

Stereoselektive Aldolreaktionen mit (*R*)- und (*S*)-(2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethyl)acetat und verwandten Glycolmonoacetaten¹⁾

Ralf Devant, Ulrike Mahler und Manfred Braun*

Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität Düsseldorf,
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 17. August 1987

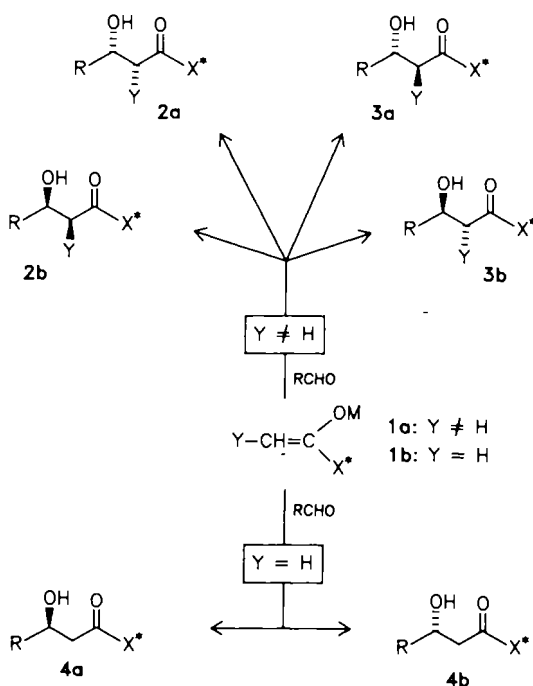
Das durch zweifache Deprotonierung des Esters **5a** erzeugte Enolat **7a** wird an Aldehyde addiert. Dabei werden die Einflüsse von Enolat-Gegenion, Lösungsmittel und Reaktionstemperatur auf das Verhältnis der isomeren Produkte **9:10** untersucht. Die höchsten Diastereoselektivitäten lassen sich mit dem Magnesiumenolat **7a** ($M = MgX$) erzielen. Alkalische Hydrolyse der Addukte **9/10** führt unter Rückgewinnung des chiralen Hilfsmittels Triphenylglycol (**6a**) zu β -Hydroxycarbonsäuren **11** mit entsprechender optischer Reinheit. Die Aldolreaktionen der zweifach deprotonierten Ester **5b–f** liefern erste Hinweise auf die Strukturparameter, die für die hohe Diastereoselektivität des Acetats **5a** ausschlaggebend sein könnten. Ungewöhnliche Umlagerungen treten in den Massenspektren des Diols **6a** sowie der Ester **5a**, **5b**, **5d** und **9a–c** auf.

Stereoselective Aldol Reactions with (*R*)- and (*S*)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethyl Acetate and Related Glycol Monoacetates¹⁾

The enolate **7a**, formed by double deprotonation of the ester **5a**, is added to aldehydes. The influences of the enolate gegenion, of the solvent, and of the reaction temperature on the ratio of the isomeric products **9:10** are studied. The highest degrees of diastereoselectivity are obtained, when the magnesium enolate **7a** ($M = MgX$) is used. The basic hydrolysis of the adducts **9/10** affords β -hydroxycarboxylic acids in corresponding optical purity. Thereby, the chiral auxiliary reagent, triphenylglycol (**6a**), is recovered. The aldol reaction of the doubly deprotonated esters **5b–f** points to the structural parameters, which might be responsible for the high diastereoselectivity of the acetate **5a**. In the mass spectra of the diol **6a** and of the esters **5a**, **5b**, **5d**, and **9a–c**, unusual rearrangements are observed.

Die Addition eines Enolats an einen Aldehyd führt zur Entstehung mindestens eines Chiralitätszentrums. Dank intensiver Bemühungen auf dem Gebiet der stereoselektiven Aldolreaktion²⁾ gelingt heute die gezielte Synthese von *syn*- oder *anti*-konfigurierten Diastereomeren **2** bzw. **3**, wenn ein α -substituiertes Enolat **1a** mit einem geeigneten Metall *M* eingesetzt wird. Die Verwendung chiraler Hilfsgruppen X^* gestattet die weitergehende Differenzierung zwischen **2a** und

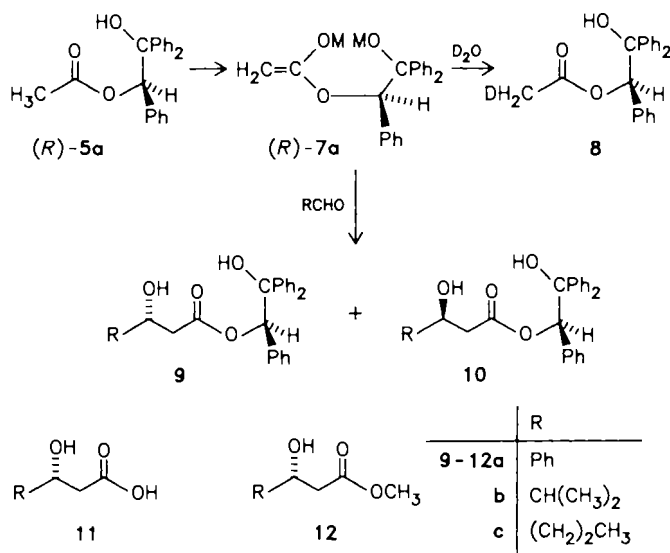
2b sowie – mit Einschränkungen – zwischen **3a** und **3b**³⁾. Aldoaditionen mit α -unsubstituierten chiralen Enolaten **1b** jedoch sind wegen der vielfach dokumentierten⁴⁾ unzureichenden Stereoselektivität ein „Sorgenkind“ der Synthetiker. Erst vor kurzer Zeit wurden einige chirale Reagenzien **1b** gefunden, die über die Fähigkeit verfügen, zwischen den beiden enantiotopen Seiten eines Aldehyds zu differenzieren und somit einen gezielten Zugang zu den Diastereomeren **4a** oder **4b** ermöglichen⁴⁾. Unter dem Gesichtspunkt, daß chirale α -unsubstituierte Enolate **1b** auf einfachen Wegen aus möglichst billigen enantiomerenreinen Ausgangsmaterialien erhältlich sein sollten, haben wir die Aldoladdition mit zweifach deprotoniertem (*R*)- und (*S*)-(2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethyl)acetat („HYTRA“) **5a** untersucht⁵⁾. Um den Einfluß einzelner Strukturparameter auf die enantiofaciale Selektivität gegenüber Aldehyden zu testen, wurde auch die Addition von Enolaten der Ester **5b–f** einbezogen.



Synthese der Ester **5**

Mandelsäure, die als (*R*)- und (*S*)-Enantiomer im Handel erhältlich ist, dient als Ausgangsmaterial für die Herstellung der Ester **5a–d**. Dazu wird zunächst Mandelsäure-methylester durch Umsetzung mit drei bis fünf Äquivalenten Phenylmagnesiumbromid^{6a,b)}, 2-Naphthylmagnesiumbromid, 2-Methoxyphenyllithium oder 2-Lithiothiophen in das jeweilige Diol **6a–d** umgewandelt. Anschließend Behandlung mit Acetylchlorid in Pyridin liefert – unter ausschließlicher Veresterung der sekundären Hydroxygruppe – die Acetate **5a–d**. Die Gesamtausbeute an (*R*)- oder (*S*)-HYTRA **5a** liegt zwischen 55 und 64% über drei Stufen; die

überschuß des Esters **12a** ergibt sich ein Diastereomerenverhältnis **9a:10a** von 83:17.



Mit dem Ziel, die Diastereoselektivität dieser Aldolreaktion zu verbessern, wurde das Lithiumenolat **7a** ($M = \text{Li}$) mit verschiedenen Salzen „ummetalliert“¹¹⁾ und sodann an Benzaldehyd addiert. Wie aus Tab. 1 hervorgeht, wird mit dem Magnesiumenolat (Versuch 1.5) eine merklich höhere Selektivität erzielt als mit den entsprechenden Lithium-, Kalium-, Zink- und Titanreagenzien. Durch Variation der Reaktionsparameter Temperatur, Lösungsmittel und Co-solvens sowie Art und Menge des Magnesiumhalogenids wurde eine weitere Selektivitätssteigerung des Magnesiumenolates **7a** ($M = \text{MgX}$) angestrebt. Wie die Resultate in Tab. 2 zeigen, sind Magnesiumbromid und -iodid dem Chlorid überlegen (Versuche 2.7–2.10)¹²⁾.

