

161. Asymmetrische *Michael*-Additionen¹⁾. Praktisch vollständig diastereo- und enantioselektive Alkylierungen des Enamins aus Cyclohexanon und Prolinylmethyläther²⁾ durch ω -Nitrostyrole zu *u*-2-(1'-Aryl-2'-nitroäthyl)cyclohexanon³⁾

von **Stefan J. Blarer⁴⁾**, **W. Bernd Schweizer** und **Dieter Seebach**

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

(12. V. 82)

Asymmetric *Michael*-Additions¹⁾. Practically Completely Diastereo- and Enantioselective Alkylations of the Enamine from Cyclohexanone and Prolinyl Methyl Ether²⁾ by ω -Nitrostyrenes to Give *u*-2-(1'-Aryl-2'-nitroethyl)cyclohexanones³⁾

Summary

When the enamine (*S*)-*N*-(1'-cyclohexenyl)-2-methoxymethyl-pyrrolidine is added to 2-aryl-1-nitroethylenes, only one of the four possible enantiomerically pure diastereomers is formed. Hydrolysis of the crude primary products furnishes α -alkylated cyclohexanones of >90% e. e. (3, *Scheme* 3). Their (2*S*,1' *R*)-configuration was deduced by chemical correlation with 1-cyclohexyl-1-phenyl-ethane and from an X-ray crystal structure analysis of (-)-(2*R*,3*S*,6' *R*,1'' *S*)-3-methyl-*N*-(6'-(2''-nitro-1''-phenylethyl)-1'-cyclohexenyl)-2-phenylmorpholine (11a, *Scheme* 5 and *Fig.* 2). – The relative topicity of reactant approach with the prolinol derivative (see II) is specified as *lk,ul*-1,4. The steric course and the mechanism of the reaction are discussed.

1. Einleitung. – Die *Michael*-Addition ist eine der wichtigsten C,C-Verknüpfungsreaktionen der organischen Synthese. Ausser bei intramolekularen Anwendungen, wie z. B. der *Robinson*-Anellierung, gilt es vor allem mit offenkettigen Reaktanten als schwierig, diese Reaktion diastereoselektiv durchzuführen, wenn zwei trigonale Zentren unter Bildung zweier neuer asymmetrischer C-Atome zusammentreten. Nachdem es uns gelungen war [1], die von *Kuehne & Foley* [3] entdeckte und

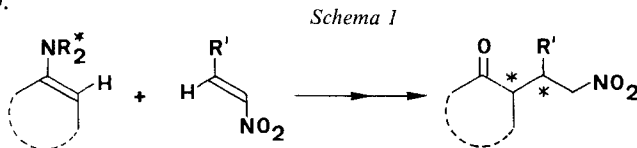
1) Vgl. unsere frühere Arbeit [1] über diastereoselektive *Michael*-Additionen von Enaminen aus offenkettigen Ketonen und Morpholin an Nitroolefine.

2) Um die Beziehung zum Prolin hervorzuheben, bezeichnen wir diese Verbindung als Prolinylmethyläther-Derivat, statt den systematischen Namen *N*-(1'-Cyclohexenyl)-2-methoxymethyl-pyrrolidin zu benutzen.

3) Übersicht über die *like/unlike*-Spezifizierung der relativen Topizität und der relativen Konfiguration siehe [2].

4) Teil der geplanten Dissertation von *S. J. B.*, ETH Zürich.

später intensiv untersuchte [4], diastereoselektive Alkylierung von Enaminen des *N*-(1'-Cycloalkenyl)amin-Typs mit Nitroolefinen auf Enamine aus offenkettigen Ketonen und Morpholin anzuwenden, suchten wir ein geeignetes chirales, nicht racemisches, möglichst in *beiden* enantiomeren Formen zugängliches sekundäres Amin, mit dessen Hilfe wir diese Reaktion zu einer *EPC*-Synthese⁵⁾ machen könnten (*Schema 1*).



Zwei Typen von asymmetrischen Synthesen zur Herstellung enantiomerenreiner oder -angereicherter *Michael*-Addukte sind bisher fast ausschliesslich untersucht worden⁶⁾ (s. *Schema 2*). Bei den durch *Gleichung 1* beschriebenen Reaktionen entstehen Produkte mit Verzweigung und Chiralitätszentrum in β -Stellung zur funktionellen Gruppe A. Die Induktion wird entweder durch chirale Lösungsmittel [8], Komplexbildner [9] [10], Katalysatoren [7] [11] [12] oder durch chirale, nach der Addition abspaltbare Gruppen in R² [12] [13] oder in A [6] [12] [14] [15] des *Michael*-Akzeptors bewirkt. Bei Reaktionen nach *Gleichung 2* in *Schema 2* werden trigonale Zentren wiederum in Gegenwart chiraler Katalysatoren [7] [16] oder mit eingebautem «Hilfchiralitätselement» wie z. B. chirale Enamine⁷⁾ [18], chirale Chromtricarboxonylkomplexe [19] oder chirale Schwefel-Ylide [20], durch den *Michael*-Akzeptor zu tetraedrischen Chiralitätszentren alkyliert, die hier in γ -Stellung zur Akzeptorgruppe zu stehen kommen.

Beispiele für diastereoselektive Reaktionen nach *Gleichung 3* in *Schema 2*, bei welchen zwei neue Chiralitätszentren entstehen, sind selten⁸⁾ [1] [3] [4] [22], *EPC*-Synthesen nach diesem Prinzip sind unseres Wissens bisher überhaupt nicht beschrieben worden⁹⁾. Das chirale «Steuerelement» könnte hier Teil der Gruppen R¹ oder R², des Akzeptors oder des Donors sein. Im folgenden wird ein solcher Fall mit der Addition chiraler Enamine (Donor = NR₂^{*}) an Nitroolefine (Akzeptor = NO₂) beschrieben.

⁵⁾ Der Ausdruck *EPC*-Synthese (Synthesis of Enantiomerically Pure Compounds) wurde als Oberbegriff für alle Synthesen vorgeschlagen, die letztlich zu enantiomerenreinen Produkten führen [5].

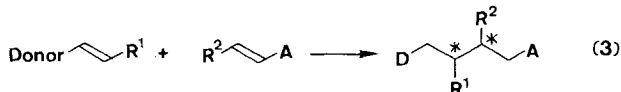
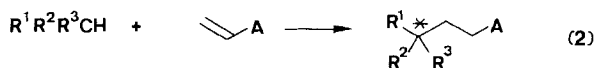
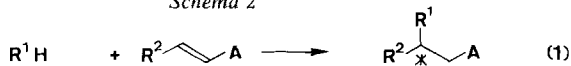
⁶⁾ Zwei neuere Übersichten behandeln vor allem asymmetrische *Michael*-Additionen: [6] (S. 369 (C,C-Donor-Doppelbindungen), S. 762 (C,O-Doppelbindungen), S. 920 (C,C-Akzeptor-Doppelbindungen)) und [7]. – Im folgenden werden nur Beispiele zitiert, die besonders wichtig sind oder in diesen Übersichten nicht erwähnt wurden.

⁷⁾ *EPC*-Synthesen durch Alkylierung von Enaminen, Enamiden und Enhydraziden aus chiralen Aminen bzw. Hydrazinen sind im erwähnten Artikel [6] (S. 369 ff.) bzw. in einer speziellen Übersicht [17] zusammengefasst worden.

⁸⁾ Es gibt natürlich Möglichkeiten, diastereoselektive C,C-Verknüpfungen zu Produkten mit dem für *Michael*-Addukte typischen Funktionalitätsmuster auf Umwegen zustande zu bringen (s. z. B. die von Roberts & Schlössinger [21a] und von Ficini et al. [21b] gewählte *Diels-Alder*-Reaktion bzw. [2+2]-Cycloaddition mit anschliessender Spaltung einer C,C-Bindung [22]).

⁹⁾ Bei der *Michael*-Addition von *N*-(1'-Cyclohexenyl)morpholin an Crotonsäure-menthylester (Akzeptor^{*}) wurde eine wahrscheinlich sehr geringe Induktion beobachtet [23]. – Auch die *Michael*-Additionen des Na-Enolates von enantiomerenreinen α -Phenylsulfinyl-essigsäure-(*i*-butyl)ester (Donor^{*}) an Croton- und Alkylidenmalonsäureester verlaufen nicht sehr stereoselektiv [24].

Schema 2

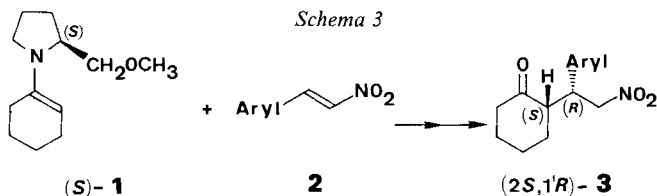


Akzeptor (A): $C\equiv N$, $C=NR$, COR , $COOR$, $CONR_2$, $CSNR_2$, NO_2 ,
 SOR , SO_2R

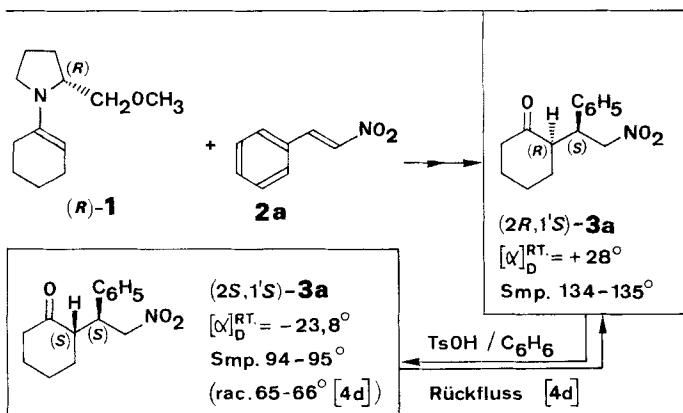
D: Donor

2. Herstellung stereoisomerenreiner 2-(1'-Aryl-2'-nitroäthyl)cyclohexanone 3 aus N-(1'-Cyclohexenyl)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (1) und ω -Nitrostyrolen 2. – Das nach bewährter Prozedur [25] aus Prolinylmethylläther²⁾ [26] und Cyclohexanon hergestellte Enamin 1 wird zwischen -80 und $+20^\circ$ in ätherischer Lösung mit 1-Aryl-2-nitroäthylenen (2) zu nicht näher charakterisierten dunkelgelben, öligen Produkten umgesetzt¹⁰⁾, welche direkt in Wasser/Äthanol zu den Cyclohexanonderivaten 3 sauer hydrolysiert werden. Der Prolinyläther²⁾ wird hierbei in hoher Ausbeute zurückgewonnen, die Cyclohexanonderivate 3 werden zunächst ohne Reinigung oder nach «flash-chromatography», bei der darauf geachtet wird, dass keine Diastereomerentrennung erfolgt, kristallin isoliert und durch ihre spezifische Drehung in Chloroform charakterisiert. In Schema 3 sind die Beispiele zusammengestellt; die Ausbeuten liegen zwischen 65 und 80%, der Drehsinn ist immer negativ. Laut 1H -NMR.-spektroskopischer, HPLC.- und Dünnschicht-chromatographischer Analyse liegt zu über 95% nur eines der beiden möglichen Diastereomeren vor. Da die Umkristallisation zu analysenreinen Proben mit scharfem Schmelzpunkt ausser beim Bromderivat 3d höchstens eine Drehwertsteigerung von 10% bewirkte, hat sich offensichtlich in jedem einzelnen Fall ein zu über 90% enantiomerenreines Diastereomeres 3 gebildet. Diese Schlussfolgerung wurde auch durch 1H -NMR.-Messungen in Gegenwart von chiralem Verschiebungsreagenz und – bei (2*S*,1'*R*)-3a – durch Vergleich mit Proben des racemischen Gemisches, des anderen Enantiomeren und des anderen Diastereomeren (2*S*,1'*S*)-3a (s. Schema 3, unten) bestätigt. Der Beweis für die in Schema 3 angegebenen Konfigurationen und ein zusätzlicher Beweis für die Enantiomerenreinheit des aus dem Enamin 1 erhaltenen Nitroketons (2*R*,1'*S*)-3a (s. Schema 5, unten) folgen in Abschnitt 3.

