

178. Enantioselektive 1,2-Additionen von Li-, Mg-, Zn- und Cu-organischen Verbindungen und von Li-Enolaten an Carbonylverbindungen im chiralen Medium DDB¹⁾²⁾

von Dieter Seebach³⁾ und Werner Langer²⁾

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

und Institut für Organische Chemie, Justus-Liebig-Universität, Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Giessen

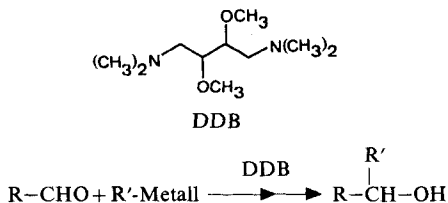
(11. V. 79)

Enantioselective 1,2-addition of Li-, Mg-, Zn-, and Cu-organic compounds and of Li-enolates to carbonyl derivatives in the chiral medium DDB¹⁾

Summary

The (+)-enantiomer of the methoxyamine DDB is used as a chiral cosolvent in the title reactions. As evident from the results listed in the *table*, enantiotopic faces are generally differentiated with preferences ranging from 55:45 to 60:40.

In einer früheren Arbeit [1] hatten wir gezeigt, dass das leicht in beiden enantiomeren Formen aus Weinsäure zugängliche Methoxyamin DDB¹⁾ als Cosolvens bei der Addition von Butyllithium an aliphatische und aromatische Aldehyde die enantiotopen Seiten der Carbonylgruppe differenziert. Diese neben der katalytischen asymmetrischen Synthese wohl einfachste denkbare Methode zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen ergab je nach Bedingungen und eingesetztem Aldehyd Enantiomerenüberschüsse von max. 40%, also 70proz. Enantioselektivität. Der Hilfsstoff DDB kann leicht durch Waschen mit Säure bei der Aufarbeitung abgetrennt und zurückgewonnen werden. Als Cosolventien kommen Pentan,



¹⁾ DDB = 1,4-Dimethylamino-2,3-dimethoxybutan (= 2,3-Dimethoxy-*N,N,N',N'*-tetramethyl-1,4-butan-diamin).

²⁾ Aus der Dissertation von *W. L.*, Universität Giessen, 1978. Neue Adresse von *W. L.*: Sandoz AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel.

³⁾ Korrespondenz-Autor.

Benzol, Toluol und Diäthyläther in Frage. Es wurde gefunden, dass der Enantiomerenüberschuss mit der Menge DDB pro Äquivalent Butyllithium und mit sinkender Temperatur zunahm.

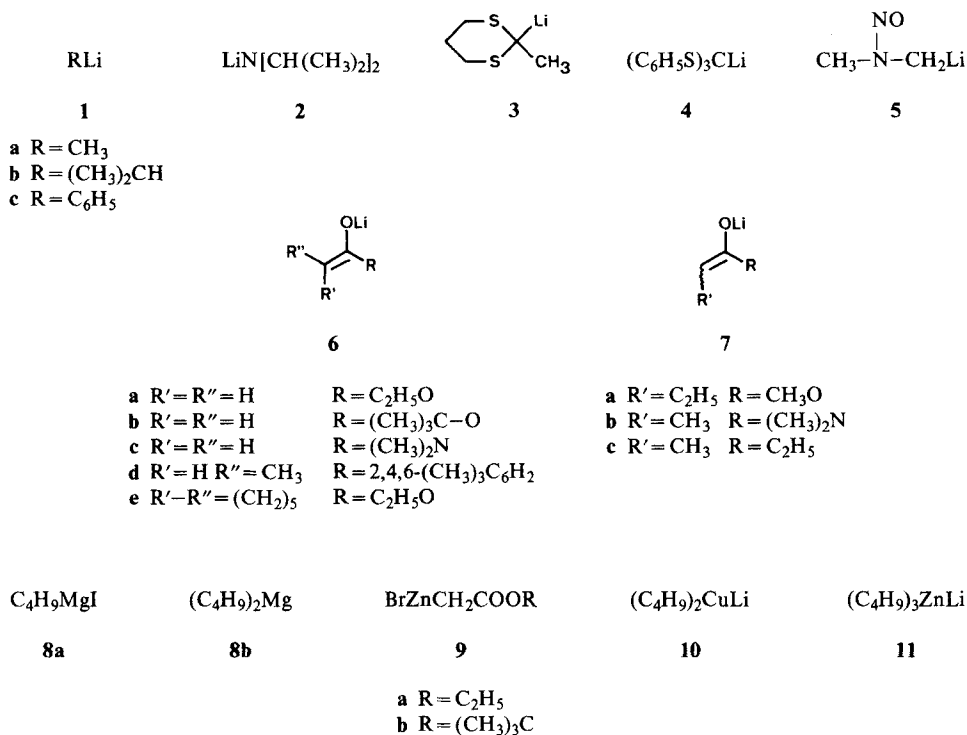
Um die allgemeine Anwendbarkeit dieses chiralen Hilfsstoffs zu überprüfen, setzten wir (+)-(S,S)-DDB (aus natürlicher Weinsäure) nun auch in Reaktionen anderer metallorganischer Verbindungen ein. In dieser Arbeit werden zunächst einfache Additionen an Carbonylverbindungen, in der nachfolgenden Publikation [2] 1,4-Additionen an konjugierte Systeme untersucht.

Für die im folgenden beschriebenen Additionen (s. Tab.) wurde ein Verhältnis DDB zu metallorganischer Verbindung (= Hilfsstoffverhältnis) von 10:1 und eine Temperatur von -78° als Standardbedingung gewählt. Ausser bei den *Reformatsky*-Reaktionen (siehe exper. Teil) nahm in den Fällen, in welchen wir auch geringere molare Überschüsse einsetzten, die Ausbeute der enantioselektiven Synthese ab. Diese Ausbeuten werden im folgenden *optische Ausbeuten* genannt, da in den meisten Fällen Drehwertvergleiche mit Literaturangaben vorgenommen wurden⁴⁾. Die chemischen Ausbeuten der durchgeführten Umsetzungen liegen im selben Bereich wie in «normalen» Lösungsmitteln.

