

Asymmetrische Michael-Additionen¹⁾. Stereoselektive Alkylierungen des (*R*)- und (*S*)-Enamins aus Cyclohexanon und 2-(Methoxymethyl)pyrrolidin durch α -(Methoxycarbonyl)zimtsäure-methylester

Stefan J. Blarer²⁾ und Dieter Seebach*

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

Eingegangen am 2. November 1982

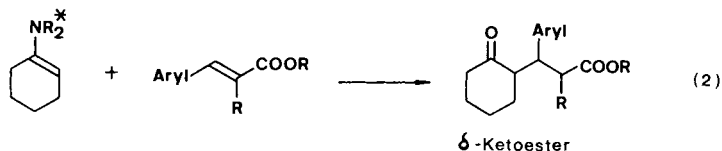
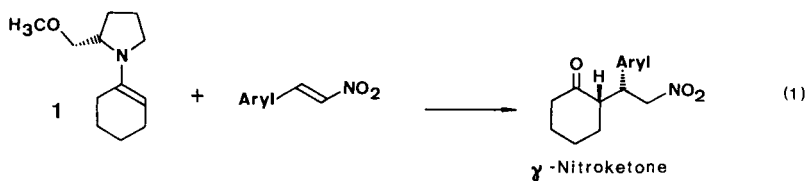
Durch Umsetzung von (2*S*)-1-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin ((*S*)-**1**, Enamin aus Cyclohexanon und 2-(Methoxymethyl)pyrrolidin) mit Knoevenagel-Estern **4** aus aromatischen Aldehyden erhält man über 90% diastereomerenreine (*ds*) und über 80% optisch reine (*ee*) Michael-Addukte (**1** + **4** → **5**). Die relative und absolute Konfiguration dieser Produkte **5** wurde durch chemische Korrelation (**5b** → **7** → **10** → **11** und **13** → **3**) sowie in Analogie zu anderen Michael-Additionen von Cyclohexanon-Enaminen als (1'*S*, 1''*S*)-**5** abgeleitet. Es wird ein Mechanismus für den stereochemischen Verlauf vorgeschlagen (siehe **14** → **5** und **18**).

Asymmetric Michael Additions¹⁾.

Stereoselective Alkylations of the (*R*)- and (*S*)-Enamine from Cyclohexanone and 2-(Methoxymethyl)pyrrolidine by Methyl α -(Methoxycarbonyl)cinnamates

Alkylation of (2*S*)-1-(1-cyclohexen-1-yl)-2-(methoxymethyl)pyrrolidine ((*S*)-**1**, enamine from cyclohexanone and 2-(methoxymethyl)pyrrolidine) by the Knoevenagel condensation products **4** of aromatic aldehydes yields 35–76% of Michael adducts (**1** + **4** → **5**) of >90% diastereomeric purity (*ds*) and >80% enantiomeric excess (*ee*). The relative and absolute configuration of these products is assigned to be (1'*S*, 1''*S*)-**5**, by chemical correlation (**5b** → **7** → **10** → **11**, and **13** → **3**) as well as in analogy with other Michael additions of enamines from cyclohexanone. The stereochemical course of this highly effective asymmetric synthesis is specified *lk*, *ul*-1,4, and a possible mechanism is discussed (see **14** → **5** and **18**).

Diastereoselektive, nicht-cyclisierende Michael-Additionen gelten als schwer realisierbar, erst recht, wenn gleichzeitig enantiomerenreine Produkte resultieren sollen³⁾. Wir waren deshalb nicht überrascht, als wir feststellten, daß die diastereo- und enantio-selektive Michael-Addition des Enamins **1** aus 2-(Methoxymethyl)pyrrolidin und Cyclohexanon an Nitrostyrole, Gleichung (1), schlecht auf andere Enamine und andere Nitroolefine übertragbar war⁴⁾. Deshalb bezeichneten wir^{1d)} den Fall als eine „Schlüssel-Schlüssellock-Reaktion“, und damit als Glücksfall! Trotzdem versuchten wir, die Anwendungsbreite der Methode zu vergrößern, einmal indem wir den kleineren Schritt zu Cyclohexanon-Derivaten wie zum Beispiel β -Tetralon-enaminen⁵⁾ taten, zum andern aber auch, indem wir nach andersartigen Michael-Acceptoren suchten: Von den α , β -ungesättigten Nitroverbindungen, die 1,4-difunktionalisierte Produkte geben, zu α , β -

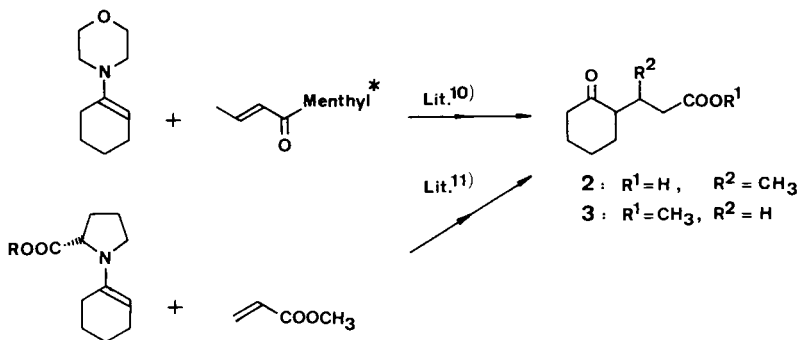


ungesättigten Carbonylverbindungen, die 1,5-Dicarbonylverbindungen liefern würden, siehe Gleichung (2). Dabei sollte die Michael-Addition des bewährten^{1d,2)} Enamins aus 2-(Methoxymethyl)pyrrolidin⁶⁾ und Cyclohexanon möglichst unter ähnlich milden Bedingungen ablaufen wie bei den Nitroolefinen, also in unpolarem, aprotischem Medium und bei Raumtemperatur oder darunter^{1c,d)}. Nur so hofften wir vergleichbare Selektivitäten zu erreichen. Einfache α,β -ungesättigte Ester zeigen im Vergleich zu Nitrostyrolen eine stark verminderte Michael-Acceptorreaktivität, was bei einem Vergleich der Stabilität der konjugaten Basen nicht verwundert. Hingegen liegen die pK_s -Werte von Nitroalkanen und von alkylierten Malonestern, vor allem im nicht-wässrigen Medi-