¹⁰⁾ Aus 1-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2-nitroäthylen und 1 entsteht auch nach einer Woche Reaktionsdauer kein Produkt.



2,3	Aryl	Ausb. [%]	Nitroketon 3		Smp. [°C]
			$[\alpha]_D^{RT}$ (CHCl ₃) roh	rein	
a		80	-27,2°	-28,0°	133 – 135 (rac. 109 – 110 [2-4])
b		56	-23,0°	-23,8°	111 – 112
c		80	-22,0°	-24,0°	192 – 194 (rac. 160 – 164)
d		63	-22,7°	-52,0°	147 – 148,5
e		70	-23,3°	-24,9°	134 – 135,5
f		75	-21,6°	-22,0°	76 – 79
g		81	-33,4°	-36,2°	168 – 169,5



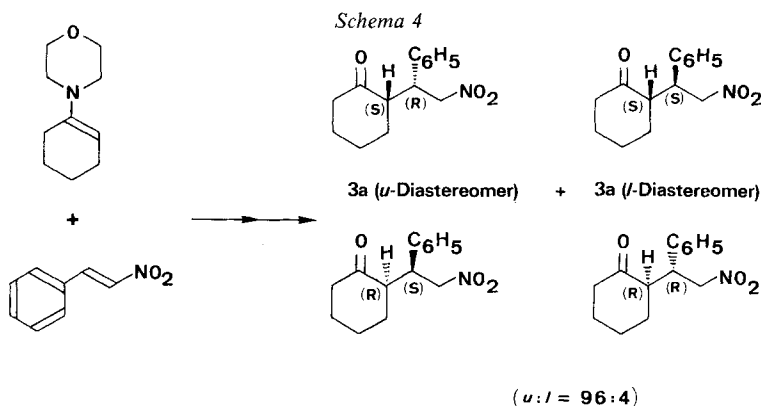
Die somit entdeckte, für praktische Zwecke vollständig stereoselektive Synthese der γ -Nitroketone vom Typ **3** unterliegt – wie so viele asymmetrische Synthesen¹¹⁾ – dem «Schlüssel-Schlossloch-Prinzip»: Übergang zu Enaminen aus einem ande-

¹¹⁾ Neueste, spektakuläre Ausnahme ist die asymmetrische Epoxydierung von Allylalkoholen nach Sharpless *et al.* [27].

ren chiralen Amin (s. *Abschnitt 3*) oder aus einem anderen Keton (3-Pentanon, Cyclopentanon, Cycloheptanon), sowie Anwendung der Reaktion auf aliphatische Nitroolefine (1-Nitropropen, 3-Methyl-1-nitro-1-buten) ergibt zum Teil in schlechten chemischen Ausbeuten Gemische von nicht enantiomerenreinen Diastereomeren des Typs 3¹²⁾. Struktur, Funktionalitätsmuster und dadurch resultierende mögliche Umwandlungen¹³⁾ der α -alkylierten Cyclohexanonderivate vom Typ 3 machen die gefundene Reaktion trotzdem zu einem interessanten «Lieferanten» von Ausgangsmaterialien für EPC-Synthesen.

3. Bestimmung von Konfiguration und Chiralitätssinn des aus (*S*)-1 und 2 erhaltenen 2-(2-Nitro-1-phenyläthyl)cyclohexanons (3a). – Zur Zuordnung der in *Schema 3* bereits richtig angegebenen «relativen und absoluten» Konfiguration der Produkte 3 wurde exemplarisch das einfache Phenylderivat 3a näher untersucht. Es wird angenommen, dass alle Schlussfolgerungen auch für die anderen Derivate 3 gelten.

Eine Zuordnung der Konfiguration von 3a ist leicht möglich: Die enantiomerenreinen Produkte mit spezifischer Drehung $[\alpha]_D = 28^\circ$ und Schmelzpunkt 134° ergeben HPLC.-Retentionszeiten und Dünnschicht-Rf-Werte, IR.-Spektren in Lösung, ¹H- und ¹³C-NMR.-Spektren, die alle identisch sind mit denen von racemischem Material (Schmelzpunkt 110°), welches nach *Schema 4* mit hoher Diastereoselektivität aus 4-(1'-Cyclohexenyl)morpholin und β -Nitrostyrol entsteht [1][4d], und welchem die *u*-Konfiguration³⁾ zugeordnet wurde¹⁴⁾ [4a,d,f]. Damit müsste auch un-



¹²⁾ Addition von 3-Methyl-1-nitro-1-buten an 1 liefert in 85% Ausbeute ein Diastereomerengemisch (ds: 85%), das an Silicagel/CH₂Cl₂ chromatographisch aufgetrennt werden kann. Das dabei gewonnene (2*S*,2'*R*)-2-[2'-(3'-Methyl-1'-nitro)-2'-butyl]cyclohexanon hat eine Enantiomerenreinheit von e. e. = 66% $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$ (*c* = 1, CHCl₃), Sdp. $97^\circ/0.07$ Torr]. 2-(1'-Nitro-2'-propyl)cyclohexanon bildet sich aus 1 und 1-Nitropropen in 97% Ausbeute mit 66% ds und 2-(2-Nitro-1-phenyläthyl)cyclopentanon aus dem 1-(1'-Cyclopentenyl)-2-methoxymethyl-pyrrolidin und 2a in 51% Ausbeute (66% ds). Die Verwendung des Enamins 10 (s. *Schema 5*) anstatt 1 erbringt in diesen Umsetzungen trotz stark erhöhter Reaktionsdauer noch schlechtere Ausbeuten und Selektivitäten.

¹³⁾ Arbeiten zur Umwandlung der Verbindungen 3 in 2-Aryl-äthylamine, 4-substituierte Dihydroisochinoline und Isochinoline und in 3-Aryl-perhydroindole sind im Gange.

¹⁴⁾ Vom Addukt ($\pm$)-3 (Aryl = *p*-Br-C₆H₄) gibt es sogar eine Röntgenstrukturanalyse von *Risaliti et al.* [4a] (vgl. auch die Röntgenstrukturen der beiden diastereomeren 4-(*t*-Butyl)-2-(1'-phenyl-2'-nitro-äthyl)cyclohexanone [4g]).

ser enantiomerenreines Produkt **3a** vom Drehwert 28° die *u*-Konfiguration (*S,R* oder *R,S*), **3a** vom Drehwert $23,8^\circ$ dagegen die *l*-Konfiguration (*R,R* oder *S,S*) haben.

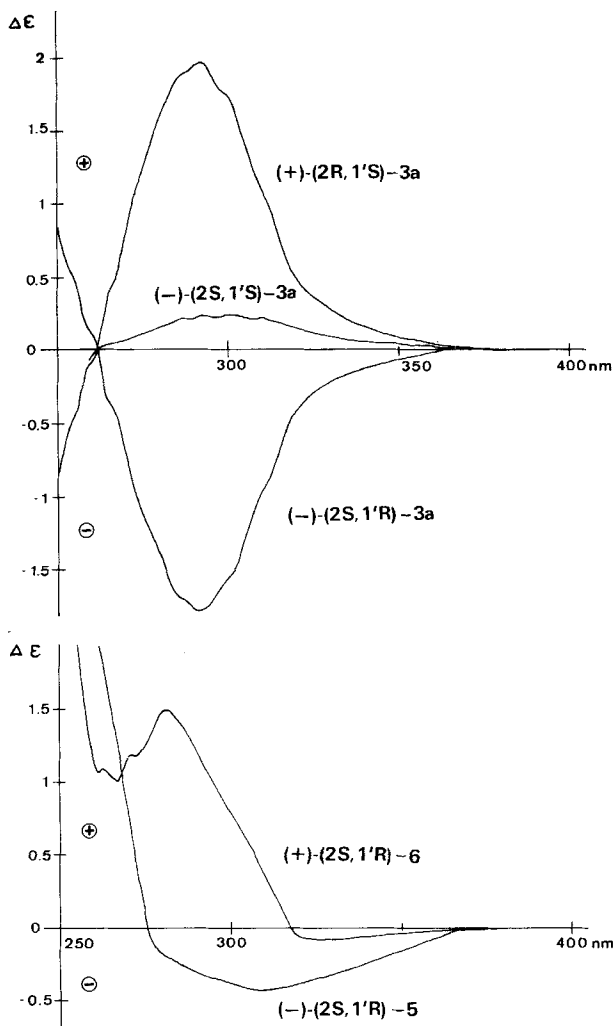
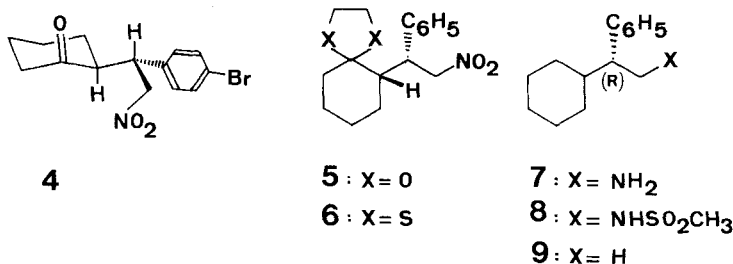


Fig. 1. CD-Spektren (alle in Äthanol) der Nitroketone (+)-(2R,1'S)-**3a** und (-)-(2S,1'S)-**3a**, des Acetals **5** und des Thioacetals **6**

Zur Bestimmung des Chiralitätssinnes der Cyclohexanonderivate **3a** waren grössere Anstrengungen nötig. Wegen der Anwesenheit von drei Chromophoren, der Carbonyl-, der Nitro- und der Phenylgruppe, im selben Wellenlängenbereich waren chiroptische Methoden [28] wenig aussichtsreich¹⁵⁾ (s. die CD.-Kurven in Fig.