Die Herstellung der metallorganischen Reagenslösungen im chiralen Medium erfolgte durch Zugabe der käuflichen Lösung der Lithiumverbindung **1** zu DDB/Cosolvens unterhalb -30° ; Lithiumdiisopropylamid (LDA; **2**) wurde durch Zugabe von Butyllithium zu Diisopropylamin in DDB/Cosolvens bei -78° hergestellt. Ähnlich wurden die Metallalkanide **3** und **4** aus den CH-aciden Vorläufern mit BuLi bei -35 bzw. -78° erhalten. Das metallierte Nitrosamin **5** und die Enolate **6** und **7** schliesslich wurden durch Zugabe der CH-aciden Vorläufer zu LDA im chiralen Medium bei -78° erzeugt. Vor der Umsetzung mit den Elektrophilen waren die meisten Lithiumverbindungen **1-7** homogen gelöst (siehe exper. Teil). Die *Grignard*-Reagentien **8** wurden in Lösungen ohne DDB-Zusatz hergestellt und unterhalb -30° mit dem chiralen Hilfsstoff versetzt. Die *Reformatsky*-Reagentien **9** wurden bei Rückflusstemperatur im Cosolvens erhalten, worauf ebenfalls bei etwa -30° DDB zugegeben wurde. Die Kuprate **10** und Zinkate **11** wurden, im Cosolvens ohne DDB-Zusatz bei -10° aus den wasserfreien Metallhalogeniden und Butyllithium erhalten, zwischen -30 und -50° mit DDB vereinigt.

Wie erwähnt wurden die Organometalllösungen in allen Fällen bei -78° tropfenweise mit den Elektrophilen versetzt. Die meisten Additionen waren nach beendeter Zugabe bereits vollständig abgelaufen, so dass nach 30 Min. aufgearbeitet wurde. Nur bei *Grignard*- und *Reformatsky*-Reaktionen wurde vor der Aufarbeitung auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefasst. Die angegebenen optischen Ausbeuten (s. oben und Fussnote 3) wurden entweder durch Drehwertvergleich mit Literaturdaten oder durch $^1\text{H-NMR}$ -Messungen mit chiralen Verschiebungsreagentien, im Falle des Ortho-trithioesters **14** durch Umkristallisation bis zu einem konstanten Drehwert bestimmt.

⁴⁾ Streng genommen [3] dürfte dieser Ausdruck nicht benutzt werden, wenn mit chiralen Verschiebungsreagentien (siehe exper. Teil) Enantiomerenüberschüsse bestimmt werden. Bei den hier hergestellten Verbindungen ist keine grosse Diskrepanz zu erwarten [4]; in einigen überprüften Fällen wurden keine Unterschiede beobachtet.



Die Angaben über absolute Konfigurationen der im Überschuss gebildeten Enantiomeren und damit über die beim Angriff des metallorganischen Reagenses bevorzugte enantiotopie Seite ergeben sich aus der Literatur (s. exper. Teil).

Zu den Resultaten sei folgendes bemerkt: a) Der chirale Hilfsstoff DDB bewirkt in allen untersuchten Additionen von achiralen, nucleophilen Metallderivaten an die Aldehyde **A** und **B** oder an die *Schiffsche* Base **C** (enantiotopie Seiten), aber auch in den Additionen von $\text{RCH}=\text{CR}'\text{O}$ (enantiotopie Seiten) an Benzophenon (**D**; homotope Seiten) die Bildung optisch aktiver Produkte, hat also eine grosse Anwendungsbreite. b) Die Enantiomerenüberschüsse bewegen sich im gleichen (10–20%)-Bereich wie bei der früher untersuchten Addition von Butyllithium an verschiedene Aldehyde [1]. c) Im Gegensatz zu [1] ergibt sich keine einheitliche Bevorzugung für den Angriff von der *re*-Seite der Aldehydcarbonylgruppe: Die Butyllderivate von Lithium, Magnesium, Zink und Kupfer addieren von der *re*-[1], *si*-, *re*- bzw. *re*-Seite; andererseits greifen die Lithiumverbindungen Methyl-(**1a**), Phenyl-(**1c**) und Tris(phenylthio)methylithium (**4**) von der *si*-, Isopropyllithium (**1b**) und Lithium (1-*t*-butoxy-1-äthylenolat) (**6b**) dagegen von der *re*-Seite an. d) Überraschenderweise verändert sich die Enantioselektivität nicht wesentlich beim Übergang von den alkalimetallorganischen zu den stärker zur Komplexbildung neigenden übergangsmetallorganischen Verbindungen (Cu, Zn). e) Wie aus den Angaben im exper. Teil ersichtlich ist, steigt der Enantiomerenüberschuss bei den in der *Tabelle* aufgeführten *Reformatzky*-Reaktionen (Bildung von **16**) bei Verwen-

Tabelle. Chemische und optische Ausbeuten sowie absolute Konfigurationen (wo bekannt) der aus den metallorganischen Verbindungen **1**, **3–11** und dem Elektrophilen Valeraldehyd (**A**), Benzaldehyd (**B**), N-Benzylidenanilin (**C**) und Benzophenon (**D**) in DDB-haltigem Medium gebildeten Produkte **12–17**. Wo möglich, ist auch die enantiotope Seite der Aldehyd-Carbonylgruppe angegeben, von der der Angriff bevorzugt erfolgt

