

Enantioselektive Synthese von 2-(2-Methyl-1,3-dithiolan-2-yl)ethanolen. Neue Agenzien zur Darstellung optisch aktiver β -Hydroxyketone

Ingfried Stahl*, Frank Wrabetz und Jürgen Gosselek

Bereich Organische Chemie des Fachbereichs 19 der Universität/Gesamthochschule Kassel,
Heinrich-Plett-Straße 40, D-3500 Kassel

Eingegangen am 30. August 1988

Keywords: Asymmetric synthesis / Deacetalization / Dithiolanes / β -Hydroxy ketones

Die durch Cyclothioacetalisierung der 1,3-Diketone **1** mit den 1,3-Dithiolen **2** erhältlichen 2,2-disubstituierten 1,3-Dithioacetale **3** werden mit dem chiralen Auxiliar **4** in guten optischen Ausbeuten zu den 2-(2-Methyl-1,3-dithiolan- bzw. -1,3-dithian-2-yl)ethanolen **5** reduziert, aus denen durch Deacetalisierung die optisch aktiven β -Hydroxyketone **7** dargestellt werden. Für die im Enantiomerenüberschuß synthetisierten Produkte **5** bzw. **7** wird $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch jeweils die (*S*)-Konfiguration abgeleitet.

Enantioselective Synthesis of 2-(2-Methyl-1,3-dithiolan-2-yl)ethanols. — New Agents for the Preparation of Optically Active β -Hydroxy Ketones

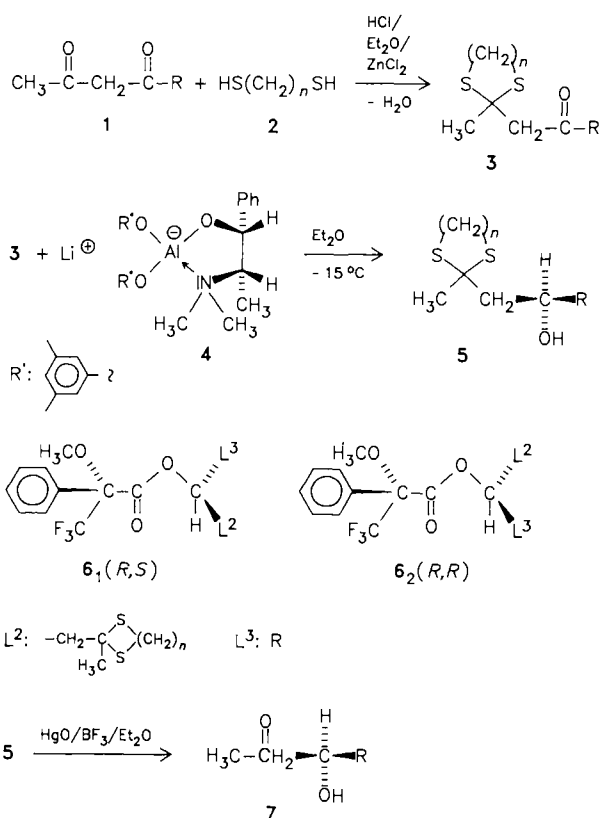
The 2,2-disubstituted 1,3-dithio acetals **3**, available by cyclothioacetalization of the 1,3-diketones **1** with the 1,3-dithiols **2**, are reduced in good optical yields with the chiral auxiliary **4** to the 2-(2-methyl-1,3-dithiolan- and -1,3-dithian-2-yl)ethanols **5**, from which the optically active β -hydroxy ketones **7** are prepared. For the products **5** and **7**, synthesized in enantiomeric excess, the (*S*) configuration is deduced by $^1\text{H-NMR}$ analysis.

Wir befassen uns bereits seit längerem mit der synthetischen Verwendung von durch Cyclothioacetalisierung partiell maskierten 1,3-Diketonen bzw. 1,3-Ketocarbonsäureestern¹⁻³, die sowohl die gute Schutzgruppenwirkung des Thioacetal-Ringes^{4,5} als auch deren leichte Abspaltung unter Regenerierung der Keto-Gruppe⁶ präparativ nutzen. So lassen sich, wie wir berichteten², mit entsprechend modifizierten 1,3-Dithianen leicht und ergiebig β -Hydroxyketone synthetisieren⁷. β -Hydroxyketon-Funktionen finden sich übrigens auch in einer Vielzahl bedeutender Naturstoffe⁸, so daß die Entwicklung von — insbesondere enantioselektiven — Syntheseverfahren gerade im Hinblick auf die Anwendung in der Naturstoffsynthese von Bedeutung ist.