¹⁵⁾ «Fürwahr, ein veritables Problem», war der erste Kommentar des Fachmanns [28], Herrn Professor Dr. G. Snatzke (Ruhr-Universität, Bochum), dem wir für wertvolle Diskussionen herzlich danken.

7). So führte denn auch weder die Annahme, dass das Hauptkonformere von **3a** die im Kristall¹⁴⁾ des *p*-Brom-Derivates vorliegende [4a] Konformation **4** auch in Lösung besitzt, noch die Eliminierung des Carbonylchromophors durch Acetalisierung ($\rightarrow$ **5**) oder Thioacetalisierung ($\rightarrow$ **6**) zu eindeutigen Interpretationen der gemessenen Cotton-Effekte. Daher wurden gleichzeitig eine chemische Korrelation und die Röntgenstrukturanalyse eines geeigneten Derivates in Angriff genommen.



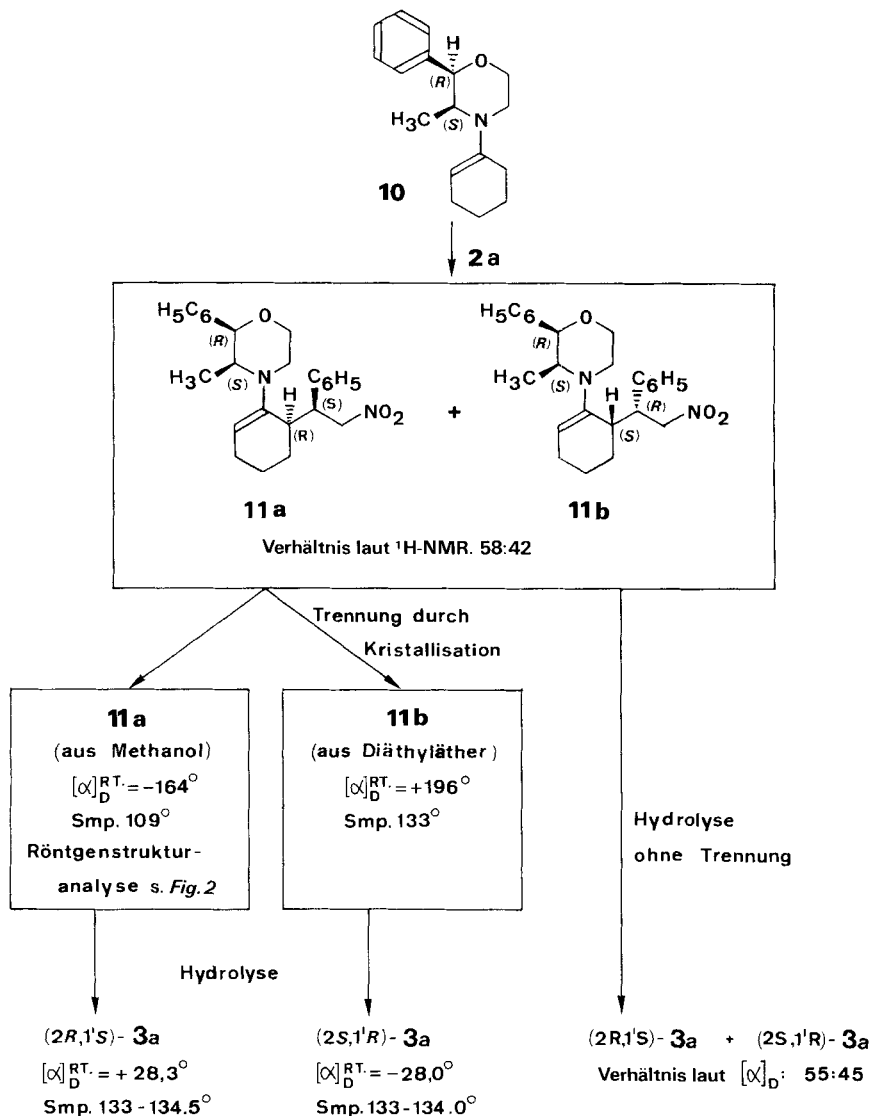
Als eine in wenigen Schritten erreichbare Verbindung, deren Drehsinn mit dem Chiralitätssinn zuverlässig verknüpft worden war, erschien uns (1'-Phenyläthyl)-cyclohexan (**9**) [29]. Das linksdrehende Nitroketon **3a** aus (*S*)-**1** wurde über das Thioacetal **6**, *Raney*-Nickel-Entschwefelung unter gleichzeitiger Reduktion der Nitrogruppe zum Amin **7** und reduktive Desaminierung durch Behandeln des Methansulfonamids **8** mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure/Natronlauge [30] in die linksdrehende Verbindung **9** übergeführt ($[\alpha]_{\text{D}} = -8,6^\circ$, [29]: $-9,3^\circ$), der der Chiralitätssinn *R* zugeordnet worden war [29]. Aus diesem Resultat und der oben beschriebenen Ableitung der Konfiguration von **3a** als ein *u*-Diastereomeres folgt, dass das (*S*)-Pyrrolidinderivat **1** das (2*S*,1'*R*)-Nitroketon **3a** und das (*R*)-Pyrrolidinderivat das (2*R*,1'*S*)-Enantiomere liefert und dass es sich beim *l*-Diastereomeren um die (2*S*,1'*S*)-Verbindung handelt.

Um durch eine Röntgenstrukturanalyse den Chiralitätssinn von **3a** zu ermitteln, musste entweder die *Bijvoet*-Methode [31] angewendet werden, die ein Schweratom erfordert und naturgemäss aufwendiger ist, oder es musste versucht werden, ein Primärprodukt der *Michael*-Addition zu isolieren, in dem noch die Aminogruppe mit bekanntem Chiralitätssinn vorhanden ist, so dass nur die relative Konfiguration bestimmt werden musste. Mit dem Enamin **1** waren die vor der Hydrolyse zu **3** erhaltenen Rohprodukte stets Öle. Bei der Suche nach anderen, geeigneten enantiomerenreinen sekundären Aminen stellten wir auch das (2*R*,3*S*)-*N*-(1'-Cyclohexenyl)-3-methyl-2-phenylmorpholin (**10**) her¹⁶) (*Schema 5*). Es reagiert in ätherischer Lösung leicht mit β -Nitrostyrol, die Hydrolyse des Rohproduktes ergibt reines *u*-Diastereomeres **3a** mit nur ca. 10% e. e. Wie das achirale *N*-(1'-Cyclohexenyl)morpholin (*Schema 4*) und die Pyrrolidinderivate **1** (*Schema 3*) liefert also auch das am Morpholinring substituierte Enamin **10** nach der Hydrolyse des Primärproduktes praktisch ausschliesslich das *u*-konfigurierte Nitroketon **3a**. Im Gegensatz zum Produkt aus **1** zeigt aber dasjenige aus **10** weniger als ein Zehntel der optischen Aktivität. Liess man das Lösungsmittel der Reaktionslösung aus β -Nitrostyrol und **10** ver-

16) (2*R*,3*S*)-3-Methyl-2-phenylmorpholin (*Phenmetrazine*, *Preludin*®) ist aus L-Norephedrin leicht zugänglich [32] [33].

dunsten, kristallisierte eines der Primäraddukte, **11b**, aus, während das andere, nämlich **11a**, beim Versetzen des Mutterlaugenrückstandes mit Methanol kristallisierte. Beide Enamine konnten analysenrein isoliert und voll charakterisiert werden, **11a** ergab bei der Hydrolyse (+)-**3a**, **11b** das enantiomere (–)-**3a**. Wenn die oben getroffene Zuordnung von Konfiguration und Chiralitätssinn durch spektroskopische und chemische Korrelation korrekt ist, müssen danach die substituierten Enamine **11a** und **11b** – bei gegebener Konfiguration und Chiralitätssinn (*R,S*) am Morpholinring – die in *Schema 5* gezeigten Stereoisomeren sein. Den endgültigen Beweis erbrachte eine Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **11a**.

Schema 5



4. Röntgenstrukturanalyse von 11a. – *Kristalldaten:* $C_{25}H_{30}N_2O_3$, $P2_12_12_1$, $a=6,152$, $b=15,158$, $c=23,785$ Å, $z=4$, $D_x 1,217$ g·cm⁻³. Intensitäten wurden auf einem CAD-4 *Enraf-Nonius* Diffraktometer mit Graphitmonochromator (MoK α , $\lambda=0,71069$ Å, $\mu=0,45$ cm⁻¹) aufgenommen. Von den 2275 gemessenen unabhängigen Reflexen ($2\theta \leq 50^\circ$) wurden 1010 mit $I \geq 3\sigma(I)$ für die Verfeinerung verwendet. Die Struktur wurde durch die Direktmethode gelöst [34] und durch *blocked-matrix least-squares*-Verfahren verfeinert [35]. Die H-Atome wurden aus einer Differenzsynthese erhalten und in die Verfeinerung einbezogen (C, N und O mit anisotropen, H mit isotropen Vibrationsparametern). Die experimentellen Gewichte $\sigma^2(F)$ wurden verwendet. Die Verfeinerung konvergierte bei $R=0,029$, $R_w=0,026$ mit isotroper Extinktionskorrektur. *Figur 2* zeigt einen PLUTO-Plot der Molekel **11a**, *Figur 3* eine Stereoansicht von **11a**, gezeichnet mit ORTEP [36]¹⁷⁾.

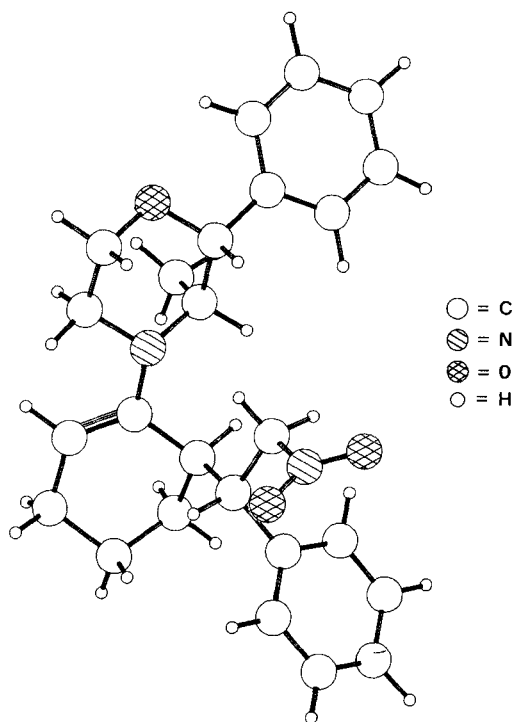


Fig. 2. PLUTO-Plot der Kristallstruktur des Enamins 11a

¹⁷⁾ Atomkoordinaten für alle Atome wurden bei *Cambridge Crystallographic Data Centre*, Lensfield Road, Cambridge, England, deponiert.

