

Asymmetrische Synthesen via metallierte chirale Hydrazone. Enantioselektive Alkylierung von cyclischen Ketonen und Aldehyden^{1,2)}

Dieter Enders* und Herbert Eichenauer

Institut für Organische Chemie der Universität Gießen,
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen

Eingegangen am 20. Dezember 1978

Aldehyde und cyclische Ketone werden mit (*S*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**13**) (SAMP) in die entsprechenden chiralen SAMP-Hydrazone **1** übergeführt, die mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran in α -Stellung metalliert werden können. Die resultierenden chiralen „Azaenolate“ **2** werden bei -95°C zu Produkthydrazonen **3** alkyliert, die durch Ozonolyse bzw. Hydrolyse über Methoiodide **15** zu optisch aktiven, α -chiralen Carbonylverbindungen **5** gespalten werden. Die Methode gestattet die enantioselektive Alkylierung von Aldehyden und cyclischen Ketonen in chemischen Gesamtausbeuten von 51 – 80% und in hoher bis zu völliger Enantioselektivität. Die chirale Hilfsverbindung „SAMP“ wird unter Verwendung des „chiralen pools“ in 4 Stufen aus (*S*)-Prolin (**12**) über **9**, **10** und **11** bzw. in 6 Stufen über **9**, **6**, **7**, **8** und **11** hergestellt. Es wird gezeigt, daß α -chirale Aldehyde mit dem $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplex racemisierungsfrei zu β -chiralen Alkoholen **16** reduziert werden können. Eine „synthon-kontrollierte Enantioselektivität“ wird am Beispiel der enantioselektiven Synthese von (*R*)- und (*S*)-2-Methylbutanal (**51**, **51'**) demonstriert.

Asymmetric Synthesis via Metalated Chiral Hydrazones. Enantioselective Alkylation of Cyclic Ketones and Aldehydes^{1,2)}

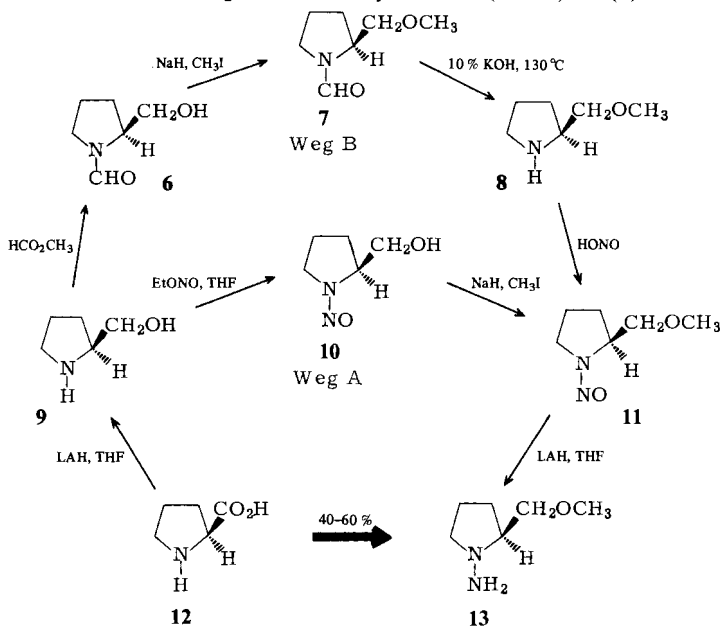
Aldehydes and cyclic ketones are converted with (*S*)-1-amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (**13**) (SAMP) to the corresponding chiral SAMP-hydrazones **1**, which can be metalated in α -position by lithium diisopropylamide in tetrahydrofuran. The resulting chiral „azaenolates“ **2** are alkylated at -95°C to product hydrazones **3**, which are cleaved to optically active α -chiral carbonyl compounds **5** by ozonolysis or hydrolysis *via* methoiodides **15**. The method allows the enantioselective alkylation of aldehydes and cyclic ketones in overall chemical yields of 51 – 80% and in high, up to complete enantioselectivity. The chiral auxiliary „SAMP“ is prepared using the „chiral pool“ in 4 steps from (*S*)-proline (**12**) *via* **9**, **10** and **11** or in 6 steps *via* **9**, **6**, **7**, **8** and **11**. It is shown that α -chiral aldehydes can be reduced with $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -complex to β -chiral alcohols **16** without racemization. A „synthon-controlled enantioselectivity“ is demonstrated in the case of the enantioselective synthesis of (*R*)- and (*S*)-2-methylbutanal (**51**, **51'**).

Da die biologische Aktivität von Enantiomeren in der Regel verschieden ist, wird man in der modernen Wirkstoffsynthese mehr und mehr Wege beschreiten müssen, die zu enantiomerenreinen Produkten führen³⁾. Eine chiral ökonomische⁴⁾ Lösung hierzu bietet die asymmetrische Synthese⁵⁾. Obwohl in den letzten 7 – 8 Jahren enorme Fortschritte erzielt wurden^{5 f, h, i)}, gilt die

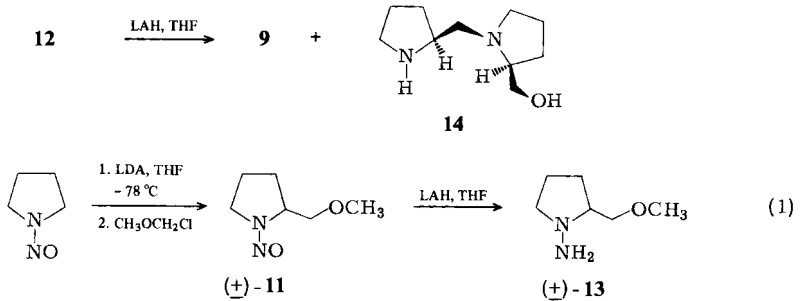
1. Darstellung der chiralen Hilfsverbindung (*S*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**13**) (SAMP)

Grundvoraussetzung für eine präparativ nützliche asymmetrische Synthese unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen einer chiralen Hilfssubstanz ist, daß letztere einfach, billig und in ausreichender Menge aus dem „chiralen pool“³ zugänglich sein muß. Unsere Wahl fiel auf das chirale Hydrazin **13**, das aus der Aminosäure (*S*)-Prolin (**12**) in 4 Stufen problemlos im Mol-Maßstab herzustellen ist. Hierbei wird **12** mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran zum (*S*)-Prolinol (**9**) reduziert, mit Ethylnitrit in Tetrahydrofuran quantitativ zum Nitrosamin **10** nitrosiert¹⁵, gefolgt von einer Veretherung mit Natriumhydrid/Methyliodid zur Methoxyverbindung **11**. Erneute Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion liefert SAMP **13** als farbloses Öl, das im Kühlschrank (ca. -18°C) über Jahre unverändert aufbewahrt werden kann (Schema 2, Weg A).

Schema 2. Darstellung des chiralen Hydrazins **13** (SAMP) aus (*S*)-Prolin



Ein zweiter Weg führt über 6 Stufen ebenfalls zum Ziel (Weg B). Hierbei wird die Aminogruppe von (*S*)-Prolinol (**9**) durch Formylierung zu **6** geschützt und nach *O*-Methylierung zu **7** und Abspaltung der Formylgruppe zum Amin **8** durch Nitrosierung das gemeinsame Zwischenprodukt **11** erhalten¹⁶. In beiden Fällen genügt es, (*S*)-Prolinol (**9**) und das Endprodukt **13** durch Destillation zu reinigen. Die Gesamtausbeute **12** → **13** ist für beide Routen etwa gleich. Sie lag nach Weg A bei zahlreichen Ansätzen in Abhängigkeit vom Präparator zwischen 40 und maximal 60%. Bei der Reduktion von (*S*)-Prolin entsteht neben **9** eine zweite Verbindung, die wir aus dem Destillationsrückstand isoliert haben (ca. 8%) und der wir aufgrund der spektroskopischen und analytischen Daten die Konstitution **14** zuordnen.



Alle Reaktionsschritte im Schema 2 verlaufen racemisierungsfrei, so daß SAMP optisch rein erhalten wird. Dies zeigt sich am gleichen, nach beiden Wegen reproduzierbar erhaltenen, Drehwert und vor allem daran, daß mit SAMP asymmetrische Synthesen mit praktisch 100% Enantiomerenüberschuß¹⁷⁾ gelungen sind. Die optische Reinheit von **13** kann sehr einfach mit dem NMR-Verschiebungsreagens Tris[3-(heptafluor-1-hydroxybutyliden)-(d)-campherato]europium(III) (Firma Aldrich) überprüft werden. Hierzu haben wir nach Gl. (1) aus *N*-Nitrosopyrrolidin durch Metallierung mit Lithiumdiisopropylamid und Alkylierung mit Chlordimethylether (\pm)-**11**¹⁸⁾ und daraus durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion racemisches (\pm)-**13** hergestellt. Im NMR-Verschiebungsexperiment spaltet das Signal der Methoxygruppe von (\pm)-**13** zu zwei separaten Singulets auf, während **13** unter gleichen Bedingungen innerhalb der Meßgenauigkeit keine Signalverdopplung erkennen läßt.

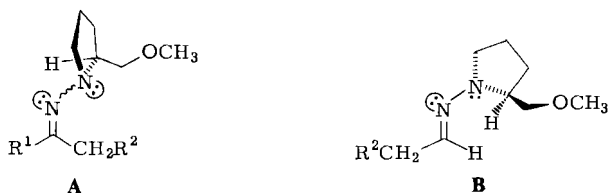
Ein einfacher und billiger Zugang zum optischen Antipoden von **13** (RAMP), ausgehend von (*R*)-Glutaminsäure, steht inzwischen ebenfalls zur Verfügung¹⁹⁾.

2. Darstellung der chiralen Hydrazone **1** (SAMP-Hydrazone)


Die chiralen SAMP-Hydrazone **1** bilden sich nach Schema 1 praktisch quantitativ und in hoher Reinheit durch einfaches Mischen der reinen Aldehyde (bei 0°C) und Ketone (bei 25°C) mit dem chiralen Hydrazin **13** und Rühren bei Raumtemperatur (Aldehyde) bzw. bei 60°C (Ketone) (s. Tab. 1). Die nach Aufarbeitung und rückstandsfreier Destillation bzw. chromatographischer Reinigung erhaltenen Hydrazone sind farblose bis hellgelbe Öle, die im Kühlschrank (-20°C) praktisch unbegrenzt haltbar sind. An Luft und Licht tritt jedoch unter Braunfärbung allmählich Zersetzung ein. Zur Darstellung von SAMP-Hydratonen α,β -ungesättigter Ketone, wie **1c**, muß das Reaktionswasser azeotrop mit Hilfe eines Wasserabscheiders entfernt werden (Benzol, Rückfluß).

Alle so hergestellten Hydrazone **1** zeigen korrekte Elementaranalysen, und ihre spektroskopischen Daten stehen mit den angegebenen Konstitutionen im Einklang. In den ¹H-NMR-Spektren liegt das Singulett der Methoxygruppe bei $\delta = 3.24 - 3.31$. Der Aldehydwasserstoff der Verbindungen **1f - k** erscheint als Triplett bei $\delta = 6.40 - 6.49$. Die Aldehydhydrazone liegen erwartungsgemäß ausschließlich als *E*-Isomere vor. Das unsymmetrische Ketonhydrazon **1c** ist ein *E/Z*-Isomerengemisch (ca. 1:1). In den IR-Spektren liegt die C=N-Valenzschwingung mit Ausnahme von **1c** (1580 cm⁻¹) bei 1600–1645 cm⁻¹. Aufgrund von UV- und PE-spektroskopischen Untersuchungen konnten wir zeigen, daß die Ketonhydrazone **1a - e** analog zu Dimethylhydrazonen die

Konformation **A**, die Aldehydhydrazone **1f–k** dagegen Konformation **B** bevorzugen²⁰. In allen Massenspektren tritt ein typisches Fragmentierungsmuster auf und ein Basispeak bei $M^+ - CH_2OCH_3$.



Tab. 1. Aus den Carbonylverbindungen **4** dargestellte SAMP-Hydrazone **1**

1	R ¹	R ²	Reaktionszeit ^{a)} [h]	Ausb. [%]	
				roh ^{b)}	rein ^{c)}
a	-[CH ₂] ₃ -		2	100	93
b	-[CH ₂] ₄ -		8	100	92
c			80 ^{d)}	100	95
d	-[CH ₂] ₅ -		5	100	83 ^{e)}
e	-[CH ₂] ₆ -		5	100	79 ^{e)}
f	H	CH ₃	2	93	84
g	H	C ₂ H ₅	3	100	96
h	H	n-C ₃ H ₇	2	100	96
i	H	i-C ₃ H ₇	2	97	87
j	H	n-C ₆ H ₁₃	2	96	77 ^{f)}
k	H	C ₆ H ₅	2	98	92

^{a)} Im Falle von **1a–e** bei 60 °C, für **1f–k** bei Raumtemp.

^{b)} Die Rohprodukte sind in der Regel spektroskopisch (IR, NMR) und dünnschichtchromatographisch rein.

^{c)} Nach rückstandsfreier Destillation über Glaswolle.

^{d)} Unter Kochen am Rückflußkühler in Benzol und azeotroper Entfernung des Reaktionswassers.

^{e)} Zur Entfernung von noch vorhandenem Keton zweimal destilliert.

^{f)} Nach säulenchromatographischer Reinigung; in unserer Kurzmitteilung^{2b)} irrtümlich mit 96% angegeben.


