

Enantioselektive Synthese von α -substituierten *N*-Methyl-sulfonamiden

Vorläufige Mitteilung

von Dieter Enders*, Christian R. Thomas, Gerhard Raabe und Jan Runsink

Institut für Organische Chemie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Professor-Pirlet-Strasse 1,
D-52074 Aachen

Herrn Kollegen R. W. Hoffmann anlässlich seines 65. Geburtstags gewidmet

Enantioselective Synthesis of α -Substituted *N*-Methyl-sulfonamides

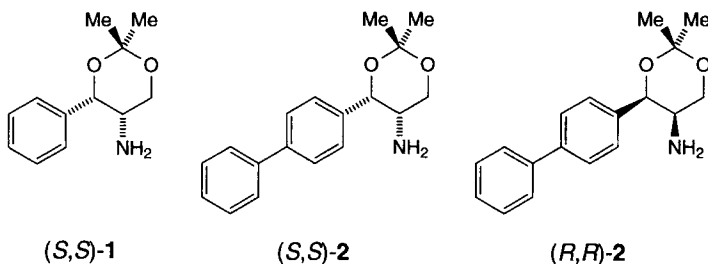
The first asymmetric α -alkylations of lithiated sulfonamides bearing the chirality information within the amine moiety under high asymmetric inductions (de 83–95%) are described. Racemization-free acidic hydrolysis led to the title compounds **11** in acceptable overall yields and with high enantiomeric purity (ee 91–98%; Scheme 2). As a novel chiral auxiliary, the primary amine (*S,S*)- or (*R,R*)-**2** was synthesized employing the classical Erlenmeyer phenylserine synthesis (Scheme 1).

Einleitung. – Sulfonamide spielen in der organischen Chemie und in der Medizin eine bedeutende Rolle. Weltweit bekannt wurde diese Substanzklasse spätestens mit der Entdeckung der antibakteriellen Wirksamkeit des Sulfachrysoindins durch Domagk (Übersichtsartikel: [1]) und dem damit verbundenen Einzug der Sulfonamide in die Chemotherapie. In präparativer Hinsicht sind die Sulfonamide besonders wegen ihrer Inertheit gegenüber sehr vielen Reagenzien auch unter verschärften Bedingungen interessant, so dass sie in der Chemie häufig als Schutzgruppen eingesetzt werden. Bei ihrer Verwendung in der asymmetrischen Synthese kann man zwischen chiralen Sulfonamiden unterscheiden, die die Chiralitätsinformation entweder in der Sulfonyl-Gruppierung [2] oder in der Amin-Gruppe tragen. Beispielhaft für letzteren Fall seien hier [4 + 2]-Cycloadditionen von Dienen an *cis*-1-(Arylsulfonylamido)-2-hydroxyindan-modifizierte Acrylsäure-ester [3] und asymmetrische Michael-Additionen an Sulfonamid-Akzeptoren genannt [4][5]. In jüngster Zeit haben chirale Sulfonamide als Katalysatoren Bedeutung erlangt, so z. B. bei der asymmetrischen Cyclopropanierung von Olefinen [6], der enantioselektiven Aminierung von *N*-Acyl-oxazolidinonen [7] und der Lewis-Säure-katalysierten [8] bzw. festphasenunterstützten [9] asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion.

Angeichts der grossen Bedeutung der Verbindungsklasse der Sulfonamide überrascht es, dass asymmetrische elektrophile Substitutionen in α -Stellung zur Sulfonamid-Gruppe mit Chiralitätsinformation in der Amin-Komponente bisher kaum untersucht wurden. Die älteste uns bekannte Arbeit stammt von Nkunya und Zwanenburg über die asymmetrische Synthese von α,β -epoxidierten Sulfonamiden, wobei die erreichten Diastereoselektivitäten jedoch eher bescheiden waren (de 14–50%) [10]. Kürzlich berichteten Huart und Ghosez im Rahmen einer asymmetrischen Cyclopentanellierung über stereoselektive 1,4-Additionen metallierter, chiraler Sulfonamide an cyclische Enone mit hohen Induktionen (ee 92–98%), wobei die Sulfonamid-Einheit aus den Zielmolekülen