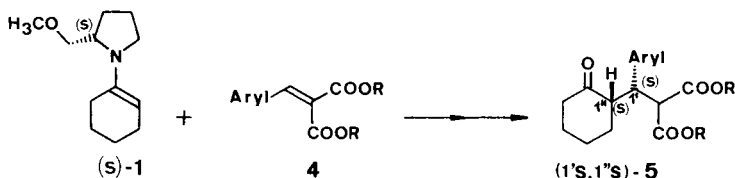
Schema 1

		CH_3NO_2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$		
pK_s	in H_2O ⁷⁾	10.1		13.3	15
	in DMSO ⁸⁾	17.2	16.1	16.3	
	(nach Bordwell)				

um, sehr nahe beieinander (Schema 1). Deshalb testeten wir α -(Alkoxy-carbonyl)zimtsäureester, die Produkte von Knoevenagel-Kondensationen mit aromatischen Aldehyden, als Acceptoren⁹⁾. Bei bisherigen Versuchen³⁾, Cyclohexanon über Enamine asymmetrisch zu δ -Ketoestern zu alkylieren, wurden die Produkte **2** und **3** in mäßigen Ausbeuten mit Enantiomeren-Überschüssen (% ee) von unter 50% isoliert^{10,11)}.

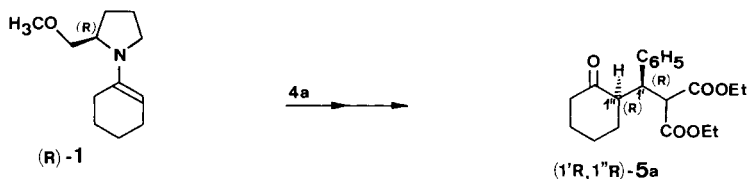


Zur Herstellung der Addukte **5** wurde das Enamin **1** bei Raumtemperatur in Ether oder Toluol mit Knoevenagel-Estern **4** (meist Methylester) 4–10 Tage umgesetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde direkt im Zwei-Phasen-System Methylenchlorid/Wasser sauer hydrolysiert. Nach Grobreinigung durch Filtrieren an Silicagel – ohne Diastereomerentrennung! – wurde die Rohausbeute bestimmt und NMR-spektroskopisch das Diastereomerenverhältnis ermittelt. „Flash“-Chromatographie¹²⁾ ergab konfiguratив einheitliche Produkte, deren Enantiomerenreinheit mit Hilfe chiraler



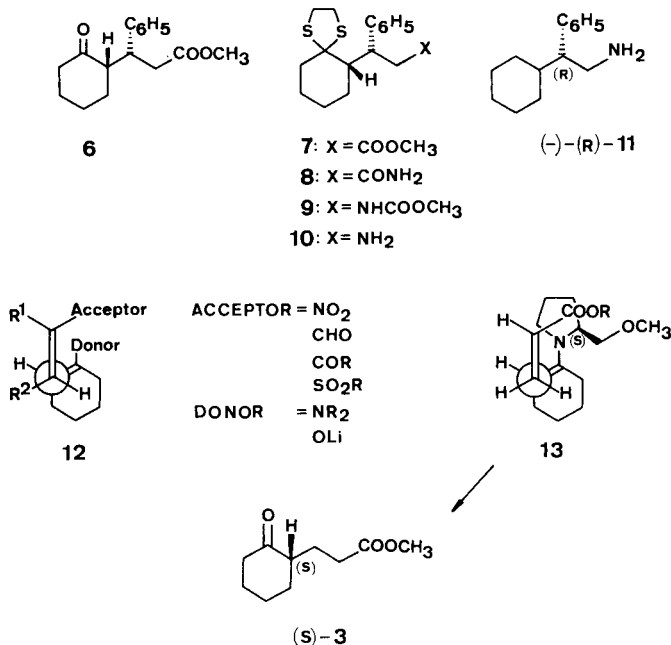
4, 5	Aryl	R	Ketodiester 5 (roh)		
			Ausb.	ds [%]	ee
a	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	70	> 95	95
b	C ₆ H ₅	CH ₃	76	> 95	92
c	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃	53	88	80
d	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	CH ₃	35	88	83
e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	CH ₃	55	95	82

NMR-Verschiebungsreagentien festgestellt wurde. Anschließend schonende Destillation oder Umkristallisation führte zu analysenreinen Proben. Wie die Angaben im Formelschema zeigen, liegen die chemischen Gesamtausbeuten zwischen 35 und 76%, die Diastereoselektivitäten über 88% ds und die Enantiomerenüberschüsse über 80% ee, also etwas tiefer als bei den entsprechenden Additionen an Nitrostyrole^{1d)}, aber immer noch über der „magischen“ Grenze^{13a)} für praktische Anwendungen^{13b)}. Die Addition des Prolinylether-Derivates **1** an Zimtsäure-methylester gelingt gar nicht, mit Acrylsäure-methylester setzte es sich dagegen nach Hydrolyse mit 70% Ausbeute zum Ketoester **3** mit ≈ 50% ee um. Zur „Kontrolle“ wurde auch das (*R*)-enantiomere Enamin (*R*)-**1** zum Addukt **5a** umgesetzt, welches bis auf den Drehsinn identisch mit der anderen Probe war.



Im Formelbild ist die relative und absolute Konfiguration der Malonester **5** bereits angegeben. Wir haben sie am Beispiel des Dimethylesters **5b** bewiesen und nehmen an, daß sie auch für die anderen Verbindungen **5** gelten. Zunächst wurde die absolute Konfiguration am benzylichen C-Atom des aus dem (*S*)-Enamin (*S*)-**1** erhaltenen Produk-

