₂H₁₈O₂ (194,27): C 74,19, H 9,34; gef.: C 74,13, H 9,21.

(2*R*, 4*S*, 5*R*)- und (2*S*, 4*S*, 5*R*)-4-Methyl-2-phenyl-2,5-hexandiol (**33**)⁸ aus **28** und Acetophenon. Ausbeute: 60%, Diastereoisomerenverhältnis laut ¹³C-NMR: 1,4:1 (roh) und 1,6:1 (isoliert), Sdp. 130°/0,01 Torr (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{25} = +3,8^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH für Diastereoisomerenverhältnis 1,6:1)⁸. IR (CHCl₃): 3620, 3400 (OH); 3070, 1600 (Ph). ¹H-NMR: 0,65, 0,85 (2 *d*, $J = 6$, 3H, CH₃-C(4)); 1,05, 1,15 (2 *d*, $J = 6$, 3H, 3H-C(6)); 1,4–2,2 (*m*, mit 2 *s* bei 1,5 und 1,55, 6H, 2H-C(3), H-C(4), 3H-C(1)); 3,45 (*m*, 1H, H-C(5)), 4,1 (br. *s*, 2H, 2OH); 7,0–7,6 (*m*, 5H, Ph). ¹³C-NMR: 19,21, 19,71 (CH₃-C(4)); 21,16, 21,89 (C(6)); 28,99, 32,73 (C(1)); 36,88 (C(4)); 49,67, 50,12 (C(3)); 73,01, 73,30, 74,03 (C(2), C(5)); 124,67, 125,03, 125,11, 126,04, 126,33, 127,95, 148,10 (Ph). MS: 208 (< 1, M^+), 131 (10), 121 (67), 105 (22), 43 (35), 32 (33), 28 (100). Anal. ber. für C₁₃H₂₀O₂ (208,30): C 74,96, H 9,28; gef.: C 74,96, H 9,68.

(*R*)-4-Benzylthio-2-butanol (**34**) aus **27** und Dibenzyldisulfid. Ausbeute: 42%, Sdp. 110°/0,01 Torr (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{25} = -10,3^\circ$ ($c = 1,4$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3600 (OH), 3060, 1600, 1515 (Ph). ¹H-NMR: 1,15 (*d*, $J = 6$, 3H, CH₃); 1,65 (*q*, $J = 6$, 2H, 2H-C(3)); 1,8 (*s*, 1H, OH); 2,5 (*t*, $J = 7$, 2H, 2H-C(4)); 3,7 (*s*, 2H, CH₂Ph); 3,85 (*m*, 1H, H-C(2)); 7,3 (*s*, 5H, Ph). ¹³C-NMR: 23,43 (CH₃); 27,96, 36,38, 38,07 (3CH₂); 67,14 (CH); 127,00, 128,50, 128,85, 138,38 (Ph). MS: 198 (1,2, $M^+ + 2$), 197 (2,9), 196 (22), 124 (10), 92 (15), 91 (100), 72 (14), 71 (11), 65 (10), 43 (16).

5. Herstellung der Lactone 35 und 36 aus 10 bzw. 14 und Kohlendioxid (vgl. [10b]). – Allgemeine Vorschrift. Zu einer Lösung von Chlorhydrin **10** oder **14** (3 mmol) in 15 ml THF wurde bei –15° 1 ml (3 mmol) einer THF-Lösung von MeMgCl gegeben. Nach 15 Min. Rühren wurden 105 mg (15 mmol) Li-Pulver zugegeben. Es wurde 6 Std. bei RT. gerührt, die Suspension filtriert (*G-3*) und das Filtrat zu 20 ml ges. THF-Lösung von CO₂ bei –78° gegeben, die Mischung bei –78° 30 Min. weitergerührt und dann über Nacht bis RT. rühren gelassen. Anschliessend wurde das Gemisch mit 4 ml 2*N* HCl hydrolysiert, mit Et₂O extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel i. RV. abgedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert.