Reagens	Elektrophil	Produkt (chemische Ausbeute in %)	Opt. Ausbeute ^{a)} in % (abs. Konfiguration) oder $[\alpha]_D$	Seite des bevorzugten Angriffs
1a	B	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}'-\text{CH}-\text{R} \text{ (R wie in 1)} \end{array}$	1,7 (<i>S</i>)	<i>si</i>
1b	B	12a (R' = C ₆ H ₅) (50)	14,0 (<i>R</i>)	<i>re</i>
1c	A	12c (R' = C ₄ H ₉) (74)	7,8 (<i>R</i>)	<i>si</i>
3	C	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}-\text{S} \\ \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}_6 \quad \text{S} \end{array}$	+ 15,5° (c = 18,7, CH ₂ Cl ₂)	
4	B	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{C}(\text{SC}_6\text{H}_5)_3 \end{array}$	11,0 (<i>R</i>) ^{a)}	<i>si</i>
5	B	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \quad \text{NO} \\ \quad \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_3 \end{array}$	14,8	
6a	B	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{R}'' \text{ O} \\ \quad \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{C}-\text{C}-\text{R} \\ \\ \text{R}' \end{array}$	2,1 (<i>S</i>) ^{b)}	<i>si</i>
6b	B	(R, R', R'' wie in 6)	11,0 (<i>R</i>) ^{b)}	<i>re</i>
6c	B	16b (81)	15,0	
6d	B	16c (73)	10,0 ^{c)}	
6e	B	16d (70)	+ 1,12° (c = 10,0, C ₆ H ₆)	
		16e (85)		
7a	D	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \quad \text{O} \\ \quad \quad \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}-\text{CH}-\text{C}-\text{R} \\ \\ \text{R}' \end{array}$	10,0	
7b	D	R und R' wie in 7	22,0	
7c	D	17a (70)	– 1,54° (c = 6,3, C ₆ H ₆)	
8a	B	17b (71)	6,5 (<i>S</i>)	<i>si</i>
8b	B	17c (41)	8,0 (<i>S</i>)	<i>si</i>
9a	B	12c (51)	22 (<i>R</i>) ^{b)}	<i>re</i>
9b	B	12c (43)	24,5 (<i>R</i>) ^{b)}	<i>re</i>
10	B	16a (88)	15,0 (<i>R</i>)	<i>re</i>
11	B	16b (95)	15,0 (<i>R</i>)	<i>re</i>
		12c (82)		
		12c (85)		

a) Zuordnung durch Hydrolyse zu Mandelsäure.

b) Unter der Annahme, dass Äthyl- und *t*-Butylester bei gleicher absoluter Konfiguration den gleichen Drehsinn zeigen wie der Methyl ester und die freie Säure [5].

c) Diastereomergemisch 5:2 (vgl. [6]).

dung von mehr als einem Äquiv. DDB nicht mehr an, ein Verhalten, das wir bisher mit diesem Hilfsstoff noch in keinem anderen Fall beobachtet haben.

Wir danken Frl. B. Schleenbecker und Herrn Dr. H. Dörr für ihre Hilfe bei der Durchführung einiger Versuche; Frau M. Kronenberger (GC.), Frau B. Reinshagen (GC., IR.), Frau E. Sauerwein (IR.) und den Herren W. Kreiling (NMR.), W. Löwenstein (MS.), A. Schönke (Mikroanalysen) und Dr. H. O. Kalinowski (NMR.), alle Universität Giessen, sind wir für die Durchführung von Analysen und spektroskopischen Messungen zu Dank verpflichtet. Der *Fonds der Deutschen Chemischen Industrie* hat diese Arbeit grosszügig gefördert. Weinsäure zur Herstellung von DDB wurde uns von den Firmen *Böhringer* (Ingelheim) und *Benkiser* (Ludwigshafen), einige Lithiumverbindungen von der *Metallgesellschaft-Frankfurt* (Langelsheim) zur Verfügung gestellt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. S. [1]. Zusätzlich wurden die Apparate *Beckmann*-Spektrometer IR 4250 (IR.) und *Varian* XL-100 (^1H - und ^{13}C -NMR.) verwendet. Gas-Chromatogramme wurden an *Carlo Erba* Fractovap 2900 (analytische Kapillar-GC.), *Varian* Aerograph 1400 (analytische Kapillar-GC.), *Varian*-Aerograph 2700 (für präp. GC.-gepackte Säulen) und *Carlo Erba* Fractovap 2450 gemessen. Elementaranalysen sind mit einem *Carlo Erba* Elemental Analyzer Modell 1104 bestimmt worden. Alle Lösungsmittel wurden nach gängigen Verfahren gereinigt [7]; die käuflichen Organolithiumverbindungen wurden auf Gehalt hin geprüft [8]; LiAlH_4 wurde direkt eingesetzt. DDB wurde nach [1] aus natürlicher Weinsäure hergestellt bzw. kann von der Firma *Aldrich* bezogen werden.

Allgemeine Arbeitsvorschriften. – *Vorschrift 1: Allgemeine Hinweise für das Arbeiten mit DDB als Lösungsmittel, Aufarbeitungsvariante A.* Das zu metallorganischen Umsetzungen verwandte DDB wird vor Gebrauch i.V. 1mal ohne Zusatz und anschliessend frisch über LiAlH_4 destilliert und unter Argon aufbewahrt. Vor der Entnahme des DDB wird der Drehwert, der sehr empfindlich durch geringste Spuren Feuchtigkeit beeinflusst wird, kontrolliert. Bei der Zugabe des RLi zu DDB bzw. des DDB zu RLi-haltigen Mischungen wird darauf geachtet, dass die Temp. im Reaktionsgefäss unter -30° ist, da oberhalb dieser Temp. Zersetzung des DDB durch RLi eintreten kann.

Die Aufarbeitung der DDB-haltigen Reaktionslösungen wird im schwach sauren Medium durchgeführt, nämlich durch Eingiessen der -78° kalten Lösung in eine Mischung aus 50 g Eis/50 ml Eisessig/100 ml Methylenchlorid. Es wird mit 50 ml Methylenchlorid nachgespült, die organische Phase abgetrennt, und die wässrige noch 2mal mit je 20 ml Methylenchlorid gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden anschliessend so oft mit je 50 ml H_2O gewaschen, bis das Waschwasser neutral reagiert (ca. 4- bis 7mal). Dann wird mit Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert, 2mal mit 20 ml Methylenchlorid gewaschen und das Lösungsmittel i.RV. abgezogen. Die gesammelten wässrigen Phasen aus mehreren Versuchen werden zur Rückgewinnung von DDB unter Eiskühlung mit festem KOH bis zur Sättigung versetzt und mit Toluol extrahiert. Die Extrakte werden mit Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand i.V. destilliert.