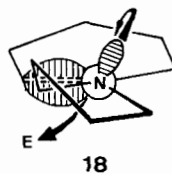
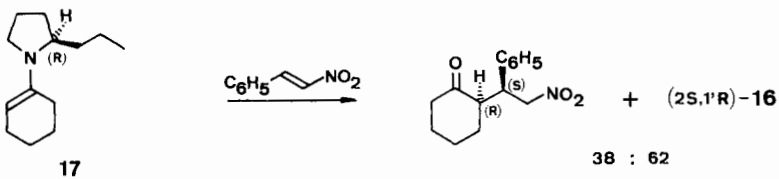
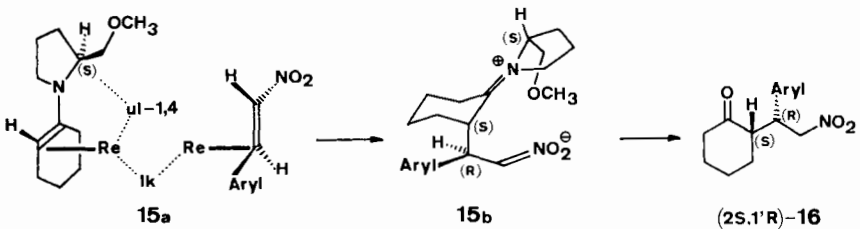
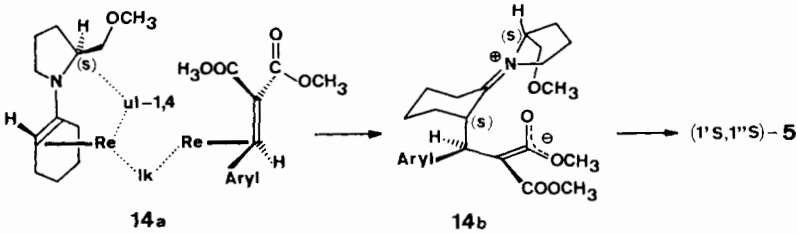
tes **5b** auf folgendem Weg durch chemische Korrelation festgelegt: Verseifung und Decarboxylierung zum Ketoester **6**, Dithioacetalisierung der Ketogruppe (\rightarrow **7**), Überführung ins Amid **8**, Hofmann-Umlagerung zum Urethan **9**, Hydrolyse (\rightarrow **10**) und Raney-Nickel-Entschwefelung ergaben linksdrehendes 2-Cyclohexyl-2-phenylethylamin (**11**) mit über 90% Enantiomerenüberschuß, dem der Chiralitätssinn (*R*) zugeordnet worden war^{1d}). Die Zuordnung der *relativen* Konfiguration *l*¹⁴ des Adduktes **5b** ergibt sich aus folgenden Beobachtungen und Analogieschlüssen: a) Das Alkylierungsprodukt **3** aus dem (*S*)-Enamin **1** und Acrylsäure-methylester hat (*S*)-Konfiguration¹¹), siehe **13**. b) Es gibt bisher keine Ausnahme von der Regel, daß sich Enamine und das Lithiumenolat von Cyclohexanon in unpolaren Lösungsmitteln wie Ethern oder Kohlenwasserstoffen an Michael-Acceptoren wie Nitrostyrol^{1c,d,15}), Zimtaldehyd¹⁶), Enone¹⁷) und Styrylsulfone¹⁸) mit *trans*-Konfiguration entsprechend der Geometrie **12** addieren. c) Wir sehen keinen Grund, warum nicht auch die Addition an die Knoevenagel-Ester dieser Regel folgen sollte und ordnen daher den Produkten **5** die angegebene *l*-Konfiguration zu.



Damit wäre die hier beschriebene asymmetrische Addition von **1** als *lk*, *ul*-1,4-Prozeß zu spezifizieren, siehe **14a** \rightarrow **14b** \rightarrow **5** und vergleiche mit **15a** \rightarrow **15b** \rightarrow **16**.

Zur Deutung der Induktion bei der Addition an Nitrostyrole hatten wir angenommen, daß die Methoxymethylgruppe am Pyrrolidinring des Enamins die *syn*-Stellung relativ zum angreifenden Elektrophil bevorzugt, weil sie nur dann eine „interne Solvatation“ des Dipols verursacht^{1d}), siehe **15b** und vgl. **14b** im jetzigen Fall. Inzwischen haben wir das 2-Propyl-Analogue **17** des Enamins (*S*)-**1** hergestellt und mit Nitrostyrol umgesetzt (s. Exp. Teil). Es zeigt sich, daß wieder das *u*-Diastereomere **16** praktisch ausschließlich gebildet wird, aber nur mit 23% ee des (2*S*,1'*R*)-

Enantiomeren. Da die Propyl- im Gegensatz zur Methoxymethylgruppe – einen Dipol nicht stabilisieren dürfte, ist man – wohl um das *Curtin-Hammett*-Prinzip wissend – verführt, *zusätzlich* einen anomeren Effekt mit in die Diskussion einzubeziehen: Es ist aus Kristallstrukturen bekannt, daß der Stickstoff von Enaminen mehr oder weniger pyramidalisiert ist¹⁹⁾ (siehe auch Röntgenstruktur in Lit.^{1d)}, und daß Substituenten am Kohlenstoff neben dem Stickstoff *anti* zum „fiktiven“ Elektronenpaar am Stickstoff stehen^{1d,19)}; nimmt man nun an, daß der Angriff des Elektrophils, E in **18**, seinerseits *anti* zum nicht-bindenden Elektronenpaar am Stickstoff erfolgt¹⁹⁾, so käme man auch ohne „innere Solvataion“ zu einer Deutung des „antiterischen“ Effektes.



Eine „*syn*-Lenkung“ durch eine Methoxymethylgruppe wurde auch von *Ghosez et al.*^{20a)} bei der Cycloaddition von Cyclopenten an Keteniminiumsalze aus 2-(Methoxymethyl)pyrrolidin (mit $ZnCl_2$ als Gegenion) beobachtet. Schließlich erscheint es uns noch wichtig, darauf hinzuweisen, daß die „*syn*-Lenkung“ durch Methoxymethylgruppen als der entscheidende Effekt bei den asym-

metrischen Synthesen nach *Enders*^{20b)} und *Meyers*^{20c)} angesehen wird; das Sauerstoffatom der Methoxymethylgruppe dient als Chelatligand für das bei diesen Reaktionen stets beteiligte Metallatom (Li, Mg).

Wir danken der *Degussa AG*, Hanau-Wolfgang, für großzügige Sendungen von Prolin und der *Sandoz AG*, Basel, für finanzielle Unterstützung dieser Arbeiten. Unser besonderer Dank für die Ausführung analytischer Arbeiten geht an Fräulein *B. Brandenburg* (NMR), Frau *L. Gologowski* (MS), Herrn *R. Hässig* (NMR) und Herrn *D. Manser* (Elementaranalysen). Nicht zuletzt sind wir Herrn *W. Scheifele* (Synthese) für seine Mitarbeit zu Dank verpflichtet. Frau *D. Westen* danken wir für die Anfertigung des Manuskriptes.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Tottoli-Schmelzpunktsbestimmungsapparat der Fa. Büchi, wie die Siedepunkte unkorrigiert. – Drehwerte: Perkin-Elmer 241. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 297-IR-Gitterspektrometer. – ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390, Varian XL 100 (TMS innerer Standard). – ¹³C-NMR-Spektren: Varian CFT 20 (TMS innerer Standard); Verschiebungs-Reagens: Eu(TFC)₃ der Fa. Merck. – Massenspektren: Varian MAT 311. – Filtern an Silicagel: 5 × 2 cm Kieselgel 60 (70–230 mesh, Fa. Merck), Methylenchlorid. – „Flash“-Chromatographie¹²⁾: 20 × 4.5 cm Kieselgel 60 (230–400 mesh, Fa. Merck), Ether/Pentan-Gemische, 0.6 bar, für 5 mmol Substanz.