Tab. 1. Diastereomerenverhältnis **9a:10a** bei Addition des Enolats **7a** an Benzaldehyd in Abhängigkeit vom Enolat-Gegenion; Lösungsmittel: THF

Versuch Nr.	Reaktions-temp. [°C]	Enolat-Gegenion	9a:10a
1.1	-78	Li ⁺	83:17
1.2	-78	K ⁺ ^{a)}	59:41
1.3	0	ZnCl ₂ ^{b)}	60:40
1.4	-78	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₃ ^{c)}	85:15
1.5	-78	MgBr ^{d)}	88:12

^{a)} Durch Deprotonierung von **5a** mit Me₃SiCH₂K. — ^{b)} Durch Zusatz von 2 Äquivalenten ZnCl₂ zu **7a** ($M = \text{Li}$). — ^{c)} Zusatz von 2 ClTi(O-*i*Pr)₃. — ^{d)} Zusatz von 2 MgBr₂.

Als Lösungsmittelsysteme sind THF und Mischungen aus THF/Dimethylether sowie THF/Isopentan geeigneter, während Tetramethylethylendiamin, 1,2-Dimethoxyethan, Diethylether und 2-Methyl-THF eine Verminderung der Diastereoselektivität bewirken (Versuche 2.2–2.5). Schließlich läßt sich die Produktrelation **9a:10a** durch Absenken der Reaktionstemperatur auf -125 bis -135°C signifikant verbessern. So werden mit Magnesiumbromid oder -iodid Dia-

stereomerenverhältnisse **9a:10a** von 96:4 bis 98:2 erzielt (Versuche 2.8–2.10).

Tab. 2. Diastereomerenverhältnis **9a:10a** bei Addition von Magnesiumenolaten **7a** ($M = \text{MgX}$) an Benzaldehyd in Abhängigkeit von Reaktionstemperatur, Lösungsmittel und zugesetztem Magnesiumsalz

Versuch Nr.	Reaktions-temp. [°C]	Lösungsmittel	Äquivalente Magnesiumsalz ^{a)}	9a:10a
2.1	-78	THF	2 MgBr ₂	88:12
2.2	-78	THF ^{b)}	2 MgBr ₂	82:18
2.3	-78	DME ^{c)}	2 MgBr ₂	84:16
2.4	-78	Et ₂ O	2 MgBr ₂	59:41
2.5	-150	2-Me-THF	2 MgBr ₂	55:45
2.6	-78	THF	— ^{d)}	60:40
2.7	-135	THF/Me ₂ O	2 MgCl ₂	94:6
2.8	-135	THF/Me ₂ O	2 MgBr ₂	96:4
2.9	-130	THF/2-Me-butan	2 MgBr ₂	97:3
2.10	-135	THF/Me ₂ O	1 MgI ₂	98:2

^{a)} Pro. Äquivalent **7a** ($M = \text{Li}$). — ^{b)} Zusätzlich: 2 Äquivalente Tetramethylethylendiamin. — ^{c)} Nach Deprotonierung des Esters **5a** in THF wurde das Lösungsmittel i. Vak. bei 0°C entfernt und durch 1,2-Dimethoxyethan (DME) ersetzt. — ^{d)} Erzeugung des Enolats durch direkte Deprotonierung mit *i*Pr₂NMgBr.

Dabei wird stets so verfahren, daß eine gekühlte Lösung des Lithiumenolats **7a** ($M = \text{Li}$) zu einer Suspension des jeweiligen Magnesiumsalzes in Tetrahydrofuran unter intensivem Rühren und Kühlen so langsam zugetropft wird, daß die Innentemperatur -70°C nicht übersteigt. Im Gegensatz zu dem bei 0°C über mehrere Stunden haltbaren Lithiumenolat **7a** ($M = \text{Li}$) zersetzt sich das entsprechende Magnesiumreagens **7a** ($M = \text{MgBr, MgI}$) bereits oberhalb von -60°C. Magnesiumbromid wird in situ aus 1,2-Dibromethan und Magnesiumpulver erzeugt, während das aus Magnesium und Iod in Diethylether hergestellte Magnesiumiodid im Hochvakuum unter Erhitzen vom Lösungsmittel vollständig befreit und sodann erst in THF aufgenommen wird. Die Bildung von Magnesiumiodid aus den Elementen ist bei Ultraschallbehandlung auch in THF möglich.

Für einige der beschriebenen Aldoladditionen ist in Tab. 3 die Energiedifferenz der diastereomorphen Über-

Tab. 3. Diastereomerenverhältnis **9a:10a** und $\Delta\Delta G^+$ -Werte der Addition von Lithium- und Magnesiumenolaten **7a** an Benzaldehyd

Enolat-Gegenion	Lösungsmittel	Reaktions-temp. [°C]	9a:10a	$\Delta\Delta G^+$ [kJ/mol]
Li ⁺	THF	-78	83:17	2.57
Li ⁺	THF/Me ₂ O	-135	91:9	2.66
MgBr ^{+a)}	THF	-78	88:12	3.23
MgBr ^{+a)}	THF	-100	91:9	3.33
MgBr ^{+a)}	THF/Me ₂ O	-135	96:4	3.65
MgBr ^{+a)}	THF/2-Me-butan	-130	97:3	4.12
MgI ^{+b)}	THF/Me ₂ O	-135	98:2	4.47

^{a)} Zusatz von 2 Äquivalenten MgBr₂. — ^{b)} Zusatz von 1 Äquivalent MgI₂.

gangszustände $\Delta\Delta G^\ddagger$ aufgeführt, die gemäß $\Delta\Delta G^\ddagger = RT \ln(9a:10a)$ mit der Produktzusammensetzung verknüpft ist. Während der Betrag von $\Delta\Delta G^\ddagger$ beim Lithiumenolat über einen relativ weiten Temperaturbereich nahezu konstant bleibt, tritt im Fall der Magnesiumreagenzien bei Temperaturen unter -100°C eine deutliche Erhöhung des $\Delta\Delta G^\ddagger$ -Wertes ein. Dies deutet auf eine veränderte Reagenzstruktur hin, die für die hohe Selektivität verantwortlich ist¹³⁾.

Unter den für Benzaldehyd optimierten Reaktionsbedingungen (Ansätze im 20--30-mmol-Maßstab) liefern die aliphatischen Aldehyde 2-Methylpropanal und 1-Butanal die Diastereomeren **9b/10b** bzw. **9c/10c** in den in Tab. 4 angegebenen Relationen. Auch hier wurde die Diastereoselektivität anhand des Enantiomerenüberschuß der Säuren **11b** und **11c** (Drehwertvergleich) bzw. der Ester **12b** und **12c** [¹H-NMR-spektroskopisch mit Eu(hfc)₃] bestimmt. Die reinen Überschußdiastereomeren **9a–c** sind durch Umkristallisation aus wäßrigem Methanol oder Ethanol erhältlich.

Tab. 4. Diastereomerenverhältnis **9b:10b** und **9c:10c** bei Addition der Magnesiumenolate **7a** ($M = \text{MgX}$) an aliphatische Aldehyde

Aldehyd	Lösungs- mittel	Reaktions- temp. [$^\circ\text{C}$]	Zusatz von Äquivalenten Magnesiumsalz	9:10
Me_2CHCHO	a)	-135	2 MgBr_2	b : 95:5
Me_2CHCHO	a)	-135	1 MgI_2	b : 96:4
Me_2CHCHO	b)	-130	2 MgBr_2	b : 94:6
<i>n</i> -PrCHO	a)	-135	2 MgBr_2	c : 91:9
<i>n</i> -PrCHO	a)	-135	1 MgI_2	c : 92:8
<i>n</i> -PrCHO	b)	-130	2 MgBr_2	c : 93:7

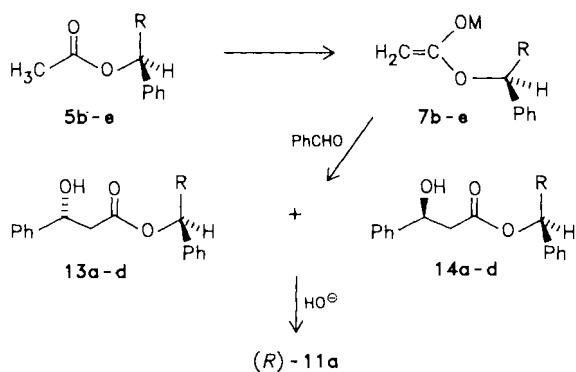
a) THF/ Me_2O . – b) THF/2-Methylbutan.

In allen untersuchten Fällen greift das zweifach deprotonierte (*R*)-Acetat **7a** den Aldehyd bevorzugt von der *Re*-Seite her an; das (*S*)-Reagens **7a** addiert sich unter entsprechenden Bedingungen mit gleicher Selektivität von der *Si*-Seite¹⁴⁾.

Aldolreaktionen der Acetate **5b–f** mit Benzaldehyd

Um zu prüfen, welchen Einfluß der Hydroxydiphenylsubstituent in HYTRA **5a** auf die Stereoselektivität ausübt, wurde die Addition der diesbezüglich modifizierten Ester **5b–e** an Benzaldehyd unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen untersucht. Die Zweifachdeprotonierung der Acetate **5b–d** zu **7b–d** erfolgt in Analogie zu dem bei **5a** angewandten Verfahren, während das Enolat **7e** aus dem Ester **5e** durch Metallierung mit einem Äquivalent LDA bei -78°C erzeugt werden kann. Die – teils nach Zusatz von Magnesiumsalzen – mit Benzaldehyd erhaltenen Diastereomerenmischungen **13/14** werden ohne Reinigung in die Carbonsäure **11a** bzw. deren Methylester **12a** umgewandelt. Die Diastereomerenverhältnisse **13:14** (vgl. Tab. 5) sind jeweils wiederum aus dem Enantiomerenüberschuß des Esters **12a** abgeleitet.