Vorschrift 2: Aufarbeitungsvariante B. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von 2 ml H_2O hydrolysiert, dann mit 2N HCl angesäuert und das Gemisch mit 2mal je 5 ml Pentan in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird 3mal mit 10 ml Pentan extrahiert. Die vereinigten Pentanextrakte werden mit 20 ml NaHCO_3 -Lösung und 3mal mit 10 ml H_2O gewaschen. Nach Trocknen über 10 g Na_2SO_4 wird abfiltriert, das Na_2SO_4 3mal mit 10 ml Pentan nachgewaschen und die vereinigten Pentanphasen i.RV. eingedampft.

Vorschrift 3: Bestimmung der optischen Ausbeuten der chiralen Produkte. Die Drehwerte wurden in allen Fällen von säulenchromatographisch bzw. gas-chromatographisch gereinigten Produkten bestimmt und mit Literaturdaten verglichen. Die Enantiomerenüberschüsse der Produkte, deren Drehwerte der optisch reinen Enantiomeren unbekannt sind, werden mit Hilfe des optisch aktiven Verschiebungsreagens Tris[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-*d*-campherato]europium (Firma *Aldrich*, Optishift III) ^1H -NMR.-spektroskopisch in der folgenden Weise bestimmt. Eine 0,3M-Lösung des Produktes in CDCl_3 wird in 5-mm-NMR.-Röhrchen mit steigenden Mengen an optisch aktivem Verschiebungsreagens versetzt. Die Mengen werden so gewählt, dass sich das Verhältnis Verschiebungs-

reagens/Produkt von Messung zu Messung verdoppelt. Auftrennungen der Signale der beiden enantiomeren Produkte werden an ihrer unterschiedlichen Signalintensität im Vergleich zum unter gleichen Bedingungen aufgenommenen Spektrum einer racemischen Probe erkannt. Die maximale Menge Verschiebungsreagens, nach der in der Regel keine weitere Verbesserung der Aufspaltung beobachtet wird, liegt etwa bei 60 mol-%. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgt durch Mittelwertbildung der 10mal von beiden Seiten des Spektrums her integrierten Signale. Bei sehr geringen Signalaufentrennungen werden anstelle der Integrationsverhältnisse die Signalhöhen zur Berechnung verwendet.

Vorschrift 4: Herstellung der Zinkatlösungen 11 in DDB. Eine Suspension von 1,5 g (11 mmol) getrocknetem wasserfreiem ZnCl_2 in 25 ml Diäthyläther wird auf -20° gekühlt und mit 33 mmol BuLi (ca. 1,6M in Hexan) umgesetzt. Nach 30 Min. wird auf -50° gekühlt und mit 25 ml (110 mmol) DDB (mol-Verhältnis 10:1) versetzt. Der bei Beginn der Zugabe ausfallende weisse Niederschlag geht mit überschüssigem DDB wieder in Lösung. Die so hergestellten Komplexlösungen werden auf -78° gekühlt und nach 30 Min. umgesetzt.

Vorschrift 5: Herstellung der Kupratlösungen 10 in DDB. Eine Suspension von 2,09 g (11 mmol) wasserfreiem CuI in 25 ml Äther wird auf -20° gekühlt und mit 22 mmol BuLi (ca. 1,6M in Hexan) versetzt. Bei der Zugabe wird die Lösung erst schwarz, dann tiefdunkelbraun. Nach Abkühlen der so hergestellten Kupratlösungen auf -50° werden 25 ml (110 mmol) DDB (mol-Verhältnis 10:1) zugespritzt. Dabei fällt anfangs ein weisser Niederschlag aus, der nach Zugabe von mehr als 5 Äquiv. DDB wieder in Lösung geht. Diese Lösungen werden auf -78° gekühlt und nach 30 Min. umgesetzt.

Vorschrift 6: Herstellung der Lithiumenolat-Lösungen 6 und 7 in DDB. Durch Umsetzung von 11 mmol BuLi (ca. 1,6M in Hexan) mit 1,54 ml (11 mmol) Diisopropylamin in 50 ml DDB (110 mmol)/Pentan 1:1 bei -78° wird Lithiumdiisopropylamid (2; LDA) hergestellt. Nach 1 Std. bei -78° wird diese Lösung mit 11 mmol der CH-aciden Carbonylkomponente 1 Std. lang reagieren gelassen. Die so gewonnene Lösung der Lithiumenolate wird bei -78° umgesetzt.

Vorschrift 7: Durchführung der Reformatzky-Reaktionen in DDB. Die Aktivierung des Zn-Staubes erfolgt nach der von Nützel [9] angegebenen Vorschrift. Eine Suspension von 0,98 g (15 mmol) Zn-Staub (50% Überschuss) in 25 ml Äther bzw. Benzol wird mit 10 mmol Bromessigsäureester versetzt. Die Mischung wird 2 Std. unter Rückfluss geheizt, wobei mit Fortschreiten der Reaktion der Kolbeninhalt klar wird, während sich an der Wandung der überschüssige Zn-Staub niederschlägt. Diese Mischung wird auf -50° gekühlt, mit der entsprechenden Menge DDB (je nach mol-Verhältnis) versetzt, auf -78° gekühlt und nach 30 Min. mit 1,0 ml (10 mmol) Benzaldehyd (B) umgesetzt. Nach 30 Min. wird das Kühlbad entfernt, auf RT. aufgewärmt und nach Vorschrift 1 aufgearbeitet.