3. Metallierung der SAMP-Hydrazone **1** zu den Lithiumderivaten **2**

Es lag nahe, bei der Suche nach den optimalen Metallierungsbedingungen zur Erzeugung der lithiierten Hydrazone **2**, zunächst auf die bei Dimethylhydrazonen gemachten Erfahrungen zurückzugreifen¹⁰⁾. In einem ersten Testexperiment setzten wir Cyclohexanon-SAMP-Hydraton (**1b**) in Tetrahydrofuran (THF) bei 0 °C mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) um. Hierbei färbte sich die Lösung sofort gelb, und nach kurzer Zeit fiel die Lithiumverbindung als farbloser Feststoff aus. Durch Abfangen mit Elektrophilen konnten wir zeigen, daß sich **2b** praktisch quantitativ gebildet hatte. Auf die gleiche Weise haben wir die lithiierten SAMP-Hydrazone von Cyclopentanon **2a**, Cycloheptanon **2d** und Cyclooctanon **2e** hergestellt. Die Metallierung des unsymmetri-

schen Hydrazons **1c** erfolgt regiospezifisch in α' -Position zu **2c**. Während die Metallierung an der Methylengruppe von Aldehyd-SAMP-Hydrazonen im Falle von **1k** \rightarrow **2k** problemlos gelingt (benzyliche Position), war bei den Verbindungen **1f**–**i** unter den Standardbedingungen (LDA, 30 ml THF pro 10 mmol **1**) die Metallierung zunächst unvollständig (nur ca. 50–75%). Auch die Verlängerung der Metallierungsdauer auf 24 Stunden oder die Zugabe von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) bzw. Tetramethylethyldiamin brachte keine Verbesserung. Die quantitative Lithiierung gelang schließlich mit einer konzentrierten Metallierungslösung (LDA, 10 ml THF pro 10 mmol **1**). Alternativ haben wir **2f**–**j** nach *Normant* et al.²¹⁾ mit „aktiviertem Amid“ hergestellt.

Die optimalen Metallierungsbedingungen zur Darstellung der lithiierten SAMP-Hydrazone sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tab. 2. Metallierungsbedingungen zur Darstellung der lithiierten SAMP-Hydrazone **2**

2	R ¹	R ²	Metallierungsbedingungen	Ausb. [%] ^{a)}
a	–[CH ₂] ₃ –		LDA, THF, 0°C, 3 h	97
b	–[CH ₂] ₄ –		LDA, THF, 0°C, 2 h	98
c			LDA, THF, 0°C, 4 h	98
d	–[CH ₂] ₅ –		LDA, THF, 0°C, 6 h	100
e	–[CH ₂] ₆ –		LDA, THF, 0°C, 9 h	97
f	H	CH ₃	LDA, THF, 0°C, 7 h Li, Et ₂ NH, C ₆ H ₆ , HMPA, THF, –10°C, 10 h	>97 ^{b)} 95
g	H	C ₂ H ₅	Li, Et ₂ NH, C ₆ H ₆ , HMPA, THF, –10°C, 10 h	93
h	H	n-C ₃ H ₇	Li, Et ₂ NH, C ₆ H ₆ , HMPA, THF, –10°C, 9 h	91
i	H	i-C ₃ H ₇	LDA, THF, 0°C, 7 h Li, Et ₂ NH, C ₆ H ₆ , HMPA, THF, –10°C, 10 h	>97 ^{b)} 93
j	H	n-C ₆ H ₁₃	Li, Et ₂ NH, C ₆ H ₆ , HMPA, THF, –10°C, 10 h	95
k	H	C ₆ H ₅	LDA, THF, 0°C, 4 h	100

a) Durch Abfangen der Lithiumverbindungen **2** mit Alkylhalogeniden bestimmt.



b) Aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der Metallierungslösung bestimmt; Ausgangshydrazone war nicht mehr nachweisbar^{22,23)}.

Die Klammer um die Verbindungen **2** soll andeuten, daß wir die exakte Struktur der lithiierten SAMP-Hydrazone noch nicht kennen. Obwohl die angegebene Struktur einer 1-Azaallylanion-Lithiumkation-Kontaktspecies mit intramolekularer Chelatisierung des Lithiums durch die Methoxygruppe mit allen unseren Ergebnissen im Einklang steht, ist Formel **2** rein hypothetischer Natur. Die angegebene (*Z*_{CN}, *E*_{CC})-Konfiguration des Azaallyl-Systems haben wir jedoch durch ¹H-NMR²²⁾ und ¹³C-NMR²³⁾-spektroskopische Untersuchungen bewiesen.

4. Alkylierungen der Lithiumverbindungen 2 zu den Produkten 3

Die Zugabe von Alkylierungsmitteln wie Alkyljodiden, Allylbromid, Benzylbromid oder Dimethylsulfat zu den Lösungen bzw. Suspensionen der Lithiumverbindungen 2 bei -95°C führt nach Aufwärmen auf Raumtemperatur und Aufarbeitung in ausgezeichneten Ausbeuten zu den α -substituierten Hydrazonen 3. Die Rohprodukte sind bereits so sauber, daß sie ungereinigt der nachfolgenden Spaltungsprozedur unterworfen werden können (s. Kap. 5). Die Hydrazone 3 sind farblose bis hellgelbe Öle, die sich unzersetzt und ohne Veränderung ihres Drehwertes destillieren und chromatographieren lassen. Da die Alkylierungen zu den Verbindungen 3g und h regio-spezifisch an der α' -Position erfolgen und alle anderen Ketonhydrazone 2 symmetrisch sind, war die Bildung von regioisomeren Produkten 3 nicht möglich. Es können sich jedoch im Falle der Ketonhydrazone 3a–j theoretisch vier Stereoisomere [(S,R,E), (S,R,Z), (S,S,E) und (S,S,Z)] und bei den Aldehydhydrazonen 3k–p zwei Stereoisomere [(S,R,E) und (S,S,E)] bilden. Während wir bei den Ketonhydrazonen dünn-schichtchromatographisch und NMR-spektroskopisch in einigen Fällen das Auftreten von zwei Isomeren (E und Z) nachweisen konnten, war bei den Aldehydhydrazonen nur ein Diastereomeeres beobachtbar (DC, NMR). Am Beispiel der Verbindung 3k konnten wir jedoch zei-

Tab. 3. Alkylierung der lithiierten SAMP-Hydrazone 2 zu den Produkten 3

3	R ¹	Alkylierte SAMP-Hydrazone R ²	R ³	Hergestellt aus 2 und R ³ X	Ausb. [%] ^{a)} roh	rein ^{b)}
a	-	-[CH ₂] ₃ -	CH ₃	2a + Methyljodid 2a + Dimethylsulfat	97 96	90
b	-	-[CH ₂] ₄ -	CH ₃	2b + Methyljodid 2b + Dimethylsulfat	97 95	78 74
c	-	-[CH ₂] ₄ -	C ₂ H ₅	2b + Ethyljodid	97	76
d	-	-[CH ₂] ₄ -	n-C ₃ H ₇	2b + Propyljodid	98	76
e	-	-[CH ₂] ₄ -	CH ₂ =CH-CH ₂	2b + Allylbromid	98	70
f	-	-[CH ₂] ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂	2b + Benzylbromid	100	89
g			CH ₃	2c + Methyljodid	94	76
h			C ₂ H ₅	2c + Ethyljodid	98	81
i	-	-[CH ₂] ₅ -	CH ₃	2d + Methyljodid	100	78
j	-	-[CH ₂] ₆ -	CH ₃	2e + Methyljodid	97	74
k	H	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	2f + Benzylbromid	100 (95)	93 (85)
l	H	C ₂ H ₅	CH ₃	2g + Methyljodid	94 (93)	84
l'	H	CH ₃	C ₂ H ₅	2f + Ethyljodid	(93)	
m	H	n-C ₃ H ₇	CH ₃	2h + Methyljodid	93 (91)	83
n	H	i-C ₃ H ₇	CH ₃	2i + Methyljodid	93 (93)	85
o	H	n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	2j + Methyljodid	94 (95)	88
p	H	C ₆ H ₅	CH ₃	2k + Dimethylsulfat	100	82

a) Bezogen auf Ausgangshydrazon 1; in Klammern: Metallierung nach Vorschrift 2b) (s. exp. Teil).

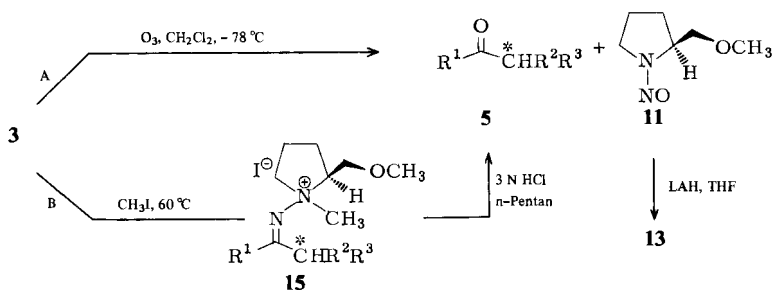
b) Nach Kurzwegdestillation oder nach säulenchromatographischer Reinigung.

gen, daß die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses NMR-spektroskopisch durch Zugabe eines Verschiebungsreagenzes [Eu(fod)₃] möglich ist [(*S,S,E*) : (*S,R,E*) = 92:8]²²). Die eindeutige Beantwortung der Frage nach der Diastereomerenreinheit der Rohprodukte von **3** gestattet die Bestimmung der optischen Ausbeute bereits auf der Hydrazonestufe²⁴. Die Produkthydrazone **3** zeigen bei Aufbewahrung im Kühlschrank (−18 °C) auch nach Monaten unveränderte Drehwerte. Sie sind daher geschützte α -chirale Aldehyde und Ketone, die racemisierungsfrei über längere Zeit gelagert werden können und aus denen sich bei Bedarf die optisch aktiven Carbonylverbindungen freisetzen lassen. Die durchgeführten Alkylierungen **2** → **3** sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

5. Regenerierung der optisch aktiven Carbonylverbindungen **5** aus den Produkthydrazonen **3**

Zur Regenerierung der nun optisch aktiven, α -substituierten Aldehyde und Ketone **5** aus den Produkthydrazonen **3** im letzten Schritt der asymmetrischen Synthese (Schema 1) mußte eine Methode gefunden werden, mit deren Hilfe der Hydrazinrest abgespalten werden konnte, ohne daß am neu erzeugten Asymmetriezentrum Racemisierung eintritt. Klassische Spaltungsmethoden, wie Erhitzen mit Säure oder Base, kamen nicht in Frage, da α -chirale Carbonylverbindungen unter diesen Bedingungen schnell racemisieren. Aus der großen Palette von milden Methoden zur Rückgewinnung von Carbonylverbindungen aus Hydrazonen^{10,25}) haben sich im Falle der Verbindungen **5** zwei Varianten bewährt.

Schema 3. Spaltungsmethoden zur Regenerierung der Carbonylverbindungen **5** aus den Produkthydrazonen **3**



Nach *Methode A* werden die Hydrazone **3** durch Ozonolyse in Methylenechlorid bei -78°C oxidativ gespalten²⁶). Hierbei bilden sich sauber und praktisch quantitativ die Carbonylverbindungen **5**, sowie ein Äquivalent Nitrosamin **11**, das nach destillativer oder chromatographischer Abtrennung und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ein „recycling“ der chiralen Hilfsverbindung **13** gestattet. Während die chemische Ausbeute an zurückgewonnenem **11** gut ist (ca. 80%), beobachteten wir bei einigen Ansätzen einen Verlust von ca. 10% der optischen Aktivität.

Nach *Methode B*²⁷) überführt man die Hydrazone **3** durch Erwärmen mit überschüssigem Methyljodid zunächst quantitativ in die Methoiodide **15**, die dann ohne weitere

Reinigung in einem Zweiphasensystem (n-Pentan, 3 N HCl) hydrolytisch zu **5** gespalten werden (Schema 3).

Die für Dimethylhydrazone ausgezeichnet geeigneten Spaltungsmethoden mit Hilfe von Natriummetaperiodat¹⁰⁾ bzw. mit Kupfer(II)-Salzen²⁸⁾ lieferten bei SAMP-Hydrazonen keine befriedigenden Ergebnisse.

5.1. α -Chirale Ketone **5a** – **j**

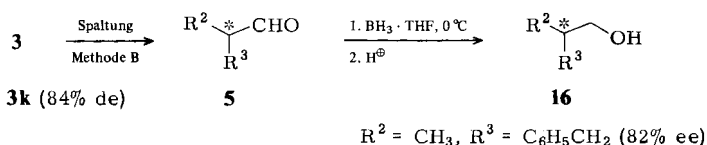
Die optisch aktiven Cyclanone **5a** – **j** können prinzipiell unter Verwendung beider Spaltungsmethoden in vergleichbaren chemischen und optischen Ausbeuten erhalten werden. Die mildere Ozonolyse (Methode A) ist vorzuziehen, es sei denn, daß weitere gegen Ozon empfindliche funktionelle Gruppen vorhanden sind oder die Abtrennung vom gebildeten Nitrosamin **11** Schwierigkeiten bereitet. So haben wir beispielsweise Cyclohexanon enantioselektiv in einer chemischen Gesamtausbeute von 70% und einer außerordentlich hohen optischen Ausbeute von ca. 99% (bezogen auf den max. berechneten Drehwert²⁹⁾) mit Dimethylsulfat zu (–)-(R)-2-Methyl-1-cyclohexanon (**5b**) alkyliert. Die gegenüber unserer Kurzmittteilung^{2a)} um ca. 14% höhere optische Reinheit ist darauf zurückzuführen, daß wir inzwischen bei der Reinigung der optisch aktiven Carbonylverbindungen gewisse Vorsichtsmaßnahmen treffen, um eine partielle Racemisierung während der Reinigungsoperation zu verhindern. So empfiehlt es sich, durch kurzes Vordestillieren von Chlortrimethylsilan die Glasoberfläche der Destillationsapparatur zu deaktivieren und die bisher verwendete Glaswolle²⁾ durch Quarzwolle zu ersetzen. Setzt man zur Darstellung von **5b** Methyljodid als Elektrophil ein, so beträgt die optische Reinheit nur 67%. Ähnlich gravierende Unterschiede der Enantiomerenüberschüsse in Abhängigkeit vom Alkylierungsmittel beobachteten wir bei der Darstellung von (–)-(R)-2-Methyl-1-cyclopentanon (**5a**) (s. Tab. 4). **5a** ist im Vergleich zu den anderen α -chiralen Ketonen sehr racemisierungsempfindlich. Wir bestimmten die Halbwertszeit der Racemisierung bei Aufbewahrung in einem Glaskolben im Kühlschrank (– 15 °C) grob zu 10 Tagen. Generell empfiehlt es sich, die optisch aktiven Carbonylverbindungen bei möglichst tiefen Temperaturen unter Lichtausschluß in Quarzgefäßen aufzubewahren. Während wir die optische Reinheit von **5c** nicht bestimmen konnten, gelingt die enantioselektive Propylierung von Cyclohexanon zu **5d** ebenfalls in ausgezeichneten chemischen und optischen Ausbeuten.