(*R*)-4-Methyl- γ -butyrolacton (**35**) aus **10** und CO₂. Ausbeute: 85%, Sdp. 100°/15 Torr (Kugelrohr; [33]: Sdp. 86–90°/14 Torr), $[\alpha]_D^{25} = +31,0^\circ$ ($c = 1,5$, CHCl₃, [33]: $[\alpha]_D^{25} = -27,8^\circ$, unverdünnt, für das (*S*)-Enantiomer). IR (CHCl₃): 1760 (C=O). ¹H-NMR: 1,4 (*d*, $J = 6$, 3H, CH₃); 1,6–2,45 (*m*, 2H, 2H-C(3)); 2,45–2,7 (*m*, 2H, 2H-C(2)); 4,7 (*m*, 1H, H-C(4)). ¹³C-NMR: 21,05 (CH₃); 29,05, 29,71 (2CH₂); 77,24 (CH); 177,15 (C=O). MS: 100 (15, M^+), 85 (79), 57 (18), 56 (100), 55 (12), 45 (16), 43 (37), 40 (51), 38 (13), 29 (44), 28 (64), 27 (24), 18 (10). Anal. ber. für C₅H₈O₂ (100,12): C 59,98, H 8,05; gef.: C 59,37, H 8,03.

(3*S*, 4*R*)-3,4-Dimethyl- γ -butyrolacton (**36**)⁸ aus **14** und CO₂. Ausbeute: 60%, Sdp. 100°/15 Torr (Kugelrohr; [34]: Sdp. 95,5–97°/19 Torr), $[\alpha]_D^{25} = +56,8^\circ$ ($c = 1,6$, CHCl₃)⁸. IR (CHCl₃): 1765 (C=O). ¹H-NMR: 1,1 (*d*, $J = 6$, CH₃-C(3)); 1,4 (*d*, $J = 6$, CH₃-C(4)); 2,0–3,0 (*m*, 3H, CH₂CH); 4,15 (*quint.*, $J = 6$, 1H, H-C(4)). ¹³C-NMR: 16,75 (CH₃-C(3)); 19,09 (CH₃-C(4)); 37,22 (C(2)); 38,16 (C(3)); 83,37 (C(4)); 176,17 (C=O). MS: 114 (10, M^+), 99 (16), 71 (24), 70 (32), 55 (31), 45 (58), 43 (28), 42 (100), 41 (25), 39 (14), 27 (12). Anal. ber. für C₆H₁₀O₂ (114,14): C 63,13, H 8,83; gef.: C 62,83, H 8,63.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) D. Seebach & E. Hungerbühler, in 'Modern Synthetic Methods 1980', Ed. R. Scheffold, Salle + Sauerländer-Verlag, Aarau, 1980, und in dieser Übersicht zitierte Literatur; b) A. Fischli, *ibid.* und in dieser Übersicht zitierte Literatur.
- [2] D. Seebach, R. Naef & G. Calderari, *Tetrahedron* **40** (1984), im Druck.
- [3] B. Seuring & D. Seebach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 2044.
- [4] B. Wipf, E. Kupfer, R. Bertazzi & H. G. W. Leuenberger, *Helv. Chim. Acta* **66**, 485 (1983).
- [5] D. Seebach & M. Züger, *Helv. Chim. Acta* **65**, 495 (1982).
- [6] M. Sutter & D. Seebach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 939.