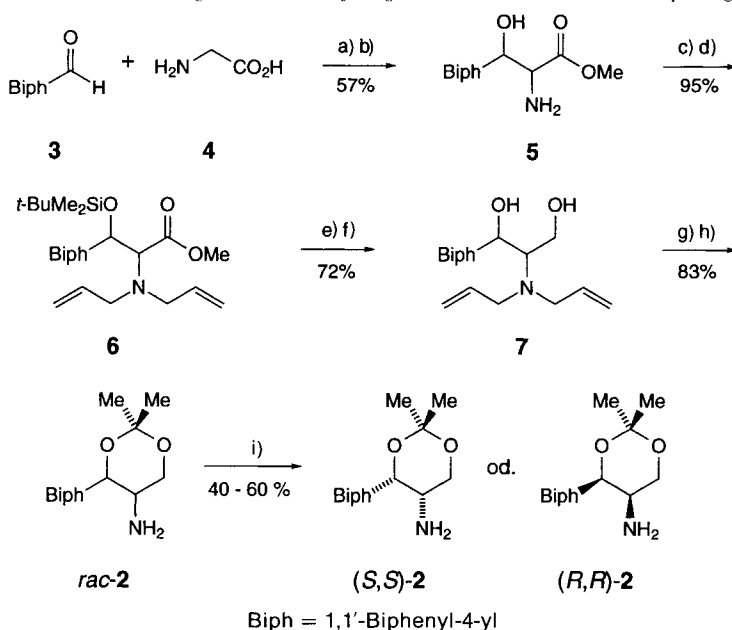
durch Eliminierung entfernt wurde [11]. Als chirales Reagenz verwendeten sie (–)-(*S*)-2-(1-Methoxy-1-methylethyl)pyrrolidin (SDP) [12]. Wir stellen nun erstmals ein Verfahren vor, bei dem enantiomerenreine Sulfonamide hoch diastereoselektiv α -alkyliert werden und das chirale Hilfsreagenz unter sauren Bedingungen racemisierungsfrei abgespalten wird.

Ergebnisse und Diskussion. – In zahlreichen Vorversuchen zur Optimierung der Diastereoselektivität der α -Alkylierung hatte sich (*S,S*)-**1** als das beste Reagenz herausgestellt, die asymmetrische Induktion erreichte jedoch keine brauchbaren Werte (*de* $\leq$ 63%). Es lag aber die Vermutung nahe, dass die beobachtete Stereoselektivität unter anderem auf sterische Effekte der Ph-Gruppe zurückzuführen ist (s.u.). Folgerichtig wurde das chirale Hilfsreagenz **2** entwickelt, das anstelle der Ph-Gruppe eine sterisch deutlich anspruchsvollere 1,1'-Biphenyl-4-yl-Gruppierung trägt.



Als brauchbares Verfahren hat sich die in *Schema 1* gezeigte fünfstufige Synthese erwiesen. Schlüsselschritt ist die hoch diastereoselektive *Erlenmeyer*'sche Phenylserin-Synthese [13] ausgehend von 4-Phenylbenzaldehyd (**3**) und Glycin (**4**), wobei die Unterschussdiastereoisomeren auf der Stufe des Methyl-esters **5** einfach chromatographisch abgetrennt werden. Nach Schutz der OH- und NH₂-Funktion zu **6**, Reduktion des Methyl-esters und Entfernung der (*t*-Bu)Me₂Si-Schutzgruppe zu **7**, sowie Acetalisierung und Entfernung der Schutzgruppe am N-Atom, gelangt man zum racemischen Amin *rac*-**2**, das durch zweifache Kristallisation mit Weinsäure aus EtOH in seine optischen Antipoden getrennt werden kann. Die Enantiomere (*S,S*)-**2** und (*R,R*)-**2** resultieren in einer Enantiomerenreinheit von *ee* > 99%. Die relative und absolute Konfiguration wurde NMR-spektroskopisch durch NOE-Messungen und Vergleich der NMR-Spektren der *Mosher*-Amide der Amine (*S,S*)-**1**, (*S,S*)-**2** und (*R,R*)-**2** eindeutig bestimmt. Die Herstellung der Sulfonamide **9** verläuft dann wie in *Schema 2* gezeigt über zwei Stufen in guten Ausbeuten (68–82%).