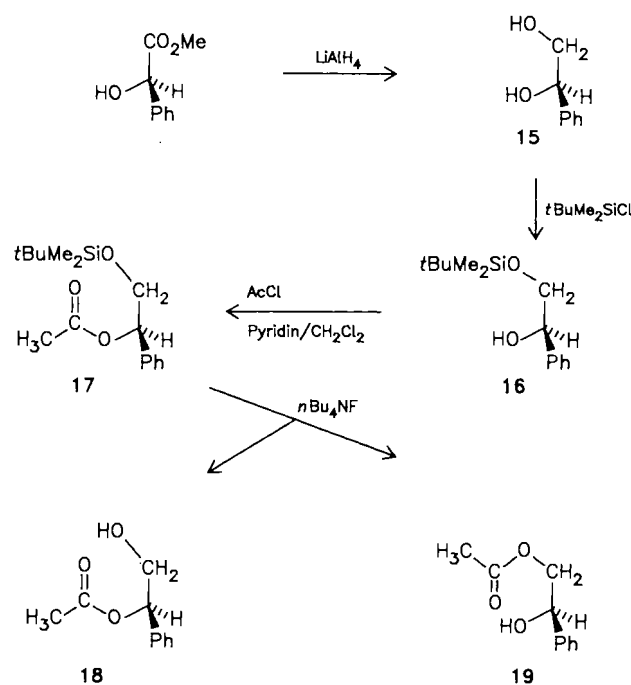
Es zeigt sich, daß der Ersatz der geminalen Phenylgruppen des HYTRA **5a** durch β -Naphthyl-, (2-Methoxy)phenyl-



	R	R
5b, 13a, 14a	$(\text{HO})\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4)_2$	7b $(\text{MO})\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4)_2$
5c, 13b, 14b	$(\text{HO})\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe})_2$	7c $(\text{MO})\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe})_2$
5d, 13c, 14c	$(\text{HO})\text{C}(\text{C}_4\text{H}_3\text{S})_2$	7d $(\text{MO})\text{C}(\text{C}_4\text{H}_3\text{S})_2$
5e, 13d, 14d	CH_3	7e CH_3

Tab. 5. Diastereomerenverhältnisse **13:14** bei Addition der Ester **5b–e** an Benzaldehyd

Versuch Nr.	Ester	Enolat-Gegenion	Lösungs- mittel	Reaktions- temp. [$^\circ\text{C}$]	13:14
5.1	5b	Li^+	THF	-78	a : 80:20
5.2	5c	Li^+	THF	-78	b : 74:26
5.3	5d	Li^+	THF	-78	c : 84:16
5.4	5d	MgBr^+	THF/ Me_2O	-135	c : 93:7
5.5	5e	MgI^+	THF/ Me_2O	-135	d : 78:22

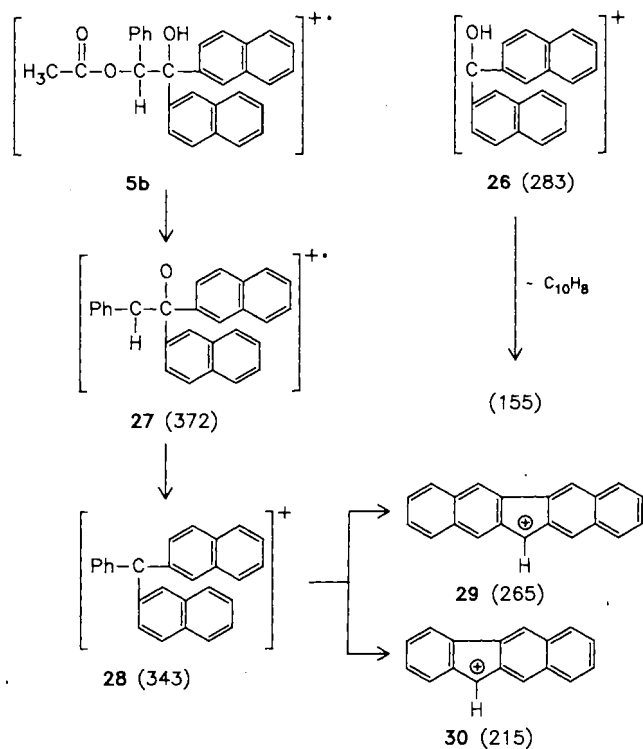


Umlagerungen bei der massenspektrometrischen Analyse von 6a, 5a, b, d sowie 9a–c

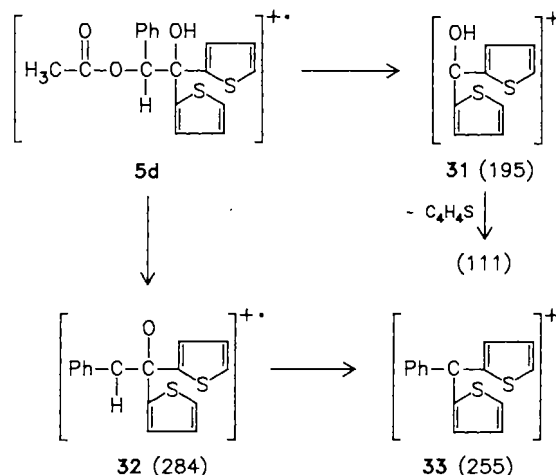
In den Elektronenstoßionisations-Massenspektren des Diols 6a, des Acetats 5a sowie der Addukte 9a–c tritt als Basispeak (vgl. Tab. 6) das Fragment der Masse 183 auf, dem sich in Übereinstimmung mit der erwarteten hohen Stabilität die Struktur des Hydroxydiphenylkations 22 (vgl. Schema 1) zuordnen läßt. Aus diesem entsteht unter Abspaltung von Benzol ($m^* = 60$) das Fragment mit der Masse 105, vermutlich das stabile Benzoylkation. Daneben zeigen die Spektren einen Peak der Masse 243. Ihm kann die Struktur des Tritylkations 24 zugeordnet werden, welches unter Wanderung eines Phenylrestes beim Zerfall der Fragmente 23a ($m/z = 272$) und 23b ($m/z = 273$) entstanden sein dürfte. Diese wiederum bilden sich aus den Molekülonen durch Abspaltung von Wasser bzw. Hydroxyrest im Fall des Triphenylglycols 6a sowie durch Abspaltung der entsprechenden Säuren bzw. des Carboxylfragments aus den Estern 5a sowie 9a–c. Neben der Wanderung der Phenylgruppe erscheint die Bildung des vermutlich durch Abspaltung von Benzol aus dem Tritylkation 24 entstandenen Fluorenylkations 25 mit der Masse $m/z = 165$ bemerkenswert¹⁷.

Analog hierzu treten in den Massenspektren der Ester 5b und 5d die Fragmente 26 ($m/z = 283$) bzw. 31 ($m/z = 195$) als Basispeaks auf (vgl. Schemata 2 und 3). Diese zerfallen unter Abspaltung von Naphthalin bzw. Thiophen in die Bruchstücke der Massen $m/z = 155$ bzw. 111. Auch hier kann die Bildung der Triarylkationen 28 ($m/z = 343$) bzw. 33 ($m/z = 255$) durch Zerfall von 27 ($m/z = 372$) bzw. 32 ($m/z = 284$) unter Wanderung des Phenylrestes gedeutet

Schema 2. Massenspektrometrische Fragmentierung des Esters 5b



Schema 3. Massenspektrometrische Fragmentierung des Esters 5d



werden. Die Abspaltung von Benzol bzw. Naphthalin aus dem Dinaphthylphenylmethylkation 28 vermag plausibel zu erklären, daß hier – analog zum Fluorenylkation 25 – die penta- bzw. tetracyclischen Fragmente 29 ($m/z = 265$) und 30 ($m/z = 215$) entstehen¹⁸.