- [7] *J.D. Aebi, M.A. Sutter, D. Wasmuth & D. Seebach*, Justus Liebig's Ann. Chem. 1983, 2114.
- [8] *M.F. Züger, F. Giovannini & D. Seebach*, Angew. Chem. 95, 1024 (1983); *idem*, *ibid.* Int. Ed. 22, 1012 (1983).
- [9] *E. Hungerbühler, D. Seebach & D. Wasmuth*, Helv. Chim. Acta 64, 1467 (1981).
- [10] a) *D. Seebach & N. Meyer*, Angew. Chem. 88, 484 (1976); *idem*, *ibid.* Int. Ed. 15, 438 (1976); *idem*, Chem. Ber. 113, 1290 (1980); *idem*, *ibid.* 113, 1304 (1980), b) *J. Barluenga, J. Flórez & M. Yus*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1982, 1153; *idem*, Synthesis 1983, 378; *J. Barluenga, J.R. Fernandez, J. Flórez & M. Yus*, *ibid.* 1983, 736; c) *J. Barluenga, F.J. Fañanas, M. Yus & G. Asensio*, Tetrahedron Lett. 1978, 2015; *J. Barluenga, F.J. Fañanas & M. Yus*, J. Org. Chem. 44, 4798 (1979); *idem*, *ibid.* 46, 1281 (1981); *J. Barluenga, F.J. Fañanas, J. Villamaña & M. Yus*, *ibid.* 47, 1560 (1982).
- [11] *B. Seuring & D. Seebach*, Helv. Chim. Acta 60, 1175 (1977); *B.D. Johnston & K.N. Slessor*, Can. J. Chem. 57, 233 (1979); *G. Bettoni, C. Franchini, R. Perrone & V. Tortorella*, Tetrahedron 36, 409 (1980); *B. Koppelhofer, R. Weber & V. Schurig*, Synthesis 1982, 316.
- [12] *P.K. Freeman & L.L. Hutchinson*, Tetrahedron Lett. 1976, 1849.
- [13] *C.H. Heathcock*, in 'Asymmetric Synthesis', Vol. 2, Kap. 2; Ed. J.D. Morrison, Academic Press, Inc., New York, 1984, im Druck; *D.A. Evans*, Aldrichim. Acta 15, 23 (1982).
- [14] *L. Widler & D. Seebach*, Helv. Chim. Acta 65, 1085 (1982); *D. Seebach, A.K. Beck, M. Schiess, L. Widler & A. Wonnacott*, Pure Appl. Chem. 55, 1807 (1983).
- [15] *D. Seebach, M. Boes, R. Naef & W.B. Schweizer*, J. Am. Chem. Soc. 105, 5390 (1983).
- [16] *W.C. Still, M. Kahn & A. Mitra*, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978).
- [17] 'Handbook of Chemistry and Physics', 61th Ed., 1980–81.
- [18] *T. Nakajima, S. Suga, T. Sugita & K. Ichi Kawa*, Bull. Chem. Soc. Jpn. 40, 2980 (1967).
- [19] 'The Aldrich Library of Infrared Spectra', 2nd edn., Ed. C.J. Pouchert, Vol. 2, 100F.
- [20] 'The Aldrich Library of NMR Spectra', Eds. C.J. Pouchert und J.R. Campbell, Vol. 1, 127A.
- [21] *G. Calderari*, Diplomarbeit, ETH Zürich, 1981.
- [22] 'Beilstein, Handbuch der organischen Chemie', E IV, 1, 2564.
- [23] *M.F. Clarke & L.M. Owen*, J. Chem. Soc. 1949, 320.
- [24] 'Beilstein, Handbuch der organischen Chemie', E IV, 1, 1715.
- [25] *H. Gerlach, K. Oertle & A. Thalmann*, Helv. Chim. Acta 59, 755 (1976).
- [26] *A.I. Meyers, D.L. Comins, D.M. Roland, R. Henning & K. Shimizu*, J. Am. Chem. Soc. 101, 7104 (1979).
- [27] 'Beilstein, Handbuch der organischen Chemie', E III, 1, 1564 g.
- [28] 'Beilstein, Handbuch der organischen Chemie', E IV, 1, 1578.
- [29] 'Beilstein, Handbuch der organischen Chemie', E III, 6, 1588.
- [30] *D.J. Drain, J.G.B. Howes, R. Lazare, A.M. Salaman, R. Shadbolt & H.W.R. Williams*, J. Med. Chem. 6, 63 (1963).
- [31] *J. Barluenga, J. Flórez & M. Yus*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1983, 3019.
- [32] *A.S. Hussey & R.H. Baker*, J. Org. Chem. 25, 1434 (1960).
- [33] 'Beilstein, Handbuch der organischen Chemie', E II, 1, 288 f.
- [34] 'Beilstein, Handbuch der organischen Chemie', E IV, 1, 4198.