Additionsreaktionen. – Herstellung von 1-Phenyl-1-äthanol (12a). Umsetzung von 11 mmol Methylolithium (1a; 1,75M in Äther) mit 1,0 ml (10 mmol) Benzaldehyd (B) in 7,5 ml (33 mmol) DDB (Hilfsstoffverhältnis 3:1) und 40 ml Pentan bei -105° und Aufarbeitung nach Vorschrift 2 ergeben 0,6 g (50%) 12a, Sdp. $90^\circ/10$ Torr ([10]: $87,5^\circ/10$ Torr), $[\alpha]_D = 0,76^\circ$ ($c = 15,7$, Methanol; [10]: $-45,5^\circ$ ($c = 4,9$, Methanol)), (S)-Konfiguration [10], optische Ausbeute 1,7%, *si*-Angriff.

Herstellung von 2-Methyl-1-phenyl-1-propanol (12b). Umsetzung von 12 mmol Isopropylolithium (1b; 1,64M in Hexan) in 11,4 ml (48 mmol) DDB (Hilfsstoffverhältnis 4:1) und 40 ml Pentan bei -120° mit 1,1 ml (11 mmol) B und Aufarbeitung nach Vorschrift 2 ergeben 0,63 g (40%) 12b, Sdp. $66^\circ/0,2$ Torr ([10]: $112^\circ\text{--}113^\circ/15$ Torr), $[\alpha]_D = +6,6^\circ$ ($c = 7,61$, Äther; [10]: $+47,7^\circ$ ($c = 7$, Äther)), (R)-Konfiguration [10], optische Ausbeute 14%, *re*-Angriff.

Herstellung von 1-Phenyl-1-pentanol (12c). Aus Phenylolithium 1c. Umsetzung von 20 mmol Phenylolithium (1c; 2,1M in Benzol/Äther 7:3) in 91 ml (40 mmol) DDB (Hilfsstoffverhältnis 2:1) und 60 ml Pentan bei -78° mit 1,69 ml (16 mmol) Valeraldehyd (A) und Aufarbeitung nach Vorschrift 2 ergeben 1,93 g (74%) 12c, Sdp. $84^\circ/1$ Torr ([10]: $141^\circ/25$ Torr), $[\alpha]_D = +2,43^\circ$ ($c = 13,17$, Benzol; [11]: $+31,3^\circ$ ($c = 13,2$, Benzol)), (R)-Konfiguration [11], optische Ausbeute 7,8%, *si*-Angriff.

Aus Butylmagnesiumjodid (8a). Ein Gemisch von 20 mmol 8a in 50 ml Äther wird bei -30° mit 13,7 ml (68 mmol) DDB (Hilfsstoffverhältnis 3,5:1) versetzt. Es fällt ein weisser Niederschlag aus. Nach Abkühlen auf -78° wird mit 1,63 g (16 mmol) B umgesetzt. Aufarbeitung nach Aufwärmen auf RT. gemäss Vorschrift 1 ergibt 1,35 g (51%) 12c, Sdp. $84^\circ/1$ Torr, $[\alpha]_D = -2,05^\circ$ ($c = 13,5$, Benzol), (S)-Konfiguration, optische Ausbeute 6,5%, *si*-Angriff.

Aus Dibutylmagnesium (8b). Nach der Dioxan-Fällungsmethode von Schlenk [9] werden 12,4 mmol 8b hergestellt, zu 100 ml Äther und 5,6 ml (24,8 mmol) DDB gegeben (Bildung einer weissen Suspension) und bei -78° mit 1,0 ml (10 mmol) B umgesetzt. Auf RT. aufgewärmt und nach Vorschrift 1 aufgearbeitet

ergeben sich 0,72 g (43%) **12c**, Sdp. 84°/1 Torr, $[\alpha]_D = -2,45^\circ$ ($c = 7,2$, Benzol), (*S*)-Konfiguration, optische Ausbeute 8%, *si*-Angriff.

Aus Kuprat 10. Zu der nach Vorschrift 5 hergestellten Lösung von 10 mmol Lithium(dibutylkuprat) (**10**) werden bei -78° 1,0 g (10 mmol) **B** gespritzt. Nach 1 Std. wird nach Vorschrift 1 aufgearbeitet: 1,35 g (82%) **12c**, $[\alpha]_D = +2,60^\circ$ (in Substanz), (*R*)-Konfiguration, optische Ausbeute 15%, *re*-Angriff.

Aus Zinkat 11. Zu der nach Vorschrift 4 hergestellten Lösung von 10 mmol Lithium(tributylzinkat) (**11**) werden bei -78° 1,0 g (10 mmol) **B** gespritzt. Nach 1 Std. wird nach Vorschrift 1 aufgearbeitet: 1,4 g (85%) **12c**, $[\alpha]_D = +2,55^\circ$ (in Substanz), (*R*)-Konfiguration, optische Ausbeute 15%, *re*-Angriff.

Herstellung von 2-(N-Phenyl- α -aminobenzyl)-2-methyl-1,3-dithian (13**).** Bei -35° werden 1,34 g (10 mmol) 2-Methyl-1,3-dithian in 50 ml DDB (110 mmol; Hilfsstoffverhältnis 10:1)/Pentan 1:1 mit 11 mmol BuLi (1,6M in Hexan) metalliert. Nach Abkühlen auf -78° wird mit 1,81 g (10 mmol) *N*-Benzylidenanilin (**C**) umgesetzt. Aufarbeitung nach Vorschrift 1 ergibt 2,2 g (70%) **13**, Smp. 102,5–103,8°, $[\alpha]_D = +15,5^\circ$ ($c = 18,7$, CH_2Cl_2). – IR. (CHCl_3): 3450, 3380, 3070, 3020, 2940, 2860, 1605, 1500, 1445, 1420, 1325, 1260, 700, 690. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 6,93 (*m*, 10 H, 10 arom. H); 4,90 (br. s, 1 H, H–N); 4,53 (*s*, 1 H, H–C(α)); 3,5–2,5 (*m*, 6 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 1,54 (*s*, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NS}_2$	Ber. C 68,53	H 6,71	N 4,43	S 20,32%
(315,49)	Gef. „ 68,19	„ 6,78	„ 4,49	„ 20,63%