1. Darstellung der Ketodiester 5

Allgemeine Vorschrift: In einem typischen Experiment wurde bei Raumtemp. unter Ar zu 1 Moläquiv. Diester **4**²¹⁾ (5–100 mmol) in Ether (15 ml/5 mmol, frisch destilliert von LiAlH₄) oder Toluol (15 ml/5 mmol, getrocknet über Molekularsieb Å 4) langsam 1 Moläquiv. Enamin **1**^{d)} (5–100 mmol) gegeben. Die Lösung wurde sofort braungelb. Nach 4–10 Tagen bei Raumtemp. (NMR-Kontrolle) wurde die inzwischen heller gewordene Lösung i. Vak. zu einem dunkelgelben Öl eingengt. Das so erhaltene Zwischenprodukt wurde in 7.5 ml Methylenchlorid/5 mmol Substanz gelöst und unter heftigem Rühren mit 1 Moläquiv. 2 N HCl in 5 ml Wasser/5 mmol Substanz 2–5 h bei 80°C Badtemp. hydrolysiert. Das Zweiphasengemisch wurde dreimal mit Methylenchlorid ausgezogen, und die organischen Phasen wurden nach kurzem Waschen mit verd. Salzsäure und Wasser über Natriumsulfat getrocknet. Einengen i. Vak. ergab das Rohprodukt **5**, das meistens durch Filtern an Silicagel vorgereinigt werden mußte. Aus den mit Natriumhydroxid auf pH 12–14 eingestellten wäßrigen Phasen konnte durch Extraktion mit Methylenchlorid 2-(Methoxymethyl)pyrrolidin zu 60–80% zurückgewonnen werden.

(–)-(1'S,1''S)-[(2-Oxocyclohexyl)phenylmethyl]propandisäure-diethylester [(–)-(1'S,1''S)-**5a**]: Aus 0.98 g (5.0 mmol) (S)-**1**^{d)} und 1.24 g (5.0 mmol) **4a**²¹⁾ in Ether, 4 d. Rohausb. 1.22 g (70%), ds > 95% (NMR, HPLC). Nach „flash“-Chromatographie (Ether/Pentan 1:1) [α]_D²⁰ = –43.5° (c = 2, CHCl₃), ee 95% (NMR). Sdp. 150°C/10^{–5} Torr (Kugelrohr). – IR (CHCl₃): 3020, 2980, 2930, 2860, 1710, 1600, 1445, 1365, 1300, 1130, 1095, 1030 cm^{–1}. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.96 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₃), 1.20 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₃), 1.4–2.1 (m; 6H), 2.2–2.6 (m; 2H, CH₂CO), 2.7–3.0 (m; 1H, CHCO), 3.88 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₂Me), 3.9–4.0 (m; 2H, CHPh und CH(CO₂Et)₂), 4.09 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₂Me), 7.1–7.3 (m; 5H, C₆H₅). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.72 (q; CH₃), 13.98 (q; CH₃), 24.49 (t), 27.83 (t), 31.47 (t), 42.00 (t; Cyclohexyl-C-3), 43.82 (d; Cyclohexyl-C-1), 53.47 (d, C-1'), 56.14 (d, C-2), 61.03 (t, CH₂CH₃), 61.42 (t, CH₂CH₃), 126.94 (d; Ar), 128.09 (d; Ar), 129.57 (d; Ar), 139.02 (s, Ar), 168.02 (s; C-1), 168.61 (s; C-1), 211.83 (s; Cyclohexyl-CO). – MS (70 eV): m/e = 346 (6.8%, M⁺), 187 (100).

C₂₀H₂₆O₅ (346.4) Ber. C 69.34 H 7.57 Gef. C 69.34 H 7.63

(+)-(1'R,1''R)-[(2-Oxocyclohexyl)phenylmethyl]propandisäure-diethylester [(+)-(1'R,1''R)-**5a**]: Aus 0.98 g (5.0 mmol) (R)-**1**^{1d} und 1.24 g (5.0 mmol) **4a**²¹ in Ether, 4 d. Nach „flash“-Chromatographie (Ether/Pentan 1:1) Ausb. 0.80 g (46%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41.5^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3), ee 91% (NMR). – Die Spektren stimmen mit denen von (1'S,1''S)-**5a** überein.

(-)-(1'S,1''S)-[(2-Oxocyclohexyl)phenylmethyl]propandisäure-dimethylester [(-)-(1'S,1''S)-**5b**]: Aus 19.5 g (100 mmol) (S)-**1**^{1d} und 21.9 g (99.5 mmol) **4b**²¹ in Ether, 7 d. Rohausb. 24.2 g (76%), ds > 95% (NMR), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59.1^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl_3), ee 92% (NMR). Keine Enantiomerenanreicherung bei Auskristallisation: Schmp. 88–90°C (Methanol/Wasser), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.6^\circ$ ($c = 0.8$, CHCl_3), ee 60% (NMR). – IR (CHCl_3): 3020, 2950, 2860, 1730, 1600, 1490, 1450, 1435, 1310, 1160, 1130, 1020 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.2\text{--}2.1$ (m; 6H), 2.3–2.5 (m; 2H, CH_2CO), 2.8–3.1 (m; 1H, CHCO), 3.40 (s; 3H, CH_3), 3.60 (s; 3H, CH_3), 3.84–4.06 (m; 2H, CHAr und $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 7.1–7.3 (m; 5H, C_6H_5). – MS (70 eV): $m/e = 318$ (2.2%, M^+), 187 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (318.4) Ber. C 67.91 H 6.97 Gef. C 67.85 H 6.96