Diese Arbeit wurde vom *Fonds der Chemischen Industrie* sowie von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Br 604–7/1,2) durch Sachmittelbeihilfen, von den Firmen *BASF AG* sowie *Hoechst AG* durch großzügige Chemikalienspenden unterstützt. Frau I. Mayer, Frau I. Süß, Frau P. Lang, den Herren Dr. H. Röttele und U. Tanger (Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe) sowie Dr. A. Steigel (Universität Düsseldorf) danken wir für die Aufnahme von Spektren und die Durchführung von Elementaranalysen. Herr Dr. U.-I. Záhorszky (Universität Karlsruhe) war bei der Interpretation der Massenspektren behilflich. U. M. dankt der *Konrad-Adenauer-Stiftung* für die Gewährung eines Stipendiums.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert, Büchi 510 Melting Point. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 221; Beckman Acculab 8. – NMR-Spektren: Bruker WH 90 und WH 250 sowie Varian VXR 300; Tetramethylsilan innerer Standard. – Massenspektren: Varian MAT CH-5. – Drehwerte: Perkin-Elmer 141 Polarimeter. – Dünnschichtchromatographie: Polygram-Sil-G/UV₂₅₄-Fertigfolien der Fa. Macherey-Nagel. – Präparative Schichtchromatographie: DC-Fertigplatten Sil G-200/UV₂₅₄ der Fa. Merck. – *n*-Butyllithium: 1.5–1.6 M Lösung in *n*-Hexan.

Die Lösungsmittel THF und Diethylether werden zunächst über Kaliumhydroxid oder Natrium-Blei-Legierung („dri-Na“ der Fa. Baker) gekocht, dann destilliert und anschließend über LiAlH₄ unter N₂ in eine Vorlage destilliert, aus der sie mit Spritzen durch eine Serumkappe entnommen werden können. 1,2-Dimethoxyethan wird von CaH₂, Isopentan von LiAlH₄ abdestilliert. Dimethylether wird sukzessiv durch eine Waschflasche mit KOH-Lösung, durch einen Trockenturm mit KOH-Plätzchen, durch eine auf –20°C gehaltene Kühlfalle und wieder durch einen mit KOH-Schuppen gefüllten Trockenturm geleitet.

Allgemeine Angaben zum Arbeiten mit metallorganischen Reagenzien: Die benötigten Glasgeräte werden vor ihrer Verwendung bei 120°C getrocknet und anschließend im Exsiccator über Phosphor-

pentoxid aufbewahrt. Die Reaktionsgefäße (100-ml- und 250-ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstäbchen bzw 500-ml- und 1000-ml-Drei- oder Vierhalskolben mit KPG-Rührer) werden über einen Dreiweghahn an eine Stickstoffzuleitung sowie an eine Vakuumapparatur angeschlossen. Durch mehrmaliges Evakuieren und Belüften mit N₂, der durch einen Phosphorpentoxid-Trockenturm geleitet worden ist, werden die Reaktionsgefäße unter Inertgasatmosphäre gebracht. Mit Hilfe eines Quecksilberüberdruckventils wird ein N₂-Überdruck von ca. 80 Torr aufrecht erhalten. Dabei bleibt stets eine Öffnung des Kolbens mit einem Septum verschlossen, durch welches mittels Spritzen flüssige Reagenzien sowie Lösungsmittel und Lösungen injiziert oder entnommen werden können. Durch Erzeugung eines schwachen Unterdrucks in einem Reaktionsgefäß ist die Überführung von Lösungen aus dem Reaktionskolben, der sich unter N₂-Überdruck befindet, auch mittels Edelstahlkanülen von 1–2 mm Innendurchmesser möglich. Feststoffe und hochviskose Flüssigkeiten werden im Reaktionskolben eingewogen, bevor dieser unter Inertgasatmosphäre versetzt worden ist. Bei Tieftemperaturreaktionen wird mit Hilfe eines Pt-100-Widerstandsthermometer der Fa. Ebro die Innentemperatur gemessen: Dabei wird der Temperaturfühler durch das Septum eingeführt.

(R)-(-)-Mandelsäure-methylester: Eine Lösung von 100 g (657 mmol) (*R*)-Mandelsäure in 300 ml Methanol wird mit 10 ml konz. Schwefelsäure versetzt und anschließend 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 500 ml Wasser und Neutralisation mit Kaliumcarbonat wird der Alkohol im Vakuum entfernt. Mehrmalige Extraktion mit Chloroform, Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Destillation liefern 102.6 g (94%) (*R*)-Mandelsäure-methylester vom Schmp. 55°C (Lit.¹⁹ 57°C); $[\alpha]_D^{25} = -130.5$ ($c = 1.5$ in Ethanol) < Lit.¹⁹ $[\alpha]_D^{25} = -128.6$ ($c = 1$ in Ethanol)). — ¹H-NMR (90 MHz/CDCl₃): $\delta = 3.33$ (d, $J = 6$ Hz, 1H, OH), 3.64 (s, 3H, CH₃O), 5.06 (d, $J = 6$ Hz, 1H, C₆H₅-CH), 7.17–7.44 (m, 5H, Ar-H).

(R)-1,1,2-Triphenyl-1,2-ethandiol [(*R*)-**6a**]: In einem 1-l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 12.15 g (500 mmol) Magnesiumpulver, 1 Körnchen Iod und 100 ml trockenes THF unter N₂-Atmosphäre erhitzt. Während der Zugabe von 3 ml Brombenzol beginnt die Mischung zu sieden. Man tropft dann 39 ml Brombenzol, gelöst in 200 ml THF so langsam zu, daß das Reaktionsgemisch ohne äußere Wärmezufuhr gelinde kocht. Nach beendeter Zugabe wird noch 3 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlt man auf 5–10°C ab und tropft unter Eiskühlung eine Lösung von 15.0 g (90.2 mmol) (*R*)-Mandelsäure-methylester in 100 ml THF innerhalb von 20–30 min zu und erhitzt sodann wieder 3–5 h zum Sieden. Nach Abkühlen im Eisbad versetzt man das Reaktionsgemisch zunächst mit ca. 200 ml ges. Ammoniumchloridlösung und neutralisiert anschließend mit 5proz. Salzsäure. Die organische Phase wird abgetrennt und mit dem zur Extraktion der wäßrigen Phase verwendeten Chloroform vereinigt. Mehrmaliges Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisation des Rückstands aus ca. 50 ml Dichlormethan liefern 17.0–18.6 g (65–71%) (*R*)-**6a** vom Schmp. 126°C (Lit.^{6a} 128–129°C); $[\alpha]_D^{25} = +213.8$ bis $+214.6$ ($c = 1$ in Ethanol) < Lit.^{6b} $[\alpha]_D^{25} = +222$ ($c = 2$ in Ethanol)). — IR (KBr): 3500–3300 cm⁻¹, 1495, 1450, 1170, 1060, 1005, 770, 750, 735, 695. — ¹H-NMR (90 MHz/CDCl₃): $\delta = 2.42$ (d, $J = 4$ Hz, 1H, C₆H₅CH[OH]), 3.11 (s, 1H, [C₆H₅]₂COH), 5.64 (d, $J = 4$ Hz, 1H, C₆H₅CH[OH]), 6.97–7.48 (m, 13H, Ar-H), 7.60–7.75 (m, 2H, Ar-H). — MS (70 eV): m/z (%) = 272 (1), 256 (3), 243 (6), 183 (100), 165 (10), 105 (70), 77 (36).

C₂₀H₁₈O₂ (290.3) Ber. C 82.73 H 6.24
Gef. C 82.75 H 6.13

(R)-1,1,2-Triphenyl-1,2-ethandiol-2-acetat [(*R*)-**5a**]: Zu einer bei 0°C mechanisch gerührten Mischung aus 40 g (137.8 mmol) **6a**, 350 ml Dichlormethan und 16 g Pyridin läßt man unter Eiskühlung eine Lösung von 12 ml (13.2 g; 168 mmol) Acetylchlorid in 70 ml Dichlormethan innerhalb von 30 min zutropfen. Anschließend wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 ml Wasser entfernt man das Dichlormethan im Rotavapor, saugt den dabei gebildeten farblosen Niederschlag in einer Büchnerutsche ab und wäscht ihn mehrmals mit insgesamt 400 ml 1proz. Salzsäure und schließlich mit Wasser. Zur Trocknung beläßt man den Niederschlag noch 2–3 h in der Nutsche mit eingeschalteter Wasserstrahlpumpe und löst ihn dann in ca. 1.8 l siedendem Toluol. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels unter Normaldruck fällt das Produkt als farbloser Niederschlag aus. Man engt noch auf ein Volumen von ca. 200 ml ein, kühlt auf Raumtemperatur ab und beläßt die Mischung über Nacht bei ca. –18°C. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig kaltem Toluol nachgewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Eine Sublimation bei 180°C/0.001 Torr ist möglich, aber nicht erforderlich; Ausb. 41.3 g (90%) (*R*)-**5a** vom Schmp. 239°C; $[\alpha]_D^{25} = +213$ bis $+214$ ($c = 1$ in Pyridin). — IR (KBr): 3525 cm⁻¹, 3075, 1720, 1495, 1450, 1375, 1240, 1165, 1025, 890, 770, 760, 735, 695, 640, 620. — ¹H-NMR (300 MHz/CDCl₃): $\delta = 1.96$ (s, 3H, CH₃CO₂), 2.78 (s, 1H, OH), 6.68 (s, 1H, C₆H₅-CH[OAc]), 7.05–7.40 (m, 13H, Ar-H), 7.54–7.57 (m, 2H, Ar-H). — ¹³C-NMR (75 MHz) $\delta = 21.0$ (CH₃), 78.7 (CHOAc), 80.4 (Ph₂COH), 126.3, 126.4, 127.0, 127.3, 127.5, 127.8, 127.9, 128.3, 128.5 (Ar-C), 136.0, 142.8, 144.9 (ipso-Ar-C), 169.6 (C=O). — MS (70 eV): m/z (%) = 332 (1; M⁺), 272 (1.5), 256 (1), 243 (1), 183 (100), 165 (5), 105 (52), 77 (24), 43 (14).