Die klassische Synthese der β -Hydroxycarbonyl-Einheit geht aus von dem Konzept der C—C-Verknüpfung durch Addition an die Carbonyl-Gruppe (Aldoladdition)⁹; auch zahlreiche weitere bekannte Methoden basieren auf Folgereaktionen eines bereits durch Carbonyl-Addition erzeugten synthetischen Vorläufers¹⁰. Lediglich die Epoxid-Öffnung mit Cyanid-Ionen sowie der generell neuartige Stoffklassenzugang durch [3 + 2]-dipolare Cycloaddition von in situ erzeugten Nitriloxiden und Alkenen sowie nachfolgender reduktiver Spaltung der Δ^2 -Isoxazoline¹¹ lassen sich somit als von der Aldolreaktion unabhängige Syntheseverfahren für β -Hydroxyketo-Verbindungen anfügen.

Basierend auf früheren Ergebnissen² haben wir jetzt eine Reihe von 2-(2-Methyl-1,3-dithiolan- bzw. -1,3-dithian-2-yl)acetophenonen **3**, die in guten Ausbeuten aus den zugrundeliegenden Benzoylacetonen **1** durch selektive Cyclothioacetalisierung mit den Alkandithiolen **2** erhalten wurden, der enantioselektiven Reduktion mit dem chiral modifizierten Lithiumaluminiumhydrid-Komplex **4** unterworfen.

4 ist nach Vigneron und Jaquet¹² durch stöchiometrische Umsetzung von Lithiumaluminiumhydrid mit zwei Äquivalenten 3,5-Dimethylphenol und einem Äquivalent des chiralen Auxiliars (–)-*N*-Methylephedrin zugänglich. Nach-



1, 3, 5, 6, 7	R	1, 3, 5, 6, 7	R	2, 3, 5, 6	<i>n</i>
a	C ₆ H ₅	e	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(2)	a-g	2
b	C ₆ H ₄ CH ₃ -(2)	f	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(3)	h	3
c	C ₆ H ₄ CH ₃ -(3)	g	C ₆ H ₄ Cl-(4)		
d	C ₆ H ₄ CH ₃ -(4)	h	C ₆ H ₅		

dem bereits Vorversuche zur Reduktion von **3** mit Natriumborhydrid unter nicht-enantioselektiven Bedingungen gute Resultate ergeben hatten, ließ sich **3** auch mit dem chiral modifizierten Hydrid-Komplex **4** glatt in die zugehörigen 2-(2-Methyl-1,3-dithiolan- bzw. 1,3-dithian-2-yl)ethanole **5** überführen.

Wie die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Auswertung ergab, wurde in allen Fällen eine gute Enantioselektivität bei der Synthese von **5** erzielt. Zur schnellen qualitativen bzw. halbquantitativen Begutachtung diente hierbei der Verschiebungseffekt des chiralen Shift-Reagenzes $\text{Eu}(\text{tfc})_3^{31}$, das bereits im 60-MHz-NMR-Spektrum zwei ca. 2 Hz voneinander separierte Singulett-Signale der 2-ständigen Methylgruppe am Thioacetal-Ring lieferte (normale Signallagen ohne Shift-Reagenz in CDCl_3 : $\delta \approx 1.8$ bei Dithiolanen, $\delta = 1.67$ beim 1,3-Dithian-Vertreter **5h**). Da auch bei hoher $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ -Konzentration bis zum Molverhältnis $\text{Eu}(\text{tfc})_3/\mathbf{5}$ von ca. 0.7:1.0 keine Grundlinientrennung zu erzielen war, wurden von **5** die jeweiligen Mosher-Derivate¹⁴⁾ der (*R*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenyllessigsäure [(*R*)-(+)-MTPA] synthetisiert.

Tab. 1. Ausbeuten und e.e.-Werte der Alkanone **5** und β -Hydroxyketone **7**

	Ausbeute (%)		e.e. (%) ^{a)}	
	5	7	5	7
a	48	39	67	60
b	65	42	51	50
c	72	64	62	62
d	81	38	74	57
e	83	43	78	64
f	74	25	67	35
g	90	69	60	60
h	83	61	70	38

^{a)} Ungefähre Werte, bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse der diastereomeren (*R*)-(+)-MTPA-Ester¹⁴⁾.