Zunächst wurden in hohen Ausbeuten (85–97%) aus kommerziell erhältlichen oder selbst hergestellten Sulfonyl-chloriden **8** [14] und dem Amin **2** die sekundären Sulfonamide hergestellt, die durch *N*-Methylierung in die tertiären Sulfonamide **9** übergeführt werden (80–85%). Die anschließende α -Alkylierung zu **10** gelang in Et₂O unter Zusatz von 1 equiv. Hexamethylphosphorsäuretriimid (HMPA) bei –70° mit guter bis sehr guter Diastereoselektivität (*de* 83–95%) und guten Ausbeuten (67–83%). Durch präparative HPLC konnten (*S,S,R*)-**10a** und (*S,S,R*)-**10b** diastereoisomerenrein erhalten werden. Die Diastereoisomerenüberschüsse wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Schema 1. Herstellung des chiralen Hilfsreagenzes *rac*-**2** und dessen Racematspaltung

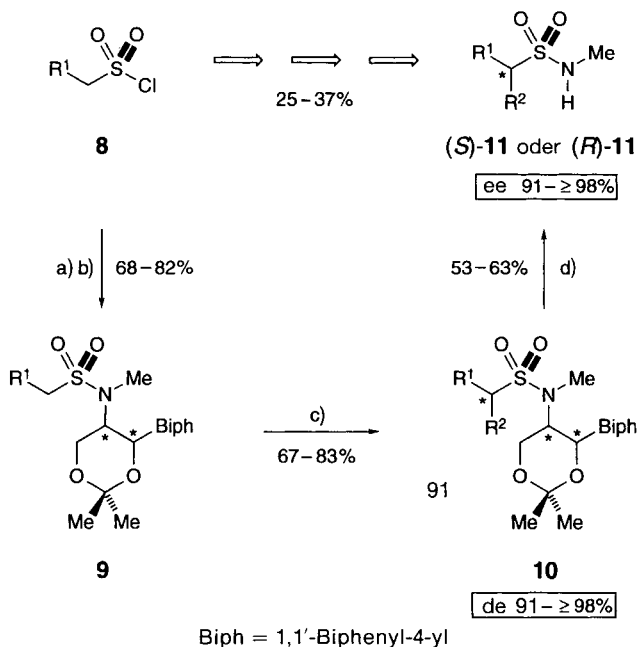
a) 2,0 equiv. **3** pro equiv. Glycin in EtOH/H₂O 2,5:1, 3,0 equiv. NaOH, 4 h; 2N HCl, 1 h; b) 3,5 equiv. SOCl₂, MeOH, 0°, 30 min; Rückfluss, 4 h, de 86%; chromatographische Abtrennung der Minderdiastereoisomeren (*S,S*)-**5** und (*R,R*)-**5** (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1); c) (*t*-Bu)Me₂SiCl (1,2 equiv.), Imidazol (2,5 equiv.), MeCN, 40°, 2,5 h; d) Allyl-bromid (2,2 equiv.), (*i*-Pr)₂NEt (2,5 equiv.), Toluol, Rückfluss, 3 d; e) (*i*-Bu)₂AlH (3,0 equiv., 1,0M in CH₂Cl₂), CH₂Cl₂, 0 → 25°, 8 h; f) Bu₄NF (1,0 equiv., 1,0M in THF), THF, 2 h; g) 2,2-Dimethoxypropan (5,0 equiv.) Campher-10-sulfonsäure (0,05 equiv.), Toluol, Rückfluss, 4 d; h) (Ph₃P)₃RhCl (0,01 equiv.), MeCN/H₂O 84:16, Rückfluss, 1,5 h; i) Racematspaltung durch zweifache Kristallisation mit 1,0 equiv. Weinsäure aus EtOH ((-)-D-Weinsäure liefert (*R,R*)-**2**, (+)-L-Weinsäure liefert (*S,S*)-**2**).

Vergleichsexperimente in Et₂O ohne Zusatz von HMPA führten zu gleichen Diastereoselektivitäten, jedoch zu wesentlich geringeren Ausbeuten. Beim Wechsel des Lösungsmittels zu THF zeigte sich zwar eine deutliche Erhöhung der Reaktivität, jedoch auch eine damit einhergehende Absenkung der Diastereoselektivität. Variiert man den Substituenten R¹ in den Sulfonamiden **9**, so kann man einen deutlichen Unterschied in der Diastereoselektivität bei Verwendung des gleichen Elektrophils (PhCH₂Br) feststellen (Tab. 1).