C₂₂H₂₀O₃ (332.4) Ber. C 79.49 H 6.06
Gef. C 79.35 H 6.09

(S)-1,1,2-Triphenyl-1,2-ethandiol-2-acetat [(*S*)-**5a**] wird in gleicher Weise aus (*S*)-(+)-Mandelsäure-methylester hergestellt; Schmp. 237°C; $[\alpha]_D^{25} = -213.8$ ($c = 1$ in Pyridin).

(R)-1,1-Di-2-naphthyl-2-phenyl-1,2-ethandiol-2-acetat [(*R*)-**5b**]: Eine aus 2.0 g (9.5 mmol) 2-Naphthylbromid und 300 mg Magnesiumspänen hergestellte Lösung von 2-Naphthylmagnesiumbromid in 100 ml THF wird unter Eiskühlung mit 500 mg (3.01 mmol) (*R*)-Mandelsäure-methylester in 50 ml THF versetzt. Anschließend wird noch 8 h zum Sieden erhitzt und — nach Abkühlen — mit wäßriger Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Nach üblicher Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Ethylacetat (1:1) werden 960 mg (83%) (*R*)-**6b** erhalten, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wird. — ¹H-NMR (90 MHz/CDCl₃): $\delta = 2.50$ (d, $J = 3$ Hz, 1H, C₆H₅CH[OH]), 3.28 (s, 1H, [C₁₀H₇]₂C[OH]), 5.75 (d, $J = 3$ Hz, 1H, C₆H₅CH[OH]), 7.00 (s, 5H, C₆H₅), 7.11–7.88 (m, 13H, Ar-H), 8.15 (s, 1H, Ar-H).

Eine bei 0°C gerührte Lösung von 0.95 g (2.43 mmol) (*R*)-**6b** in 10 ml Pyridin wird mit 0.235 g (3.0 mmol) Acetylchlorid versetzt. Nach zweistündigem Rühren bei gleicher Temperatur gibt man 100 ml 7proz. Salzsäure zu und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Umkristallisation aus Dichlormethan liefert 800 mg (76%) (*R*)-**5b** vom Schmp. 224–225°C; $[\alpha]_D^{25} = +251.5$ ($c = 0.3$ in DMSO). — IR (KBr): 3530 cm⁻¹, 3050, 1725, 1315, 1235, 1120, 1015, 820, 795, 780, 745, 725, 700. — ¹H-NMR (90 MHz/CDCl₃): $\delta = 1.91$ (s, 3H, CH₃CO₂), 2.95 (s, 1H, [C₁₀H₇]₂C[OH]), 6.84 (s, 1H, C₆H₅CH[OAc]), 7.00 (s, 5H, C₆H₅), 7.11–7.77 (m, 13H, Ar-H), 7.97 (s, 1H, Ar-H). — MS (70 eV): m/z (%) = 432 (M⁺, 1), 372 (3), 356 (1.5), 343 (3), 328 (100), 265 (9.5), 215 (3), 155 (90), 127 (42), 77 (4), 43 (13).

C₃₀H₂₄O₃ (432.5) Ber. C 83.30 H 5.95
Gef. C 83.19 H 5.55

(*R*)-1,1-Bis(2-methoxyphenyl)-2-phenyl-1,2-ethandiol-2-acetat [(*R*)-5c]: Eine Lösung von 3.75 g (30 mmol) 2-Bromanisol wird bei -78°C mit 22 ml einer 1.5 M *n*-Butyllithiumlösung in Hexan versetzt. Nach 3stdg. Rühren werden 1.50 g (9.37 mmol) (*R*)-Mandelsäure-methylester in 15 ml THF zugegeben. Anschließend läßt man 20 h bei 0°C rühren. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Öl wird in Hexan gerührt. Dabei scheiden sich 0.90 g kristallines (*R*)-6c (27%) ab, das ohne weitere Bearbeitung weiterverwendet wird. — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz/ CDCl_3): $\delta = 3.35$ (s, 3H, OCH_3), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}[\text{OH}]$), 5.08 (d, $J = 1$ Hz, 1H, *tert.*-OH), 5.86 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}[\text{OH}]$), 6.48–6.88 (m, 3H, Ar–H), 6.94–7.31 (m, 9H, Ar–H), 7.77 (m, 1H, Ar–H).

Eine Lösung von 2.5 g (7.1 mmol) (*R*)-6c in 20 ml Pyridin wird bei 0°C unter Rühren mit 0.6 ml (8.4 mmol) Acetylchlorid versetzt. Nach 20 h bei Raumtemperatur werden 100 ml 3proz. Salzsäure zugegeben. Das durch Extraktion mit Chloroform erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Chloroform/Ethylacetat (10:1) gereinigt und liefert 0.95 g (34%) (*R*)-5c vom Schmp. $172-173^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +239.5$ ($c = 0.5$ in DMSO). — IR (KBr): 3515 cm^{-1} , 1725, 1600, 1585, 1490, 1460, 1365, 1240, 1090, 1020, 945, 900, 755, 700, 640. — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz/ CDCl_3): $\delta = 2.04$ (s, 3H, CH_3CO_2), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 5.42 (d, $J = 1$ Hz, 1H, *tert.*-OH), 6.57–6.87 (m, 3H, Ar–H und $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}[\text{OAc}]$), 6.93–7.31 (m, 10 H, Ar–H), 7.50 (m, 1H, Ar–H). — MS (70 eV): m/z (%) = 332 (2, M – $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 243 (53, $\text{C}[\text{OH}][\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3]_2$), 135 (100, 243 – $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 108 (1, $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3$), 107 (1, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 77 (9, C_6H_5), 43 (5, CH_3CO).

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (392.4) Ber. C 73.45 H 6.16
Gef. C 73.71 H 6.04

(*R*)-2-Phenyl-1,1-di-2-thienyl-1,2-ethandiol-2-acetat [(*R*)-5d]: Eine THF-Lösung von 10.0 ml (10.51 g; 125 mmol) Thiophen wird bei 0°C mit 130 ml *n*-Butyllithium (1.5 M Hexanlösung) versetzt und anschließend noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt²⁰. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C werden 4.99 g (30.0 mmol) (*R*)-Mandelsäure-methylester, gelöst in 20 ml THF, zugegeben. Nach 20stdg. Rühren bei 0°C erfolgt die Zugabe von 200 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung. Mehrmalige Extraktion mit Chloroform, Trocknung der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefern 8.8 g (97%) farbloses, kristallines (*R*)-6d, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wird. — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz/ CDCl_3): $\delta = 2.66$ (d, $J = 3$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}[\text{OH}]$), 3.51 (s, 1H, $[\text{C}_4\text{H}_5\text{S}]_2\text{C}[\text{OH}]$), 5.31 (d, $J = 3$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}[\text{OH}]$), 6.71 (m, 2H, Ar–H), 6.88–7.29 (m, 9H, Ar–H).

Zu 8.8 g (29 mmol) des in 20 ml Pyridin gelösten Diols (*R*)-6d werden bei 0°C 2.5 ml (2.76 g; 35 mmol) Acetylchlorid gegeben. Nach 4stdg. Rühren bei gleicher Temperatur wird das Gemisch in 200 ml Chloroform aufgenommen, mehrmals mit 3proz. Salzsäure und anschließend mit Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Durch Umkristallisation des Rohprodukts aus Toluol werden 8.6 g (86%) (*R*)-5d erhalten, das bei 185°C unter Zersetzung schmilzt; $[\alpha]_D^{25} = +48.5$ ($c = 1.2$ in DMSO). — IR (KBr): 3050 cm^{-1} , 1720, 1435, 1375, 1250, 1235, 1125, 1025, 975, 935, 870, 785, 730, 710, 700, 625. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz/ CDCl_3): $\delta = 2.04$ (s, 3H, CH_3CO_2), 3.15 (s, 1H, $[\text{C}_4\text{H}_5\text{S}]_2\text{C}[\text{OH}]$), 6.38 (s, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}[\text{OAc}]$), 6.89 (m, 2H, Ar–H), 7.03 (m, 1H, Ar–H), 7.15–7.33 (m, 8H, Ar–H). — MS (70 eV): m/z (%) = 344 (2), 327 (1), 284 (1.5), 255 (2.5), 195 (100), 111 (51), 83 (4), 77 (4), 43 (10).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$ (344.4) Ber. C 62.76 H 4.68
Gef. C 62.91 H 4.80