(-)-(1'S,1''S)-[(4-Chlorphenyl)(2-oxocyclohexyl)methyl]propandisäure-dimethylester [(-)-(1'S,1''S)-**5c**]: Aus 0.98 g (5.0 mmol) (S)-**1**^{1d} und 1.27 g (5.0 mmol) **4c**²² in Toluol²³, 7 d. Rohausb. 0.93 g (53%), ds 88% (NMR). Nach „flash“-Chromatographie (Ether/Hexan 1:1) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.1^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3), ee 80% (NMR). Umkristallisation verändert den Drehwert nicht. Schmp. 109–111°C (Methanol). – IR (CHCl_3): 3010, 2960, 2860, 1730, 1600, 1490, 1450, 1435, 1310, 1160, 1130, 1100, 1020 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.2\text{--}2.1$ (m; 6H), 2.25–2.55 (m; 2H, CH_2CO), 2.75–3.1 (m; 1H, CHCO), 3.45 (s; 3H, CH_3), 3.52 (s; 3H, CH_3), 3.9–4.05 (m; 2H, CHAr und $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 7.1–7.3 (m; 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$). – MS (70 eV): $m/e = 352$ (4.9%, M^+), 221 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$ (352.8) Ber. C 61.28 H 6.00 Cl 10.05 Gef. C 61.10 H 6.04 Cl 10.21

(-)-(1'S,1''S)-[(4-Nitrophenyl)(2-oxocyclohexyl)methyl]propandisäure-dimethylester [(-)-(1'S,1''S)-**5d**]: Aus 0.98 g (5.0 mmol) (S)-**1**^{1d} und 1.33 g (5.0 mmol) **4d**²⁴ in Ether²⁵, 6 d. Nach Filtrieren an Silicagel (Methylenchlorid) 0.63 g (35%) Rohprodukt, ds 88% (NMR). Nach „flash“-Chromatographie (Ether/Hexan 1:1) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.9^\circ$ ($c = 1.8$, CHCl_3), ee 83% (NMR). Sdp. $175^\circ\text{C}/10^{-5}$ Torr (Kugelrohr). – IR (CHCl_3): 3010, 2950, 2860, 1730, 1530, 1430, 1350, 1130, 1110, 1050, 1020, 900 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.2\text{--}2.2$ (m; 6H), 2.2–2.5 (m; 2H, CH_2CO); 2.8–3.2 (m; 1H, CHCO), 3.48 (s; 3H, CH_3), 3.63 (s; 3H, CH_3), 4.0–4.2 (m; 2H, CHAr und $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 7.3–7.7 (m; 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.0–8.2 (m; 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). – MS (70 eV): $m/e = 363$ (2.2%, M^+), 232 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ (363.4) Ber. C 59.50 H 5.83 N 3.85 Gef. C 59.36 H 5.69 N 3.88

(-)-(1'S,1''S)-[(1,3-Benzodioxol-5-yl)(2-oxocyclohexyl)methyl]propandisäure-dimethylester [(-)-(1'S,1''S)-**5e**]: Aus 0.98 g (5.0 mmol) (S)-**1**^{1d} und 1.32 g (5.0 mmol) **4e**²¹ in Ether, 10 d. Nach Filtrieren an Silicagel (Methylenchlorid) 0.95 g (55%) Rohprodukt, ds 95% (NMR). Nach „flash“-Chromatographie (Ether/Pentan 1:1) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.5^\circ$ ($c = 2$, CHCl_3), ee 82% (NMR). Sdp. $210^\circ\text{C}/5 \cdot 10^{-5}$ Torr (Kugelrohr), kristallisiert nach mehreren Wochen aus Methanol, Schmp. 113–114.5°C. – IR (CHCl_3): 3010, 2950, 2900, 2860, 2780, 1730, 1610, 1500, 1485, 1430, 1160, 1130, 1105, 1040, 860 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.1\text{--}2.1$ (m; 6H), 2.2–2.5 (m; 2H, CH_2CO), 2.7–3.0 (m; 1H, CHCO), 3.48 (s; 3H, CH_3), 3.61 (s; 3H, CH_3), 3.8–3.95 (m; 2H, CHAr und $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 5.88 (s; 2H, OCH_2O), 6.6–6.8 (m; 3H, C_6H_3). – MS (70 eV): $m/e = 362$ (24%, M^+), 165 (100).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (362.4) Ber. C 62.98 H 6.12 Gef. C 62.90 H 6.14

2. Chemische Korrelation von $(-)-(1'S, 1''S)$ -**5b** und $(-)-(1'S)$ -**3**

$(-)-(3R, 1'S)$ -**3**-(2-Oxocyclohexyl)-3-phenylpropansäure-methylester [($-)-(3R, 1'S)$ -**6**]: Die Lösung von 7.96 g (25 mmol) $(-)-(1'S, 1''S)$ -**5b** in 30 ml Methanol wurde bei Raumtemp. langsam mit 1.4 g (25 mmol) Kaliumhydroxid in 30 ml Methanol versetzt und über Nacht gerührt. Nach Ansäuern mit Salzsäure wurde das Gemisch mit Methylenchlorid ausgezogen, die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde nochmals in 30 ml Toluol 2 h gekocht. Erneutes Eindampfen ergab ein gelbes Öl, das mit „flash“-Chromatographie (Ether/Hexan 1:1) aufgetrennt und aus Methanol umkristallisiert werden konnte: 3.8 g (58%) $(-)-(3R, 1'S)$ -**6**, farblose Kristalle vom Schmp. $74-76^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.9^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl_3). – IR (CHCl_3): 3020, 3000, 2940, 2860, 1730, 1705, 1600, 1490, 1445, 1430, 1310, 1160, 1130, 1020 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.1-2.1$ (m; 6H), 2.2–2.7 (m; 3H, CH_2CO und CHCO), 2.53 (ABX, $J = 15$ und 9 Hz; 1H, 2-H), 2.83 (ABX, $J = 15$ und 5 Hz; 1H, 2-H), 3.44 (s; 3H, CH_3), 3.45–3.7 (m; 1H, 3-H), 7.1–7.3 (m; 5H, C_6H_5). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.29$ (t), 28.45 (t), 32.47 (t), 39.56 (t; C-2), 41.44 (t; C-3'), 42.29 (d; C-1'), 51.27 (d; C-3), 55.30 (q; CH_3), 126.71 (d; Ar), 128.24 (d; Ar), 128.46 (d; Ar), 141.73 (s; Ar), 172.36 (s; C-1), 212.63 (s; C-2). – MS (70 eV): $m/e = 260$ (55%, M^+), 187 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (260.3) Ber. C 73.82 H 7.74 Gef. C 73.66 H 7.59