Die Cyclanone **5e** – **j** wurden aus den oben genannten Gründen durch Hydrolyse der entsprechenden Hydrazoniumsalze **15** gewonnen (Methode B). Entgegen der landläufigen Meinung und in Übereinstimmung mit Befunden von *Yamada*⁸⁾ und später *Meyers*^{9a)} sind die α -chiralen Ketone unter den sauren Spaltungsbedingungen oder beim Passieren eines Gaschromatographen (Injektor 250 °C, Kolonne 100 °C, OV 101) gegen Racemisierung erstaunlich stabil. Das Auflösen der Salze **15** in 1 – 3 N HCl und die Überführung durch starkes Rühren in die überschichtete Pentanphase überstehen die optisch aktiven Ketone praktisch racemisierungsfrei. So haben wir Lösungen von **5c** und **e** in n-Pentan eine Stunde lang in Gegenwart von 3 N HCl kräftig gerührt, ohne daß bei den erneut isolierten Ketonen eine Abnahme der Drehwerte zu beobachten gewesen wäre. Spuren Base führen dagegen zu spontaner Racemisierung. Die optisch aktiven Enone **5g** und **h** und deren Homologe sind als Geschmacks- und Riechstoffe von Interesse³⁰⁾.

5.2. α -Chirale Aldehyde **5k** – **p**

Optisch aktive Aldehyde sind als reaktive chirale Synthons wertvoll in der organischen Synthese, sowie für mechanistische Studien. Ihre Herstellung ist jedoch problematisch, und zur Erlangung akzeptabler optischer Reinheiten ist man auf optisch aktive Vorläufer wie Alkohole³¹⁾, Alkylhalogenide³²⁾ oder Olefine³³⁾ angewiesen. Methoden, wie die asymmetrische Cyclisierung³⁴⁾ bzw. Alkylierung³⁵⁾ über chirale Enamine, die „optical activation“³⁶⁾ bzw. „déracémisation“³⁷⁾ über Imoniumsalze, die asymmetrische Hydroformylierung³⁸⁾ oder die asymmetrische Isomerisierung von Allylalkoholen³⁹⁾, führen nur zu Aldehyden von relativ niedriger optischer Reinheit.

Wir haben die α -chiralen Aldehyde **5k** – **p** durch enantioselective Alkylierung in chemischen Gesamtausbeuten von 60–80% und Enantiomerenüberschüssen von 31–86%⁴⁰⁾ hergestellt. In der Regel wurde der Regenerierungsschritt nach Spaltungsmethode B über die Hydrazoniumiodide **15** durchgeführt (3 N HCl/n-Pentan). Es kann jedoch auch die Ozonspaltung (Methode A) angewandt werden (**5l**, **p**). Die direkte NMR-spektroskopische Bestimmung der optischen Reinheit der bisher unbekanntenen optisch aktiven Aldehyde **5k** und **m** mit chiralen Verschiebungsreagenzien gelang nicht.



Wir haben daher % ee im Falle von **5k** durch Reduktion zum optisch rein bekannten Alkohol **16** und Vergleich der Drehwerte bestimmt (82% ee). Aus der Literatur war bekannt, daß die Reduktion von α -chiralen Aldehyden mit Lithiumaluminiumhydrid bzw. durch katalytische Hydrierung mehr oder weniger zu partieller Racemisierung führt⁴¹⁾. Wie zu erwarten, erfolgte auch bei der Natriumborhydrid-Reduktion von **5k** zu **16** praktisch völlige Racemisierung. Mit dem Boran-Tetrahydrofuran-Komplex fanden wir schließlich ein Reduktionsmittel, das unter mildesten Bedingungen praktisch racemisierungsfrei zu den β -chiralen Alkoholen führt. Da wir die Diastereomerenreinheit (de) des Hydrazonvorläufers **3k** NMR-spektroskopisch zu 84% bestimmt hatten (s. Kap. 4), war gleichzeitig bewiesen, daß auch die Spaltung (Methode B) **3k** \rightarrow **5k** innerhalb der Fehlergrenzen ohne Racemisierung verläuft. Neben der Reduktion der optisch aktiven Aldehyde zu β -chiralen Alkoholen sind in der Literatur auch Oxidationen^{36,42)} und Olefinierungsreaktionen⁴³⁾ beschrieben, die das synthetische Potential der hier beschriebenen asymmetrischen C–C-Verknüpfungen noch erhöhen. Die relativ niedrige Enantiomerenreinheit von **5p** führen wir auf die große Racemisierungsempfindlichkeit dieses Aldehyds zurück (Chiralitätszentrum zusätzlich in benzyli-scher Position). Interessant ist die Tatsache, daß die asymmetrische Induktion nicht von den verschiedenen Metallierungsbedingungen beeinflusst wird. So erhielten wir für **5l**, **m** und **n** die gleichen Drehwerte, unabhängig davon, ob mit LDA, THF oder „aktiviertem Amid“ deprotoniert wurde (s. Kap. 3). Dies ist erstaunlich, da im letzteren Fall das stark kationsolvatisierende Lösungsmittel HMPA präsent ist. Diese und analoge Befunde von Meyers et al. bei Iminen^{9c)} sprechen für eine starke intramolekulare Che-

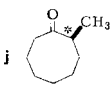
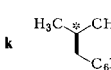
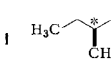
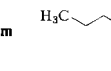
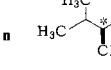
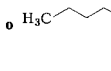
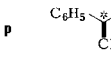
latisierung des Lithiums in den metallierten Hydrazonen **2**. Starke Effekte beobachtet man jedoch, wenn mit LDA, THF, HMPA deprotoniert wird^{22,23}).

Die Ketone und Aldehyde sind alle dahingehend konfiguratv verwandt, daß die chiralen Lithiumchelate **2** bevorzugt, im Falle der Alkylierung mit Dimethylsulfat zu **5b** praktisch ausschließlich, von der „Unterseite“ (unterhalb der Papierebene) her angegriffen werden. Dieser einheitliche Alkylierungsmechanismus muß dazu führen, daß die im Überschuß erzeugten Enantiomeren der Carbonylverbindungen **5a–d**, **5g–j** und **5l–p** nach der *Cahn-Ingold-Prelog*-Regel (*R*)-konfiguriert sind, während **5e**, **f** und **k** auf Grund der höheren Priorität des eingeführten Elektrophils bevorzugt (*S*)-konfiguriert entstehen müssen. Dies ist tatsächlich der Fall, wie ein Vergleich der Drehsinne mit Literaturangaben über die absolute Konfiguration der Ketone und Aldehyde zeigt. Es ist somit möglich, die Konfiguration der nach dieser Methode hergestellten α -chiralen Aldehyde und Ketone vorherzusagen, was wir im Falle der bisher optisch aktiv unbekanntenen Verbindung **5j** und **m** getan haben (s. Tab. 4).

Tab. 4. Durch enantioselektive Alkylierung dargestellte α -chirale cyclische Ketone und Aldehyde **5**

5	Ketone und Aldehyde ^{a)}	Spaltungsmethode	$[\alpha]_D^{25}$ (c, LM) ^{b)}	ee [%] (Konfigur.)	Ausb. ^{c)} [%]
a		d) A	-95.3^{22} (1.5, MeOH) [-110.5^{25} (1.19, MeOH)] ⁴⁴⁾	86 (<i>R</i>)	74 (66)
		e) A	-50^{23} (1.0, MeOH)	45 (<i>R</i>)	82 (74)
b		d) A	-16.6^{22} (o. LM) [16.8 ± 0.8^{25} (o. LM)] ²⁹⁾	≈ 99 (<i>R</i>)	80 (70)
		e) A	-11.3^{20} (o. LM)	67 (<i>R</i>)	79 (70)
c		A	-30^{20} (0.5, MeOH)	^{f)} (<i>R</i>)	80 (71)
d		A	-24.3^{20} (4.2, MeOH) [-28.2^{25} (3.78, MeOH)] ^{9a)}	≈ 86 (<i>R</i>)	81 (73)
e		B	-11.5^{22} (3.88, MeOH) [-15.8^{25} (3.0, MeOH)] ^{9a)}	73 (<i>S</i>)	67 (60)
f		B	-25.9^{22} (4.1, MeOH) [-41.4^{25} (4.9, MeOH)] ^{9a)}	^{g)} (<i>S</i>)	77 (63)
g		B	$+43.4^{22}$ (o. LM, o. Dichte) [$+39.0^{20}$ (o. LM, o. Dichte)] ^{h)}	$\geq 61 \leq 75$ (<i>R</i>) ^{g)}	64 (57)
h		B	$+29.4^{22}$ (o. LM, o. Dichte) [$+27.8^{22}$ (o. LM, o. Dichte)] ⁴⁵⁾	^{h)} (<i>R</i>)	55 (51)
i		B	-69.6^{22} (0.6, MeOH) [$+29^{25}$ (MeOH)] ⁴⁶⁾	^{h)} (<i>R</i>)	71 (59)

Tab. 4 (Fortsetzung)

5	Ketone und Aldehyde ^{a)}	Spaltungsmethode	$[\alpha]_D^{25}$ (c, LM) ^{b)}	ee [%] (Konfigurat.)	Ausb. ^{c)} [%]
j		B	-8.4 ²² (0.3, MeOH)	g) (R)	74 (57)
k		B	+4 ²⁰ (1.25, Aceton)	82 (S) ⁱ⁾	74 (61)
l		A	-20.2 ²⁰ (2.3, Aceton) [-32.37 ²⁰ (2.73, Aceton)] ^{43c)}	62 (R)	73 (65)
l'		B	+24.9 ²² (1.92, Aceton)	77 (S)	80 (71)
m		B	-26.6 ²⁰ (0.95, Aceton)	g) (R)	84 (67)
n		B	-36.9 ²² (o. LM) [-65.2 (o. LM)] ^{33a)}	57 (R)	74 (60)
o		B	-25.8 ²⁰ (o. LM) [-29.9 ²⁵ (o. LM)] ^{9e, 38)}	86 (R)	84 (61)
p		A	-74.1 ²⁵ (o. LM) [-238.0 ²⁵ (o. LM)] ^{j)}	31 (R)	87 (80)

a) Die neu geknüpften C-C-Bindungen sind fett gedruckt.

b) Drehwerte der destillierten, spektroskopisch und gaschromatographisch reinen Ketone und Aldehyde. In eckigen Klammern: Höchste Literatur-Drehwerte (jeweils in Grad).

c) Chemische Ausbeute der Spaltung der rohen bzw. gereinigten Produkthydrzone 3 (s. Kap. 8, exp. Teil). In Klammern: Gesamtausbeute des Prozesses 4→5 (Schema 1).

d) Als Elektrophil wurde Dimethylsulfat verwendet.

e) Als Elektrophil wurde Methyljodid verwendet.

f) Werte von R. Kuhn, H. E. Driesen und H. J. Haas, Liebigs Ann. Chem. 718, 78 (1968): ORD (c = 0.5, MeOH), $[\alpha]_{(nm)}^{20} = +992^\circ$ (268), -878° (307). Wir fanden unter den gleichen Bedingungen: $+492^\circ$ (268), -430° (307) = 50% ee; Meyers et al.^{9a)} berichten $[\alpha]_D^{25} = -23.6^\circ$ (4.31, MeOH) für die Reaktion eines chiralen lithiierten Cyclohexanonimins mit Ethyliodid.

g) Der Drehwert der optisch reinen Verbindung ist noch unbekannt.

h) ee $\geq 54.5 \leq 67\%$ ⁴⁵⁾.

i) ee wurde durch Reduktion von 5k mit dem $BH_3 \cdot THF$ -Komplex zu 16, $[\alpha]_D^{22} = -10.0^\circ$ (rein) bestimmt [bezogen auf $[\alpha]_D^{26} = +12.2^\circ$ (rein)]⁴⁷⁾.

j) Berechneter max. Drehwert⁴¹⁾; der höchste, bisher gemessene Drehwert beträgt $[\alpha]_D^{23} = -80.8^\circ$ (c = 25.0, Benzol)³⁶⁾.

Der einheitliche Alkylierungsmechanismus ermöglicht es auch, beide Enantiomere ein und derselben Verbindung jeweils im Überschuß herzustellen, obwohl nur die (S)-konfigurierte Hilfsverbindung verwendet wird. Diese „synthon-kontrollierte Enantioselektivität“ sei am Beispiel des Enantiomerenpaares von 2-Methylbutanal demonstriert. Metallierung des SAMP-Hydrazons von Butanal 1g und Umsetzung mit

1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der SAMP-Hydrazone 1

Variante A: Zu 1 Äquiv. (–)-(*S*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (SAMP, **13**) werden unter Rühren tropfenweise 1.02 Äquivv. Keton (bei 20 °C) bzw. Aldehyd (bei 0 °C) gegeben. Nach 2–8 h Rühren bei 60 °C (Ketone) bzw. bei 20 °C (Aldehyde) ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Hydrazone werden vom entstandenen Reaktionswasser durch Schütteln mit Methylchlorid/Wasser (4:1) im Scheidetrichter und Trennen der Phasen abgetrennt. Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ und Einengen im Rotationsverdampfer liefert die spektroskopisch (IR, NMR) und dünnschichtchromatographisch reinen SAMP-Hydrazone in praktisch quantitativer Ausbeute (s. Tab. 1). Die rückstandsfreie Destillation über Glaswolle führt zu farblosen bis hellgelben Ölen, die im Kühlschrank aufbewahrt werden. Um die Reaktionszeit zu verkürzen, können niedere, relativ flüchtige Carbonylkomponenten im Überschuß (1.25 Äquivv.) eingesetzt werden.

Variante B: 1.02 Äquivv. der Carbonylverbindung werden in Benzol (70 ml/50 mmol) mit 1 Äquiv. des Hydrazins **13** versetzt. Das entstehende Reaktionswasser wird mit Hilfe eines Wasserabscheiders azeotrop entfernt (bis zu 3.5 d Rückfluß, DC-Kontrolle). Die Benzolphase wird über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das zurückbleibende gelbe Öl wird durch Destillation gereinigt.