(*S*)-3-Methyl-1,1-diphenyl-1,2-butandiol-2-acetat [(*S*)-5f]: Eine Lösung von 4.0 g (16 mmol) (*S*)-6e^{6c} ($[\alpha]_D^{20} = -170.5$ ($c = 1$ in

Ethanol)) in 100 ml Acetanhydrid wird 4 h bei 90°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der kristalline Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit wäßriger Kaliumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Umkristallisation des Rohprodukts aus Dichlormethan/Hexan liefert 3.8 g (80%) (*S*)-5f vom Schmp. 125°C ; $[\alpha]_D^{20} = -89.5$ ($c = 1$ in Ethanol). — IR (KBr): 3550 cm^{-1} , 2965, 1725, 1495, 1450, 1375, 1240, 1155, 1025, 975, 880, 745, 700, 675, 635. — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz/ CDCl_3): $\delta = 0.70$ und 0.85 (2d, $J = 7$ Hz, 6H, $[\text{CH}_3]_2\text{CH}$), 1.80 (s, 3H, CH_3CO_2), 1.95 (m, 1H, $[\text{CH}_3]_2\text{CH}$), 2.62 (s, 1H, $[\text{C}_6\text{H}_5]_2\text{C}[\text{OH}]$), 5.75 (d, $J = 3$ Hz, 1H, $\text{Me}_2\text{CHCH}[\text{OAc}]$), 7.04–7.55 (m, 10 H, Ar–H). — MS (70 eV): m/z (%) = 298 (1, M⁺), 281 (1, M – OH), 238 (2.5, 281 – CH_3CO), 183 (100, $\text{C}[\text{OH}][\text{C}_6\text{H}_5]_2$), 105 (86, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 77 (41, C_6H_5), 43 (36, CH_3CO und $[\text{CH}_3]_2\text{CH}$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (298.4) Ber. C 76.48 H 7.43
Gef. C 76.36 H 7.41

(*R*)-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-phenylethanol-1-acetat [(*R*)-17]: Eine Lösung von 2.7 g (10.7 mmol) aus (*R*)-Phenylethandiol²¹ hergestelltem Alkohol (*R*)-16²² in 100 ml trockenem Dichlormethan wird mit 1.2 g Pyridin und 1.18 g (15 mmol) Acetylchlorid 2 h bei 0°C gerührt. Nach Waschen mit 0.5proz. Salzsäure und gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung, Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Rotavapor verbleiben 2.9 g (92%) (*R*)-17 als gelbliches Öl. — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz/ CDCl_3): $\delta = 0.08$ (s, 6H, $\text{Si}[\text{CH}_3]_2$), 0.95 (s, 9H, $\text{SiC}[\text{CH}_3]_3$), 2.40 (s, 3H, CH_3CO_2), 7.37 (s, 5H, Ar–H), ABX-Signal ($\delta_{\text{A,B}} = 3.88$, $\delta_{\text{X}} = 5.88$, 2H bzw. 1H, SiOCH_2 und $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}[\text{OAc}]$).

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der zweifach lithiierten Ester 5a–f mit Benzaldehyd (A. V. 1): In einem 100-ml-Zweihalskolben mit Septum, Dreiwegehahn, und Magnetrührstäbchen wird eine Lösung von 22 mmol Lithiumdiisopropylamid (LDA) durch Zutropfen von 13.8 ml *n*-Butyllithiumlösung (1.6 M) zu 3.1 ml (22 mmol) Diisopropylamin in 40 ml THF unter N_2 bei -78°C hergestellt; anschließend läßt man 30 min im Eisbad rühren.

Eine Suspension von 10.0 mmol des jeweiligen Esters 5a–d, f in 40 ml THF wird unter N_2 in einem 250-ml-Zweihalskolben mit Dreiwegehahn, Septum und Magnetrührstäbchen bei -78°C gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe der LDA-Lösung läßt man das Reaktionsgemisch 1 h im Eisbad rühren, kühlt sodann erneut auf -78°C ab, spritzt 1.1 ml (10.8 mmol) Benzaldehyd zu und läßt noch 1 h bei gleicher Temperatur weiterrühren. Nach Zugabe von 100 ml ges. Ammoniumchloridlösung läßt man auf Raumtemperatur aufwärmen, gießt in 200 ml Wasser, extrahiert fünfmal mit insgesamt 750 ml Chloroform, wäscht die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Rotavapor. Die in 84–95% Rohausbeute erhaltenen Adduktgemische 9a/10a, 13/14 sowie 20/21 werden jeweils ohne vorherige Reinigung nach A. V. 4 hydrolysiert.

Allgemeine Vorschrift zur Addition des zweifach lithiierten Esters (*R*)-5a an Aldehyde nach Zusatz von MgBr_2 (A. V. 2): In einem 500-ml-Vierhalskolben mit Septum, KPG-Rührer, Dreiwegehahn sowie einem kühlbaren Tropftrichter, der ebenfalls mit einem Septum verschlossen ist, werden 500 mg (20.5 mmol) Magnesiumpulver in 20 ml THF gelinde zum Sieden erhitzt. Man spritzt tropfenweise 1.72 ml (20 mmol) 1,2-Dibromethan zu, so daß das Gemisch ohne äußere Wärmezufuhr weiterkocht und gibt anschließend noch 20 ml THF zu. Durch das Septum wird der Temperaturfühler eines Widerstandsthermometers eingeführt. Nach Abkühlen auf -90°C (Kältebad: Aceton/flüss. N_2) wird die ca. -70°C kalte THF-Lösung von 10.0 mmol des nach A. V. 1 lithiierten Esters 5a durch den mit Aceton/ CO_2 (fest) gekühlten Tropftrichter hinzugegeben. Dabei soll die Innentemperatur -60°C nicht überschreiten. Auch bei der an-

schließenden Zugabe von 240 ml 2-Methylbutan, die ebenfalls durch den gekühlten Tropftrichter erfolgt, sollte diese Temperatur eingehalten werden. Unter kräftigem Rühren wird die Suspension sodann mittels flüssigem N₂ auf -125°C bis -135°C abgekühlt und tropfenweise mit einer -78°C kalten Lösung von 11.0 mmol des jeweiligen Aldehyds in 20 ml THF versetzt. Man läßt noch 1 h bei gleicher Temperatur weiterrühren und arbeitet dann nach A. V. 1 auf. Zur Ermittlung des Diastereomerenverhältnis **9:10** werden die Rohaddukte (Ausb. **9a/10a**: 95% **9b/10b**: 87°C; **9c/10c**: 78%) nach A. V. 4 zur jeweiligen Carbonsäure **11a–c** verseift. Nach Umkristallisation fallen die Überschußdiastereomeren **9a–c** rein an²³⁾ und werden folgendermaßen charakterisiert:

(1'R,3R)-3-Hydroxy-3-phenylpropansäure-(2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl)ester (**9a**): Schmp. 178°C (Methanol/Wasser), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +191.4$ ($c = 1.1$ in Chloroform). — ¹H-NMR (250 MHz/CDCl₃): $\delta = 1.54$ (s, 1 H, OH), 2.70 (s, 1 H, OH), 6.70 (s, 1 H, 1'-H), 7.00 (m, 2 H, Ar-H), 7.13 (m, 8 H, Ar-H), 7.28 (m, 8 H, Ar-H), 7.55 (m, 2 H, Ar-H), ABX-Signal ($\delta_{\text{AB}} = 2.61$, $\delta_{\text{X}} = 4.90$; 2 H bzw. 1 H, 2-H und 3-H). — MS (70 eV): m/z (%) = 272 (3), 256 (1.5), 243 (2), 183 (100), 165 (9), 105 (46), 77 (21).

C₂₉H₂₆O₄ (438.5) Ber. C 79.43 H 5.97
Gef. C 79.55 H 5.89

(1'R,3R)-3-Hydroxy-4-methylpentansäure-(2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl)ester (**9b**): Schmp. 190°C (Ethanol/Wasser); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +175.9$ ($c = 1$ in Chloroform). — IR (KBr): 3500 cm⁻¹, 2960, 1720, 1495, 1450, 1260, 1155, 985, 890, 735. — ¹H-NMR (250 MHz/CDCl₃): $\delta = 0.82$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H, CH₃), 0.86 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, CH₃), 1.54 (m, 1 H, 4-H), 2.33 (s, 1 H, OH), 2.77 (s, 1 H, OH), 6.68 (s, 1 H, 1'-H), 7.14 (m, 10 H, Ar-H), 7.30 (m, 3 H, Ar-H), 7.57 (m, 2 H, Ar-H), ABX-Signal ($\delta_{\text{AB}} = 2.28$, $\delta_{\text{X}} = 3.52$; 2 H bzw. 1 H, 2-H und 3-H). MS (70 eV): m/z (%) = 404 (M⁺, 1), 343 (1.5), 273 (6), 243 (1), 183 (100), 165 (5), 105 (46), 77 (16), 43 (6).