Herstellung von 1-Phenyl-2,2,2-tris(phenylthio)-1-äthanol (14**).** In 50 ml DDB (110 mmol) Pentan 1:1 werden bei -78° 3,57 g (11 mmol) Tris(phenylthiomethan mit 11 mmol BuLi (1,6M in Hexan) metalliert. Nach 30 Min. wird mit 1,0 ml (10 mmol) **B** umgesetzt. Nach 1 Std. wird nach Vorschrift 1 aufgearbeitet: 3,55 g (80%) sehr reines **14**, $[\alpha]_D = +23,3^\circ$ ($c = 1,03$, C_6H_6), (*R*)-Konfiguration, optische Ausbeute 11%. Umkristallisation aus Benzol führt zu Enantiomerenanreicherung in der Mutterlauge. Ausfällung aus der Mutterlauge mit Pentan, erneute Umkristallisation aus Benzol und Wiederholung des ganzen Verfahrens mit den gesammelten Mutterlauen ergibt ein Produkt mit $[\alpha]_D = +219^\circ$ ($c = 0,6$, C_6H_6), Smp. 143,8° ([12]: 139,5–141,5° für (*d,l*)-Produkt). Die absolute Konfiguration ist durch Hydrolyse des Orthotrithioesters zu Mandelsäure bestimmt worden: Dazu wird **14** in Aceton mit HgO/HgCl_2 mehrere Std. gekocht. Bei dieser Reaktion tritt teilweise Racemisierung ein. Es wird (*R*)-(-)-Mandelsäure isoliert, was bevorzugten *si*-Angriff bei der asymmetrischen Synthese bedeutet.

Herstellung von 2-(N-Nitrosomethylamino)-1-phenyl-1-äthanol (15**).** Zu einer nach Vorschrift 6 hergestellten Lösung von 11 mmol LDA in DDB/Pentan werden bei -78° 0,74 ml (10 mmol) Dimethylnitrosamin gegeben und nach 15 Min. mit 1,0 ml (10 mmol) **B** umgesetzt. Nach 1 Std. bei -78° wird nach Vorschrift 1 aufgearbeitet: 1,1 g (61%) **15**, Smp. 72,5° ([13]: Smp. 73°), $[\alpha]_D = +6,5^\circ$ ($c = 3,0$, CH_2Cl_2), optische Ausbeute 14,8% (bestimmt durch Entnitrosierung mit HCl zu 2-Methylamino-1-phenyl-1-äthanol und Vergleich mit [14]).

Herstellung von 3-Hydroxy-3-phenyl-propionsäure-äthylester (16a**).** a) Nach Vorschrift 6 aus 0,97 g (11 mmol) Essigester und 1,0 ml (10 mmol) **B**: 1,1 g (57%) **16a**, Sdp. 87°/0,01 Torr ([15]: 94–96°/0,2 Torr), $[\alpha]_D = -0,40^\circ$ (in Substanz; [16]: $[\alpha]_D = +19,17^\circ$ (in Substanz)), (*S*)-Konfiguration [5], optische Ausbeute 2,1%, *si*-Angriff. – IR. (Film): 3470, 3080, 3060, 2980, 2940, 2860, 1740, 1490, 1450, 1393, 1370, 1290, 1260, 1190, 1150, 1080, 1060, 1030, 1020, 760, 700, 605. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 7,4–7,2 (*m*, 5 H, 5 arom. H); 5,08 (*d* $\times$ *d*, $J = 5$, $J = 8$, 1 H, H–C(3)); 4,09 (*qa*, $J = 7$, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,88 (*s*, 1 H, HO); 2,66 (*d* $\times$ *d*, $J = 8$, $J = 5$, 2 H, 2 H–C(2)); 1,18 (*t*, $J = 7$, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). – $^{13}\text{C-NMR}$. (CDCl_3): 172,03 (C=O); 143,21 (tert. arom. C); 128,41 (arom. C); 127,61 (arom. C); 125,81 (arom. C); 70,35 (C(3)); 60,64 (CH_3CH_2); 43,75 (C(2)); 14,08 CH_3CH_2 .

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (194,23)	Ber. C 68,02	H 7,26%	Gef. C 68,06	H 7,42%
---	--------------	---------	--------------	---------

b) **Durch Reformatzky-Reaktion.** Hilfsstoffverhältnis 10:1. Nach Vorschrift 7 aus 1,67 g (10 mmol) Bromessigsäure-äthylester und 1,0 ml (10 mmol) **B** in Äther: 1,7 g (85%) **16a**, Sdp. 87°/0,01 Torr, $[\alpha]_D = +4,3^\circ$ (in Substanz), $[\alpha]_D = +8,6^\circ$ ($c = 4,8$, C_6H_6), (*R*)-Konfiguration [5], optische Ausbeute 22%, *re*-Angriff.

Hilfsstoffverhältnis 1:1: Ausbeute 1,65 g (85%) **16a**, Sdp. 87°/0,01 Torr, $[\alpha]_D = +8,5^\circ$ ($c = 5,0$, C_6H_6), (*R*)-Konfiguration, optische Ausbeute 22%, *re*-Angriff.

Hilfsstoffverhältnis 1:1 und Benzol als Cosolvens: Ausbeute 1,7 g (88%) **16a**, Sdp. 90°/0,02 Torr, $[\alpha]_D = +3,8^\circ$ (in Substanz), (*R*)-Konfiguration, optische Ausbeute 19,5%, *re*-Angriff.