2. Allgemeine Metallierungsvorschrift zur Darstellung der lithiierten SAMP-Hydrazone 2

a) **Metallierung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA):** In einen Metallierungskolben¹⁰⁾ gibt man mittels Spritzen durch die Serumkappe 1.05 Äquivv. Diisopropylamin und THF (30 ml/10 mmol bei Ketonhydrazonen bzw. 10 ml/10 mmol bei Aldehydhydrazonen). Nach Abkühlen auf 0 °C läßt man unter Rühren die äquivalente Menge 1.6 M n-Butyllithium in n-Hexan zutropfen und rührt noch 15 min weiter. Zu der so hergestellten LDA-Lösung gibt man tropfenweise 1 Äquiv. des entsprechenden SAMP-Hydrazons, wobei sich die Lösung sofort gelb färbt und in einigen Fällen nach ca. 10–15 min die lithiierte Verbindung als farbloser Feststoff ausfällt. Zur Vervollständigung der Metallierung wird je nach der Struktur der SAMP-Hydrazone noch 2–9 h bei 0 °C gerührt (s. Tab. 2).

b) **Metallierung mit „aktiviertem Amid“²¹⁾:** 0.08 g (11.58 mmol) kleingeschnittener Lithiumdraht werden in einen mit Argon gefüllten Metallierungskolben¹⁰⁾ eingewogen und dann mittels Spritzen durch die Serumkappe 1.21 ml (11.58 mmol) Diethylamin, 3 ml Benzol und 3 ml HMPA zugegeben. Es wird so lange bei 20 °C gerührt, bis sich das gesamte Lithium gelöst hat (5–8 h). Die dunkelrote Lösung wird mit 3 ml THF verdünnt und dann auf –60 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man 10 mmol SAMP-Aldehydhydrazon, gelöst in 3 ml THF, langsam zu und läßt auf –10 °C aufwärmen. Nach 10 h Rühren bei –10 °C ist die Metallierung vollständig (s. Tab. 2).

3. Allgemeine Alkylierungs- u. Aufarbeitungsvorschrift zur Darstellung der Produkthydrazone 3

Nach beendeter Metallierung wird die Reaktionsmischung auf –95 °C abgekühlt (n-Pentan/flüssiger N₂) und 1.05 Äquivv. Alkylierungsmittel unter starkem Rühren zugetropft (bei Metallierung mit „aktiviertem Amid“ 12 mmol). Im Falle von SAMP-Aldehydhydrazonen wird das Alkylierungsmittel vorher in 15 ml THF gelöst. Man läßt die Reaktionsmischung 3 h bei –95 °C rühren und dann auf Raumtemp. kommen. Der Kolbeninhalt wird in Ether/Wasser (2:1) geschüttelt. Nach Schütteln und Trennen der Phasen im Scheidetrichter wird die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer liefert die Rohhydrazone **3** als gelbe Öle, die durch Destillation oder Säulenchromatographie gereinigt werden (s. Tab. 3).

4. Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Spaltung der SAMP-Hydrazone **3** zu den Carbonylverbindungen **5**

Methode A (Ozon): In eine Lösung von 10 mmol SAMP-Hydrazon **3** in 30 ml Methylenchlorid wird bei -78°C solange Ozon eingeleitet, bis sich eine grüne Mischfarbe (gelbes Nitrosamin **11** und blaues Ozon) zeigt. Überschüssiges Ozon wird durch Einleiten von Argon in die Reaktionslösung entfernt. Nach dem Aufwärmen auf Raumtemp. und dem Abdestillieren des Methylenchlorids wird die optisch aktive Carbonylverbindung **5** durch Kurzwegdestillation über Quarzwolle vom Nitrosamin **11** abgetrennt.

Methode B (CH_3I ; $3\text{N HCl}/n\text{-Pentan}$): 10 mmol SAMP-Hydrazon **3** werden mit 5.0 ml (80 mmol) Methyljodid versetzt und 4–20 h bei 60°C unter Rückfluß gerührt (DC-Kontrolle). Man läßt auf Raumtemp. abkühlen, entfernt überschüssiges Methyljodid im Rotationsverdampfer und löst das gebildete Hydrazonium-iodid **15** in 50 ml 3N HCl . Die Reaktionslösung wird 5 min bei Raumtemp. gerührt, mit 200 ml *n*-Pentan überschichtet und weitere 30 min kräftig gerührt, wobei der Kolben zusätzlich noch einige Male geschüttelt wird. Die organische Phase wird im Scheidetrichter abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann im Rotationsverdampfer eingengt. Die zurückbleibende Carbonylverbindung **5** wird durch Kurzwegdestillation über Quarzwolle gereinigt.

Bei der destillativen Reinigung der optisch aktiven Carbonylverbindung **5** hat es sich bewährt, die Glasoberfläche der Destillationsapparatur durch Vordestillieren von Chlortrimethylsilan und kurzes Evakuieren zu deaktivieren. Hierdurch wird eine partielle Racemisierung während der Reinigungsoperation weitgehend vermieden.

5. Darstellung des chiralen Hilfsreagenzes **13** (SAMP)

Weg A: (+)-(*S*)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin (Prolinol) (9**):** In einen 4-l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler und KPG-Rührer gibt man 2.5 l absol. THF, 55.25 g (1.50 mol) Lithiumaluminiumhydrid (100proz.) und erwärmt die Suspension kurz zum Sieden. Der Heizpilz wird entfernt und unter Rühren innerhalb 1 h in 1-g-Portionen 115.13 g (1.00 mol) feingepulvertes (*S*)-Prolin (**12**) so zugegeben, daß die Mischung aufgrund der Reaktionswärme unter Rückfluß kocht. Die graue Suspension wird noch 4 h gekocht, kurz abgekühlt und dann über einen Tropftrichter mit 60 g 10proz. KOH-Lösung so schnell versetzt, daß die Reaktionsmischung wieder zum Sieden kommt. Die Hydrolyse wird durch Zugabe von 68 ml Wasser innerhalb von 30 min vervollständigt (farbloser Niederschlag). Es wird noch 15 min unter Rückfluß gekocht, der Niederschlag heiß abgesaugt, mit 250 ml THF gewaschen und erneut in den Reaktionskolben übergeführt. Zweimaliges Auskochen des Hydroxidniederschlags mit je 1 l THF (8 bzw. 3 h), Vereinigen der drei Filtrate und Entfernung des THF im Rotationsverdampfer i. Vak. (Wasserbadtemp. 30°C) liefert 140.6 g hellgelbes, viskoses Roh-Prolinol. Das Rohprodukt wird in 0.5 l Methylenchlorid aufgelöst und über Na_2SO_4 getrocknet. Einengen im Rotationsverdampfer und Destillation ergibt 84.2 g (83%) eines farblosen Öls vom Sdp. $79-82^{\circ}\text{C}/3\text{ Torr}$ (Lit.^{48a}) $98^{\circ}\text{C}/10\text{ Torr}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.6^{\circ}$ ($c = 1.0$, C_6H_6), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.76^{\circ}$ (rein).

IR (Film): 3000–3500 (OH, NH, breit), 2960, 2870 (CH), 1455, 1045 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.70$ (mc, 4 H, Ring- CH_2), 2.95 (mc, 2 H, NCH_2), 3.15–3.75 (komplexer Bereich, 3 H, CH, OCH_2), 4.55 (s, 2 H, OH, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 25.75$ (C-3), 27.64 (C-4), 46.42 (C-5), 60.14 (C-2), 64.65 (C-6). – MS: $m/e = 84$ ($\text{M}^+ - \text{OH}$), 83 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 70 ($\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$, 100%).

(–)-(*S*)-2-Hydroxymethyl-1-nitrosopyrrolidin (**10**)^{16b}: 84.20 g (0.83 mol) (*S*)-Prolinol (**9**) werden in 0.5 l absol. THF bei 0°C unter Rühren mit 160 ml (ca. 1.8 mol) 85proz. Ethylnitrit versetzt. Es wird auf Raumtemp. aufgewärmt und bei verschlossenem Reaktionskolben unter Lichtausschluß 1 d gerührt (DC-Kontrolle). Gebildetes Ethanol und THF werden im Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende, rohe Nitrosamin (108.0 g, 100%, spektroskopisch und

dünnschichtchromatographisch rein) kann praktisch rückstandsfrei destilliert werden; hellgelbes Öl vom Sdp. 125 °C/0.3 Torr; $[\alpha]_D = -157.6^\circ$ ($c = 1.15$, MeOH).

IR (Film): 3400 (OH), 2950, 2870 (CH), 1410, 1300 (breit), 1050 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.10$ (mc, 4H, Ring- CH_2), 3.56 (mc, 2H, NCH_2), 3.95 (AB-Teil von ABX-System, 2H, OCH_2), 4.40 (s, 1H, OH), 4.48 (mc, X-Teil von ABX-System, 1H, CH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.12$ und 26.79 (C-3, C-4), 46.29 (C-5), 63.10 (C-2), 64.17 (C-6), *E*-Isomeres; *Z*-Isomeres bei 22.67, 26.79, 51.35, 60.60, 62.75, *E:Z* = 4:1.

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (130.2) Ber. C 46.14 H 7.75 N 21.53 Gef. C 46.15 H 8.02 N 21.52

(–)-(*S*)-2-Methoxymethyl-1-nitrosopyrrolidin (**11**)¹⁶⁾: 108.0 g (0.83 mol) des Rohproduktes von **10** werden unter Schutzgas in 1.3 l absol. THF mit 208 g (1.47 mol) Methyljodid versetzt und die Mischung auf –50 °C abgekühlt. Nun werden unter Rühren im Schutzgasstrom durch einen Pulvertrichter 30.0 g (1.25 mol) Natriumhydrid schnell zugegeben. Man läßt die Reaktionsmischung innerhalb von 2.5 h auf Raumtemp. kommen, wobei die Hauptreaktion zwischen –10 °C und 0 °C einsetzt (H_2 -Entwicklung). Es wird noch 30 min gerührt und dann durch langsames Zutropfen von 50 ml Wasser hydrolysiert. Aufarbeitung mit Methylenchlorid/Wasser, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Einengen im Rotationsverdampfer liefert 118.4 g (98%) braunes Rohöl, das durch Destillation gereinigt werden kann; gelbes, viskoses Öl vom Sdp. 80 °C/0.5 Torr (Ölbadtemp. bei Kurzwegdestillation) (Lit. ^{16b)} 132–135 °C/2 Torr); $\alpha_D^{20} = -91.4^\circ$ (rein), $[\alpha]_D^{20} = -91^\circ$ ($c = 2$, C_6H_6)^{16a)}.

IR (Film): 2800–3000, 1450, 1415, 1300 (breit), 1200, 1120, 1079, 1055, 1015, 970, 950, 895, 808, 770 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.10$ (mc, 4H, Ring- CH_2), 3.30 und 3.40 (zwei s, 3H, OCH_3 -*Z/E*), 3.60 (m, 2H, NCH_2), 3.78 und 4.60 (ABX-System, 3H, OCH_2 und CH), *E:Z* = 4:1.

(–)-(*S*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (SAMP) (**13**): Eine Lösung von 118.4 g (0.82 mol) des Rohprodukts von **11** in 0.5 l absol. THF wird innerhalb von 2.5 h zu einer siedenden Suspension von 63.2 g (1.66 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 2.5 l THF getropft. Das Nitrosamin reagiert hierbei sofort ab (DC-Kontrolle). Es wird kurz abgekühlt, mit 60 g 10proz. KOH-Lösung gefolgt von 90 ml Wasser hydrolysiert und, wie für **9** beschrieben, aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch fraktionierende Destillation gereinigt; nach einem kurzen Vorlauf (ca. 1.5 g) geht die Hauptfraktion als farbloses Öl bei 50–64 °C/4 Torr über, Ausb. 78.6 g (73.5%); der Nachlauf (ca. 4 g) ist optisch nicht rein. Der Drehwert von optisch reinem **13** lag bei zahlreichen Ansätzen bei $\alpha_D^{20} = -71$ bis –73.5 ° (rein); $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 1$, C_6H_6).

IR (Film): 3340 (NH_2), 2800–2980 (CH), 1600 (NH_2), 1458, 1195, 1100 (stark), 950, 915 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.68$ (mc, 4H, Ring- CH_2), 2.30 (mc, 2H, NCH_2), 3.16 (br. s, 2H, NH_2), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.00–3.60 (ABX-System, 3H, OCH_2 und CH). – MS: $m/e = 130$ (M^+), 85 (100%, $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2$), 68 (100%, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}$).

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (130.2) Ber. C 55.34 H 10.86 N 21.52 Gef. C 55.21 H 10.80 N 21.11

Weg B: Die Verbindungen **6**⁴⁹⁾, **7**, **8** und **11** werden wie in der Literatur beschrieben^{16a)} hergestellt. Der Drehwert des so hergestellten Nitrosamins **11** stimmt mit dem nach Weg A erhaltenen überein. Die Gesamtausbeute an **13** nach Weg B beträgt 55%^{2a)}. Inzwischen verwenden wir zur Darstellung von SAMP ausschließlich den einfacheren Weg A.

(+)-(*2S,2'S*)-2-Hydroxymethyl-1-(2-pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin (**14**): Der Rückstand der Prolinol-Destillation **9** wurde bei 100 °C/0.1 Torr überdestilliert; 7.1 g (7.7%, bezogen auf **12**) eines viskosen Öls, $[\alpha]_D^{20} = -47.30^\circ$ ($c = 1.37$, EtOH).

IR (Film): 3300 (OH, NH, breit), 2780–2980 (CH), 1400, 1200, 1080, 1045 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.80$ und 2.08 (zwei mc, 8H, Ring- CH_2), 2.45–4.00 (komplexer Bereich, 10H,

NCH₂, OCH₂, CH), 7.05 (s, 2 H, OH, NH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 24.15, 25.83, 28.06 und 30.27 (Ring-CH₂), 46.66 (CH₂NH), 56.81, 58.64 und 60.69 (NCH₂, OCH₂), 64.80, 65.60 (CH).

C₁₀H₂₀N₂O (184.3) Ber. C 65.17 H 10.94 N 15.20 Gef. C 64.71 H 11.00 N 14.73

(±)-2-Methoxymethyl-1-nitrosopyrrolidin [(±)-**11**]: 4.55 ml (50 mmol) *N*-Nitrosopyrrolidin wurden bei –78 °C mit 50 mmol LDA (hergestellt aus 7.0 ml Diisopropylamin und 31.0 ml einer 1.61 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan) in 125 ml THF metalliert (10 min)¹⁸ und dann mit 3.76 ml (50 mmol) Chlormimethylether versetzt. Es wurde in 5 h auf 0 °C aufgewärmt und mit Methylchlorid/Wasser aufgearbeitet. Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer lieferte ein braunes Öl, das durch Destillation gereinigt wurde; 3.67 g (51%) gelbes Öl vom Sdp. 60 °C/0.5 Torr. Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen von (S)-**11** überein.