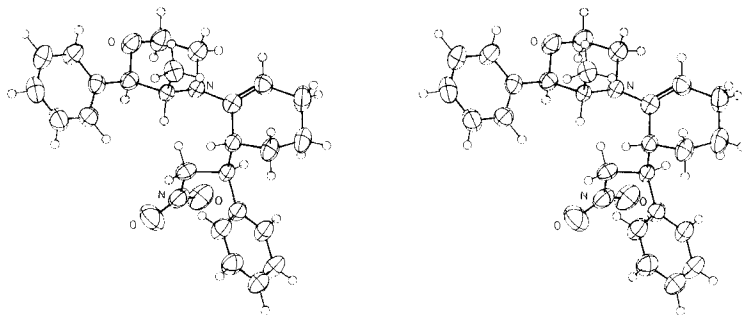


Fig. 3. Stereoansicht der Molekel **11a** (die Vibrationsellipsoide der Nicht-H-Atome schliessen 50% der Elektronendichte ein. H-Atome wurden mit einem Radius von 0,1 Å gezeichnet).

Die Geometrie der Enamingruppe **11a** (Fig. 4) zeigt zwei Haupteigenschaften, welche Enamine im allgemeinen charakterisieren [37]: a) Das N-Atom ist deutlich pyramidalisiert (sein Abstand von der Ebene durch seine Substituenten beträgt 0,39 Å); b) eine der C,N-Bindungen ist *syn*-periplanar zur Enamindoppelbindung. Mit zunehmender Pyramidalisierung am N-Atom werden die Bindungen *a* und *c* länger [37], was auch hier beobachtet wird. Die out-of-plane-Parameter $\tau((\omega_1 + \omega_2)/2) = 24,1^\circ$ und $\chi_N(\omega_2 - \omega_3 + \pi) = -48,4^\circ$ fügen sich gut in den für die N-Inversion abgeleiteten Reaktionsweg ein [37].

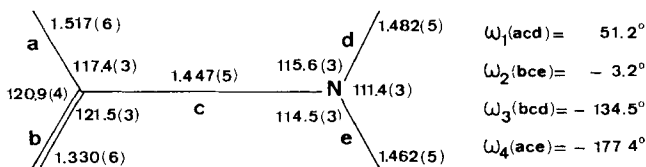


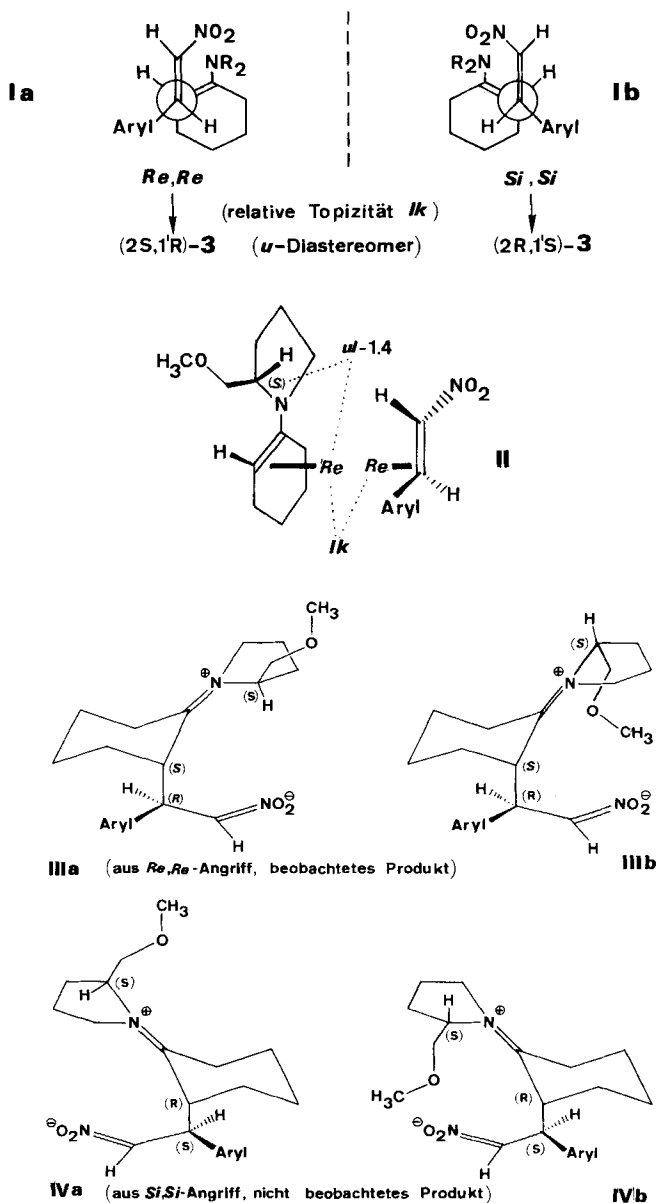
Fig. 4. Geometrie der Enamingruppe von **11a** (Abstände in Å, Winkel in Grad, Standardabweichungen in Klammern).

5. Diskussion des Bildungsmechanismus der enantiomerenreinen Verbindungen 3. –

Die hier angeführten Reaktionen von Enaminen aus Cyclohexanon und chiralen Aminen mit β -Nitrostyrolen und die vorgenommene Festlegung der Strukturen der Produkte bestätigen zunächst die früheren Zuordnungen [1] [3] [4], wonach sich die Reaktionspartner mit relativer Topizität *lk* der trigonalen Zentren von (*E*)-Nitroolefin und (*E*)-Enamin miteinander vereinigen, siehe **Ia** und **Ib** (*Diastereoselektivität*). Von diesen beiden enantiomeren Reaktanten-Kombinationen wählt das Enamin **1** aus (*S*)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin nur noch den (*Re,Re*)-Weg **Ia**, das (*R*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-Derivat den (*Si,Si*)-Weg **Ib** (*Enantioselektivität*). Das im Enamin vorhandene Chiralitätszentrum bewirkt also eine *ul*-1,4-Induktion, und insgesamt ist die Reaktion als *lk,ul*-1,4-Prozess³⁾ zu spezifizieren (siehe II).

Ist die Anordnung **I** nur ein Bild, eine Beschreibung des beobachteten Ergebnisses, oder hat sie mechanistische Relevanz?¹⁸⁾ Wir glauben, ja: Im unpolaren, aproti-

¹⁸⁾ Die relative Topizität *lk* wird auch bei anderen Prozessen beobachtet, an denen «anti»-konfigurierte donorsubstituierte Doppelbindungen beteiligt sind (z. B. Aldoladditionen oder Additionen von Crotylmetallderivaten an Aldehyde) (siehe die Zusammenstellung in [1]).



schen Medium Äther und in Abwesenheit von möglichen Gegen-Ionen wird die Reaktion so ablaufen, dass möglichst wenig Ladungstrennung auftritt. Dies ist durch die Nachbarschaft von Nitro- und Aminogruppe gewährleistet. Von einem zwitterionischen Zwischenprodukt, das sich zu einem Enamin vom Typ der oben be-

schriebenen, isolierten Morpholinderivate **11a/11b** neutralisieren könnte¹⁹⁾, gäbe es zwei Diastereomere **IIIa** und **IIIb**, die zum beobachteten Produkt führen würden, und zwei weitere, **IVa** und **IVb**, die sich nicht ausbilden dürften. Als Reihenfolge zunehmender sterischer Behinderung im Zwischenprodukt und damit auch zunehmender Aktivierungsenergie bei dessen Bildung erscheint uns **IVa** (grösstmögliche Entfernung der Methoxymethylgruppe von der neu eintretenden Seitenkette), **IIIa**, **IIIb**, **IVb** vernünftig. Da wir vor allem keinen Grund für die Bevorzugung von **IIIa** gegenüber **IVa** sehen, nehmen wir an, dass nicht *van der Waals*-Abstossung («negative» Wechselwirkungen), sondern *Coulomb*-Anziehung («positive, attraktive» Wechselwirkungen) ausschlaggebend sind²⁰⁾: In **IIIb** trägt das O-Atom der Methoxymethylgruppe als polarisierbares Zentrum zur Stabilisierung des Zwitterions bei, ohne wie in **IVb** die Annäherung des Nitroolefins zu sehr zu behindern.

Zum Test dieser mechanistischen Hypothese untersuchen wir zur Zeit vor allem den Effekt der Konfiguration von Nitroolefin und Enamin oder entsprechender Enolderivate auf den Ausgang der Reaktion.

Wir danken der *Sandoz AG* (Basel) für grosszügige Unterstützung unserer Arbeiten; den Firmen *Boehringer* (Ingelheim) und *Degussa* (Hanau-Wolfgang) sind wir für die Bereitstellung grösserer Mengen Norephedrin bzw. (*S*)- und (*R*)-Prolin zu Dank verpflichtet. Unser besonderer Dank für die Ausführung analytischer Arbeiten geht an Herrn *F. Bangerter* (NMR.) und Fr. *B. Brandenburg* (NMR.), an Herrn *H. V. Hediger* (CD.) und Herrn *R. Dohner* (CD.).

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen. – Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Tottoli*-Schmelzpunktbestimmungsapparat der Firma *Büchi* bestimmt und sind, wie die Siedepunkte auch, unkorrigiert. Für die Bestimmung der Diastereoselektivität wurde eine HPLC-Säule Si 100 μ (Äther/Pentan 1:1) verwendet. Abkürzungen: HV. = Hochvakuum, RV. = Rotationsverdampfer, RT. = Raumtemperatur. Die Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 241 der Firma *Perkin-Elmer* bei RT. gemessen. Die UV.-Spektren wurden mit dem *Uvikon 810* der Firma *Kontron AG* (Angaben in nm, ϵ in Klammern), CD.-Spektren mit dem *Jobin-Ivon* Mark III (nm, $\Delta\epsilon$ in Klammern) aufgezeichnet. Die IR.-Spektren wurden mit dem *Perkin-Elmer* 297 Infrarotspektrometer (Angaben in cm^{-1}), die ^1H -NMR.-Spektren mit den Geräten *Varian EM 390*, *Varian XL 100* und *Bruker WM 300*, die ^{13}C -NMR.-Spektren mit dem *Varian CFT 20* aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten [ppm], bezogen auf TMS als inneren Standard, angegeben, die Kopplungskonstanten *J* in Hz. Als chirales «shift»-Reagens wurde $\text{Eu}(\text{TFC})_3$ verwendet. Die Massenspektren (MS.) wurden mit dem *Varian MAT 311* aufgenommen.