Zur Konfigurationsbestimmung der Alkanole **5** haben wir die Signalverschiebungseffekte der Mosher-Derivate im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Kriterium herangezogen¹⁵⁾. Folgt man der konformationsanalytischen Argumentation von Helmchen et al.¹⁶⁾, so lassen sich für die von (*R*)-(+)-MTPA abgeleiteten diastereomeren Ester der Alkanole **5** folgende Konfigurationskorrelationsmodelle entwerfen.

In dem konformativ eingeschränkten Modell **6**, [entsprechend dem (*R,S*)-diastereomeren Mosher-Derivat] befindet sich der substituierte Thioacetal-Rest in prinzipiell koplaren Position zur stark anisotrop wirksamen Phenylgruppe des Acyl-Fragments. Hochfeld-Tiefeld-Verschiebungseffekte für diastereotope Protonen bzw. ^1H -Signale der Gruppen L^2 und L^3 am Carbinylkohlenstoff-Atom werden aber bekanntermaßen¹⁵⁾ auf die relative Position der Phenylgruppe des Acyl-Teiles zurückgeführt. Wiederum dient die in 2-Position des Thioacetal-Ringes befindliche Methylgruppe als „Konfigurationsdetektor“. Gemäß Struktur **6**, (*R,S*) wird deren $^1\text{H-NMR}$ -Resonanz bei höherem Feld erwartet als die der entsprechenden Konformation **6**, (*R,R*).

Die experimentellen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (60 MHz) der Mosher-Ester von **5** weisen, wie schon erwähnt, in der Tat zwei gut separierte CH_3 -Singulett für die (*R,S*)- bzw. (*R,R*)-Diastereomeren auf. Da das Hochfeld-Singulett bei $\delta = 1.6$ erheblich intensiver ist als das bei $\delta \approx 1.73$ registrierte CH_3 -Singulett des anderen Diastereomeren, ordnen wir dem im Enantiomerenüberschuß synthetisierten chiralen Alkanol **5** gemäß Konformationsmodell **6**, die (*S*)-Konfiguration zu. In Übereinstimmung mit diesem Hochfeldverschiebungseffekt der Phenyl-Gruppe¹⁷⁾ zeigen die analog mit (*S*)-(-)-MTPA bzw. deren Säurechlorid und **5** erhaltenen (*S,S*)- bzw. (*S,R*)-Mosher-Derivate exakt die umgekehrten Intensitätsverhältnisse, mithin das intensivere CH_3 -Singulett bei tiefem Feld, das schwächere bei hohem Feld bei jeweils gegenüber den (*R,S*)- und (*R,R*)-Diastereomeren unveränderten chemischen Verschiebungen.

Die chiralen Alkanole **5** sind potentiell synthetische Äquivalente von chiralen β -Hydroxyketonen. Letztere lassen sich, wie die Literatur zeigt, als Vertreter einer relativ empfindlichen Substanzklasse z. B. nach Enders über RAMP/SAMP-Hydrazone¹⁸⁾, 3,5-disubstituierte Isoxazole¹⁹⁾, unter Verwendung von Acetal-Templaten²⁰⁾, chiralen α -Sulfinylhydrazonen²¹⁾, Metall(II)-Komplexen von α -Aminocarbonsäuren²²⁾ sowie durch mikrobielle Reduktion acyclischer 1,3-Diketone mit Bäckerhefe²³⁾ darstellen. Zur Regenerierung der Carbonyl-Gruppe aus **5** erwies sich, wie wir in systematischen Studien ermittelten, das Deacetalisierungsverfahren von Vedejs²⁴⁾ als generell einsetzbar. In guten chiralen Ausbeuten ließen sich durch dieses milde Hydrolyseverfahren⁶⁾ β -Hydroxyketone **7** unter weitgehender Erhaltung der Konfiguration darstellen. **7** wurde in analysenreiner Form durch Kugelrohrdestillation i. Vak. gewonnen.