C₂₆H₂₈O₄ (404.5) Ber. C 77.20 H 6.97
Gef. C 77.05 H 7.15

(1'R,3S)-3-Hydroxyhexansäure-(2-hydroxy-1,2,2-triphenylethyl)ester (**9c**): Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Chloroform/Ethylacetat, 5:1) wird die Mischung **9c/10c** von unumgesetztem **5a** (schneller laufende Fraktion) befreit; Schmp. 138 bis 140°C (Ethanol/Wasser); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +172$ ($c = 1.1$ in Chloroform). — IR (KBr): 3500 cm⁻¹, 2960, 1720, 1495, 1455, 1160, 990, 890, 750, 695. — ¹H-NMR (250 MHz/CDCl₃): $\delta = 0.86$ (t, $J = 7$ Hz, CH₃), 1.30 (m, 4 H, 4-H und 5-H), 6.72 (s, 1 H, 1'-H), 7.13 (m, 10 H, Ar-H), 7.35 (m, 3 H, Ar-H), 7.58 (m, 2 H, Ar-H), ABX-Signal ($\delta_{\text{AB}} = 2.36$, $\delta_{\text{X}} = 3.83$, 2 H bzw. 1 H, 2-H und 3-H). — MS (70 eV): m/z (%) = 404 (M⁺, 1), 273 (4), 256 (2), 243 (2), 183 (100), 165 (7), 105 (43), 77 (17), 43 (7).

C₂₆H₂₈O₄ (404.5) Ber. C 77.20 H 6.97
Gef. C 77.08 H 7.25

Allgemeine Vorschrift zur Addition des zweifach lithiierten Esters (R)-**5a** an Aldehyde nach Zusatz von MgI₂ (A. V. 3): In einem 500-ml-Vierhalskolben mit Septum, Dreiwegehahn (zum Anschluß an die N₂/Vakuumpumpe), KPG-Rührer und Abgangsstück mit Hahn werden 2.6 g (10.5 mmol) Iod und 300 mg (12.3 mmol) Magnesiumpulver vorgelegt. Nach Zugabe von 40 ml trockenem Diethylether setzt alsbald eine exotherme Reaktion ein. Man läßt bis zur völligen Entfärbung der anfangs roten Mischung rühren (ca. 1–2 h), wobei das Reaktionsgefäß zum Schutz vor Lichteinwirkung mit Aluminiumfolie umwickelt bleibt. Das Lösungsmittel wird im Ölpumpenvakuum entfernt, der zurückbleibende farblose Feststoff anschließend im Vakuum mit der Bunsenbrennerflamme einige Minuten erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur belüftet man

den Reaktionskolben mit N₂, führt den Temperaturfühler des Widerstandsthermometers ein, kühlt das Gefäß im Aceton/flüss.-N₂-Bad (-90°C) ab und spritzt 40 ml THF zu. Bei -90°C Innentemperatur wird mittels einer 2 mm dicken Kanüle unter Anlegen eines schwachen Unterdrucks eine auf -78°C gekühlte Lösung von 10.0 mmol des nach A. V. 1 bereiteten dilithiierten (R)-**5a** in 80 ml THF unter heftigem Rühren zugegeben. Dabei soll die Innentemperatur -70°C nicht übersteigen. In die Suspension werden sodann bei -90°C durch den Abgang mit Hahn 200–240 ml Dimethylether eingeleitet. Anschließend kühlt man mit flüss. N₂ auf -135 bis -140°C ab und gibt dann — wiederum über eine Kanüle — eine -78°C kalte Lösung von 11.0 mmol des jeweiligen Aldehyds in 10 ml THF zu. Man läßt innerhalb von 1 h auf -110°C aufwärmen, gibt dann 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zu, entfernt das Kältebad und gießt das Gemisch, nachdem es etwa 0°C erreicht hat, in 500 ml Wasser. Die Aufarbeitung erfolgt nach A. V. 1. Zur Ermittlung des Diastereomerenverhältnis **9:10** werden die Rohaddukte nach A. V. 4 verseift.

Allgemeine Vorschrift zur Verseifung der Ester **9/10**, **13/14** oder **20/21** zu β -Hydroxycarbonsäuren **11** (A. V. 4): Eine Lösung von 1.5 mmol des jeweiligen Esters **9a–c** bzw. des Diastereomerenmisches **9/10**, **13/14** oder **20/21** und 0.8 g bis 1.0 g KOH in 30 ml Wasser und 60 ml Methanol wird 2 h unter N₂-Atmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird das Methanol im Rotavapor weitgehend entfernt und die zurückbleibende wäßrige Suspension wird dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. (Im Fall der Edukte **9** bzw. **9/10** wird nach Trocknen der vereinigten Chloroformphasen das Diol **6a** in 83–90% Ausbeute gewonnen; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +219$ nach Umkrist. aus Dichlormethan.) Die wäßrige, alkalische Phase wird mit ca. 100 g Eis versetzt und mittels 1 M Salzsäure auf pH = 3 gebracht, mit Kochsalz gesättigt und mit insgesamt 600 ml Diethylether fünfmal extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Etherphasen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden erhalten:

(R)-3-Hydroxy-3-phenylpropansäure (R)-**11a** aus **9a/10a** (nach A. V. 3 hergestellt): Schmp. 116 – 118°C ; Ausb. 91%, bezogen auf **5a**; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.05$ ($c = 1$ in absol. Ethanol) <Lit.²⁴⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.2$ ($c = 4.9$ in Ethanol); e.e. laut Eu(hfc)₃-Shiftmessung des nach A. V. 5 hergestellten Methylesters (R)-**12a**: 96%.

(R)-3-Hydroxy-3-propansäure (R)-**11a** aus umkristallisiertem **9a**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.59$ ($c = 0.9$ in absol. Ethanol).

(R)-3-Hydroxy-4-methylpentansäure (R)-**11b** aus **9b/10b** (nach A. V. 2 hergestellt): Farbloses Öl; Ausb. 86%, bezogen auf **5a**; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.3$ ($c = 1.4$ in absol. Ethanol) <Lit.¹⁵⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.5$ ($c = 0.8$ in Ethanol); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +31.6$ ($c = 1.2$ in Chloroform) <Lit.¹⁵⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +35.8$ ($c = 0.6$ in Chloroform); e.e. laut Eu(hfc)₃-Shiftmessung des nach A. V. 5 hergestellten Methylesters (R)-**12b**: 88%.

(R)-3-Hydroxy-4-methylpentansäure (R)-**11b** aus umkristallisiertem **9b**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.5$ ($c = 1$ in absol. Ethanol).

(S)-3-Hydroxyhexansäure (S)-**11c** aus **9c/10c** (nach A. V. 2 hergestellt): Farbloses Öl; Ausb. 75%, bezogen auf **5a**; e.e. laut Eu(hfc)₃-Shiftmessung des nach A. V. 5 hergestellten Methylesters (S)-**12c**: 86%.

(S)-3-Hydroxyhexansäure (S)-**11c** aus umkristallisiertem **9c**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +29.4$ ($c = 0.5$ in Chloroform) <Lit.¹³⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +29.3$ ($c = 0.5$ in Chloroform) > <Lit.²⁵⁾ $[\alpha]_{\text{D}} = +30$ (c in Chloroform)).

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Ester **12a–c** (A. V. 5): Eine eisgekühlte Lösung vom 0.1 g der jeweiligen Carbonsäure **11a–c** in 30 ml 95% wäßrigem Methanol wird mit so viel frisch

bereiteter etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt. Nach 15 min. Rühren bei Raumtemperatur gibt man nochmals das gleiche Volumen an Diazomethan zu, läßt ca. 12 h rühren, engt im Rotavapor auf wenige ml ein, nimmt den Rückstand im Diethylether auf, wäscht mit wenig ges. Kochsalzlösung und trocknet mit Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotavapor verbleiben als farblose Öle die Ester **12a–c**, deren Enantiomerenüberschuß jeweils ¹H-NMR spektroskopisch mit Eu(hfc)₃ bestimmt wird.

(*R*)-3-Hydroxy-3-phenylpropansäure-methylester (*R*)-**12a**: ¹H-NMR (250 MHz/CDCl₃): δ = 3.29 (s, 1H, OH), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 7.30 (m, 5H, Ar–H), ABX-Signal (δ_{AB} = 2.69, δ_X = 5.09; 2H bzw. 1H, 2-H und 3-H).

(*R*)-3-Hydroxy-4-methylpentansäure-methylester (*R*)-**12b**: ¹H-NMR (250 MHz/CDCl₃): δ = 0.90 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CCH₃), 0.93 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CCH₃), 1.69 (m, 1H, 4-H), 2.50 (m, 1H, OH), 3.69 (s, 3H, OCH₃), ABX-Signal (δ_{AB} = 2.45, δ_X = 3.78; 2H bzw. 1H, 2-H und 3-H).