(±)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin [(±)-**13**]: 3.5 g (24.3 mmol) (±)-**11** wurden in 20 ml absol. THF gelöst und innerhalb von 1 h unter Rühren zu einer siedenden Suspension von 2.0 g (52.6 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml THF getropft. Es wurde noch 2 h unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und dann wie unter **9** und (S)-**13** beschrieben hydrolysiert (1.9 g 10proz. KOH-Lösung, 2.85 ml Wasser) und aufgearbeitet. Destillation lieferte 2.56 g (81%) eines farblosen Öls vom Sdp. 56–57 °C/3 Torr. Die spektroskopischen Daten stimmten mit (S)-**13** überein.

6. Darstellung der SAMP-Hydrazone **1** (vgl. Vorschrift 1)

(+)-(S)-1-Cyclopentylidenamino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**1a**): Nach Vorschrift 1.A aus 2.60 g (20 mmol) SAMP **13** und 2.21 ml (25 mmol) Cyclopentanon. Destillation lieferte 3.65 g (93%) eines farblosen Öls vom Sdp. 81 °C/0.3 Torr; [α]_D²⁰ = +272° (c = 1, C₆H₆), α_D²⁰ = +247° (rein).

(+)-(S)-1-Cyclohexylidenamino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**1b**): Nach Vorschrift 1.A aus 2.60 g (20 mmol) SAMP **13** und 2.29 ml (22 mmol) Cyclohexanon. Destillation lieferte 3.87 g (92%) eines farblosen Öls vom Sdp. 72–73 °C/0.025 Torr; [α]_D²⁰ = +290° (c = 1, C₆H₆), α_D²⁰ = +256° (rein).

(+)-(S)-1-(2-Cyclohexen-1-ylidenamino)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**1c**): Nach Vorschrift 1.B aus 2.60 g (20 mmol) SAMP **13** und 2.05 ml (21 mmol) 2-Cyclohexen-1-on. Destillation lieferte 3.96 g (95%) eines gelben Öls vom Sdp. 86 °C/0.05 Torr; [α]_D²² = +902° (c = 2.3, C₆H₆), α_D²² = +900.4° (rein).

(+)-(S)-1-Cycloheptylidenamino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**1d**): Nach Vorschrift 1.A aus 2.60 g (20 mmol) SAMP **13** und 2.36 ml (20 mmol) Cycloheptanon. Zweimalige Destillation lieferte 3.72 g (83%) eines schwach gelben Öls vom Sdp. 88 °C/0.15 Torr; [α]_D²² = +284.8° (c = 1.25, C₆H₆), α_D²² = +280.3° (rein).

(+)-(S)-1-Cyclooctylidenamino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**1e**): Nach Vorschrift 1.A aus 2.60 g (20 mmol) SAMP **13** und 2.52 g (20 mmol) Cyclooctanon. Zweimalige Destillation lieferte 3.77 g (79%) eines schwach gelben Öls vom Sdp. 92 °C/0.1 Torr; [α]_D²² = +280.5° (c = 2.03, C₆H₆), α_D²² = +271.5° (rein).

(-)-(S)-2-Methoxymethyl-1-[(*E*)-propylidenamino]pyrrolidin (**1f**): Nach Vorschrift 1.A aus 2.60 g (20 mmol) SAMP **13** und 1.81 ml (25 mmol) Propanal. Destillation lieferte 2.83 g (84%) eines farblosen Öls vom Sdp. 43 °C/0.15 Torr; [α]_D²² = –146° (c = 1.65, C₆H₆), α_D²² = –150.2° (rein).

(-)-(S)-1-[(*E*)-Butylidenamino]-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**1g**): Nach Vorschrift 1.A aus 2.60 g (20 mmol) SAMP **13** und 1.8 g (25 mmol) Butanal. Destillation lieferte 3.54 g (96%) eines farblosen Öls vom Sdp. 55 °C/0.3 Torr; [α]_D²⁰ = –120° (c = 2.05, C₆H₆), α_D²⁰ = –121° (rein).

(-)-(S)-2-Methoxymethyl-1-[(E)-pentylidenamino]pyrrolidin (**1h**): Nach Vorschrift 1.A aus 2.60 g (20 mmol) SAMP **13** und 2.66 ml (25 mmol) Pentanal. Destillation lieferte 3.81 g (96%) eines farblosen Öls vom Sdp. 82°C/0.6 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -120^{\circ}$ ($c = 4.1$, C_6H_6), $\alpha_{\text{D}}^{20} = -118.3^{\circ}$ (rein).

(-)-(S)-2-Methoxymethyl-1-[(E)-3-methylbutylidenamino]pyrrolidin (**1i**): Nach Vorschrift 1.A aus 2.60 g (20 mmol) SAMP **13** und 2.71 ml (25 mmol) 3-Methylbutanal. Destillation lieferte 3.45 g (87%) eines schwach gelben Öls vom Sdp. 65°C/0.08 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -113^{\circ}$ ($c = 1.37$, C_6H_6), $\alpha_{\text{D}}^{20} = -110.5^{\circ}$ (rein).

(-)-(S)-2-Methoxymethyl-1-[(E)-octylidenamino]pyrrolidin (**1j**): Nach Vorschrift 1.A aus 2.60 g (20 mmol) SAMP **13** und 3.90 ml (25 mmol) Octanal. Das Hydrazone wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säulenlänge 100 cm, \varnothing 4 cm; Kiesegel; n-Pentan/Ether, 3:1); 3.70 g (77%) eines hellgelben Öls; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -103^{\circ}$ ($c = 1.8$, C_6H_6), $\alpha_{\text{D}}^{22} = -100^{\circ}$ (rein).

(-)-(S)-2-Methoxymethyl-1-[(E)-2-phenylethylidenamino]pyrrolidin (**1k**): Nach Vorschrift 1.A aus 2.60 g (20 mmol) SAMP **13** und 2.92 ml (25 mmol) Phenylacetaldehyd. Destillation lieferte 4.27 g (92%) eines gelben Öls vom Sdp. 120°C/0.1 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -104^{\circ}$ ($c = 1.55$, C_6H_6), $\alpha_{\text{D}}^{20} = -105.4^{\circ}$ (rein).

7. Alkylierung der metallierten SAMP-Hydrazone **2** zu den Produkten **3** (vgl. Vorschrift 2 und 3)

(2S)-2-Methoxymethyl-1-(2-methylcyclopentylidenamino)pyrrolidin (**3a**): Aus 1.96 g (10 mmol) **1a** mit LDA und 0.75 ml (12 mmol) Methyljodid nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 1.89 g (90%) eines farblosen Öls vom Sdp. 82°C/0.4 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +258^{\circ}$ ($c = 1.0$, C_6H_6), $\alpha_{\text{D}}^{20} = +233^{\circ}$ (rein).

Das Rohprodukt **3a** aus der Umsetzung mit 1.14 ml (12 mmol) Dimethylsulfat wurde nicht gereinigt, sondern gleich zu **5a** gespalten (siehe Kap. 8).

(2S)-2-Methoxymethyl-1-(2-methylcyclohexylidenamino)pyrrolidin (**3b**): Aus 2.10 g (10 mmol) **1b** mit LDA und 0.75 ml (12 mmol) Methyljodid nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 1.75 g (78%) eines farblosen Öls, Sdp. 125°C/0.06 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +234^{\circ}$ ($c = 1$, C_6H_6), $\alpha_{\text{D}}^{20} = +235^{\circ}$ (rein).

Aus 2.10 g (10 mmol) **1b** mit LDA und 1.14 ml (12 mmol) Dimethylsulfat nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 1.66 g (74%); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +231^{\circ}$ ($c = 1$, C_6H_6), $\alpha_{\text{D}}^{20} = +234^{\circ}$ (rein).

(2S)-1-(2-Ethylcyclohexylidenamino)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**3c**): Aus 2.10 g (10 mmol) **1b** mit LDA und 0.96 ml (12 mmol) Ethyljodid nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 1.81 g (76%) eines hellgelben Öls vom Sdp. 140–150°C/0.09 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +226^{\circ}$ ($c = 1.0$, C_6H_6), $\alpha_{\text{D}}^{20} = +212^{\circ}$ (rein).

(2S)-2-Methoxymethyl-1-(2-propylcyclohexylidenamino)pyrrolidin (**3d**): Aus 2.10 g (10 mmol) **1b** mit LDA und 1.17 ml (12 mmol) Propyljodid nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 1.92 g (76%) eines hellgelben Öls vom Sdp. 150–160°C/0.09 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +208^{\circ}$ ($c = 1.0$, C_6H_6).

(2S)-1-(2-Allylcyclohexylidenamino)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**3e**): Aus 2.10 g (10 mmol) **1b** mit LDA und 1.04 ml (12 mmol) Allylbromid nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 1.75 g (70%) eines gelben Öls vom Sdp. 150–160°C/0.1 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +211^{\circ}$ ($c = 1.0$, C_6H_6), $\alpha_{\text{D}}^{20} = +193^{\circ}$ (rein).

(2S)-1-(2-Benzylcyclohexylidenamino)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**3f**): Aus 1.26 g (6 mmol) **1b** mit LDA und 0.83 ml (7 mmol) Benzylbromid nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 1.60 g (89%) eines hellgelben, viskosen Öls vom Sdp. 150–170°C/0.01 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +198^{\circ}$ ($c = 0.88$, C_6H_6).

(2*S*)-2-Methoxymethyl-1-(6-methyl-2-cyclohexen-1-ylidenamino)pyrrolidin (**3g**): Aus 2.08 g (10 mmol) **1c** mit LDA und 0.72 ml (11.5 mmol) Methyljodid nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 1.69 g (76%) eines gelben Öls vom Sdp. 140 °C/0.07 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +745.5^{\circ}$ ($c = 1.1$, C₆H₆), $\alpha_{\text{D}}^{22} = +720^{\circ}$ (rein).

(2*S*)-1-(6-Ethyl-2-cyclohexen-1-ylidenamino)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**3h**): Aus 1.42 g (6.8 mmol) **1c** mit LDA und 0.62 ml (7.7 mmol) Ethyljodid nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 1.31 g (81%) eines gelben Öls vom Sdp. 150–170 °C/0.2 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +676.7^{\circ}$ ($c = 1.03$, C₆H₆), $\alpha_{\text{D}}^{22} = +645^{\circ}$ (rein).

(2*S*)-2-Methoxymethyl-1-(2-Methylcycloheptylidenamino)pyrrolidin (**3i**): Aus 1.12 g (5 mmol) **1d** mit LDA und 0.36 ml (5.8 mmol) Methyljodid nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 0.93 g (78%) eines hellgelben Öls vom Sdp. 120–140 °C/0.1 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +164.7^{\circ}$ ($c = 1.33$, C₆H₆), $\alpha_{\text{D}}^{22} = +152^{\circ}$ (rein).

(2*S*)-2-Methoxymethyl-1-(2-methylcyclooctylidenamino)pyrrolidin (**3j**): Aus 1.19 g (5 mmol) **1e** mit LDA und 0.36 ml (5.8 mmol) Methyljodid nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 0.93 g (74%) eines hellgelben Öls vom Sdp. 130–160 °C/0.1 Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +170.1^{\circ}$ ($c = 0.94$, C₆H₆), $\alpha_{\text{D}}^{22} = +163^{\circ}$ (rein).

(2*S*)-2-Methoxymethyl-1-(2-methyl-3-phenylpropylidenamino)pyrrolidin (**3k**): Aus 1.70 g (10 mmol) **1f** mit „aktiviertem Amid“ und 1.43 ml (12 mmol) Benzylbromid nach Vorschrift 2b) und 3. Das Hydrazon wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säulenlänge 100 cm, Ø 3 cm; Kieselgel, CHCl₃/Ether, 1:1); 2.21 g (85%) hellgelbes Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42^{\circ}$ ($c = 1$, C₆H₆), $\alpha_{\text{D}}^{20} = -47.4^{\circ}$ (rein). Die Metallierung nach Vorschrift 2a) gelingt ebenfalls, hierbei wurde **3k** nach Destillation in 93% Ausb. erhalten²²).

(2*S*)-2-Methoxymethyl-1-(2-methylbutylidenamino)pyrrolidin (**3l**): Ausb. 1.84 g (10 mmol) **1g** mit LDA oder „aktiviertem Amid“ und 0.75 ml (12 mmol) Methyljodid nach Vorschrift 2a) oder 2b) und 3. Das Hydrazon wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säulenlänge 100 cm, Ø = 3 cm; Kieselgel, n-Pentan/Ether, 3:1); 1.67 g (84%) hellgelbes Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -152^{\circ}$ ($c = 1.3$, C₆H₆), $\alpha_{\text{D}}^{20} = -151^{\circ}$ (rein).

3l' wurde aus 2.55 g (15 mmol) **1f** durch Metallierung mit „aktiviertem Amid“ und Umsetzung mit 1.31 ml (16.3 mmol) Ethyljodid nach Vorschrift 2b) und 3 hergestellt; 2.76 g (93%). Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung zu **5l'** gespalten (siehe Kap. 8).

(2*S*)-2-Methoxymethyl-1-(2-methylpentylidenamino)pyrrolidin (**3m**): Aus 1.98 g (10 mmol) **1h** mit LDA oder „aktiviertem Amid“ und 0.75 ml (12 mmol) Methyljodid nach Vorschrift 2a) oder 2b) und 3. Das Hydrazon wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säulenlänge 80 cm, Ø 4 cm; Kieselgel, n-Pentan/Ether, 2.5:1); 1.76 g (83%) hellgelbes Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -124^{\circ}$ ($c = 1.0$, C₆H₆), $\alpha_{\text{D}}^{22} = -107^{\circ}$ (rein).

(2*S*)-1-(2,3-Dimethylbutylidenamino)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**3n**): Aus 1.98 g (10 mmol) **1i** mit LDA oder „aktiviertem Amid“ und 0.75 ml (12 mmol) Methyljodid nach Vorschrift 2a) oder 2b) und 3. Das Hydrazon wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säulenlänge 100 cm, Ø 4 cm; Kieselgel, n-Pentan/Ether, 2:1); 1.80 g (85%) hellgelbes Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -144^{\circ}$ ($c = 1.0$, C₆H₆), $\alpha_{\text{D}}^{20} = -129^{\circ}$ (rein).