Für die Bestimmung der optischen Ausbeuten von **7** wurden wiederum die Ester von (*R*)-(+)-MTPA dargestellt und – diesmal anhand der gut separierten Acetylgruppen-Singulett ($\delta \approx 2.06$ und 2.15) – $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch beurteilt (Tab. 1). Bei der Aufarbeitung der Mosher-Derivate von **7** sind übrigens saure Bedingungen zu vermeiden, da leicht Eliminierung zu Chalkonen erfolgt. Die Konfigurationszuordnung von **7** wurde ebenfalls ausgehend von den analogen Modellen **6**, und **6**, vorgenommen. Die experimentelle Tatsache, daß bei der Deacetalisierung von **5** zu **7** wenig Racemisierungstendenz zu registrieren ist, läßt den Schluß zu, daß die Konfiguration an den Carbinylkohlenstoff-Atomen überwiegend intakt bleibt. Wiederum ist das Hochfeld-Singulett das intensivere $^1\text{H-NMR}$ -Signal, so daß wir dem im Enantiomerenüberschuß vorliegenden β -Hydroxyketon **7** ebenfalls die (*S*)-Konfiguration zuordnen, da sich an den Cahn-Ingold-Prelog-Nomenklaturvoraussetzungen²⁵⁾ durch formalen Ersatz der substituierten Thioacetal-Einheit durch eine CH_3CO -Gruppe hinsichtlich der Prioritätenrangfolge nichts ändert.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG-Vorhaben Sta 222-2-1) für finanzielle Förderung dieser Arbeit sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung mit Sachmitteln. Gedankt sei ferner Frau G. Fischer für analytische Messungen, Frau M. Groß, Frau A. Haase und Herrn M. Bosbach für experimentelle Vorstudien sowie den Mikroanalytischen Labo-

ratorien Dr. E. Pascher (Remagen) für die Durchführung zahlreicher Analysen.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Gerät 4210 der Firma Beckman. — ¹H-NMR-Spektren (60 MHz): Gerät EM 360 der Firma Varian. — C, H, N-Bestimmungen: Verbrennungsapparat EA-410-0 der Firma Heraeus.

1. *Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Thioacetale 3 aus den 1,3-Diketonen 1 und den Dithiolen 2*: Die Reaktionen werden entsprechend dem in Lit.³⁾ angegebenen Kondensationsverfahren in HCl-gesättigter etherischer Lösung durchgeführt (0.06–0.12 mol). Die Aufarbeitung zu 3 erfolgt in der Regel destillativ durch Fraktionierung im Hochvakuum, feste Thioacetale werden aus Ethanol umkristallisiert. Die Synthese der für die Cyclothioacetalisierungen benötigten Benzoylacetone 1 erfolgt durch Claisen-Kondensation entsprechend substituierter Acetophenone (0.2 mol) mit 35.2 g (0.4 mol) Ethylethanolat in 200 ml wasserfreiem Cyclohexan bei 80°C unter Verwendung von 0.2 mol 60proz. NaH-Suspension im Mineralöl.

2. *Allgemeines Verfahren zur Reduktion von 3 mit dem chiralen Auxiliar 4*: Entsprechend Lit.¹²⁾ werden in einem ausgeheizten und mit Argon durchspülten Dreihalskolben zunächst 20 ml etherische Lithiumalanat-Lösung (0.02 mol) vorgelegt. Durch einen Tropftrichter gibt man nun unter langsamem Rühren innerhalb 1.5 h eine Lösung von 3.59 g (0.02 mol) (–)-*N*-Methylephedrin in 100 ml wasserfreiem Ether hinzu. Danach wird eine Lösung von 4.89 g (0.04 mol) 3,5-Dimethylphenol in 25 ml Ether langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird zur Bereitung von 4 1.5 h weitergerührt. Anschließend wird auf –15°C gekühlt und eine Lösung von 0.017 mol Keton 3 in 10 ml absol. Ether innerhalb von 45 min zugetropft. Man rührt 1 h bei –15°C weiter. Die anschließende Hydrolyse erfolgt durch sehr langsames Zutropfen von 0.76 ml Wasser und 0.76 ml 15proz. wäßrige Natronlauge. Danach werden nochmals 2.26 ml Wasser zugetropft. Der voluminös ausgefallene Niederschlag von Aluminiumhydroxid wird abfiltriert und gründlich mit Ether gewaschen. Das Waschen der organischen Phase erfolgt je zweimal mit 100 ml 2 N Salzsäure und 100 ml 2 N Natronlauge. Mit Wasser wird danach alkalifrei gewaschen. Die etherische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer hinterbleiben farblose bis blaßgelbe Öle, die ¹H-NMR-spektroskopisch bereits reine Alkanole 5 darstellen. Sie lassen sich nach Kurzwegdestillation im Hochvakuum analytisch charakterisieren.