$(-)-(\beta R, 2S)$ - β -Phenylspiro[cyclohexan-1,2'-[1,3]dithiolan]-2-propansäure-methylester [($-)-(\beta R, 2S)$ -**7**]: In 40 ml Methylenchlorid (dest. von P_2O_5) wurden 3.5 g (13.5 mmol) $(-)-(3R, 1'S)$ -**6** und 1.5 ml (18 mmol) 1,2-Ethandithiol gelöst. Bei 0°C wurde mit 1 ml Bortrifluorid-diethylether versetzt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Waschen mit dreimal 20 ml 7proz. Kalilauge, 20 ml Wasser und 30 ml gesätt. Natriumchlorid-Lösung und Eindampfen i. Vak. ergab nach „flash“-Chromatographie (Ether/Hexan 1:3) 1.95 g (45%) eines sich beinahe verfestigenden Öls. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.6^\circ$ ($c = 2.2$, CHCl_3). – IR (CHCl_3): 3020, 3000, 2930, 2860, 1725, 1600, 1490, 1430, 1350, 1160, 1110, 1080, 1020, 990, 970, 890, 850 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.4-1.7$ (m; 6H), 1.7–2.3 (m; 3H, $\text{H}_2\text{C}(\text{CS}_2)\text{CH}$), 2.81 (ABX, $J = 16$ und 11 Hz; 1H, CH_2CO_2), 3.22 (ABX, $J = 16$ und 5 Hz; 1H, CH_2CO_2), 3.2–3.4 (m; 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.43 (s, 3H; CH_3), 3.7–3.9 (m; 1H, CHPh), 7.1–7.3 (m; 5H, C_6H_5). – MS (70 eV): $m/e = 336$ (42%, M^+), 131 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}_2$ (336.5) Ber. C 64.25 H 7.19 Gef. C 64.10 H 7.26

$(-)-(\beta R, 2S)$ - β -Phenylspiro[cyclohexan-1,2'-[1,3]dithiolan]-2-propionamid [($-)-(\beta R, 2S)$ -**8**]: Analog Lit.²⁶ wurde 1 ml Ammoniak (frisch kondensiert durch Kaliumhydroxid) in 10 ml THF (dest. von LiAlH_4) bei -78°C unter Argon mit 7.1 ml (11.0 mmol) Butyllithium (1.56 M in Hexan) versetzt. Nachdem die Lösung auf 0°C erwärmt und wieder auf -78°C gekühlt wurde, tropfte man langsam 1.8 g (5.3 mmol) $(-)-(\beta R, 2S)$ -**7** in 10 ml THF zu und rührte 30 min (Temp. -78 bis 10°C). Aufarbeitung mit Methylenchlorid/Wasser lieferte nach Filtrieren an Silicagel (Methanol) 1.35 g (79%) eines gelben Harzes. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.2^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3). – IR (CHCl_3): 3400–3200, 3000, 2930, 2860, 1675, 1585, 1490, 1440, 1380 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.1-2.3$ (m; 9H), 2.67 (ABX, $J = 14$ und 11 Hz; 1H, CH_2CO), 3.08 (ABX, $J = 14$ und 5 Hz; 1H), 3.2–3.4 (m; 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.75 (dt breit, $J = 11$ und 5 Hz; 1H, CHPh), 5.2–5.4 (m; 2H, NH_2), 7.1–7.4 (m; 5H, C_6H_5). – MS (70 eV): $m/e = 321$ (57%, M^+), 131 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NOS}_2$ (321.5) Ber. C 63.51 H 7.21 N 4.36 Gef. C 63.79 H 7.13 N 5.44

$(+)-(\beta R, 2S)$ - β -Phenylspiro[cyclohexan-1,2'-[1,3]dithiolan]-2-ethanamin [($+$)- $(\beta R, 2S)$ -**10**]: Nach Lit.²⁷ wurden 5 ml Methanol (dest. über Mg) unter Argon mit 0.3 g (13 mmol) Natrium und, nachdem man auf -45°C abkühlte, mit 0.22 ml (4.2 mmol) Brom versetzt. Zu dieser Lösung wurden 1.3 g (4.0 mmol) $(-)-(\beta R, 2S)$ -**8** in 5 ml Methanol getropft. Die Temp. wurde auf 55°C erhöht und 30 min gerührt. Aufarbeitung mit Methylenchlorid/Wasser, Trocknen über

MgSO₄ und Einengen i. Vak. ergaben 1.35 g (96%) gelbes Öl **9**. – IR (CHCl₃): 1710 cm⁻¹ (NHCO₂CH₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.55 (s; 3H, CH₃), 4.4–4.7 (m; 1H, NH). Dieses Öl wurde direkt in 30 ml Ethanol aufgenommen, die Lösung mit 20 ml Kalilauge 15% bei Raumtemp. über Nacht gerührt und weitere 5 h unter Rückfluß gekocht. Extraktion dieses Gemisches mit Methylenchlorid/wäßriger Kalilauge ergab nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen i. Vak. 0.52 g (44%) des noch leicht verunreinigten roten Harzes **10**. [α]_D²⁰ = +3.9° (c = 1.4, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.1–2.2 (m; 11H), 2.7–3.8 (m; 6H, SCH₂CH₂S und NH₂), 3.8–4.3 (m; 1H, CHPh), 7.1–7.45 (m; 5H, C₆H₅).

(-)-(R)-β-Phenylcyclohexanethanamin [(R)-**11**]: In 40 ml Ethanol wurden 0.40 g (1.6 mmol) (+)-(BR,2S)-**10** mit 5 g Raney-Nickel W2²⁸) unter 25 at H₂ bei 50°C 17 h geschüttelt. Nach Filtrieren durch Celite und Einengen i. Vak. wurden 130 mg (40%) farbloses Öl gewonnen. Reinigung mit Dickschichtchromatographie (Ether/Hexan 1:1) ergab (R)-**11**, [α]_D^{RT} = -7.1° (c = 0.5, CHCl₃) [Lit.^{1d}] [α]_D²⁰ = -7.6° (c = 1.5, CHCl₃)]. Die Substanz stimmt laut IR- und ¹H-NMR-Spektrum überein mit der in Lit.^{1d}) beschriebenen.

(-)-(1'S)-3-(2-Oxocyclohexylpropansäure-methylester [(-)-(S)-**3**]: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift aus 0.98 g (5.0 mmol) (S)-**1**^{1d}) und 0.45 ml (5.0 mmol) Acrylsäure-methylester (frisch dest.) in Ether, 7 d. Rohausb. 0.60 g (70%) braunes Öl. Nach Dickschichtchromatographie (Ether/Hexan 1:1) wurde ein farbloses Öl vom Sdp. 150°C/0.5 Torr (Kugelrohr) erhalten. [α]₄₃₆²⁰ = -9.0° (c = 1, Methanol) [Lit.¹¹] [α]₄₆₀¹² = -11.2° (Methanol)]. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.2–2.1 (m; 8H), 2.1–2.4 (m; 5H), 3.60 (s; 3H, CH₃).