*Herstellung von 3-Hydroxy-3-phenylpropionsäure-*t*-butylester (16b).* a) Nach Vorschrift 6 aus 1,27 g (11 mmol) Essigsäure-*t*-butylester und 1,0 ml (10 mmol) **B**: 1,8 g (81%) **16b**, Sdp. 89–91°/0,01 Torr ([15]: 130°/1,5 Torr), $[\alpha]_D^{20} = +5,07^\circ$ ($c = 11,1$, C_6H_6 ; [15]: $[\alpha]_D^{20} = 11,70^\circ$ (in Substanz) für 52% optische Reinheit), (*R*)-Konfiguration [5], optische Ausbeute 11% (vgl. nachfolgenden Versuch b)), *re*-Angriff. – IR. (Film) 3450, 3030, 3000, 2970, 2930, 1730, 1490, 1470, 1450, 1390, 1360, 1330, 1290, 1250, 1140, 1075, 1055, 1025, 1015, 955, 915, 890, 860, 845, 770, 760, 700, 610, 540. – 1H -NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): 7,40–7,18 (*m*, 5 H, 5 arom. H); 5,02 (*d* × *d*, *J* = 6, *J* = 8, 1 H, H–C(3)); 3,92 (*s*, 1 H, HO); 2,56 (*d* × *d*, *J* = 6, *J* = 8, 2 H, 2 H–C(2)); 1,40 (*s*, 9 H, 3 H_3C). – ^{13}C -NMR. ($CDCl_3$): 171,36 (C=O); 143,19, 128,28, 127,44 und 125,83 (arom. C); 80,95 (CH_3)₃C; 70,41 (C(3)); 44,66 (C(2)); 27,98 (3 CH_3).

$C_{13}H_{18}O_3$ (222,28) Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 69,92 H 8,16%

b) *Durch Reformatzky-Reaktion.* Hilfsstoffverhältnis 10:1: Nach Vorschrift 7 aus 1,95 g (10 mmol) Bromessigsäure-*t*-butylester und 1,0 ml (10 mmol) **B** in Äther: 2,1 g (95%) **16b**, Sdp. 89–91°/0,01 Torr ([15]: 130°/1,5 Torr), $[\alpha]_D^{20} = +5,2^\circ$ (in Substanz), $[\alpha]_D^{20} = +10,5^\circ$ ($c = 5,7$, C_6H_6 ; [15]: $[\alpha]_D^{20} = -11,70^\circ$ (in Substanz) für 52% optische Reinheit), (*R*)-Konfiguration [5], optische Ausbeute 23,5%, *re*-Angriff.

Hilfsstoffverhältnis 1:1: Ausbeute 2,0 g (90%) **16b**, Sdp. 91°/0,01 Torr, $[\alpha]_D^{20} = +5,4^\circ$ (in Substanz), (*R*)-Konfiguration, optische Ausbeute 24,5%, *re*-Angriff.

3-Hydroxy-3-phenyl-N,N-dimethylpropionamid (16c). Nach Vorschrift 6 aus 0,95 g (11 mmol) *N,N*-Dimethylacetamid und 1,0 ml (10 mmol) **B**: 1,4 g (73%) **16c**, Sdp. 120°–122°/0,03 Torr ([17]: 145°–147°/0,15 Torr), chromatographiert an 150 g Al_2O_3 (Akt. III, wassergekühlte Säule 50 × 2 cm) mit CCl_4 , $[\alpha]_D^{20} = +9,10^\circ$ ($c = 12,4$, C_6H_6), optische Ausbeute ca. 15% (NMR.-spektroskopisch nach Vorschrift 3 bestimmt).

Herstellung von 3-Hydroxy-2,2',4',6'-tetramethyl-3-phenyl-propiophenon (16d). Nach Vorschrift 6 aus 1,93 g (11 mmol) 2',4',6'-Trimethylpropiophenon und 1,0 ml (10 mmol) **B**: 2,0 g (70%) **16d**, chromatographiert an 150 g Al_2O_3 (Akt. III, Quarzsäule 50 × 2 cm, Fluoreszenz-Indikator UV₂₅₄) mit CCl_4 , $[\alpha]_D^{20} = +1,0^\circ$ ($c = 5,0$, C_6H_6), Diastereomerenmischung 2:5, optische Ausbeute ca. 10% (des überwiegenden Diastereomeren, NMR.-spektroskopisch nach Vorschrift 3 bestimmt). – IR. (Film): 3430, 3360, 3070, 3030, 3000, 2980, 2930, 2880, 2860, 1685, 1610, 1490, 1450, 1370, 1330, 1310, 1285, 1245, 1205, 1155, 1070, 1030, 1005, 985, 965, 940, 930, 850, 770, 760, 740, 715, 700, 595, 545, 525. – 1H -NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): 7,26 (*s*, 5 H, 5 arom. H); 6,74 (*s*, 2 H, 2 arom. H); 5,32–5,20 (*m*, $\frac{7}{8}$ H, H–C(3)); 4,82 (*d* × *d*, *J* = 7, *J* = 4, $\frac{7}{8}$ H, H–C(3)); 3,32–2,96 (*m*, 2 H, 2 H–C(2)); 2,24 (*s*, 3 H, H_3C –C(4')); 2,22 (*s*, 6 H, H_3C –C(2')) und H_3C –C(6')); 0,94 (*d*, *J* = 7, $\frac{6}{7}$ H, H_3C –C(2)); 0,82 (*d*, *J* = 7, $\frac{15}{16}$ H, H_3C –C(2)).

$C_{19}H_{22}O_2$ (282,38) Ber. C 80,81 H 7,85% Gef. C 81,14 H 7,99%

Herstellung von 1-(α -Hydroxybenzyl)cyclohexancarbonsäure-äthylester (16e). Nach Vorschrift 6 aus 1,71 g (11 mmol) Cyclohexancarbonsäure-methylester und 1,0 ml (10 mmol) **B**: 2,2 g (85%) **16e**, chromatographiert an 100 g Al_2O_3 (Akt. III, wassergekühlte Säule 50 × 2 cm) mit CCl_4 , $[\alpha]_D^{20} = +1,12^\circ$ ($c = 10,0$, C_6H_6). – IR. (Film): 3500, 3030, 2980, 2940, 2860, 1715, 1495, 1455, 1395, 1370, 1350, 1320, 1310, 1265, 1215, 1155, 1135, 1085, 1045, 1025. – 1H -NMR. (100 MHz, CCl_4): 7,30 (*s*, 5 H, 5 arom. H); 4,56 (*s*, 1 H, H–C(α)); 4,08 (*qa*, *J* = 7, 2 H, CH_3CH_2O); 2,82 (*s*, 1 H, HO); 2,20–1,80 (*m*, 2 H, CH_2); 1,80–1,40 (*m*, 4 H, 2 CH_2); 1,40–0,80 (*m*, 2 CH_2); 1,18 (*t*, *J* = 7, CH_3CH_2O).