Während für R¹ = Me eine Diastereoselektivität von 83 % ((*S,S,R*)-**10a**) ermittelt wurde, konnte sie durch Verwendung sterisch anspruchsvollerer Reste R¹ = Et bzw. *i*-Pr auf 95 % ((*R,R,S*)-**10c**) bzw. 91 % ((*R,R,R*)-**10e**) gesteigert werden.

Die absolute Konfiguration am neu erzeugten stereogenen Zentrum wurde durch eine Röntgen-Strukturanalyse von kristallinem (*S,S,R*)-**10a** ermittelt (Fig.)¹⁾ (zur Darstellung benutzte 'Software': [16]).

¹⁾ Geeignete Kristalle wurden durch Umkristallisieren aus Et₂O gewonnen. Die Substanz (C₂₈H₃₃O₄NS, Kristallabmessungen ca. 0,2 × 0,2 × 0,3 mm) kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe *P*2₁ (Nr. 4),

Schema 2. Enantioselektive Synthese von α -substituierten N-Methyl-sulfonamiden **11**

a) (S,S)-**2** oder (R,R)-**2**, Et₃N, CH₂Cl₂, 0° → R.T., 8 h; b) 1,0 equiv. BuLi (1,6N in Hexan), THF, 0°, 0,5 h; MeI, 2 h, R.T.; c) 1,0 equiv. HMPA, 1,1 equiv. BuLi (1,6N in Hexan), Et₂O, -70°, 1 h; 1,5 equiv. R²X, 2-8 h, -70°, NH₄Cl (aq.); d) *Methode A*: konz. HCl, 100°, 3 d; *Methode B*: 1,0 equiv. H₂SO₄ (98proz.), CHCl₃, Rückfluss, 1 d.

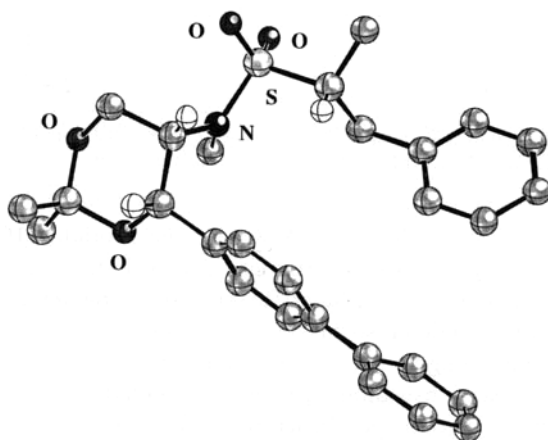
Während lithiierte Sulfone bereits gut untersucht sind [17] [18] (Übersichtsartikel über Akzeptor-substituierte Li-Verbindungen, s. [19]), gibt es über metallierte Sulfonamide unseres Wissens noch keine Röntgen-Strukturanalyse und keine NMR-spektroskopische Daten, die zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der asymmetrischen elektrophilen Substitutionen beitragen könnten. Erste Untersuchungen am lithiierten Sulfonamid (S,S)-**12** in (D₈)THF zeigen, dass das Verhältnis von Lithio-Sulfonamid zu THF genau 1:2 beträgt. Die freien Koordinatenstellen am Li⁺-Ion sind in Analogie zu lithiierten Sulfonen vermutlich durch Wechselwirkung mit den Sulfonyl-O-Atomen und

$a = 8,564(1)$, $b = 16,590(1)$, $c = 9,442(4)$ Å, $\beta = 109,86^\circ$ (2). Bei einem Zellvolumen von 1261,60 Å³, $Z = 2$ und $M_{\text{ber.}} = 479,64$ beträgt die Dichte 1,262 g cm⁻³. Enraf-Nonius-CAD4-Vierkreisdiffraktometer, CuK_α-Strahlung (Graphit-Monochromator, $\lambda = 1,54179$ Å). Die Lösung der Struktur erfolgte mit direkten Methoden (Gensin, Gentan, aus Xtal3.2) [12]. Ein Teil der H-Positionen konnte lokalisiert werden, die restlichen wurden berechnet. 3752 beobachtete Reflexe ($I > 2\sigma(I)$), 306 Parameter verfeinert, $R = 0,050$, $R_w = 0,043$; maximale Restelektronendichte $-0,7 / +9,4$ e Å⁻³. Die Konfiguration an C(5) wurde unter Verwendung der bekannten Konfiguration an C(1) und C(2) festgelegt. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur Faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als 'supplementary publication No. CCDC-101146' beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos unter folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: + 44-(0)1223-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Tab. 1. Ausbeuten und Diastereoisomerenüberschüsse bei der Synthese der α -substituierten Sulfonamide **10**