3. Darstellung des Enamins (R)-**17** und Umsetzung zu (2S,1'R)-**16**.

(S)-Prolin wurde nach Lit.^{6,29}) mit LiAlH₄ in THF reduziert und anschließend mit Di-tert-butylidicarbonat geschützt³⁰).

(-)-(2S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-[(4-methylphenylsulfonyloxy)methyl]pyrrolidin: Zur Lösung von 10 g (50 mmol) (S)-N-Boc-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin in 10 ml Methylenchlorid wurden bei 0°C unter N₂ langsam 11.4 g (60 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 25 ml Pyridin (dest. von Kaliumhydroxid) getropft. Es wurde über Nacht gerührt, dann auf 50 ml konz. Salzsäure in 100 g Eis gegossen und dreimal mit Methylenchlorid ausgezogen. Waschen der organischen Phasen mit dreimal gesättigter CuSO₄-Lösung, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser ergab nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen i. Vak. 16.1 g (94%) gelbes Öl, das mit „flash“-Chromatographie (Ether/Hexan 1:1) gereinigt wurde. [α]_D²⁰ = -37.7° (c = 1, CHCl₃). – IR (CHCl₃): 3020, 2980, 2930, 2880, 1680, 1600, 1475, 1450, 1400, 1370, 1510, 1590, 1170, 1130, 1110, 1100, 970, 930, 910 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35 (s; 9H, C(CH₃)₃), 1.6–2.0 (m; 4H), 2.40 (s; 3H, CH₃), 3.1–3.3 (m; 2H), 3.8–4.2 (m; 3H), 7.28 (d, *J* = 9 Hz; 2H, C₆H₄), 7.75 (d, *J* = 9 Hz; 2H, C₆H₄).

C₁₇H₂₅NO₅S (355.5) Ber. C 57.44 H 7.09 N 3.94 Gef. C 57.34 H 7.05 N 3.92

(-)-(R)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-propylpyrrolidin: Analog Lit.³¹) wurde die Lösung von 11.8 g (33.3 mmol) des vorstehenden Pyrrolidins in 30 ml THF (dest. von LiAlH₄) bei -70°C unter Argon langsam mit 42.5 ml (66 mmol) C₂H₅MgBr³¹) (1.56 M in THF) und 1.5 ml Li₂CuCl₄ (0.1 M in THF) versetzt. Rühren bei -78°C/30 min, Raumtemp./3 Tage, 60°C/18 h ergab nach Aufarbeitung (150 ml 1 N H₂SO₄ in Eis/Methylenchlorid, Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen i. Vak.) 4.65 g (66%) gelbes Öl, das bei 100°C/10⁻² Torr (Kugelrohr) destilliert wurde. [α]_D²⁰ = -34.1° (c = 1.1, CHCl₃). – IR (CHCl₃): 2970, 2930, 2880, 1745, 1660, 1400, 1370, 1165, 1120 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.8–1.05 (m; 3H, CH₃), 1.05–1.4 (m; 4H), 1.50 (s; 9H, C(CH₃)₃), 1.55–2.1 (m; 4H), 3.2–3.5 (m; 2H), 3.5–3.8 (m; 1H).

C₁₂H₂₃NO₂ (213.3) Ber. C 67.57 H 10.87 N 6.57 Gef. C 67.36 H 10.80 N 6.52

(+)-(*R*)-2-Propylpyrrolidin: Zu 2.8 g (13.4 mmol) (–)-(*R*)-*N*-Boc-2-Propylpyrrolidin wurden 10 ml Trifluoressigsäure gegeben. Dann wurde 30 min bei 0°C gerührt. Aufarbeitung mit wäßriger Salzsäure/Ether und Rückextraktion der mit Kaliumhydroxid alkalisch gemachten und mit Natriumchlorid gesättigten wäßrigen Phasen ergaben nach Einengen durch eine Vigreux-Kolonne 0.95 g (63%) eines Öls, das bei 90°C (Kugelrohr) destilliert werden konnte. $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$ ($c = 1.5$, 2 N HCl). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.75 - 1.05$ (m; 3H), 1.25 – 1.55 (m; 4H), 1.55 – 2.0 (m; 4H), 2.1 – 2.2 (m; 1H), 2.8 – 3.2 (m; 3H).

(*R*)-1-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-propylpyrrolidin [(*R*)-17]: In einem Rundkolben mit Wasserabscheider wurden 0.68 g (7.0 mmol) Cyclohexanon (frisch dest. von CaH_2), 0.79 g (7.0 mmol) (+)-(*R*)-2-Propylpyrrolidin und eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure in 10 ml Benzol während 8 h unter Rückfluß und unter Ar gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation unter Ar und anschließender Kurzwegdestillation im Hochvak. wurden 210 mg (16%) farbloses Öl vom Sdp. 75°C/0.25 Torr erhalten. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.9$ (t, $J = 5$ Hz; 3H, CH_3), 1.0 – 2.3 (m; 16H), 2.7 – 3.2 (m; 2H), 3.2 – 3.5 (m; 1H), 4.23 (t breit; 1H, CH = CN).

(–)-(2*S*,1'*R*)-2-(2-Nitro-1-phenylethyl)cyclohexanon [(–)-(2*S*,1'*R*)-16]: Bei –80°C wurden unter Ar 0.15 g (1.0 mmol) β -Nitrostyrol in 2 ml Ether (dest. von LiAlH_4) langsam mit 0.11 g (0.6 mmol) (*R*)-17 versetzt. Nach 30 min wurde das Kühlbad entfernt und 8 h bei Raumtemp. gerührt. Einengen i. Vak. ergab ein gelbes Öl, das sofort während 30 min in 3.5 ml Ethanol und 3.5 ml Wasser mit 0.3 ml 2 N HCl bei 60°C hydrolysiert wurde. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Methylenchlorid ausgezogen. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das quantitativ entstandene Harz wurde an einer Dickschichtplatte (Ether/Hexan 1:1) gereinigt und ergab 35 mg (24%) einer kristallinen Masse; $[\alpha]_D^{20} = -6.3^\circ$ ($c = 2.5$, CHCl_3) [Lit.^{1d}] $[\alpha]_D^{20} = -28.0^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3), ee 23% ($[\alpha]_D^{20}$). Die IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ($\text{ds} > 95\%$) stimmen mit denjenigen in Lit.^{1d}) überein.