3. *2-(2-Methyl-1,3-dithiolan-2-yl)-1-phenylethanol (5a)*: Nach dem allgemeinen Verfahren 2 aus 4.05 g (0.017 mol) 3a. 1.96 g (48%) blaßgelbes Öl vom Sdp. 133°C/0.01 Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.47–7.06 (m, 5H, C₆H₅), 4.98 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.35 (m, AA'BB', 4H, CH₂CH₂), 3.2 (s, 1H, OH), 2.27/2.20 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH₂), 1.83 (s, 3H, CH₃). — IR (KBr): ν = 3420 cm⁻¹ (OH).

C₁₂H₁₆OS₂ (240.4) Ber. C 59.96 H 6.71
Gef. C 59.88 H 6.73

4. *2-(2-Methyl-1,3-dithiolan-2-yl)-1-(2-methylphenyl)ethanol (5b)*: Analog Methode 2 aus 4.29 g (0.017 mol) 3b. 2.8 g (65%) blaßgelbes Öl vom Sdp. 141–143°C/0.01 Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.80–6.97 (m, 4H, C₆H₄), 5.23 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.36 (m, AA'BB', 4H, CH₂CH₂), 3.23 (s, 1H, OH), 2.20/2.13 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, Aryl-CH₃), 1.86 (s, 3H, CH₃). — IR (KBr): ν = 3415 cm⁻¹ (OH).

C₁₃H₁₈OS₂ (254.4) Ber. C 61.37 H 7.13
Gef. C 61.77 H 7.30

5. *2-(2-Methyl-1,3-dithiolan-2-yl)-1-(3-methylphenyl)ethanol (5c)*: Entsprechend Verfahren 2 aus 4.29 g (0.017 mol) 3c. 3.1 g (72%) hellgelbes Öl vom Sdp. 153°C/0.025 Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.40–6.92 (m, 4H, C₆H₄), 5.10 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.37 (m, AA'BB', 4H, CH₂CH₂), 3.30 (s, 1H, OH), 2.35 (s, 3H, Aryl-CH₃), 2.33/2.27 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH₂), 1.83 (s, 3H, CH₃). — IR (KBr): ν = 3415 cm⁻¹ (OH).

C₁₃H₁₈OS₂ (254.4) Ber. C 61.37 H 7.13
Gef. C 61.21 H 7.23

6. *2-(2-Methyl-1,3-dithiolan-2-yl)-1-(4-methylphenyl)ethanol (5d)*: Nach dem allgemeinen Syntheseverfahren 2 aus 4.29 g (0.017 mol) 3d. 3.5 g (81%) blaßgelbes Öl vom Sdp. 142–145°C/0.01 Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.33–6.87 (m, AA'XX', 4H, C₆H₄), 4.93 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.35 (m, AA'BB', 4H, CH₂CH₂), 3.07 (s, 1H, OH), 2.33 (s, 3H, Aryl-CH₃), 2.27/2.18 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH₂), 1.83 (s, 3H, CH₃). — IR (KBr): ν = 3420 cm⁻¹ (OH).

C₁₃H₁₈OS₂ (254.4) Ber. C 61.37 H 7.13
Gef. C 61.32 H 7.17

7. *1-(2-Methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1,3-dithiolan-2-yl)ethanol (5e)*: Wie unter 2 beschrieben aus 4.56 g (0.017 mol) 3e. 3.8 g (83%) gelbliches Öl vom Sdp. 151–154°C/0.01 Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.56–6.53 (m, 4H, C₆H₄), 5.20 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (m, AA'BB', 4H, CH₂CH₂), 3.25 (s, 1H, OH), 2.25/2.17 (s/d, AB-Teil von ABX, 2H, CH₂), 1.87 (s, 3H, CH₃). — IR (KBr): ν = 3420 cm⁻¹ (OH).