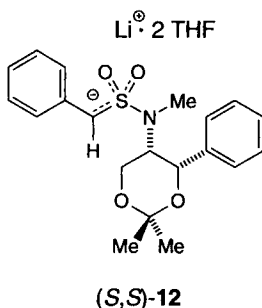
10	R ¹	R ²	Ausb. [%]	de [%] ^{a)}
(<i>S,S,R</i>)- 10a	Me	Bn	67	83 (≥ 98) ^{b)}
(<i>S,S,R</i>)- 10b	Et	Bu	72	84 (≥ 98) ^{b)}
(<i>S,S,R</i>)- 10c	Et	Bn	79	94
(<i>R,R,S</i>)- 10c ^{c)}	Et	Bn	76	95
(<i>R,R,R</i>)- 10d ^{c)}	i-Pr	Me	83	94
(<i>R,R,R</i>)- 10e ^{c)}	i-Pr	Bn	75	91

^{a)} Die de-Werte wurden ¹H-NMR-spektroskopisch mit einem *Varian-Gemini-300*-MHz-Spektrometer bestimmt. ^{b)} In Klammern: Nach HPLC-Trennung der Diastereoisomeren (SiO₂, Et₂O/Pentan 1:1). ^{c)} (*R,R*)-**2** wurde als Hilfsreagenz verwendet.

Figur. Struktur des Sulfonamids (*S,S,R*)-**10a** im Kristall [16]

zwei THF-Molekülen besetzt. Im Vergleich zu nicht-metalliertem (*S,S*)-**12** beobachtet man eine deutliche Zunahme der ¹J(C,H)-Werte um 28 Hz auf 166 Hz, was sehr gut im Einklang mit dem Verhalten bei der Lithiierung benzyllischer Sulfone steht (für einen Übersichtsartikel über Akzeptor-substituierte Li-Verbindungen s. [19]), und auf eine planare Konfiguration am anionischen C-Atom schliessen lässt.

Die bisher zur α -Alkylierung verwendeten Sulfonamide **9** tragen als R¹ Alkyl-Reste, so dass bei der Erklärung der relativen Topizität neben der Position des Li⁺-Ions (s.o.)



und der Rotation um die (C(α)-S)-Bindung auch die Inversionsbarriere am carbanionischen Zentrum berücksichtigt werden muss. Wir vermuten, dass die räumlich nahe, sterisch anspruchsvolle '1,1'-Biphenyl-4-yl-Wand' einen wesentlichen Beitrag zur beobachteten Diastereoselektivität leistet. Die racemisierungsfreie Abspaltung des chiralen Hilfsreagenzes gelang unter sauren Bedingungen nach zwei Varianten in befriedigenden Ausbeuten (53–62 %, *Tab. 2*).

Tab. 2. Ausbeuten, Drehwerte und Enantiomerenüberschüsse der α -substituierten *N*-Methyl-sulfonamide **11**

11	R ¹	R ²	Ausb. [%]	Methode	[α] _D ²⁵ (c. CHCl ₃)	ee [%] ^{a)}
(<i>R</i>)- 11a	Me	Bn	55	<i>A</i>	– 3.13 (1.1)	≥ 98
(<i>R</i>)- 11b	Et	Bu	63	<i>B</i>	+ 4.02 (1.1)	≥ 98
(<i>R</i>)- 11c	Et	Bn	53	<i>A</i>	+ 1.98 (1.1)	94
(<i>S</i>)- 11c ^{b)}	Et	Bn	55	<i>A</i>	– 2.02 (1.1)	95
(<i>R</i>)- 11d ^{b)}	i-Pr	Me	53	<i>B</i>	– 5.05 (1.1)	94
(<i>R</i>)- 11e ^{b)}	i-Pr	Bn	56	<i>A</i>	– 2.69 (1.1)	91

^{a)} Gaschromatographisch an chiraler stationärer Phase (*Lipodex E*, 25 m × 0.25 mm I.D.) und Vergleich mit den jeweiligen Racematen bestimmt. ^{b)} (*R,R*)-**2** wurde als Hilfsreagenz verwendet.