- 1) Frühere Publikationen über dieses Thema aus unserer Arbeitsgruppe sind: 1^a) *D. Seebach* und *H. F. Leitz*, *Angew. Chem.* **83**, 542 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 501 (1971); *D. Seebach* und *V. Ehrig*, *Angew. Chem.* **86**, 446 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 401 (1974); *D. Seebach*, *H. F. Leitz* und *V. Ehrig*, *Chem. Ber.* **108**, 1924 (1975); *V. Ehrig* und *D. Seebach*, ebenda **108**, 1961 (1975). – 1^b) *W. Langer* und *D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1710 (1979). – 1^c) *D. Seebach* und *J. Goliński*, *Helv. Chim. Acta* **64**, 1413 (1981). – 1^d) *S. J. Blarer*, *W. B. Schweizer* und *D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta* **65**, 1637 (1982).
- 2) Teil der Doktorarbeit von *S. J. B.*, ETH Zürich, Diss. ETH Nr. 7188, 1982.
- 3) Eine allgemeine Diskussion mit Zusammenstellung der neueren Literatur über asymmetrische Michael-Additionen findet sich in Lit.^{1d}).
- 4) Weder entsprechende Enamine aus Cyclopentanon oder Cycloheptanon, noch aliphatische Nitroolefine wie 1-Nitro-1-propen oder 3-Methyl-1-nitro-1-buten ergaben damals vergleichbar gute Ergebnisse. Wir sind allerdings bis heute nicht sicher, ob dieses Resultat einer geringeren Selektivität der Addition oder größeren Verlusten an Diastereomeren- und Enantiomerenreinheit während der sauren Hydrolyse der Primäraddukt-Enamine zuzuschreiben ist.
- 5) *S. J. Blarer* und *D. Seebach*, *Chem. Ber.* **116** (1983), in Vorbereitung.
- 6) *D. Seebach*, *H.-O. Kalinowski*, *B. Bastani*, *G. Crass*, *H. Daum*, *H. Dörr*, *N. P. Du Preez*, *V. Ehrig*, *W. Langer*, *C. Nüssler*, *H.-A. Oei* und *M. Schmidt*, *Helv. Chim. Acta* **60**, 301 (1977); *H. Hartmann*, Staatsexamensarbeit, Universität Gießen 1974.
- 7) *H. F. Ebel*, *Acidität der CH-Säuren*, Thieme, Stuttgart 1969.
- 8) *W. N. Olmstead* und *F. G. Bordwell*, *J. Org. Chem.* **45**, 3299 (1980), und dort zitierte Literatur.
- 9) Es ist allerdings auch bekannt, daß die Michael-Addukte an Knoevenagel-Ester eine etwas größere Tendenz zur Retro-Michael-Reaktion zeigen: *E. D. Bergmann*, *D. Ginsburg* und *R. Pappo*, *Org. React.* **10**, 179 (1959).
- 10) *K. Igarashi*, *J. Oda*, *K. Inouye* und *M. Ohno*, *Agr. Biol. Chem.* **34**, 811 (1970).
- 11) *K. Hiroi*, *K. Achiwa* und *S. I. Yamada*, *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **20**, 246 (1972).
- 12) *W. C. Still*, *M. Kahn* und *A. Mitra*, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).

- ¹³⁾ ^{13a)} D. Seebach und E. Hungerbühler in *Modern Synthetic Methods* 1980 (R. Scheffold), S. 94, Salle und Sauerländer, Frankfurt 1980. – ^{13b)} Addition von **4a** an das Enamin aus (S)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin und Cyclopentanone liefert das entsprechende Produkt nur noch mit schlechter Diastereoselektivität – ein Befund, der schon bei der Addition dieses Enamins an Nitrostyrol gefunden wurde¹⁴⁾.
- ¹⁴⁾ (R^*,R^*) = *l* (like) und (R^*,S^*) = *u* (unlike) sowie (Re^*,Re^*) = *lk* und (Re^*,Si^*) = *ul* siehe D. Seebach und V. Prelog, *Angew. Chem.* **94**, 696 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 567 (1982).
- ¹⁵⁾ F. P. Colonna, E. Valentin, G. Pitacco und A. Risaliti, *Tetrahedron* **29**, 3011 (1973).
- ¹⁶⁾ R. A. Appleton, K. H. Baggaley, C. Egan, J. M. Davies, S. H. Graham und D. O. Lewis, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2032.
- ¹⁷⁾ Siehe die in folgender Übersicht auf S. 28 beschriebenen Arbeiten: P. A. Bartlett, *Tetrahedron* **36**, 2 (1980).
- ¹⁸⁾ S. Fabrissin, S. Fatutta und A. Risaliti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 109.
- ¹⁹⁾ K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi und C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **61**, 3108 (1978).
- ²⁰⁾ ^{20a)} C. Houge, A. M. Frisque-Hesbain, A. Mockel und L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 2920 (1982). – ^{20b)} D. Enders, *Chemtech* **1981**, 504. – ^{20c)} A. I. Meyers, *Pure Appl. Chem.* **51**, 1255 (1979).
- ²¹⁾ C. F. H. Allen und F. W. Spangler, *Org. Synth., Coll. Vol.* **3**, 377 (1955).
- ²²⁾ Y. Ogata und M. Tsuchida, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2092 (1959).
- ²³⁾ Wird die Reaktion in Ether durchgeführt, beträgt der Umsatz nach 7 Tagen nur 50%.
- ²⁴⁾ E. P. Kohler und S. F. Darling, *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 424 (1930).
- ²⁵⁾ Wird die Reaktion in Toluol durchgeführt, kann die Ausbeute auf 44% erhöht werden; gleichzeitig sinkt aber die Diastereoselektivität auf 66%.
- ²⁶⁾ K.-W. Yang, J. G. Cannon und J. G. Rose, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1791.
- ²⁷⁾ P. Radlick und L. R. Brown, *Synthesis* **1974**, 290.
- ²⁸⁾ *Organikum*, Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976.
- ²⁹⁾ L.-F. Tietze und Th. Eicher, *Reaktionen und Synthese*, S. 391, Thieme, Stuttgart 1981.
- ³⁰⁾ L. Moroder, A. Hallett, E. Wünsch, O. Keller und G. Wesin, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **357**, 1651 (1976), Methode A.
- ³¹⁾ M. Schlosser, *Angew. Chem.* **86**, 751 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 701 (1974); L. Brandsma und H. D. Verkonijse, *Studies in Organic Chemistry*, Bd. 8, Elsevier, New York 1981.

[325/82]