2. Herstellung der optisch aktiven Enamine. – (+)-(*S*)- und (–)-(*R*)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin ausgehend von (*S*)- bzw. (*R*)-Prolin [26]: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT.}} = +34,2^\circ$ ($c=2$, 2N HCl) bzw. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT.}} = -33,6^\circ$ ($c=2$, 2N HCl). (–)-(*2R,3S*)-3-Methyl-2-phenylmorpholin²¹⁾ ausgehend von L-Norephedrin [32] [33]: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT.}} = -51,6^\circ$ ($c=2$, 2N HCl).

(*2S*)-(**1**) und (*2R*)-*N*-(*1'*-Cyclohexenyl)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (**1**). In einem 250-ml-Rundkolben mit Wasserabscheider wurden 9,8 g (100 mmol) Cyclohexanon (frisch destilliert von CaH_2), 11,8 g (103 mmol) 2-Methoxymethyl-pyrrolidin, 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Benzol während 7 Std. unter Rückfluss und unter Ar gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation unter Ar und anschliessender Kurzwegdestillation i. HV. wurden 17,2 g (88%) farbloses Öl vom Sdp. $64^\circ/0,07$ Torr er-

¹⁹⁾ Dieses zwitterionische Zwischenprodukt könnte aber auch zu einem Vierring [3] oder zu einem Sechsring (*Diels-Alder*-Addition von $\text{R}_2\text{N}-\text{C}=\text{C}$ an $\text{C}=\text{C}-\text{N}=\text{O}$) kollabieren (s. auch die *Diskussion* in [38]). Zusätzlich zur Ladungskontrolle könnte auch die Orbitalkontrolle der [4+2]-Cycloaddition oder einer [3+2]-Cycloaddition (vgl. die *Diskussion* über die «verunglückte» Cycloaddition in [39]) zur Bevorzugung von **1** beitragen.

²⁰⁾ Die «rein» sterische Wechselwirkung bei der Reaktion des Enamins **10** bewirkt ja auch keine Differenzierung zwischen *Re,Re*- und *Si,Si*-Annäherung (s. *Schema 3*).

halten. – IR. (Film): 1630s. – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz; CDCl_3 , filtriert durch Alox B): 4,28 (br. t, $J=3$, 1 H, $\text{C}=\text{CH}$); 3,4–3,2 (m, 1 H, N-CHR_2); 3,30 (s, 3 H, CH_3O); 3,35–2,70 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{NCHRCH}_2\text{OCH}_3$); 2,25–1,85 (m, 4 H, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 1,85–1,35 (m, 8 H).

(2R,3S)-N-(1'-Cyclohexenyl)-3-methyl-2-phenylmorpholin (10)²¹). In einem 50-mmol-Ansatz wurden analog der Herstellung von **1** nach 22stdg. Erhitzen unter Rückfluss und 2maliger Destillation 7,65 g (30 mmol, 60%) farbloses, zähes Öl vom Sdp. 110–117°/0,03 Torr erhalten. – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz; CDCl_3 , filtriert durch Alox B): 7,32 (m, 5 H, arom. H); 4,78 (d, $J=3$, 1 H, CH-Ph); 4,65 (br. t, $J=3$, 1 H, $\text{CH}=\text{C-N}$); 4,25–3,5 (m, 3 H, CH_2-O und N-CHR-CH_3); 3,0–2,7 (m, 2 H, CH_2-N); 2,3–1,4 (m, 8 H), 0,65 (d, $J=6$, 3 H, CH_3).

3. Umsetzungen der Enamine **1 und **10** mit 1-Aryl-2-nitroäthylen-Verbindungen **2**.** – *Allgemeine Arbeitsvorschrift.* In einem typischen Experiment wurden bei -80° unter Ar 1 Mol-Äquiv. Nitroäthylen-derivat (5–100 mmol) in Äther (15 ml/5 mmol, frisch destilliert von LiAlH_4) vorgelegt und langsam mit 1 Mol-Äquiv. Enamin (5–100 mmol) versetzt. Die Lösung wurde sofort braungelb. Nach 30 Min. wurde das Kühlbad (MeOH/Trockeneis) entfernt und 5–6 Std. bei RT. gerührt. Einengen i. RV. ergab in allen Fällen ein dunkelgelbes Öl. Das so erhaltene Zwischenprodukt wurde in 35 ml EtOH/5 mmol Substanz aufgenommen, mit 35 ml Wasser und 1 Äquiv. 2N HCl versetzt und 30 Min. lang bei 60° Badtemp. gerührt.

Aufarbeitungsvariante A. Die wässrige Lösung wurde erst auf RT. abgekühlt und dann im Kühlschrank bei 4° über Nacht stehengelassen. Das sich abscheidende gelbliche Produkt wurde abgenutscht (Rohprodukt), evtl. nochmals in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Aktivkohle versetzt und über Celite filtriert. Nach Einengen i. RV. wurden die so erhaltenen Kristalle 2–3mal aus CH_3OH umkristallisiert, was eine analysenreine Probe lieferte.

Aufarbeitungsvariante B. Die wässrige Lösung wurde 3mal mit CH_2Cl_2 ausgezogen. Die organischen Phasen wurden kurz mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, mit Aktivkohle kurz erhitzt und über Celite filtriert. Einengen i. RV. ergab das Rohprodukt, das 2–3mal aus CH_3OH umkristallisiert wurde.

Aufarbeitungsvariante C. Extraktion und Waschen wie bei B ergaben ein gelbes Öl, das an Silicagel mit CH_2Cl_2 chromatographiert wurde ('flash-chromatography', [40]). Das so erhaltene Rohprodukt wurde 1–2mal aus CH_3OH umkristallisiert.

Rückgewinnung des Amins. Bei der Aufarbeitungsvariante A wurde die wässrige Mutterlauge sauer ausgezogen. Die sauren Extrakte wurden mit KOH-Lösung bis pH 12–14 versetzt und mit CH_2Cl_2 ausgezogen. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i. RV. bei Normaldruck und maximal 50° Badtemp. eingeeengt. Das so erhaltene Öl wurde durch eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert. Rückgewinnung der Amine zu 50–80%.

*Herstellung von (-)-(2S,1'R)-2-(2'-Nitro-1'-phenyläthyl)cyclohexanon ((-)-(2S,1'R)-**3a**) aus Enamin (S)-**1** und 1-Nitro-2-phenyläthyl (2a) [41] (Aufarbeitung A). Ausbeute roh 68–80%, $[\alpha]_D^{RT} = -27,2^\circ$ ($c=1$, CHCl_3), ds > 96%. Ausbeute umkristallisiert 60–69%, Smp. 133–134° (weisse Nadeln, MeOH). $[\alpha]_D^{RT} = -28,0^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). – UV. (EtOH): 280 S (105), 268 (205), 265 (300), 258 (380), 252 (390), 228 (885). – CD. (EtOH): 292 (–1,63). – IR. (CHCl_3): 3060w, 3040w, 3000w, 2940m, 2860m, 1710s, 1550s, 1450m, 1430w, 1380m, 1310w, 1130m, 1080w, 1060w, 1050w, 1030w, 880w. – $^1\text{H-NMR}$. (300 MHz, C_6D_6): 7,10–6,96 (m, 3 H, arom. H); 6,92–6,88 (m, 2 H, arom. H); 4,62 (ABX, $J=12,4$ und 4,6, 1 H, CH_2NO_2); 4,22 (ABX, $J=12,4$ und 9,7, 1 H, CH_2NO_2); 3,70 ($d \times t$, $J=9,7$ und 4,6, 1 H, CH-Ph); 2,06 ($d \times d \times d$, $J=18$ und 9,7 und 1,1, 1 H, $\text{R}_2\text{CH-CO}$); 2,19–2,04 (m, 1 H); 1,84–1,73 (m, 1 H); 1,48–1,40 (m, 1 H); 1,32–1,23 (m, 1 H); 1,21–1,05 (m, 2 H); 0,96–0,83 (m, 1 H); 0,78–0,65 (m, 1 H). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 7,4–7,1 (m, 5 H); 4,92 (ABX, $J=13$ und 5, 1 H); 4,59 (ABX, $J=13$ und 8, 1 H); 3,74 ($d \times t$, $J=8$ und 5, 1 H); 2,8–2,5 (m, 1 H); 2,5–2,2 (m, 2 H); 2,2–1,9 (m, 1 H); 1,9–1,1 (m, 5 H). – $^{13}\text{C-NMR}$. (20 MHz, CDCl_3): 211,78 (s, CO); 137,92 (s, Ph); 128,95 (d, Ph); 128,22 (d, Ph); 127,79 (d, Ph); 78,95 (t, CH_2NO_2); 52,64 (d, CH-Ph); 44,04 (d, CHCO); 42,72 (t); 33,19 (t); 28,49 (t); 25,05 (t). – MS.: 247 (0,4%, M^+), 171 (100).*

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247,30) Ber. C 68,00 H 6,93 N 5,66% Gef. C 67,94 H 6,83 N 5,68%

*Herstellung von (+)-(2R,1'S)-2-(2'-Nitro-1'-phenyläthyl)cyclohexanon ((+)-(2R,1'S)-**3a**) aus Enamin (R)-**1** und 1-Nitro-2-phenyläthyl (2a) (Aufarbeitung A). Ausbeute roh 94%, $[\alpha]_D^{RT} = +28,5^\circ$ ($c=2$,*

²¹⁾ Auch das enantiomerenreine *l*-Diastereomere ist nach [32] leicht zugänglich, reagiert aber mit Cyclohexanon aus sterischen Gründen nur schwer zum entsprechenden Enamin.

CHCl_3), $\text{ds} > 96\%$. Umkristallisiert: Smp. 134–135° (MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +28.0^\circ$ ($c=2$, CHCl_3). – CD. (EtOH): 292 (+1,99).