$C_{16}H_{22}O_3$ (262,35) Ber. C 73,25 H 8,45% Gef. C 73,17 H 8,56%

Herstellung von 2-(Diphenylhydroxymethyl)buttersäure-methylester (17a). Nach Vorschrift 6 aus 1,12 g (11 mmol) Buttersäure-methylester und 1,82 g (10 mmol) Benzophenon (**D**) gelöst in 10 ml DDB/Pentan 1:1. Aufarbeitung nach 2 Std. nach Vorschrift 1: 2,0 g (70%) **17a**, Smp. 130°, chromatographiert an 150 g Al_2O_3 (Akt. III, Säule 50 × 2 cm) mit CCl_4 , $[\alpha]_D^{20} = -9,17^\circ$ ($c = 10,5$, C_6H_6), optische Ausbeute 10% (NMR.-spektroskopisch nach Vorschrift 3 bestimmt). – IR. (Kl): 3470, 2990, 2970, 1715, 1495, 1465, 1450, 1435, 1370, 1210, 1195, 1175, 1065, 995, 915, 800, 765, 755, 700. – 1H -NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): 7,55–6,95 (*m*, 10 H, 10 arom. H); 4,51 (*s*, 1 H, HO); 3,65–3,45 (*m*, 1 H, H–C(2)); 3,51 (*s*, 3 H, CH_3O); 1,96–1,16 (*m*, 2 H, 2 H–C(3)); 0,84 (*t*, *J* = 7, 3 H, 3 H–C(4)).

$C_{18}H_{20}O_3$ (284,35) Ber. C 76,03 H 7,09% Gef. C 76,12 H 6,97%

Herstellung von 3-Hydroxy-2,N,N-trimethyl-3,3-diphenylpropionamid (17b). Nach Vorschrift 6 aus 1,11 g (11 mmol) *N,N*-Dimethylpropionamid und 1,82 g (10 mmol) **D** gelöst in 10 ml DDB/Pentan 1:1: Aufarbeitung nach 2 Std. nach Vorschrift 1: 2,0 g (71%) **17b**, Smp. 116° ([17]: 116,5–117,5°), chromato-

graphiert an 150 g Al_2O_3 (Akt. III, Säule 50×2 cm) mit CCl_4 , $[\alpha]_D = +8,54^\circ$ ($c = 11,3$, C_6H_6), optische Ausbeute 22% (NMR.-spektroskopisch nach Vorschrift 3 bestimmt).

Herstellung von 1-Hydroxy-1,1-diphenyl-2-methyl-3-pentanon (17c). Nach Vorschrift 6 aus 0,94 g (11 mmol) **D** gelöst in 10 ml DDB/Pentan 1:1. Aufarbeitung nach 2 Std. nach Vorschrift 1: 1,1 g (41%) **17c**, Smp. 68° , chromatographiert an 100 g Al_2O_3 (Akt. III, Säule 50×2 cm) mit CCl_4 , $[\alpha]_D = -1,54^\circ$ ($c = 6,3$, C_6H_6). – IR. (K1): 3400, 3090, 3000, 2980, 2940, 1695, 1495, 1440, 1395, 1380, 1355, 1320, 1190, 1180, 1110, 1055, 1035, 975, 770, 750, 700, 615. – ^1H -NMR. (60 MHz, CCl_4): 7,33–7,00 (*m*, 10 H, 10 arom. H); 4,88 (*s*, 1 H, HO); 3,67 (*qa*, $J = 7$, 1 H, H–C(2)); 2,36 (*qa*, $J = 7$, 2 H, 2 H–C(4)); 1,02 (*d*, $J = 7$, 3 H, H_3C –C(2)); 0,90 (*t*, $J = 7$, 3 H, 3 H–C(5)).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (268,35) Ber. C 80,56 H 7,51% Gef. C 80,09 H 7,43%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach, H. O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, Ch. Nüssler, H. A. Oei & M. Schmidt, *Helv.* 60, 301 (1977).
- [2] D. Seebach & W. Langer, *Helv.* 62, 1710 (1979).
- [3] A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 1969, 1321.
- [4] M. Raban & K. Mislow, *Topics Stereochemistry* 2, 199 (1967).
- [5] C. Mioskowski & G. Solladie, *Chemistry Letters* 1977, 289.
- [6] W. A. Klischik, C. T. Buse & C. H. Heathcock, *J. Amer. chem. Soc.* 99, 247 (1977).
- [7] Autorenkollektiv, *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1965.
- [8] W. G. Kofron & L. M. Baclawski, *J. org. Chemistry* 41, 1879 (1976).
- [9] K. Nützel in «Methoden der Organischen Chemie», Houben-Weyl-Müller Bd. XIII/2a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973, S. 552.
- [10] R. C. Weast, 'Handbook of Chemistry and Physics', 55. Auflage, CRS-Press, Cleveland, Ohio.
- [11] R. A. Levene & R. Mikeska, *J. biol. Chemistry* 97, 397 (1932).
- [12] D. Seebach, *Chem. Ber.* 105, 487 (1972).
- [13] D. Seebach & D. Enders, *Chem. Ber.* 108, 1293 (1975).
- [14] G. P. Men'shikov & G. M. Borodina, *J. gen. Chemistry (USSR)* 17, 1569 (1947); *Chem. Abstr.* 42, 2245 (1948).
- [15] M. Guette, J. P. Guette & J. Capillon, *Tetrahedron* 29, 3659 (1973).
- [16] J. Keuyon, H. Philips & G. R. Shutt, *J. chem. Soc.* 1935, 1663.
- [17] D. N. Crouse & D. Seebach, *Chem. Ber.* 101, 3113 (1968).