Bei der zuerst entwickelten Methode **A** werden die Produkte **10** in einem grossen Überschuss an konzentrierter HCl suspendiert und 3 Tage unter Rückfluss erhitzt. Überraschenderweise bilden sich bei dieser Reaktionsführung keine Sulfonsäuren, sondern die *N*-Methyl-sulfonamide **11**, so dass es sich vermutlich um eine Reaktionskette aus Acetal-Spaltung, Eliminierung von H₂O und Enamin-Hydrolyse handelt. Trotz der vergleichsweise scharfen Reaktionsbedingungen erweisen sich die Sulfonamide **11** als konfiguratativ äusserst stabil, da in jedem gegebenen Beispiel die Diastereoisomerenüberschüsse der Produkte **10** mit den Enantiomerenüberschüssen der Sulfonamide **11** übereinstimmen. Letztere wurden gaschromatographisch an chiralen stationären Phasen durch Vergleich mit den jeweiligen Racematen bestimmt. Leider lieferte das salzsaure Verfahren *A* für nichtaromatische Produkte **11** nur schlechte Ausbeuten, die mit Hilfe des schwefelsauren Verfahrens (Methode *B*) deutlich verbessert werden konnten. Hierbei werden die Produkte **10** in CHCl₃ gelöst und mit äquimolaren Mengen konz. H₂SO₄ einen Tag unter Rückfluss erhitzt. Auch dieses Verfahren verläuft racemisierungsfrei. Die erhaltenen *N*-Methyl-sulfonamide sind ähnlich denen von *Davies et al.*, deren Methode der diastereoselektiven Alkylierung von Sulfonyl-aminen jedoch in der Regel nur zu mittleren Diastereoselektivitäten führt (de 2–95 %) [20].

Das hier beschriebene Verfahren eröffnet erstmals die asymmetrische Synthese α -substituierter sekundärer Sulfonamide hoher Enantiomerenreinheit unter saurer, racemisierungsfreier Entfernung der Hilfsgruppierung²⁾.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Preis und Sonderforschungsbereich 380) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken den Firmen *Degussa AG*, *BASF AG*, *Bayer AG*, *Hoechst AG* und *Wacker Chemie* für Chemikalienspenden.

²⁾ Alle Verbindungen ergaben passende spektroskopische Daten (IR, MS, NMR) und korrekte Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Herstellung der tertiären Sulfonamide 9. Man löst 2,83 g (10,0 mmol) Amin **2** in 50 ml CH_2Cl_2 , gibt bei 0° 1,66 ml (12,0 mmol) Et_3N zu und tropft dann in mehreren Intervallen langsam 11 mmol Sulfonyl-chlorid **8** zu. Man lässt langsam auf RT. erwärmen und rührt insgesamt 2 h nach. Die Lsg. wird dann i. RV. eingengt, 1 h i. HV. getrocknet und dann säulenchromatographisch (SiO_2 , (AcOEt/Pentan)-Gemische) gereinigt. Die so erhaltenen Zwischenprodukte werden unter Ar in THF gelöst (10 ml pro mmol Substanz), auf 0° abgekühlt und tropfenweise mit 1,0 equiv. BuLi (1,6N in Hexan) versetzt. Nach 30 min tropft man 1,1 equiv. MeI hinzu, entfernt das Kältebad und lässt 8 h nachrühren. Die Lsg. wird dann mit ges. NH_4Cl -Lsg. versetzt und die org. Phase mit ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und chromatographiert (SiO_2 , (AcOEt/Pentan)-Gemische). Die so erhaltenen Produkte (*S,S*)-**9a,b**, und (*R,R*)-**9c,d** sind kristallin.

Herstellung der α -substituierten tertiären Sulfonamide 10. Die Sulfonamide **9** werden unter Ar in Et_2O gelöst (10 ml pro mmol), mit 1 equiv. HMPA versetzt und auf –70° abgekühlt. Dann werden 1,1 equiv. BuLi (1,6N in Hexan) zugespritzt und 1 h gerührt. Zu der klaren, tief-violetten Lsg. werden dann 1,5 equiv. Elektrophil gegeben und 2–8 h gerührt. Die Lsg. wird dann mit ges. NH_4Cl -Lsg. versetzt, die org. Phase 5mal mit ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und chromatographiert (SiO_2 , (AcOEt/Pentan)-Gemische). Durch präp. HPLC (SiO_2 , Et_2O /Pentan 1:1) werden die Diastereoisomeren (*S,S,R*)-**10a,b** und (*S,S,S*)-**10a,b** getrennt. Alle Produkte **10** liegen in kristalliner Form vor.