(2*S*)-2-Methoxymethyl-1-(2-methyloctylidenamino)pyrrolidin (**3o**): Aus 2.40 g (10 mmol) **1j** mit LDA oder „aktiviertem Amid“ und 0.75 ml (12 mmol) Methyljodid nach Vorschrift 2a) oder 2b) und 3. Das Hydrazon wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säulenlänge 100 cm, Ø = 4 cm; Kieselgel, n-Pentan/Ether, 2.5:1); 2.24 g (88%) hellgelbes Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -115^{\circ}$ ($c = 1.15$, C₆H₆), $\alpha_{\text{D}}^{20} = -110^{\circ}$ (rein).

(2*S*)-2-Methoxymethyl-1-(2-phenylpropylidenamino)pyrrolidin (**3p**): Aus 2.32 g (10 mmol) **1k** mit LDA und 0.99 ml (10.5 mmol) Dimethylsulfat nach Vorschrift 2a) und 3. Destillation lieferte 2.02 g (82%) eines gelben Öls vom Sdp. 115 °C/0.06 Torr; $[\alpha]_D^{25} = -123^\circ$ ($c = 1.9$, C₆H₆), $\alpha_D^{25} = -123^\circ$ (rein).

8. Oxidative und hydrolytische Spaltung der SAMP-Hydrazone **3** zu den Carbonylverbindungen **5** (vgl. Vorschrift 4)

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit wurden die Alkylierungen wiederholt und die Rohprodukte **3** direkt der Spaltungsprozedur unterworfen. Die Spaltung der reinen Produkthydrazone **3** zu den Carbonylverbindungen **5** liefert vergleichbare optische Reinheiten.

(-)-(R)-2-Methyl-1-cyclopentanon (**5a**): Aus 2.01 g (9.6 mmol) rohem **3a** (**2a** + Dimethylsulfat) nach Methode A. Destillation lieferte 0.70 g (74%) eines farblosen Öls vom Sdp. 80–100 °C/30 Torr (Lit.⁴⁴) 60 °C/120 Torr; die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen der Lit.⁴⁴) überein.

Aus 1.05 g (5.0 mmol) **3a** (**2a** + Methyljodid) nach Methode A. Destillation lieferte 0.35 g (82%) **5a** vom Sdp. 70–80 °C/15 Torr.

(-)-(R)-2-Methyl-1-cyclohexanon (**5b**): Aus 1.13 g (5.0 mmol) rohem **3b** (**2b** + Dimethylsulfat) nach Methode A. Destillation lieferte 0.45 g (80%) eines farblosen Öls vom Sdp. 80 °C/30 Torr. Das Keton war gaschromatographisch rein (10 m OV 101 Kapillarsäule, Temperaturprogramm); die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen einer authent. Probe überein.

Rückgewinnung der chiralen Hilfsverbindung: Der Destillationsrückstand von **5b** wurde i. Vak. überdestilliert; 0.56 g (78%) gelbes Öl vom Sdp. 80 °C/0.05 Torr (Ölbadtemp. bei Kurzwegdestillation); $\alpha_D^{20} = -81.3^\circ$ (rein, ohne Dichte), 89% ee; das so erhaltene Nitrosamin **11** war gaschromatographisch rein (10 m OV 101 Kapillarsäule, Temperaturprogramm). **11** kann wie oben beschrieben mit Lithiumaluminiumhydrid zu SAMP **13** reduziert werden.

Aus 1.12 g (5.0 mmol) rohem **3b** (**2b** + Methyljodid) nach Methode A. Destillation lieferte 0.44 g (79%) eines farblosen Öls vom Sdp. 80–100 °C/40 Torr. Die GC-, IR- und NMR-Daten stimmten mit authent. **5b** überein.

(-)-(R)-2-Ethyl-1-cyclohexanon (**5c**): Aus 1.19 g (5.0 mmol) rohem **3c** nach Methode A. Destillation lieferte 0.50 g (80%) eines farblosen Öls vom Sdp. 100 °C/14 Torr (Lit.⁵⁰) 120 °C/150 Torr). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen der Lit.⁵⁰) überein.

(-)-(R)-2-Propyl-1-cyclohexanon (**5d**): Aus 1.26 g (5.0 mmol) rohem **3d** nach Methode A. Destillation lieferte 0.57 g (81%) eines farblosen Öls vom Sdp. 125 °C/18 Torr (Lit.⁵⁰) 130 °C/115 Torr). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen der Lit.⁵⁰) überein.

(-)-(S)-2-Allyl-1-cyclohexanon (**5e**): Aus 1.25 g (5.0 mmol) rohem **3e** nach Methode B. Destillation lieferte 0.46 g (67%) eines farblosen Öls vom Sdp. 120 °C/16 Torr (Lit.⁵⁰) 110 °C/55 Torr). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen der Lit.⁵⁰) überein.

(-)-(S)-2-Benzyl-1-cyclohexanon (**5f**): Aus 1.20 g (4.0 mmol) reinem **3f** nach Methode B. Destillation lieferte 0.58 g (77%) eines farblosen Öls vom Sdp. 100 °C/0.45 Torr (Lit.⁵¹) 142 °C/1 Torr). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen der Lit.⁵²) überein.

(+)-(R)-6-Methyl-2-cyclohexen-1-on (**5g**): Aus 1.78 g (8.0 mmol) rohem **3g** nach Methode B. Destillation lieferte 0.56 g (64%) eines farblosen Öls vom Sdp. 120 °C/12 Torr (Lit.⁵³) 74–75 °C/24 Torr). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen der Lit.⁵⁴) überein.

Tab. 5. Elementaranalysen, NMR-, IR- und massenspektroskopische Daten der SAMP-Hydrazone 1 und 3 (Ausbeuten, Siedepunkte und Drehwerte s. Tab. 1, 3 und exp. Teil)

Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₄ ; b: CDCl ₃) δ (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Film) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
	C	H	N		
1a C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O (196.3)	Ber. 67.30	10.27	14.27	(a) 1.70 (mc, 8H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.25 (mc, 4H, allyl. Ring-H), 2.40 (m, 1H, NCH ₂), 2.95–3.45 (komplexer Bereich, 4H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.25 (s, 3H, OCH ₃)	2800–3000, 1645 (CN), 1460, 1450, 1425, 1340, 1275, 1195, 1140–1190, 1060, 965, 910, 850
	Gef. 67.21	10.34	14.11		
	196 (8%, M ⁺)	151 (100%, M ⁺ - 45)			
1b C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O (210.3)	Ber. 68.52	10.55	13.32	(a) 1.60 (mc, 6H, Sechsring-H), 1.75 (m, 4H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.20 (mc, 4H, allyl. Ring-H), 2.50 (m, 1H, NCH ₂), 2.80–3.45 (komplexer Bereich, 4H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.25 (s, 3H, OCH ₃)	2800–3000, 1640 (CN), 1425, 1470, 1380, 1343, 1312, 1287, 1239, 1220, 1190, 1140–1180, 1047, 1000, 967, 921, 858, 770, 675, 660, 530
	Gef. 68.44	10.66	13.07		
	210 (13%, M ⁺)	165 (87%, M ⁺ - 45)			
	96 (100%, C ₆ H ₁₀ N)				
1c C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O (208.3)	Ber. 69.19	9.68	13.45	(a) 1.80 (mc, 6H, β-CH ₂ im Fünfring, CH ₂ -5 im Sechsring), 2.10–2.70 (kom- plexer Bereich, 5H, allyl. H, NCH ₂), 2.75–3.55 (komplexer Bereich, 4H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.29 (s, 3H, OCH ₃), 6.05–6.30 und 6.50–6.70 (zwei m, 2H, olefin. H-E/Z), E:Z = 1:1	3035 (= CH), 2960, 2930, 2865, 2825, 2725, 1623 (C=C), 1580 (CN), 1458, 1393, 1335, 1275, 1242, 1195, 1050–1150, 1010, 965, 950, 905, 870, 858, 730
	Gef. 69.61	9.83	13.86		
	208 (8%, M ⁺)	163 (100%, M ⁺ - 45)			
1d C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O (224.3)	Ber. 69.60	10.78	12.49	(b) 1.30–2.10 (m, 12H, Siebenring-H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.15–2.55 (m, 4H, allyl. Ring-H), 2.60–2.80 (m, 1H, NCH ₂), 2.85–3.48 (komplexer Bereich, 4H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.31 (s, 3H, OCH ₃)	2920, 2855, 2830, 2730, 1620 (CN), 1450, 1375, 1346, 1275, 1260, 1190, 1175, 1090, 1060, 1042, 1005, 966, 910, 850, 840, 810
	Gef. 69.42	10.80	12.44		
	224 (5%, M ⁺)	179 (100%, M ⁺ - 45)			
1e C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O (238.4)	Ber. 70.54	11.00	11.75	(b) 1.20–2.05 (m, 14H, Achtring-H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.10–2.48 (m, 4H, allyl. Ring-H), 2.50–2.85 (m, 1H, NCH ₂), 2.94–3.50 (komplexer Bereich, 4H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.31 (s, 3H, OCH ₃)	2930, 2875, 2860, 2830, 2730, 1620 (CN), 1465, 1447, 1420, 1350, 1275, 1220, 1195, 1110, 1050, 990, 968, 935, 912, 860, 820, 743
	Gef. 70.83	11.06	11.74		
	238 (9%, M ⁺)	193 (100%, M ⁺ - 45)			
1f C ₉ H ₁₈ N ₂ O (170.3)	Ber. 63.49	10.65	16.46	(a) 1.05 (t, 3H, CH ₃), 1.80 (mc, 4H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.15 (m, 2H, CH ₂), 2.65 (mc, 1H, NCH ₂), 3.05–3.45 (komplexer Bereich, 3H, NCH ₂ , OCH ₂), 3.31 (s, 3H OCH ₃), 3.55 (m, 1H, CH), 6.48 (t, 1H, aldehyd. H)	2800–3000, 1608 (CN), 1460, 1375, 1338, 1299, 1280, 1195, 1085–1140, 1000, 970, 900, 873, 765
	Gef. 63.26	10.74	16.46		
	170 (3%, M ⁺)	125 (100%, M ⁺ - 45)			

Tab. 5 (Fortsetzung)

Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₄ ; b: CDCl ₃) δ (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Film) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
	C	H	N		
1g C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O (184.3)	Ber. 65.17	10.94	15.21	(a) 0.93 (t, 3H, CH ₃), 1.45 (m, 2H, CH ₂), 1.80 (mc, 4H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.10 (m, 2H, allyl. CH ₂), 2.65 (m, 1H, NCH ₂), 3.06–3.40 (komplexer Bereich, 3H, NCH ₂ , OCH ₂), 3.28 (s, 3H, OCH ₃), 3.50 (m, 1H, CH), 6.44 (t, 1H, aldehyd. H)	2800–3000, 1608 (CN), 1460, 1380, 1340, 1301, 1282, 1197, 1120, 972, 908
	Gef. 65.19	11.06	14.99		
	184 (18%, M ⁺), 139 (100%, M ⁺ – 45)				
1h C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O (198.3)	Ber. 66.62	11.18	14.13	(a) 0.90 (t, 3H, CH ₃), 1.35 (mc, 4H, CH ₂), 1.75 (mc, 4H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.05 (mc, 2H, allyl. CH ₂), 2.60 (m, 1H, NCH ₂), 3.05–3.40 (komplexer Bereich, 3H, NCH ₂ , OCH ₂), 3.25 (s, 3H, OCH ₃), 3.50 (m, 1H, CH), 6.40 (t, 1H, aldehyd. H)	2790–3000, 1605 (CN), 1458, 1377, 1338, 1298, 1279, 1195, 1085–1140, 971, 929, 900, 860, 738
	Gef. 66.57	11.20	13.71		
	198 (3%, M ⁺), 153 (100%, M ⁺ – 45)				
1i C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O (198.3)	Ber. 66.62	11.18	14.13	(a) 0.95 (d, 6H, CH ₃), 1.80 (mc, 5H, β-CH ₂ im Fünfring, CH), 2.00 (dd, 2H, allyl. CH ₂), 2.65 (m, 1H, NCH ₂), 3.04–3.42 (komplexer Bereich, 3H, NCH ₂ , OCH ₂), 3.28 (s, 3H, OCH ₃), 3.50 (m, 1H, CH), 6.42 (t, 1H, aldehyd. H)	2800–3000, 1600 (CN), 1460, 1381, 1365, 1338, 1300, 1279, 1192, 1120, 970, 920, 900, 800
	Gef. 66.77	11.30	13.93		
	198 (2%, M ⁺), 153 (100%, M ⁺ – 45)				
1j C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O (240.4)	Ber. 69.95	11.74	11.66	(a) 0.90 (t, 3H, CH ₃), 1.30 (mc, 10H, CH ₂), 1.80 (mc, 4H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.10 (m, 2H, allyl. CH ₂), 2.65 (m, 1H, NCH ₂), 3.10–3.40 (komplexer Bereich, 3H, NCH ₂ , OCH ₂), 3.30 (s, 3H, OCH ₃), 3.50 (m, 1H, CH), 6.45 (t, 1H, aldehyd. H)	2780–3000, 1604 (CN), 1460, 1376, 1338, 1300, 1279, 1192, 1090–1140, 970, 900, 868, 723
	Gef. 70.04	11.90	11.51		
	240 (3%, M ⁺), 195 (100%, M ⁺ – 45)				
1k C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O (232.3)	Ber. 72.37	8.68	12.06	(a) 1.75 (mc, 4H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.65 (m, 1H, NCH ₂), 3.00–3.75 (komplexer Bereich, 6H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH ₂ , CH), 3.26 (s, 3H, OCH ₃), 6.49 (t, 1H, aldehyd. H), 7.15 (m, 5H, arom. H)	2760–3100, 1604 (CN), 1492, 1450, 1338, 1300, 1279, 1192, 1080–1140, 1026, 970, 900, 748, 696
	Gef. 72.66	8.64	11.78		
	232 (9%, M ⁺), 187 (100%, M ⁺ – 45)				

Tab. 5 (Fortsetzung)

Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse				NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₄ ; b: CDCl ₃) δ (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Film) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
	C	H	N	MS: m/e (Zuordnung)		
3a C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O (210.3)	Ber. 68.52	10.55	13.32		(a) 1.06 und 1.09 (zwei d, 3 H, CH ₃ -E/Z), 1.80 (mc, 8 H, β-Ring-H im Fünfring), 2.30 (mc, 4 H, allyl. H, NCH ₂), 2.95 – 3.50 (kom- plexer Bereich, 4 H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.27 (s, 3 H, OCH ₃), E: Z = 1:1	2800 – 3000, 1648 (CN), 1450, 1420, 1370, 1350, 1272, 1195, 1090 – 1140, 1060, 1010, 970, 928, 908, 855, 835, 765
	Gef. 68.64	10.79	13.25	210 (5%, M ⁺), 165 (100%, M ⁺ – 45)		
3b C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O (224.3)	Ber. 69.60	10.78	12.49		(a) 1.05 (d, 3 H, CH ₃), 1.65 (mc, 10 H, Sechsring-H, β-Ring-H im Fünfring), 2.20 (mc, 4 H, allyl. H, NCH ₂), 2.60 – 3.40 (komplexer Bereich, 4 H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.24 (s, 3 H, OCH ₃)	2800 – 3000, 1632 (CN), 1450, 1370, 1195, 1090 – 1140, 1040, 969
	Gef. 69.19	10.71	12.48	224 (8%, M ⁺), 179 (10%, M ⁺ – 45), 110 (100%, C ₇ H ₁₂ N)		
3c C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O (238.4)	Ber. 70.54	11.00	11.75		(a) 0.84 und 0.89 (zwei t, 3 H, CH ₃ -E/Z), 1.15 – 2.50 (komplexer Bereich, 16 H, Ethyl- CH ₂ , Sechsring-H, β-CH ₂ im Fünfring, NCH ₂), 2.75 – 3.45 (komplexer Bereich, 4 H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.26 (s, 3 H, OCH ₃), E: Z = 1:1	2800 – 3000, 1630 (CN), 1445 – 1460, 1377, 1350, 1276, 1230, 1180 – 1200, 1090 – 1140, 1040, 999, 968, 920
	Gef. 70.07	11.16	11.73	238 (7%, M ⁺), 193 (100%, M ⁺ – 45)		
3d C ₁₅ H ₂₈ N ₂ O (252.4)	Ber. 71.38	11.18	11.10		(a) 0.90 (t, 3 H, CH ₃), 1.10 – 2.70 (kom- plexer Bereich, 18 H, Sechsring-H, Propyl- CH ₂ , β-CH ₂ im Fünfring, NCH ₂), 2.80 – 3.65 (komplexer Bereich, 4 H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.28 (s, 3 H, OCH ₃)	2800 – 3000, 1634 (CN), 1455, 1380, 1352, 1205, 1190, 1130, 1060, 978
	Gef. 71.04	11.32	10.69	252 (5%, M ⁺), 207 (100%, M ⁺ – 45)		
3e C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O (250.4)	Ber. 71.95	10.47	11.19		(a) 1.10 – 2.70 (komplexer Bereich, 16 H, Sechsring-H, β-CH ₂ im Fünfring, allyl. CH ₂ , NCH ₂), 2.78 – 3.50 (s, komplexer Bereich, 4 H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.26 (s, 3 H, OCH ₃), 4.82 – 5.13 (m, 2 H, = CH ₂), 5.70 (m, 1 H, Vinyl-H)	3080 (= CH), 2800 – 3000, 1640 (CN, C=C), 1462, 1453, 1200, 1130, 1055, 1002, 975, 920, 810
	Gef. 71.63	10.55	10.96	250 (0.5%, M ⁺), 41 (100%, CH ₂ CH=CH ₂)		
3f C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O (300.4)	Ber. 75.95	9.39	9.33		(b) 1.20 – 2.10 (m, 10 H, Sechsring-CH ₂ , β-CH ₂ im Fünfring), 2.12 – 2.80 (komplexer Bereich, 6 H, allyl. H, benzyl. CH ₂ , NCH ₂), 2.82 – 3.48 (komplexer Bereich, 4 H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.32 (s, 3 H, OCH ₃), 7.25 (m, 5 H, C ₆ H ₅)	3080, 3060, 3020, 2930, 2855, 2820, 2720, 1630 (CN), 1600, 1490, 1445, 1335, 1230, 1191, 1120, 1055, 1025, 960, 900, 797, 733, 694
	Gef. 75.96	9.16	9.29	300 (2%, M ⁺), 255 (82%, M ⁺ – 45), 91 (100%, C ₇ H ₇)		

Tab. 5 (Fortsetzung)

Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₄ ; b: CDCl ₃) δ (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Film) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
	C	H	N		
3g C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O (222.3)	Ber. 70.22	9.98	12.60	(a) 1.02 und 1.10 (zwei d, 3 H, CH ₃ -E/Z), 1.35–2.08 (komplexer Bereich, 6 H, CH ₂ -5, β-CH ₂ im Fünfring), 2.10–2.65 (komplexer Bereich, 4 H, allyl. H, NCH ₂), 3.00–3.50 (komplexer Bereich, 4 H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.28 (s, 3 H, OCH ₃), 6.00–6.66 (zwei m, 2 H, olefin. H), E:Z = 3:1	3030 (= CH), 2960, 2925, 2870, 2825, 2725, 1625 (C=C), 1585 (CN), 1460, 1448, 1428, 1381, 1371, 1340, 1278, 1195, 1090–1140, 1050, 1005, 969, 950, 937, 912, 880, 793, 746
	Gef. 70.25	10.00	12.62		
	222 (15%, M ⁺), 177 (100%, M ⁺ – 45)				
3h C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O (236.4)	Ber. 71.14	10.23	11.86	(b) 0.92 und 0.95 (zwei t, 3 H, CH ₃ -E/Z), 1.20–2.75 (komplexer Bereich, 12 H, Ethyl- CH ₂ , CH ₂ -5, β-CH ₂ im Fünfring, allyl. H, NCH ₂), 2.90–3.70 (komplexer Bereich, 4 H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.42 (s, 3 H, OCH ₃), 6.10–6.80 (komplexer Bereich, 2 H, olefin. H-E/Z), E:Z = 2:1	3030 (= CH), 2960, 2925, 2870, 2825, 2730, 1625, (C=C), 1585 (CN), 1458, 1426, 1377, 1335, 1275, 1225, 1195, 1120, 1095, 1050, 995, 966, 905, 880, 855, 810, 768, 741
	Gef. 71.28	10.22	11.87		
	236 (7%, M ⁺), 191 (100%, M ⁺ – 45)				
3i C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O (238.4)	Ber. 70.54	11.00	11.75	(b) 0.99 (d, 3 H, CH ₃) 1.14–2.16 (komplexer Bereich, 12 H, Siebening-CH ₂ , β-CH ₂ im Fünfring), 2.18–2.64 (m, 4 H, allyl. H, NCH ₂), 2.88–3.50 (komplexer Bereich, 4 H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.30 (s, 3 H, OCH ₃)	2930, 2855, 2830, 2730, 1625 (CN), 1455, 1368, 1350, 1335, 1275, 1261, 1240, 1195, 1120, 1095, 1050, 1020, 995, 988, 970, 915, 830, 790
	Gef. 70.36	11.00	11.75		
	238 (18%, M ⁺), 193 (100%, M ⁺ – 45)				
3j C ₁₅ H ₂₈ N ₂ O (252.4)	Ber. 71.38	11.18	11.10	(b) 0.95 (d, 3 H, CH ₃), 1.10–2.15 (kom- plexer Bereich, 14 H, Achtring-CH ₂ , β-CH ₂ im Fünfring), 2.16–2.68 (m, 4 H, allyl. H, NCH ₂), 2.84–3.50 (komplexer Bereich, 4 H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH), 3.32 (s, 3 H, OCH ₃)	2920, 2870, 2855, 2825, 2730, 1620 (CN), 1460, 1444, 1370, 1348, 1333, 1275, 1230, 1195, 1180, 1120, 1095, 1052, 1010, 967, 931, 830, 744
	Gef. 71.09	11.15	11.02		
	252 (10%, M ⁺), 207 (100%, M ⁺ – 45)				
3k C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O (260.4)	Ber. 73.80	9.29	10.76	(a) 1.00 (d, 3 H, CH ₃), 1.80 (mc, 4 H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.34–2.95 (komplexer Bereich, 4 H, benzyl. CH ₂ , CH, NCH ₂), 3.03–3.40 (komplexer Bereich, 3 H, NCH ₂ , OCH ₂), 3.24 (s, 3 H, OCH ₃), 3.48 (m, 1 H, CH im Fünfring), 6.35 (d, 1 H, aldehyd. H), 7.14 (m, 5 H, C ₆ H ₅)	3020–3080, 2800–3000, 1602 (CN), 1491, 1450, 1373, 1338, 1300, 1280, 1194, 1120, 1028, 970, 900, 745, 700
	Gef. 73.20	9.03	9.79		
	260 (2%, M ⁺), 215 (100%, M ⁺ – 45)				

Tab. 5 (Fortsetzung)

	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse			NMR-Spektrum (Lösungsmittel a: CCl ₄ ; b: CDCl ₃) δ (Multiplizität, Zuordnung)	IR-Spektrum (Film) Hauptbanden in cm ⁻¹ (Zuordnung)
		C	H	N		
3l	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O (198.3)	Ber. 66.62	11.18	14.13	(a) 0.92 (t, 3 H, CH ₃ -4), 1.02 (d, 3 H, CH ₃ -2), 1.35 (dq, 2 H, CH ₂), 1.80 (mc, 4 H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.15 (sext, 1 H, CH-2), 2.65 (m, 1 H, NCH ₂), 3.05–3.40 (komplexer Bereich, 3 H, NCH ₂ , OCH ₂), 3.28 (s, 3 H, OCH ₃), 3.50 (m, 1 H, CH im Fünfring), 6.25 (d, 1 H, aldehyd. H)	2800–3000, 1603 (CN), 1460, 1378, 1335, 1300, 1279, 1258, 1195, 1090–1130, 1010, 970, 926, 900, 880, 806, 781
		Gef. 66.59	11.24	13.56		
3m	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O (212.3)	Ber. 67.88	11.39	13.20	(a) 0.90 (t, 3 H, CH ₃ -5), 1.01 (d, 3 H, CH ₃ -2), 1.30 (mc, 4 H, CH ₂ -3, -4), 1.85 (mc, 4 H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.25 (m, 1 H, CH-2), 2.65 (m, 1 H, NCH ₂), 2.97–3.45 (komplexer Bereich, 3 H, NCH ₂ , OCH ₂), 3.31 (s, 3 H, OCH ₃), 3.55 (m, 1 H, CH im Fünfring), 6.35 (d, 1 H, aldehyd. H)	2800–2900, 1600 (CN), 1455, 1375, 1335, 1300, 1193, 1080–1140, 975, 905
		Gef. 67.83	11.51	13.18		
3n	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O (212.3)	Ber. 67.88	11.39	13.20	(a) 0.95 (d, 6 H, i-C ₃ H ₇), 1.06 (d, 3 H, CH ₃ -2), 1.67 (m, 1 H, CH-3), 1.85 (m, 4 H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.10 (sext, 1 H, CH-2), 2.75 (m, 1 H, NCH ₂), 3.07–3.50 (komplexer Bereich, 3 H, NCH ₂ , OCH ₂), 3.32 (s, 3 H, OCH ₃), 3.55 (m, 1 H, NCH ₂), 6.40 (d, 1 H, aldehyd. H)	2790–3000, 1600 (CN), 1455, 1380, 1360, 1335, 1297, 1278, 1193, 1120, 970, 900, 800
		Gef. 68.09	11.50	13.14		
3o	C ₁₅ H ₃₀ N ₂ O (254.4)	Ber. 70.81	11.89	11.01	(a) 0.90 (t, 3 H, CH ₃ -8), 1.02 (d, 3 H, CH ₃ -2), 1.30 (mc, 10 H, CH ₂ -3 bis -7), 1.80 (mc, 4 H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.25 (m, 1 H, CH-2), 2.65 (m, 1 H, NCH ₂), 3.02–3.45 (komplexer Bereich, 3 H, NCH ₂ , OCH ₂), 3.28 (s, 3 H, OCH ₃), 3.50 (m, 1 H, CH im Fünfring), 6.32 (d, 1 H, aldehyd. H)	2800–3000, 1600 (CN), 1455, 1375, 1335, 1300, 1193, 1120, 970, 900, 720
		Gef. 70.80	12.04	10.64		
3p	C ₁₅ H ₃₂ N ₂ O (246.4)	Ber. 73.13	9.00	11.37	(a) 1.37 (d, 3 H, CH ₃), 1.80 (mc, 4 H, β-CH ₂ im Fünfring), 2.65 (m, 1 H, NCH ₂), 2.95–3.75 (komplexer Bereich, 5 H, NCH ₂ , OCH ₂ , CH im Fünfring), 3.25 (s, 3 H, OCH ₃), 6.48 (d, 1 H, aldehyd. H), 7.15 (m, 5 H, C ₆ H ₅)	3020–3080, 2780–3000, 1600 (CN), 1490, 1448, 1370, 1335, 1300, 1280, 1190, 1080–1140, 1050, 1011, 970, 900, 760, 695
		Gef. 73.10	8.71	11.33		
		246 (3%, M ⁺)	201 (100%, M ⁺ - 45)			

(+)-(R)-6-Ethyl-2-cyclohexen-1-on (**5h**): Aus 0.80 g (3.38 mmol) rohem **3h** nach Methode B. Destillation lieferte 0.23 g (55%) eines farblosen Öls vom Sdp. 130–150 °C/15 Torr (Lit.⁵⁵) 140 °C/14 Torr). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen der Lit.⁵⁵ überein.

(-)-(R)-2-Methyl-1-cycloheptanon (**5i**): Aus 0.92 g (3.86 mmol) rohem **3i** nach Methode B. Destillation lieferte 0.35 g (71%) eines farblosen Öls vom Sdp. 150–160 °C/100 Torr (Lit.⁵⁶) 186–189 °C). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen der Lit.⁵⁷ überein.

(-)-(R)-2-Methyl-1-cyclooctanon (**5j**): Aus 0.91 g (3.60 mmol) rohem **3j** nach Methode B. Destillation lieferte 0.37 g (74%) eines farblosen Öls vom Sdp. 120–140 °C/10 Torr (Lit.⁵⁸) 86 °C/12 Torr).

IR (CCl₄): 1705 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.05 (d, 3 H, CH₃), 1.14–1.40 (m, 10 H, CH₂-3 bis CH₂-7), 1.80 (mc, 2 H, CH₂-8), 2.50 (mc, 1 H, CH).