C₁₃H₁₈O₂S₂ (270.4) Ber. C 57.74 H 6.71
Gef. C 58.06 H 6.80

8. *1-(3-Methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1,3-dithiolan-2-yl)ethanol (5f)*: Nach Reduktionsvorschrift 2 aus 4.56 g (0.017 mol) 3f. 3.4 g (74%) hellgelbliches Öl vom Sdp. 159–162°C/0.015 Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.40–6.56 (m, 4H, C₆H₄), 5.00 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (m, AA'BB', 4H, CH₂CH₂), 3.28 (s, 1H, OH), 2.30/2.20 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH₂), 1.83 (s, 3H, CH₃).

C₁₃H₁₈O₂S₂ (270.4) Ber. C 57.74 H 6.71
Gef. C 57.59 H 6.80

9. *1-(4-Chlorphenyl)-2-(2-methyl-1,3-dithiolan-2-yl)ethanol (5g)*: Gemäß Methode 2 aus 4.64 g (0.017 mol) 3g. 4.2 g (90%) gelbliches, zähes Öl nach säulenchromatographischer Aufarbeitung [Kieselgel GF, Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff (1:1)]. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.27 (m, AA'BB', 4H, C₆H₄), 5.00 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.47 (s, 1H, OH), 3.37 (m, AA'BB', 4H, CH₂CH₂), 2.23/2.15 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH₂), 1.83 (s, 3H, CH₃). — IR (KBr): ν = 3405 cm⁻¹ (OH).

C₁₂H₁₅ClOS₂ (274.8) Ber. C 52.44 H 5.50
Gef. C 52.81 H 5.65

10. *2-(2-Methyl-1,3-dithiolan-2-yl)-1-phenylethanol (5h)*: Der Vorschrift 2 folgend aus 4.29 g (0.017 mol) 3h. 3.57 g (83%) blaßgelbes Öl. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.42–7.00 (m, 5H, C₆H₅), 4.93 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.30–1.73 [m, 8H, (CH₂)₂ und CH₂], 1.66 (s, 3H, CH₃). — IR (KBr): ν = 3410 cm⁻¹ (OH), 905 (Dithian).

C₁₃H₁₈OS₂ (254.4) Ber. C 61.37 H 7.13
Gef. C 61.08 H 7.11

11. *Allgemeine Methode zur Synthese der β-Hydroxyketone 7 durch Deacetalisierung der Alkanole 5*: Dem Verfahren nach Lit.²⁴⁾ im wesentlichen folgend werden 4.33 g (20 mmol) Quecksilber(II)-oxid in einer Mischung von 24 ml 15proz. wäßrigem Tetrahydrofuran und 2.83 g (20 mmol) Et₂O · BF₃ suspendiert. Das in möglichst wenig Tetrahydrofuran gelöste Thioacetal 5 (10 mmol) wird unter Rühren bei Raumtemp. zugetropft. Man läßt 30 min weiter-

rühren, danach wird das farblose Quecksilberthiolat abgesaugt und das Filtrat in 25 ml Ether aufgenommen. Die etherische Phase wird abgetrennt und die wäßrige noch dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert. Man wäscht die etherischen Extrakte mit 40 ml ges. Natriumcarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung, trocknet mit $MgSO_4$, entfernt den Ether im Rotationsverdampfer und destilliert die Rohprodukte **7** mit dem Kugelrohr i. Vak.

12. *4-Hydroxy-4-phenyl-2-butanon (7a)* aus **5a**: Nach Verfahren 11 aus 5.68 g (23.6 mmol) **5a**. 1.52 g (39%) farbloses Öl vom Sdp. 80–90°C/0.03 Torr (Kugelrohr) (Lit.²⁶ 134–136°C/10 Torr). — ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.47-7.05$ (m, 5H, C_6H_5), 5.03 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.43 (s, 1H, OH), 2.75/2.65 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH_2), 2.07 (s, 3H, CH_3). — IR (KBr): $\nu = 3410\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1710 (CO).

$C_{10}H_{12}O_2$ (164.2) Ber. C 73.15 H 7.37
Gef. C 73.48 H 7.47

13. *4-Hydroxy-4-(2-methylphenyl)-2-butanon (7b)*: Gemäß Methode 11 aus 3.28 g (12.9 mmol) **5b**. 0.96 g (42%) blaßgelbes Öl vom Sdp. 70–80°C/0.03 Torr (Kugelrohr). — ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.57-6.92$ (m, 4H, C_6H_4), 5.22 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.20 (s, 1H, OH), 2.68/2.60 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH_2), 2.26 (s, 3H, Aryl- CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3). — IR (KBr): $\nu = 3420\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1710 (CO).