Herstellung von $(-)-(2\text{S},1'\text{R})$ -2-[1'-(4'-Chlorphenyl)-2'-nitroäthyl]cyclohexanon (**3b**) aus Enamin (S)-**1**, 1-(4'-Chlorphenyl)-2-nitroäthylen [41] (Aufarbeitung C). Ausbeute roh 56%, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -23.0^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). Umkristallisiert: Smp. 111° (MeOH). $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -23.8^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). – IR. (CCl_4): 2940 m , 2860 m , 1710 s , 1540 s , 1490 m , 1450 m , 1430 m , 1375 m , 1130 m , 1100 m , 1015 m . – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 7,27 (d , $J=9$, 2 H, Ar), 7,09 (d , $J=9$, 2 H, Ar), 4,91 (ABX, $J=13$ und 5, 1 H, CH_2NO_2), 4,56 (ABX, $J=13$ und 9, 1 H, CH_2NO_2), 3,73 ($d \times t$, $J=9$ und 5, 1 H, CHAr), 2,8–1,1 (m , 9 H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ (281,74) Ber. C 59,68 H 5,72 N 4,97% Gef. C 59,79 H 5,79 N 4,98%

Herstellung von $(-)-(2\text{S},1'\text{R})$ -2-[1'-(3'',4''-methylendioxyphenyl)-2'-nitroäthyl]cyclohexanon (**3c**) aus Enamin (S)-**1** und 2-(3',4'-methylendioxyphenyl)-1-nitroäthylen [41] (Aufarbeitung A). Ausbeute roh 80%, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -22^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). Umkristallisiert: Smp. 192,5–194° (MeOH, CH_2Cl_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -24.0^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). – IR. (CDCl_3): 2940 m , 2860 m , 1705 s , 1550 s , 1500 m , 1485 s , 1440 m , 1380 m , 1130 m , 1100 m , 1040 s , 940 m , 905 m . – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 6,71 (d , $J=9$, 1 H, arom. H), 6,60 (s , 1 H, arom. H); 6,58 (d , $J=9$, 1 H, arom. H); 5,90 (s , 2 H, OCH_2O); 4,87 (ABX, $J=12$ und 5, CH_2NO_2); 4,51 (ABX, $J=12$ und 9, 1 H, CH_2NO_2); 3,64 ($d \times t$, $J=9$ und 5, 1 H, CH–Ph), 2,7–1,1 (m , 9 H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (291,31) Ber. C 61,85 H 5,88 N 4,81% Gef. C 61,78 H 5,90 N 4,88%

Herstellung von $(-)-(2\text{S},1'\text{R})$ -2-[1'-(2''-Brom-4'',5''-methylendioxyphenyl)-2'-nitroäthyl]cyclohexanon ($(-)-(2\text{S},1'\text{R})$ -**3d**) aus Enamin (S)-**1** und 1-(2'-Brom-4',5'-methylendioxyphenyl)-2-nitroäthylen [41] (Aufarbeitung C). Ausbeute roh 63%, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -22.7^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). Umkristallisiert: Smp. 147,5–148,5° (weisse Körner, MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -52^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). – IR. (CHCl_3): 2940 m , 2900 m , 2860 m , 1700 s , 1540 s , 1500 s , 1470 s , 1400 m , 1370 s , 1305 w , 1285 w , 1120 m , 1040 s , 940 s , 860 m , 830 s . – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 6,96 (s , 1 H, arom. H); 6,64 (s , 1 H, arom. H); 5,93 (s , 2 H, OCH_2O); 4,80 (br. d , $J=7$, 2 H, CH_2NO_2); 4,21 ($d \times t$, $J=10$ und 7, 1 H, CH–Ph); 2,9–1,1 (m , 9 H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5$ (370,20) Ber. C 48,67 H 4,36 N 3,78% Gef. C 48,43 H 4,37 N 3,94%

Herstellung von $(+)-(2\text{R},1'\text{S})$ -2-[1'-(2''-Brom-4'',5''-methylendioxyphenyl)-2'-nitroäthyl]cyclohexanon ($(+)-(2\text{R},1'\text{S})$ -**3d**) aus Enamin (R)-**1** und 1-(2'-Brom-4',5'-methylendioxyphenyl)-2-nitroäthylen (Aufarbeitung B). Ausbeute roh 43%, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +31.75^\circ$ ($c=1$, CHCl_3), $\text{ds} > 98\%$. Umkristallisiert: Smp. 147–149° (MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +53.9^\circ$ ($c=1$, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +66.8^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

Herstellung von $(-)-(2\text{S},1'\text{R})$ -2-[1'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)-2'-nitroäthyl]cyclohexanon (**3e**) aus Enamin (S)-**1** und 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-2-nitroäthylen [41] (Aufarbeitung A). Ausbeute roh 70% $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -23.3^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). Umkristallisiert: Smp. 134,5–135,5° (weisse Körnerchen, MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -24.9^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). – IR. (CHCl_3): 3030 w , 3000 w , 2930 s , 2830 m , 2815 m , 1700 s , 1590 m , 1545 s , 1510 s , 1450 s , 1375 s , 1310 m , 1140 s , 1130 s , 1025 s , 900 w , 850 w . – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 6,74 (s , 1 H, arom. H); 6,68 (d , $J=6$, 1 H, arom. H); 6,66 (d , $J=6$, 1 H, arom. H); 4,88 (ABX, $J=12$ und 5, 1 H, CH_2NO_2); 4,60 (ABX, $J=12$ und 10, 1 H, CH_2NO_2); 3,81 (s , 3 H, OCH_3); 3,80 (s , 3 H, OCH_3); 3,80–3,54 (m , 1 H, CH–Ph); 2,80–1,10 (m , 9 H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (307,35) Ber. C 62,52 H 6,89 N 4,56% Gef. C 62,42 H 6,93 N 4,57%

Herstellung von $(-)-(2\text{S},1'\text{R})$ -2-[2'-Nitro-1'-(3''-nitrophenyl)äthyl]cyclohexanon (**3f**) aus Enamin (S)-**1** und 1-Nitro-2-(3-nitrophenyl)äthylen [42] (Aufarbeitung A). Ausbeute roh 75%, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -21.6^\circ$ ($c=1$, CHCl_3), e.e. $> 80\%$ ('shift'-Experiment mit $\text{Eu}(\text{TFC})_3$ in CCl_4 nicht eindeutig, leichte Verunreinigung unter CH_3NO_2 -Signal). Umkristallisiert: Smp. 76–79° (farblose Rhomben, MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -22^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). – IR. (CHCl_3): 3060 w , 3000 w , 2940 m , 2860 m , 1710 s , 1550 s , 1530 s , 1450 m , 1430 m , 1375 s , 1350 s , 1310 m , 1290 m , 1130 m , 1100 m , 1010 w , 900 m , 890 m . – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 8,2–8,0 (m , 2 H, arom. H); 7,55–7,3 (m , 2 H, arom. H); 4,98 (ABX, $J=13$ und 6, 1 H, CH_2NO_2); 4,65 (ABX, $J=13$ und 9, 1 H, CH_2NO_2); 3,92 ($d \times t$, $J=9$ und 6, 1 H, CH–Ph); 2,72 ($d \times d \times d$, $J=12$ und 9 und 5, 1 H, CHCO); 1,5–1,1 (m , 8 H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (292,29) Ber. C 57,53 H 5,52 N 9,58% Gef. C 57,46 H 5,58 N 9,50%

Herstellung von $(-)-(2\text{S},1'\text{R})$ -2-[1'-(2''-Naphthyl)-2'-nitroäthyl]cyclohexanon (**3g**) aus Enamin (S)-**1** und 1-(2'-Naphthyl)-2-nitroäthylen [43] (Aufarbeitung B). Ausbeute roh 81%, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -33.4^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). Umkristallisiert: Smp. 168–169,5° (weisse Nadeln, MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -36.2^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). – IR. (CHCl_3): 3060 w , 3020 w , 3000 w , 2940 m , 2860 m , 1710 s , 1600 w , 1560 s , 1510 w , 1450 m , 1430 m , 1380 m , 1350 w , 1310 w , 1490 w , 1470 w , 1130 m , 1060 w , 1020 w , 970 w , 950 w , 900 w , 880 w , 860 m , 820 m . – $^1\text{H-NMR}$.

(100 MHz, CDCl_3): 7,8–7,2 (*m*, 7 H, arom. H); 5,05 (*ABX*, $J=12$ und 5, 1 H, CH_2NO_2); 4,73 (*ABX*, $J=12$ und 10, 1 H, CH_2NO_2); 3,89 ($d \times t$, $J=10$ und 5, 1 H, CH-Ar); 2,74 ($d \times t$ breit, $J=10$ und 5, 1 H, CHCO); 1,6–1,1 (*m*, 8 H). – MS.: 297 (18,7, M^+), 221 (100).

Herstellung von (–)-(2*S*,1'*S*)-2-(2'-Nitro-1'-phenyläthyl)cyclohexanon ((2*S*,1'*S*)-3a**).** Nach [4d] wurden 1,23 g (5 mmol) (+)-(2*R*,1'*S*)-**3a** und 0,86 g (5 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 30 ml Benzol 21 Std. lang unter Ar und unter Rückfluss gekocht. Es resultierte ein (7:3)-Gemisch, das mittels Chromatographie (Äther/Pentan 1:2) zum Teil getrennt werden konnte. Eine 30-mg-Fraktion fiel rein an und konnte aus Hexan umkristallisiert werden. Smp. 94–95°, HPLC-diastereomerenrein; $[\alpha]_D^{25} = -23,8^\circ$ ($c=0,5$, CHCl_3). – UV. (EtOH): 272 (1290), 218 (2440). – CD. (EtOH): 310 (+0,22), 300 (+0,25), 292 (+0,24), 286 (+0,21). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, CDCl_3): 7,35–7,1 (*m*, 5 H, arom. H); 4,9 (br. *d*, $J=7,5$, 2 H, CH_2NO_2); 4,1–3,85 ($d \times t$, $J=7,5$ und 5, 1 H, CH-Ph); 2,9–1,1 (*m*, 9 H). – $^{13}\text{C-NMR}$. (20 MHz, CDCl_3): 210,32 (*s*, CO); 138,49 (*s*, Ph); 128,72 (*d*, Ph); 128,35 (*d*, Ph); 127,50 (*d*, Ph); 76,7 (*t*, CH_2NO_2); 53,79 (*d*, CH-Ph); 43,14 (*d*, CHCO); 42,28 (*t*); 29,98 (*t*); 27,29 (*t*); 25,00 (*t*).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247,35) Ber. C 68,00 H 6,93 N 5,66% Gef. C 68,15 H 7,04 N 5,50%

Herstellung von (–)-(2*R*,3*S*,6'*R*,1''*S*)-3-Methyl-N-[6'-2''-nitro-1''-phenyläthyl]-1-cyclohexenyl]-2-phenylmorpholin (11a**) und (+)-(2*R*,3*S*,6'*S*,1''*R*)-3-Methyl-N-[6'-2''-nitro-1''-phenyläthyl]-1'-cyclohexenyl]-2-phenylmorpholin (**11b**).** In einem 100-ml-Rundkolben mit seitlichem Ansatz wurden 1,5 g (10 mmol) 1-Nitro-2-phenyläthylen in 30 ml Äther (frisch destilliert von LiAlH_4) gelöst und bei RT. langsam mit 3,1 g (12 mmol) Enamin **10** versetzt. Die orangefarbene Lösung entfärbte sich nach 24 Std. wieder zu zitronengelb. Nach weiteren 2 Tagen wurde die Lösung abfiltriert und mit einem Wattebausch stehengelassen. In igelförmig angeordneten Nadeln kristallisierte 1 g (25%) **11b** spontan und konnte abgenutscht werden. $[\alpha]_D^{25} = +146,3^\circ$ ($c=1,6$, CHCl_3). Die Mutterlauge wurde i. RV. eingedampft und mit MeOH versetzt. In gelblichen Rhomben kristallisierte 0,95 g (23%) **11a**; $[\alpha]_D^{25} = -156^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