(+)-(S)-2-Methyl-3-phenylpropanal (**5k**): Aus 1.30 g (5.00 mmol) reinem **3k** (aus **2f** und Benzylbromid nach Metallierungsvorschrift 2a)) nach Methode B. Destillation lieferte 0.58 g (78%) eines farblosen Öls vom Sdp. 110–120 °C/5 Torr (Lit.⁵⁹) 77–80 °C/3 Torr).

IR (Film): 2800–3080, 2710, 1722 (CO), 1600, 1495, 1452, 1391, 1370, 1028, 925, 739, 697 cm⁻¹. – Das ¹H-NMR-Spektrum stimmte mit den Literaturangaben überein⁵⁹).

(-)-(R)-2-Methylbutanal (**5l**): Aus 1.49 g (7.50 mmol) rohem **3l** nach Methode A. Destillation lieferte 0.47 g (73%) eines farblosen Öls vom Sdp. 130 °C/760 Torr (Lit.⁶⁰) 92–93 °C/760 Torr). Die IR- und NMR-Daten stimmten mit denen einer authent. Probe überein.

(+)-(S)-2-Methylbutanal (**5l'**): Aus 2.76 g (13.92 mmol) rohem **3l'** nach Methode B. Destillation lieferte 0.96 g (80%) eines farblosen Öls vom Sdp. 125–140 °C/760 Torr).

(-)-(R)-2-Methylpentanal (**5m**): Aus 1.59 g (7.50 mmol) rohem **3m** nach Methode B. Destillation lieferte 0.58 g (77%) eines farblosen Öls vom Sdp. 80 °C/80 Torr (Lit.⁶⁰) 116 °C/737 Torr). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen einer authent. Probe überein.

(-)-(R)-2,3-Dimethylbutanal (**5n**): Aus 1.59 g (7.50 mmol) rohem **3n** nach Methode B. Destillation lieferte 0.56 g (74%) eines farblosen Öls vom Sdp. 100 °C/150 Torr (Lit.^{33a}) 69–72 °C/160 Torr).

IR (Film): 2880–3000, 2705, 1725 (CO), 1468, 1390, 1376, 1260, 1155, 1090, 1033, 927, 886, 861 cm⁻¹.

(-)-(R)-2-Methyloctanal (**5o**): Aus 1.27 g (5.00 mmol) rohem **3o** nach Methode B. Destillation lieferte 0.60 g (84%) eines farblosen Öls vom Sdp. 100 °C/3 Torr (Lit.⁶¹) 65–67 °C/18 Torr).

(-)-(R)-2-Phenylpropanal (**5p**): Aus 1.85 g (7.50 mmol) rohem **3p** nach Methode A. Destillation lieferte 0.87 g (87%) eines farblosen Öls vom Sdp. 90 °C/3 Torr (Lit.⁶⁰) 92.5 °C/10 Torr). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen einer authent. Probe überein.

(-)-(S)-2-Methyl-3-phenyl-1-propanol (**16**): 0.30 g (2.00 mmol) **5k**, gelöst in 5 ml THF, wurden unter Rühren und Argon bei 0 °C zu 4 ml (4 mmol) einer 1 M BH₃ · THF-Komplex-Lösung getropft. Es wurde auf Raumtemp. aufgewärmt, noch 1.5 h gerührt und dann mit einem geringen Überschuss 1 N HCl versetzt. Aufarbeitung mit Ether/Wasser, Trocknen über K₂CO₃ und Einengen im Rotationsverdampfer lieferte den rohen Alkohol, der destilliert wurde; 0.22 g (73%) eines farblosen Öls vom Sdp. 180 °C/14 Torr (Ölbadtemp. bei Kurzwegdestillation) (Lit.⁴⁷) 128 °C/16 Torr). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen der Lit.⁶² überein (Drehwert s. Tab. 4, Fußnote i).

Literatur

- 1) Aus der Diplomarbeit und der geplanten Dissertation von *H. Eichenauer*, Univ. Gießen.
- 2) Vorläufige Mitteilungen: ^{2a)} *D. Enders* und *H. Eichenauer*, *Angew. Chem.* **88**, 579 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 549 (1976). – ^{2b)} *D. Enders* und *H. Eichenauer*, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 191.
- 3) *D. Seebach* und *H.-O. Kalinowski*, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **24**, 415 (1976).
- 4) *A. Fischli*, *Chimia* **30**, 4 (1976); *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **25**, 390 (1977).
- 5) Neueste Übersichten: ^{5a)} *J. D. Morrison* und *H. S. Mosher*, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1971. – ^{5b)} *H. J. Schneider* und *R. Haller*, *Pharmazie* **28**, 417 (1973). – ^{5c)} *H.-E. Radunz*, *Chem.-Ztg.* **97**, 592 (1973). – ^{5d)} *B. Bogdanović*, *Angew. Chem.* **85**, 1013 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 954 (1973). – ^{5e)} *E. L. Eliel*, *Tetrahedron* **30**, 1503 (1974). – ^{5f)} *J. W. Scott* und *D. J. Valentine jr.*, *Science* **184**, 943 (1974). – ^{5g)} *Y. Izumi* und *A. Tai*, *Stereo-differentiating Reactions*, Kodansha, Tokyo, Academic Press, N. Y. 1977. – ^{5h)} *D. J. Valentine jr.* und *J. W. Scott*, *Synthesis* **1978**, 329. – ⁵ⁱ⁾ *H. B. Kagan* und *J. C. Fiaud*, *Topics in Stereochemistry* **10**, 175 (1978).
- 6) *H. O. House*, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Ed., W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California 1972; *J. Mathieu* und *J. Weill-Raynal*, *Formation of C–C-Bonds*, Vol. II, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
- 7) *D. Mèa-Jacheet* und *A. Horeau*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 4571.
- 8) *M. Kitamoto*, *K. Hiroi*, *S. Terashima* und *S. Yamada*, *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 459 (1974), und dort zit. frühere Arbeiten.
- 9) Über unabhängige Arbeiten unter Verwendung von chiralen Iminen siehe: ^{9a)} *A. I. Meyers*, *D. R. Williams* und *M. Druelinger*, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 3032 (1976). – ^{9b)} *J. K. Whitesell* und *M. A. Whitesell*, *J. Org. Chem.* **42**, 377 (1977). – ^{9c)} *J. K. Whitesell* und *S. W. Felman*, *ebenda* **42**, 1663 (1977). – ^{9d)} *S. Hashimoto* und *K. Koga*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 573. – ^{9e)} *A. I. Meyers*, *G. S. Poindexter* und *Z. Brich*, *J. Org. Chem.* **43**, 892 (1978).
- 10) *E. J. Corey* und *D. Enders*, *Chem. Ber.* **111**, 1337, 1362 (1978), und dort zit. Lit.
- 11) *E. Öhler*, *E. Prantz* und *U. Schmidt*, *Chem. Ber.* **111**, 1058 (1978), und dort zit. Lit.; *S. Terashima*, *S. Jew* und *K. Koga*, *Chem. Lett.* **1977**, 1109; *P. Buchschacher*, *J.-M. Cassal*, *A. Fürst* und *W. Meier*, *Helv. Chim. Acta* **60**, 2747 (1977); *T. Sako*, *K. Soai*, *K. Suzuki* und *T. Mukaiyama*, *Chem. Lett.* **1978**, 601; *M. Asami*, *H. Ohno*, *S. Kobayashi* und *T. Mukaiyama*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **51**, 1869 (1978).
- 12) *A. I. Meyers*, *G. Knaus*, *K. Kamata* und *M. E. Ford*, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 567 (1976).
- 13) Wird im folgenden mit SAMP abgekürzt.
- 14) Über die enantioselektive Alkylierung von acyclischen Ketonen, erste Anwendungen in Naturstoffsynthesen, sowie mechanistische Untersuchungen werden wir jeweils getrennt berichten.
- 15) Die *N*-Nitrosierung mit überschüssigem EtONO/THF empfehlen wir als die effektivste und gefahrloseste Methode zur Darstellung von Nitrosaminen. Eine wäßrige Aufarbeitung und damit die Gefahr der Kontamination mit diesen Carcinogenen wird hierbei weitgehend vermieden (siehe exp. Teil).
- 16) Zur Darstellung von **6**, **7**, **8** und **11** siehe: ^{16a)} *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* und *M. Schmidt*, *Helv. Chim. Acta* **60**, 301 (1977); **10** und **11**: ^{16b)} *T. Polonski* und *K. Prajer*, *Tetrahedron* **32**, 847 (1976).
- 17) Wird im folgenden mit ee (enantiomeric excess) abgekürzt und entspricht der optischen Reinheit; vgl. hierzu die Anmerkungen in Lit. ^{5h, i)}.
- 18) *D. Seebach*, *D. Enders* und *B. Renger*, *Chem. Ber.* **110**, 1852 (1977); *D. Seebach* und *D. Enders*, *Angew. Chem.* **87**, 1 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 15 (1975).
- 19) *D. Enders* und *R. Pieter*, unveröffentlichte Ergebnisse, Univ. Gießen 1978.
- 20) *P. Rademacher*, *H.-U. Pfeiffer*, *D. Enders*, *H. Eichenauer* und *P. Weuster*, *J. Chem. Res.*, im Druck.
- 21) *T. Cuvigny*, *J. F. Le Borgne*, *M. Larchevêque* und *H. Normant*, *Synthesis* **1976**, 237.
- 22) *D. Enders*, *H. Eichenauer*, *D. E. Bergbreiter*, *K. G. Davenport* und *M. Newcomb*, Universität Gießen, Texas A + M University, noch unveröffentlicht.
- 23) *H. Ahlbrecht*, *E. O. Düber*, *D. Enders*, *H. Eichenauer* und *P. Weuster*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3691.
- 24) Die Untersuchung der Diastereomerenreinheit der Rohprodukte **3** durch Mittel- und Hochdruckflüssigkeitschromatographie und die Racematspaltung von Aldehyden und Ketonen über SAMP-Hydrazone mit Hilfe der präp. Flüssigkeitschromatographie sind im Gange.
- 25) *E. Friedrich*, *W. Lutz*, *H. Eichenauer* und *D. Enders*, *Synthesis* **1977**, 893, und dort zit. Lit.

- 26) R. E. Erickson, P. J. Andrulis jr., J. C. Collins, M. L. Lungle und G. D. Mercer, *J. Org. Chem.* **34**, 2961 (1969).
- 27) M. Avaro, J. Levisalles und H. Rudler, *Chem. Commun.* **1969**, 445.
- 28) E. J. Corey und S. Knapp, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3667.
- 29) J. Barry, A. Horeau und H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 989.
- 30) S. C. Goyal und S. M. Gupta, *Ann. Chim. (Paris)* **1977**, 57; *Firmenich SA (Erf. I. Flament)*, Franz. Pat. 2201839 (3. Mai 1974) [Chem. Abstr. **82**, 15523q (1975)].
- 31) E. J. Badin und E. Pacsu, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 1352 (1945).
- 32) D. Seebach, D. Steinmüller und F. Demuth, *Angew. Chem.* **80**, 618 (1968); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **7**, 620 (1968).
- 33) ^{33a)} K. Tsuda, Y. Kishida und R. Hayatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3396 (1960). – ^{33b)} F. A. A. Elhafez und D. J. Cram, ebenda **74**, 5846 (1952).
- 34) S. Yamada, M. Shibasaki und S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 381.
- 35) G. Otani und S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 2112, 2119, 2125, 2130 (1973).
- 36) H. Matsushita, Y. Tsujino, M. Noguchi, M. Saburi und S. Yoshikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **51**, 201 (1978), und dort zit. frühere Arbeiten.
- 37) L. Duhamel und J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2285.
- 38) G. Consiglio, C. Botteghi, C. Salomon und P. Pino, *Angew. Chem.* **85**, 663 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 669 (1973).
- 39) C. Botteghi und G. Giacomelli, *Gazz. Chim. Ital.* **106**, 1131 (1976).
- 40) Noch nicht optimiert, da bei der destillativen Reinigung die in Kap. 5.1 beschriebenen „Tricks“ noch nicht zur Anwendung kamen.
- 41) C. Botteghi, G. Consiglio und P. Pino, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 864.
- 42) P. Pino, S. Pucci, I. Piacenti und G. Dell'Amico, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1640.
- 43) ^{43a)} P. Pino, G. Consiglio, C. Botteghi und P. Salomon, *Adv. Chem. Ser.* **132**, 295 (1972). – ^{43b)} P. Salvadori, S. Bertozzi und R. Lazzaroni, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 195. – ^{43c)} K. Banno und T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1976**, 279.
- 44) J. J. Partridge, N. K. Chadha und M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 532 (1973).
- 45) E. Friedrich und W. Lutz, *Angew. Chem.* **89**, 426 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 413 (1977).
- 46) C. D. Gutsche und C. T. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2263 (1962).
- 47) K. B. Wiberg und T. W. Hutton, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 1640 (1956).
- 48) D. Seebach und D. Enders, *Chem. Ber.* **108**, 1293 (1975).
- 48a) P. Karrer, A. Portmann und M. Suter, *Helv. Chim. Acta* **31**, 1617 (1948).
- 49) F. F. Blicke und C.-J. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 29 (1955).
- 50) M. Kitamoto, K. Hiroi, S. Terashima und S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 459 (1974).
- 51) J. D. Billimoria, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1126.
- 52) H. O. House, M. Gall und H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **36**, 2361 (1971).
- 53) G. Stork und W. N. White, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4604 (1976).
- 54) W. G. Dauben, G. W. Shaffer und N. O. Vietmeyer, *J. Org. Chem.* **33**, 4060 (1968).
- 55) E. Friedrich, Dissertation, Univ. Gießen 1979.
- 56) D. W. Adamson und J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1939**, 181.
- 57) A. I. Meyers, A. C. Kovelesky und A. F. Jurjevich, *J. Org. Chem.* **38**, 2136 (1973); *J. A. Marshall und J. J. Partridge*, ebenda **33**, 4090 (1968).
- 58) A. C. Cope, E. Ciganek und J. Lazar, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2591 (1962).
- 59) R. F. Heck, *Org. Synth.* **51**, 17 (1971).
- 60) R. C. Weast, *Handbook of Chemistry and Physics*, 55. Ed. CRC-Press, Cleveland, Ohio, 1975.
- 61) K. Maruyama, M. Taniuchi und S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **47**, 712 (1974).
- 62) A. Heesing und H.-W. Schneeberger, *Chem. Ber.* **105**, 2447 (1972).