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.2) Ber. C 74.13 H 7.92
Gef. C 74.36 H 7.99

14. *4-Hydroxy-4-(3-methylphenyl)-2-butanon (7c)*: Entsprechend Hydrolysevariante 11 aus 2.93 g (11.5 mmol) **5c**. 1.32 g (64%) blaßgelbes Öl vom Sdp. 70–80°C/0.03 Torr (Kugelrohr). — ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.38-6.83$ (m, 4H, C_6H_4), 4.98 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.38 (s, 1H, OH), 2.73/2.62 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH_2), 2.31 (s, 3H, Aryl- CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3). — IR (KBr): $\nu = 3410\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1710 (CO).

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.2) Ber. C 74.13 H 7.92
Gef. C 74.04 H 8.04

15. *4-Hydroxy-4-(4-methylphenyl)-2-butanon (7d)*: Nach der unter 11 angegebenen Vorschrift aus 3.31 g (13.0 mmol) **5d**. 0.89 g (38%) gelbliches Öl vom Sdp. 80–90°C/0.03 Torr (Kugelrohr). — ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.45-6.93$ (m, AA'XX', 4H, C_6H_4), 5.03 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.40 (s, 1H, OH), 2.73/2.67 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH_2), 2.33 (s, 3H, Aryl- CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3). — IR (KBr): $\nu = 3415\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1710 (CO).

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.2) Ber. C 74.13 H 7.92
Gef. C 74.29 H 8.05

16. *4-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-2-butanon (7e)*: Wie unter 11 beschrieben aus 3.65 g (13.5 mmol) **5e**. 1.13 g (43%) blaßgelbes Öl vom Sdp. 90–105°C/0.03 Torr (Kugelrohr). — ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.62-6.67$ (m, 4H, C_6H_4), 5.33 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (s, 1H, OH), 2.83/2.73 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH_2), 2.12 (s, 3H, CH_3). — IR (KBr): $\nu = 3425\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1715 cm^{-1} (CO).

$C_{11}H_{14}O_3$ (194.2) Ber. C 68.02 H 7.27
Gef. C 67.60 H 7.35

17. *4-Hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-2-butanon (7f)*: Der Beschreibung 11 folgend aus 1.87 g (6.9 mmol) **5f**. 0.34 g (25%) gelbliches Öl vom Sdp. 90–100°C/0.03 Torr (Kugelrohr). — ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.67-6.56$ (m, 4H, C_6H_4), 5.03 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (s, 1H, OH), 2.77/2.67 (d/s, AB-

Teil von ABX, 2H, CH_2), 2.08 (s, 3H, CH_3). — IR (KBr): $\nu = 3420\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1712 (CO).

$C_{11}H_{14}O_3$ (194.2) Ber. C 68.02 H 7.27
Gef. C 67.80 H 7.28

18. *4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-2-butanon (7g)*: Durch Deacetalisierung gemäß Vorschrift 11 aus 4.01 g (14.6 mmol) **5g**. 2.01 g (69%) farblose Kristalle vom Schmp. 51°C nach Destillation i. Vak. (Sdp. 96°C/0.03 Torr, Kugelrohr) (Lit.²⁷ Öl). — ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.33-7.18$ (m, AA'XX', 4H, C_6H_4), 5.03 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.62 (s, 1H, OH), 2.73/2.67 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH_2), 2.10 (s, 3H, CH_3). — IR (KBr): $\nu = 3415\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1710 (CO).

$C_{10}H_{11}ClO_2$ (198.6) Ber. C 60.46 H 5.58
Gef. C 60.79 H 5.70

19. **7a** aus **5h**: Wie unter 11 beschrieben aus 3.36 g (13.2 mmol) **5h**. 1.33 g (61%) farbloses Öl vom Sdp. 75–85°C/0.03 Torr (Kugelrohr) (Lit.²⁶ 138–140°C/15 Torr). — ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.47-7.03$ (m, 5H, C_6H_5), 5.03 (m, X-Teil von ABX, 1H, CH), 3.47 (s, 1H, OH), 2.75/2.65 (d/s, AB-Teil von ABX, 2H, CH_2), 2.08 (s, 3H, CH_3). — IR (KBr): $\nu = 3410\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1710 (CO).