Daten von 11a. Die aus CH_3OH erhaltenen Kristalle wurden 3mal aus CH_3OH umkristallisiert, bis Drehwert und Smp. konstant waren; Smp. 108–109°; $[\alpha]_D^{25} = -164,2^\circ$ ($c=1$, CHCl_3), $[\alpha]_{546}^{25} = -201^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). – IR. (CHCl_3): 3080*w*, 3060*w*, 3030*w*, 3000*w*, 2940*m*, 2860*m*, 2840*m*, 1640*w*, 1550*s*, 1495*w*, 1450*m*, 1375*m*, 1360*w*, 1350*w*, 1280*w*, 1140*m*, 1090*m*, 1050*w*, 980*w*, 910*w*. – $^1\text{H-NMR}$. (300 MHz, CDCl_3): 7,37–7,22 (*m*, 10 H, arom. H); 5,11 (*ABX*, $J=12,6$ und 7,5, 1 H, CH_2NO_2); 4,89 (*t*, $J=5,1$, 1 H, CH=C-N); 4,90 (*d*, $J=6,6$, 1 H, OCHPh); 4,86 (*ABX*, $J=12,6$ und 8,4, 1 H, CH_2NO_2); 4,16 (br. $d \times d$, $J=11,1$ und 3,1, 1 H, 1 H von CH_2O); 4,01 ($d \times t$, $J=8,0$ und 7,0, 1 H, $\text{PhCHCH}_2\text{NO}_2$); 3,89 (br. $d \times t$, $J=11,9$ und 2,7, 1 H, 1 H von CH_2O); 3,55 ($d \times qa$, $J=6,6$ und 5,0, 1 H, CHCH_3); 3,13 (br. $d \times t$, $J=12,1$ und 3,8, 1 H, 1 H von CH_2N); 2,66 (br. $d \times d$, $J=7,0$ und 3,0, 1 H, CH=C(-N)-CH); 2,52 (br. $d \times d$, $J=12,1$ und 2,2, 1 H, 1 H von CH_2N); 2,00 ($d \times t$, $J=5,5$ und 5,1, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH=C}$); 1,57–1,48 (*m*, 2 H); 1,46–1,35 (*m*, 2 H); 0,63 (*d*, $J=5$, 3 H, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$. (20 MHz, CDCl_3): 145,15 (*s*, Ph); 140,30 (*s*, Ph); 138,95 (*s*, CH=C-N); 128,56 (*d*, Ph); 128,21 (*d*, Ph); 127,34 (*d*, Ph); 125,58 (*d*, Ph); 110,09 (*d*, CH=C-N); 80,86 (*d*, $\text{Ph-CHCH}_2\text{NO}_2$); 79,02 (*t*, CH_2NO_2); 67,54 (*t*, CH_2O); 54,25 (*d*, OCH-Ph); 46,33 (*d*, CHCH_3); 42,78 (*t*, CH_2N); 35,61 (*d*, CH-C-N); 25,08 (*t*); 24,30 (*t*); 18,36 (*t*); 5,02 (*qa*, CH_3). – MS.: 406 (7,9, M^+), 123 (100).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (406,53) Ber. C 73,86 H 7,44 N 6,89% Gef. C 73,39 H 7,43 N 7,04%

Hydrolyse von 11a. In 2,5 ml Äthanol und 2,5 ml Wasser wurden 156 mg (0,38 mmol) **11a** suspendiert, mit 2*N* HCl auf pH 4 angesäuert und 30 Min. bei 60° gerührt. Beim Abkühlen auf 4° fiel **3a** aus, wurde abgenutscht, in CH_2Cl_2 aufgenommen und durch 5 cm Silicagel filtriert. Nach Eindampfen und Trocknen wurden 91 mg (97%) Kristalle vom Smp. 133–134,5° und $[\alpha]_D^{25} = +28,3^\circ$ ($c=1$, CHCl_3) erhalten, nach DC. und NMR. (+)-**u-3a**.

Daten von 11b. Enamin **11b** wurde 2mal aus Äther umkristallisiert. Smp. 132,5–133,5°, weisse Nadeln (Et_2O). $[\alpha]_D^{25} = +196,31^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). – IR. (CHCl_3): identisch mit dem von **11a**. – $^1\text{H-NMR}$. (300 MHz, CDCl_3): 7,37–7,19 (*m*, 10 H, arom. H); 5,14 (*ABX*, $J=12,5$ und 9,2, 1 H, 1 H von CH_2NO_2); 4,87 (*t*, $J=3,8$, 1 H, CH=C-N); 4,77 (*d*, $J=2,5$, 1 H, OCHPh); 4,75 (*ABX*, $J=12,5$ und 6,5, 1 H, 1 H von CH_2NO_2); 4,11–4,07 (*m*, 1 H, 1 H von CH_2O); 4,02–3,85 (*m*, 2 H, 1 H von CH_2O und $\text{PhCHCH}_2\text{NO}_2$); 3,49 ($d \times t$, $J=6,4$ und 2,5, 1 H, CHCH_3); 3,16–3,09 (*m*, 1 H, 1 H von CH_2N); 3,15 ($d \times t$, $J=13,5$ und 3,5, 1 H, CH=C(-N)-CH); 2,68–2,65 (*m*, 1 H); 2,08–2,03 (*m*, 2 H); 1,59–1,38 (*m*, 4 H); 0,96 (*d*, $J=6,4$, 3 H, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$. (20 MHz, CDCl_3): 144,12 (*s*, Ph); 140,02 (*s*, Ph); 139,02 (*s*,

²²⁾ $^{13}\text{C-NMR}$. eines Diastereomergemisches ((2*R*,1'*S*)-**3a**/(2*S*,1'*S*)-**3a** = 56:44), Signale von (2*R*,1'*S*)-**3a** nicht aufgeführt.

CH=C-N); 128,63 (*d*, Ph); 128,16 (*d*, Ph); 128,03 (*d*, Ph); 127,40 (*d*, Ph); 128,03 (*d*, Ph); 125,56 (*d*, Ph); 105,55 (*d*, CH=CN); 80,11 (*d*, Ph-CHCH₂NO₂); 79,43 (*t*, CH₂NO₂); 67,13 (*t*, CH₂O); 54,72 (*d*, OCH-Ph); 46,53 (*d*, CHCH₃); 41,59 (*t*, CH₂N); 35,97 (*d*, CH-C-N); 24,96 (*t*); 23,91 (*t*); 23,91 (*t*); 17,45 (*t*); 7,6 (*qa*, CH₃). – MS.: 406 (38,6, *M*⁺), 123 (100).

C₂₅H₃₀N₂O₃ (406,53) Ber. C 73,86 H 7,44 N 6,89% Gef. C 73,91 H 7,50 N 6,92%

Hydrolyse von 11b. Enamin **11b** (197 mg, 0,49 mmol) (Diastereomerenmischung **11b/11a** = 4:1, nach ¹³C-NMR.) wurde analog **11a** hydrolysiert zu 95 mg (78%) (2*R*,1'*S*)- und (2*S*,1'*R*)-**3a**: weisse Kristalle vom Smp. 122–124°, [α]_D^{RT} = –17,1° (*c* = 1, CHCl₃) (61% e. e.).

Hydrolyse des Rohgemisches von 11a und 11b. Wird nach der Addition **11a** und **11b** direkt eingedampft, entsteht ein Gemisch von 58% ds (NMR.), das nach Hydrolyse und Aufarbeitung C einen Drehwert von +2,3° zeigt (9% e. e.).

4. Chemischer Abbau von (–)-(2*S*,1'*R*)-3a** zu (1*R*)-1-Cyclohexyl-1-phenyläthan (**9**). – Herstellung von (–)-(2*S*,1'*R*)-2-(2'-Nitro-1'-phenyläthyl)-cyclohexanon-äthylenglycol (**5**).** Analog [44] wurden 0,38 g (1,5 mmol) Pyridinium-(*p*-toluol-sulfonat), 1,23 g (5 mmol) (–)-(2*S*,1'*R*)-**3a** und 1,55 g (25 mmol) Äthylenglykol in 40 ml Benzol gelöst und unter Ar 4 Std. lang im Wasserabscheider erhitzt. Nach Eindampfen i. RV. wurde die ausgefallene Masse in Äther aufgenommen und 3mal mit Wasser gewaschen. Einengen i. RV. ergab rötliche Kristalle (96%), die aus CH₃OH umkristallisiert wurden. Smp. 123–125° (weisse Nadeln); [α]_D^{RT} = –2,1° (*c* = 1, CHCl₃), [α]₄₃₆^{RT} = –9,3° (*c* = 1, CHCl₃). – UV. (EtOH): 264 (260), 258 (340), 251 (355), 244 (1045). – CD. (EtOH): 311 ($\Delta\epsilon$ = –0,431). – IR. (CHCl₃): 3080w, 3060w, 3040w, 3000w, 2940s, 2880m, 2860m, 1545s, 1490w, 1440m, 1380s, 1330w, 1310w, 1280m, 1150m, 1130m, 1090s, 1050m, 1030m, 940m, 870m. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 7,3–7,05 (*m*, 5 H, arom. H); 5,16 (*ABX*, *J* = 12 und 4, 1 H, 1 H von CH₂NO₂); 4,61 (*ABX*, *J* = 12 und 12, 1 H, 1 H von CH₂NO₂); 4,1–3,9 (*m*, 4 H, OCH₂CH₂O); 3,64 (*d* × *d* × *d*, *J* = 12, 9 und 4, 1 H, CH-Ph); 2,1–0,9 (*m*, 9 H). – MS.: 291 (5, *M*⁺), 245 (100).

C₁₆H₂₁NO₄ (291,35) Ber. C 65,95 H 7,27 N 4,81% Gef. C 66,02 H 7,44 N 4,91%

Herstellung von (+)-(2*S*,1'*R*)-2-(2'-Nitro-1'-phenyläthyl)-cyclohexanon-äthylendithioacetal (6**).** In 130 ml CH₂Cl₂ (dest. von P₂O₅) wurden 9,9 g (40 mmol) (–)-(2*S*,1'*R*)-**3a** und 4,2 ml (50 mmol) 1,2-Äthandithiol gelöst, bei 0° mit 2,2 ml Bortrifluorid-diäthylätherat versetzt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Waschen mit 3mal 25 ml 7% KOH-Lösung 25 ml H₂O und 40 ml ges. NaCl-Lösung und Eindampfen i. RV. ergaben 10,9 g (84%) Rohprodukt, das an Silicagel filtriert und dann aus CH₃OH umkristallisiert wurde (Ausbeute 7,9 g, 61%). Smp. 114–115° (MeOH); [α]_D^{RT} = +19,2° (*c* = 1, CHCl₃). – UV. (EtOH): 264 (460), 258 (645), 219 (2590). – CD. (EtOH): 328 (–0,07), 281 (+1,49), 270 (+1,17), 262 (+1,09). – IR. (CHCl₃): 3080w, 3060w, 3040w, 3000w, 2940m, 2860w, 1550s, 1490w, 1430w, 1380m, 1280w, 980w, 970w. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 7,3–7,1 (*m*, 5 H, arom. H); 5,34 (*ABX*, *J* = 12 und 5, 1 H, 1 H von CH₂NO₂); 4,82 (*ABX*, *J* = 12 und 11, 1 H, 1 H von CH₂NO₂); 4,2–3,95 (*m*, 1 H, CH-Ph); 3,45–3,2 (*m*, 4 H, SCH₂CH₂S); 2,3–0,9 (*m*, 9 H). – MS.: 323 (16,7, *M*⁺), 277 (100).