Herstellung der α -substituierten N-Methyl-sulfonamide 11. Methode A (HCl-Methode): 1 mmol Sulfonamid **10** wird in 10 ml konz. HCl suspendiert und 3 Tage unter Rückfluss erhitzt. Das heterogene Gemisch wird 10mal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Extrakte mit ges. NaHCO_3 -, dann mit ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Einengen i. RV. wird chromatographiert (SiO_2 , (AcOEt/Pentan)-Gemische). Von letzten Verunreinigungen wird mittels Kugelorhrdestillation i.V. (0,8 Torr) und 120–150° abgetrennt. Die Produkte (*R*)-**11c,e** und (*S*)-**11c** werden als klare Öle erhalten, während (*R*)-**11a** als farbloser Feststoff vorliegt (Schmp. 89°).

Methode B (H_2SO_4 -Methode): 1 mmol Sulfonamid **10** wird in 20 ml CHCl_3 gelöst, mit 1 equiv. H_2SO_4 (98proz.) versetzt und einen Tag unter Rückfluss erhitzt. Von ungelösten Rückständen wird abfiltriert, die übrige Aufarbeitung entspricht dem Verfahren der Methode A. Die Produkte (*R*)-**11b** und (*R*)-**11d** werden als klare Öle erhalten.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) E. Meyle, *Pharmazie in unserer Zeit* **1984**, *6*, 177–186; b) G. Korger, W.-H. Wagner, in 'Arzneimittel: Entwicklung, Wirkung, Darstellung', Ed. G. Ehrhardt und H. Ruschig, Verlag Chemie, Weinheim, 1972, Band 4, Teil 1, Kap. 2.2.
- [2] W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969–2004.
- [3] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 375.
- [4] E. Urban, G. Knühl, G. Helmchen, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 971–986.
- [5] H. Tsuge, K. Takumi, T. Nagai, T. Okano, S. Eguchi, H. Kimoto, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 823–838.
- [6] H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, D. H. Lake, N. Kong, M. J. Fall, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897–6907.
- [7] D. A. Evans, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452–6453.
- [8] E. J. Corey, M. Letavic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9616 und dort zit. frühere Arbeiten.
- [9] K. Kamahori, S. Tada, K. Ito, S. Itsuno, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2547.
- [10] M. H. H. Nkunya, B. Zwanenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 253.
- [11] C. Huart, L. Ghousez, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 627; *ibid.*, *Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 634.
- [12] D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. J. Breña-Valle, V. Bhushan, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*, 691–704.
- [13] G. Ehrhardt, *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 483.
- [14] H. Quast, F. Kees, *Synthesis* **1974**, 489.
- [15] S. R. Hall, H. D. Flack, J. M. Stewart, XTAL3.2 Reference Manual, Universitäten von West Australien, Genf und Maryland, Lamb, Perth, 1992.
- [16] Ball & Stick Ver. 2.2, A. Falk, N. Müller, G. Schoppel, L. Webbe, Linz (Österreich), Stafford (Großbritannien).
- [17] a) R. Lett, G. Chassaing, A. Marquet, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *111*, C 17; b) G. Chassaing, A. Marquet, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1399.
- [18] G. Boche, M. Marsch, K. Harms, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 577; *ibid.*, *Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 573; b) H.-J. Gais, H. J. Lindner, J. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 865; *ibid.*, *Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 859;

- c) H.-J. Gais, J. Vollhardt, H. J. Lindner, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 916; *ibid.*, *Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 939; d) H.-J. Gais, G. Hellmann, H. Günther, F. Lopez, H. J. Lindner, S. Braun, *Angew. Chem.* **1989**, 10, 1061; *ibid.*, *Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1025; e) H.-J. Gais, G. Hellmann, H. J. Lindner, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 96; *ibid.*, *Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 100.
- [19] Übersichtsartikel über Akzeptor-substituierte Lithiumverbindungen: G. Boche, *Angew. Chem.* **1989**, 10, 286–306; *ibid.*, *Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 277–297.
- [20] F. A. Davis, P. Zhou, P. J. Carroll, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4890.

Eingegangen am 4. Mai 1998