$C_{10}H_{12}O_2$ (164.2) Ber. C 73.15 H 7.37
Gef. C 72.98 H 7.36

CAS-Registry-Nummern

1a: 93-91-4 / **1b**: 56290-54-1 / **1c**: 61551-89-1 / **1d**: 4023-79-4 / **1e**: 56290-53-0 / **1f**: 29681-99-0 / **1g**: 6302-55-2 / **2** ($n = 2$): 540-63-6 / **2** ($n = 3$): 109-80-8 / **3a**: 83075-05-2 / **3b**: 117184-77-7 / **3c**: 117184-78-8 / **3d**: 117184-79-9 / **3e**: 117184-80-2 / **3f**: 117226-14-9 / **3g**: 117184-81-3 / **3h**: 73510-71-1 / **4**: 54171-40-3 / **5a**: 117184-82-4 / **5b**: 117184-83-5 / **5c**: 117184-84-6 / **5d**: 117184-85-7 / **5e**: 117184-84-8 / **5f**: 117184-87-9 / **5g**: 117184-88-0 / **5h**: 117184-89-1 / **7a**: 86734-69-2 / **7b**: 117184-90-4 / **7c**: 117184-91-5 / **7d**: 117184-92-6 / **7e**: 117184-93-7 / **7f**: 117184-94-8 / **7g**: 117184-95-9

¹ I. Stahl, R. Manske, J. Gosselck, *Chem. Ber.* **113** (1980) 800.

² I. Stahl, J. Gosselck, *Synthesis* **7** (1980) 561.

³ I. Stahl, B. Schramm, R. Manske, J. Gosselck, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1158.

⁴ Übersicht über 1,3-Dithiane: D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17.

⁵ O. Bayer in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. VII/2b, S. 1894, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976.

⁶ Übersicht der Hydrolysemethoden: B. T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357.

⁷ Übersicht über Synthesen von β -Hydroxyketonen: D. Mayer in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. VII/2c, S. 2171, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.

⁸ Siehe z. B. W. Karrer in *Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe*, 2. Aufl., S. 197, 1044, 1076 und 1114, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1976 sowie Ergänzungsband 1, S. 621, 704 und 705 (1977) und Ergänzungsband 2, Teil 1 (1981).

⁹ H. O. House in *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., S. 629, Benjamin, Menlo Park 1972.

¹⁰ Ein Syntheschema findet sich bei: D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **94** (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 654.

¹¹ D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 5826.

¹² J. P. Vigneron, I. Jaquet, *Tetrahedron* **32** (1976) 939.

¹³ H. L. Goering, J. N. Eikenberry, G. S. Koerner, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 5913.

¹⁴ J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 3732; J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **34** (1969) 2543.

¹⁵ J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 512.

¹⁶ G. Helmchen, R. Ott, G. Sauber, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3873. Experimentelle Anhaltspunkte für diese Annahme finden sich bei: A. Mc. L. Mathieson, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4137.

¹⁷ C. E. Jolmsen, F. A. Bovey, *J. Chem. Phys.* **29** (1958) 1012.

- ¹⁸⁾ H. Eichenauer, E. Friedrich, W. Lutz, D. Enders, *Angew. Chem.* **90** (1978) 219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 206.
- ¹⁹⁾ B. P. Giovanni, M. Fabio, P. G. Piero, S. Daniele, B. Achille, B. Simonetta, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 2983.
- ²⁰⁾ I. R. Silverman, C. Edington, J. D. Elliott, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 180.
- ²¹⁾ L. Colombo, C. Gennari, G. Poli, C. Scolastico, R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 403.
- ²²⁾ K. Watanabe, Y. Yamada, K. Goto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **58** (1985) 1401.
- ²³⁾ J. Bolte, J. G. Gourcy, H. Veschambre, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 565.
- ²⁴⁾ E. Vedejs, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **36** (1971) 366.
- ²⁵⁾ R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **78** (1966) 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5** (1966) 385.
- ²⁶⁾ B. Kubota, T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1** (1926) 14.
- ²⁷⁾ K. Watanabe, Y. Yamada, K. Goto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **58** (1985) 1401.

[237/88]