C₁₆H₂₁NO₂S₂ (323,48) Ber. C 59,41 H 6,54 N 4,33% Gef. C 59,53 H 6,59 N 4,32%

Herstellung von (–)-(2*R*)-2-(2-Cyclohexyl-2-phenyl)äthylamin (7**).** In 100 ml EtOH wurden 4,85 g (15 mmol) (+)-(2*S*,1'*R*)-**6** mit 50 g Raney-Nickel *W2* unter 26 atm. H₂ bei 50° 17 Std. lang geschüttelt. Nach Filtration durch *Celite* und Einengen i. RV. wurden 1,6 g (52%) braunes Harz erhalten, das bei 155°/5·10^{–3} Torr destillierte (Ausbeute 0,7 g = 23%). [α]_D^{RT} = –7,6° (*c* = 1,5, CHCl₃). – IR. (Film): 3400–3100 (*w*, br.), 3080w, 3060w, 3020w, 2920s, 2850s, 2800m, 1600w, 1490m, 1450s, 1380w, 1350w, 1200w, 1130w, 1070w, 1030w, 890w, 840w, 760m, 700s. – ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 7,4–7,1 (*m*, 5 H, arom. H); 3,2–2,3 (*m*, 5 H); 2,1–0,9 (*m*, 11 H).

Herstellung von (+)-(2*R*)-N-(2-Cyclohexyl-2-phenyläthyl)-methansulfonsäureamid (8**).** Nach [30] wurden 0,6 g (3,5 mmol) (–)-(2*R*)-**7** mit 0,47 g (4,1 mmol) Methansulfonsäurechlorid in 5 ml Pyridin 30 Min. lang bei RT. gerührt. Nach Ansäuern mit 2*N* HCl wurde die Lösung in Äther aufgenommen und extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Aktivkohle erhitzt, mit Na₂SO₄ getrocknet, durch *Celite* filtriert und i. RV. eingedampft: 0,5 g (51%) rötliche Masse. [α]_D^{RT} = +9,4° (*c* = 1, CHCl₃). – IR. (Film): 3300 (*m*, br.), 3080w, 3060w, 3020w, 2920s, 2850s, 1600w, 1550m, 1490m, 1450s, 1410m, 1380m, 1320s, 1150s, 1080m, 1030m, 970m, 910m, 890m, 850m, 760m, 730m, 700s, 650w. – ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 7,4–7,1 (*m*, 5 H); 3,7–2,8 (*m*, 4 H); 2,75 (*s*, 3 H); 2,1–0,9 (*m*, 11 H).

Herstellung von (–)-(1*R*)-1-Cyclohexyl-1-phenyläthan (9**).** Nach [30] wurden 0,35 g (1,25 mmol) **8** mit 1,25 g Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure in 5 ml CH₃OH und 12 ml 10% NaOH-Lösung 1,5 Std. lang unter

Rückfluss erhitzt. Nach 3maligem Ausziehen mit CH_2Cl_2 wurden die organischen Phasen 2mal mit 10% HCl-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. RV. eingengt. Das resultierende braune Öl wurde an einer Dickschichtplatte (Äther/Pentan 1:1) aufgetrennt und 26 mg (11%) eines farblosen Öls erhalten, dessen Spektren und Drehwert mit den in [29] für (–)-(R)-**9** angegebenen übereinstimmen. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8,6^\circ$ ($c = 2$, CHCl_3), [29]: $-9,3$ ($c = 1$, CHCl_3). – IR. (CHCl_3): 3080w, 3060w, 3020w, 2920s, 2850s, 1600w, 1490m, 1450s, 1370w, 1040m, 900w. – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, CDCl_3): 7,5–7,1 (m, 5 H); 2,7–2,2 (m, 1 H); 2,1–0,9 (m, 11 H); 1,22 (d, $J = 7, 3$ H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach & J. Goliński, *Helv. Chim. Acta* **64**, 1413 (1981).
- [2] D. Seebach & V. Prelog, *Angew. Chem.* **94**, (1982); *ibid.* *Int. Ed.* **21**, (1982), im Druck (Übersicht).
- [3] M. E. Kuehne & L. Foley, *J. Org. Chem.* **30**, 4280 (1965).
- [4] a) A. Risaliti, M. Forchiasin & E. Valentin, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 6331; b) A. Risaliti, M. Forchiasin & E. Valentin, *Tetrahedron* **24**, 1889 (1968); c) E. Valentin, G. Pitacco & F. P. Colonna, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2837; d) F. P. Colonna, E. Valentin, G. Pitacco & A. Risaliti, *Tetrahedron* **29**, 3011 (1973); e) G. Pitacco, F. P. Colonna, E. Valentin & A. Risaliti, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1974**, 1625; f) E. Valentin, G. Pitacco, F. P. Colonna & A. Risaliti, *Tetrahedron* **30**, 2741 (1974); g) M. Calligaris, G. Manzini, G. Pitacco & E. Valentin, *ibid.* **31**, 1501 (1975).
- [5] D. Seebach & E. Hungerbühler, *Modern Synthetic Methods* **2**, 1980 (R. Scheffold, Ed.), Salle + Sauerländer, Aarau 1980, S. 91 ff.
- [6] K. Tomioka & K. Koga, *Kagaku No Ryoiki* **34**, 369, 762, 920 (1980) (Übersichten).
- [7] H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **100**, 393 (1981) (Übersicht).
- [8] D. Seebach, H. Dörr, B. Bastani & V. Ehrig, *Angew. Chem.* **81**, 1002 (1969), *ibid.* *Int. Ed.* **8**, 982 (1969); W. Langer & D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1710 (1979).
- [9] D. Seebach, G. Crass, E.-M. Wilka, D. Hilvert & E. Brunner, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2695 (1979).
- [10] R. A. Kretschmer, *J. Org. Chem.* **37**, 2744 (1972); J. S. Zweig, J. L. Luche, E. Barreiro & P. Crabbé, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2355; B. Gustafsson, M. Nilsson & C. Ullenius, *Acta Chem. Scand. B* **31**, 667 (1977); B. Gustafsson, G. Hallnemo & C. Ullenius, *ibid.* **B** **34**, 443 (1980); B. Gustafsson & C. Ullenius, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3171; T. Mukaiyama & T. Imamoto, *Chem. Lett.* **1980**, 45; F. Leyendecker, F. Jesser & B. Ruhland, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 3601.
- [11] T. Mukaiyama, A. Ikegawa & K. Suzuki, *Chem. Lett.* **1981**, 165.
- [12] T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **37**, 4111 (1981) (Übersicht).
- [13] M. Asamai & T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1979**, 569.
- [14] A. I. Meyers, *Pure Appl. Chem.* **51**, 1255 (1979) (Übersicht).
- [15] T. Mukaiyama & N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1981**, 913; W. Oppolzer & H. J. Löher, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2808 (1981).
- [16] D. J. Cram & G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 625.
- [17] D. Enders, *Chemtech.* **1981**, 504 (Übersicht).
- [18] a) K. Hiroi, K. Achiwa & S.-I. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4233; b) K. Hiroi, K. Achiwa & S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 246 (1972); c) B. De Jeso & J.-C. Pommier, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 4511; d) J. K. Whitesell & S. W. Felman, *J. Org. Chem.* **42**, 1663 (1977).
- [19] A. Meyer & O. Hofer, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 4410 (1980).
- [20] M. Asami & T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1980**, 17.
- [21] a) M. R. Roberts & R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 724 (1981); b) J. Ficini, J. Berlan & J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 3055.
- [22] P. A. Bartlett, *Tetrahedron* **36**, 3 (1980) (Übersicht).
- [23] K. Igarashi, J. Oda, Y. Inoye & M. Ohno, *Agr. Biol. Chem.* **34**, 811 (1970).
- [24] F. Matloubi & G. Solladié, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2141.
- [25] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuskovicz & R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 207 (1963).
- [26] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei & M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **60**, 301 (1977).
- [27] T. Katsuki & K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5974 (1980); B. E. Rossiter, T. Katsuki & K. B. Sharpless, *ibid.* **103**, 464 (1981); V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda & K. B. Sharpless, *ibid.* **103**, 6237 (1981).

- [28] *G. Snatzke*, *Angew. Chem.* **91**, 380 (1979); *ibid.* *Int. Ed.* **18**, 363 (1979) (Übersicht).
- [29] *R. K. Hill & D. A. Cullison*, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1229 (1973).
- [30] *A. Nickon & A. S. Hill*, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1152 (1964).
- [31] *J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman & A. J. van Bommel*, *Nature* **168**, 271 (1951).
- [32] *F. H. Clarke*, *J. Org. Chem.* **27**, 3251 (1962).
- [33] *P. S. Portoghese*, *J. Med. Chem.* **10**, 1057 (1967).
- [34] *G. M. Sheldrick*, SHELX 76, A program for Crystal Structure Determination, University of Cambridge, England.
- [35] *J. M. Stewart, G. J. Kruger, H. L. Amman, C. Dickinson & S. R. Hall*, The X-Ray System, version of June 1972, Technical Report 192, Computer Science Centre, University of Maryland, MD.
- [36] *C. K. Johnson*, Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-3794 (1965).
- [37] *K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi & C. Kratky*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 3108 (1978).
- [38] *D. Seebach*, in *Houben-Weyl, «Methoden der Organischen Chemie»* 4/4, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1971, S. 278 ff.; *M. Miyashita, T. Yanami & A. Yoshikoshi*, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 4679 (1976).
- [39] *J. Mulzer, G. Brüntrup, J. Finke & M. Zippel*, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 7723 (1979).
- [40] *W. C. Still, M. Kahn & A. Mitra*, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).
- [41] *Nach Organikum*, Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1976).
- [42] *D. E. Worrall*, *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 1556 (1934).
- [43] *D. E. Worrall & A. Tatilbaum*, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 1739 (1942).
- [44] *R. Sterzycki*, *Synthesis* **1979**, 724.