(*S*)-3-Hydroxyhexansäure-methylester (*S*)-**12c**: ¹H-NMR (90 MHz/CDCl₃): δ = 0.83 (m, 3H, 6-H), 1.35 (m, 4H, 4-H und 5-H), 2.85 (m, 1H, OH), 3.60 (s, 3H, OCH₃), ABX-Signal (δ_{AB} = 2.35, δ_X = 3.91; 2H bzw. 1H, 2-H und 3-H).

(*1'S,3R*)- und (*1'S,3S*)-3-Hydroxy-3-phenylpropansäure-(1-phenylethyl)ester (**13d/14d**): Eine Lösung von 5 mmol **5e** wird mit 5 mmol LDA-Lösung bei –78°C nach A. V. 1 deprotoniert und nach A. V. 3 mit Magnesiumiodid und Benzaldehyd umgesetzt. Das Rohaddukt wird nach A. V. 4 verseift und gemäß A. V. 5 verestert; e.e.-Wert des so erhaltenen Esters (*S*)-**12a**: 56% laut ¹H-NMR-Messung mit Eu(hfc)₃.

CAS-Registry-Nummern

5a: 95061-47-5 / **5b**: 110743-90-3 / **5c**: 110743-91-4 / **5d**: 110773-03-0 / **5e**: 16197-93-6 / **5f**: 110743-92-5 / **6a**: 95061-46-4 / **6b**: 110743-93-6 / **6c**: 110743-94-7 / **6d**: 110743-95-8 / **6e**: 63674-17-9 / **7a**: 110743-99-2 / **8**: 110744-00-8 / **9a**: 95061-48-6 / **9b**: 95061-49-7 / **9c**: 110744-11-1 / **10a**: 110743-98-1 / **10b**: 110744-10-0 / **10c**: 110744-12-2 / **11a**: 2768-42-5 / **11b**: 77981-87-4 / **11c**: 66997-61-3 / (*R*)-**12a**: 58692-70-9 / (*S*)-**12a**: 36615-45-9 / **12b**: 76835-65-9 / **12c**: 66997-63-5 / **13a**: 110744-01-9 / **13b**: 110744-03-1 / **13c**: 110744-05-3 / **13d**: 110773-04-1 / **14a**: 110744-02-0 / **14b**: 110744-04-2 / **14c**: 110744-06-4 / **14d**: 110744-07-5 / **16**: 110743-96-9 / **17**: 110743-97-0 / **20**: 110744-08-6 / **21**: 110744-09-7 / (*R*)-PhCH(OH)CO₂H: 611-71-2 / (*R*)-PhCH(OH)CO₂Me: 20698-91-3 / (*S*)-PhCH(OH)CO₂Me: 21210-43-5 / (*S*)-Ph₂C(OH)CH(Ph)OAc: 89559-96-6 / 2-BrC₆H₄OMe: 578-57-4 / PhCHO: 100-52-7 / Me₃SiCH₂K: 53127-82-5 / ZnCl₂: 7646-85-7 / ClTi(OCHMe)₂: 20717-86-6 / MgBr₂: 7789-48-2 / Me₂CHCHO: 78-84-2 / CH₃(CH₂)₂CHO: 123-72-8 / MgI₂: 10377-58-9 / Thiophen: 110-02-1 / 2-Naphthylbromid: 580-13-2

¹⁾ Diese Arbeit enthält Teile der Dissertation von R. Devant (Univ. Karlsruhe, 1985) sowie der geplanten Dissertation von U. Mahler (Univ. Düsseldorf). – Kurzmittteilung: M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 5031.

²⁾ C. H. Heathcock, *Science* **214** (1981) 395; C. H. Heathcock in: E. Bunce, T. Durst (Hrsg.), *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Teil B, Kap. 4, Elsevier, Amsterdam 1984; C. H. Heathcock in *Asymmetric Synthesis* (J. D. Morrison, Ed.), Bd. 3, Teil B, Kap.

2, Academic Press, New York 1984; D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **13** (1982) 1; S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **97** (1985) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 1.

³⁾ Hohe anti-Selektivität ist allgemein schwerer zu erreichen als syn-Selektivität. Neuere Ansätze zur Lösung dieses Problems: A. I. Meyers, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **40** (1984) 2309; G. Helmchen, U. Leikauf, I. Tauffer-Knöpfel, *Angew. Chem.* **97** (1985) 874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 874; C. Palazzi, L. Colombo, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 1735; W. Oppolzer, J. Marco-Contelles, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1699; S. Masamune, T. Sato, B. Kim, T. A. Wollmann, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 8279.

⁴⁾ Übersicht: M. Braun, *Angew. Chem.* **99** (1987) 24; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 24. Eine Alternative zur enantioselektiven Gewinnung entsprechender β-Hydroxycarbonsäuren bietet in einigen Fällen die enzymatische Reduktion von β-Ketoestern; vgl. C. J. Sih, C.-S. Chen, *Angew. Chem.* **96** (1984) 556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 570, und dort zitierte Literatur.

⁵⁾ Verwendung des Acetats **5a** durch andere Arbeitsgruppen: W. R. Ewing, B. D. Harris, K. L. Bhat, M. M. Joulie, *Tetrahedron* **42** (1986) 2421; Merck & Co (S. Ichiro, J. E. Lynch, R. P. Volante, Erf.) European Pat. Appl. 86108756.7 (27. Juni 1986); J. E. Lynch, R. P. Volante, R. V. Wattlely, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 1385. – (*R*)- und (*S*)-HYTRA **5a** sind im Handel erhältlich (Fa. Merck).

⁶⁾ ^{6a)} A. McKenzie, H. Wren, *J. Chem. Soc.* **97** (1910) 473. – ^{6b)} R. Roger, W. B. McKay, *J. Chem. Soc.* **1931**, 2229. – ^{6c)} J. P. Vigneron, M. Dhaenens, A. Horeau, *Tetrahedron* **33** (1977) 1920.

⁷⁾ R. Huisgen, C. Rüchardt, *Liebigs Ann. Chem.* **601** (1956) 1.

⁸⁾ G. Losse, G. Bachmann, *Chem. Ber.* **97** (1964) 2671.

⁹⁾ Eu(hfc)₃ = Tris[3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-hydroxybutylidene)-d-camphorato]europium (Aldrich).

¹⁰⁾ E. B. Dongala, A. Solladié-Cavallo, G. Solladié, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4233.

¹¹⁾ Die Problematik des Begriffes „Ummetallierung“ wird beispielsweise an Versuch 2.6 (Tab. 2) deutlich: das direkt hergestellte Magnesiumenolat **7a** ist viel weniger selektiv als das durch Ummetallierung erzeugte.

¹²⁾ Ein ähnlicher Effekt wird bei der Addition von Methylolithium an Benzaldehyd in Gegenwart eines chiralen Komplexbildners sowie verschiedener Lithiumsalze beobachtet: G. Solladié in *Asymmetric Synthesis* (J. D. Morrison, Ed.), Bd. 2, Teil A, S. 170, Academic Press, New York 1983, und dort zit. Lit.

¹³⁾ In Anbetracht mangelhafter Kenntnisse der Struktur von Enolaten wie **7a** erscheint es verfrüht, ein Modell für den Übergangszustand zu diskutieren, das sowohl dem Ausmaß der Stereoselektivität als auch der Topizität der Annäherung von Reagens und Aldehyd Rechnung trägt.

¹⁴⁾ Während das Enolat **7a** (M = Li oder MgX) mit Acetophenon kein Addukt liefert, bildet sich mit Brenztraubensäure-ethylester in 73proz. Ausbeute ein Diastereomerenmisch der Zusammensetzung 82:18.

¹⁵⁾ R. Devant, M. Braun, *Chem. Ber.* **119** (1986) 2191.

¹⁶⁾ G. H. Dodd, B. T. Golding, P. V. Ioannou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 249.

¹⁷⁾ Vgl. G. Holzmann, B. Krieg, H. Lautenschläger, P. Konieczny, *J. Heterocycl. Chem.* **16** (1979) 983; U.-I. Záhorszky, J. Nyitrai, *Org. Mass Spectrom.* **19** (1984) 464; U.-I. Záhorszky, J. Nyitrai, K. Zauer, *Org. Mass Spectrom.* **19** (1984) 27.

¹⁸⁾ Über das Auftreten der Kationen **29** und **30** im Massenspektrometer ist unseres Wissens noch nicht berichtet worden.

¹⁹⁾ C. Toniolo, V. Perciaccante, J. Falcetta, R. Rupp, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 6.

²⁰⁾ H. Gilman, D. A. Shirley, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 1870.

²¹⁾ R. L. Elsenbaumer, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 600.

²²⁾ S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 99.

²³⁾ Die daraus erhaltenen Carbonsäuren **11** weisen laut Drehwert eine optische Reinheit von mindestens 98% auf.

²⁴⁾ D. S. Noyce, C. A. Lane, *J. Am. Chem. Soc.* **84** (1962) 1635.

²⁵⁾ R. U. Lemieux, *Can. J. Chem.* **29** (1951) 415.

[227/87]