

Trimethylsilylcyanid als Umpolungsreagens, XVI¹⁾

Einfluß der Umpolungsgruppe auf die Diastereoselektivität der nucleophilen Acylierung α -chiraler Carbonylverbindungen

Siegfried Hünig* und Claus Marschner²⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 27. Januar 1989

Key Words: Umpolung / Diastereoselectivity / Acyloins / Substituent effects / Nucleophilic acylation

Die Derivate **1a–h** (umgepolter Benzaldehyd) addieren sich an die Aldehyde **2a** und **2c** sowie an die Methylketone **2b** und **2d** in hohen Ausbeuten, wenn durch Wahl der Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen Nebenreaktionen ausgeschaltet werden. Die Diastereoselektivität der Reaktion, bestimmt an den Acyloinen **4** oder deren Silylethern **5**, wird nur in geringem Ausmaß von den Umpolungsgruppen beeinflusst (**1e** > **1c** > **1d** > **1a** \approx **1b** \approx **1g** > **1h** > **1f**). Entscheidend ist das Substitutionsmuster am Chiralitätszentrum des Elektrophils **2**. Eine α -Phenylgruppe bewirkt hohe chirale Induktion (*syn/anti*-**4** oder **-5** \approx 95:5). Bei einer α -Ethylgruppe liegt das *syn/anti*-Verhältnis bei 52:48 bis 71:29. Durch Optimierung der Bedingungen steigt die Diastereoselektivität für **4c** von *syn/anti* 63:37 auf 80:20. Die beobachtete Cram-Selektivität ist mit dem Modell von Anh erklärbar.

In der stereoselektiven Synthese nimmt die C–C-Verknüpfung unter Ausbildung zweier benachbarter stereogener Zentren eine zentrale Stellung ein. Am umfangreichsten wurden Additionen vom Aldoltyp untersucht, bei dem sowohl die Probleme der einfachen Diastereoselektivität als auch der diastereofacialen Selektivität als 1,2-asymmetrische Induktion zu bewältigen sind³⁾.

Obwohl die α -Hydroxycarbonyl-Einheit sowohl in Naturstoffen als auch in Synthesebausteinen von Bedeutung ist, wurden Additionen von Acyl-Anionen-Äquivalenten an α -chirale Carbonylverbindungen bisher nur wenig untersucht, wobei vorwiegend metallierte 1,3-Dithiane zum Einsatz kamen⁴⁾. Durch systematische Variation der Umpolungsgruppe sollen in dieser Studie der Wissensstand auf diesem Gebiet erweitert und synthetisch brauchbare Wege erschlossen werden.

Auswahl und Synthese der Acyl-Anion-Äquivalente

Um von Seiten der verkappten Acyl-Anionen einen eindeutigen Reaktionsverlauf zu garantieren, wurde als Modellschubstanz nur umgepolter Benzaldehyd eingesetzt. Als aktivierte Form wurden die *O*-geschützten Cyanhydrine **1a–f** und das Dimethylamino-nitril **1g** sowie zu Vergleichszwecken das 1,3-Dithian **1h**⁵⁾ ausgewählt.

1a–d unterscheiden sich durch die Raumbeanspruchung der Silylgruppe. Das Acetal **1e** könnte im Vergleich zum

Trimethylsilyl Cyanide – A Reagent for Umpolung, XVI¹⁾. – Effect of Umpolung Moieties on the Diastereoselectivity of the Nucleophilic Acylation of α -Chiral Carbonyl Compounds

Umpolung of benzaldehyde leads to derivatives **1a–h**, which add to the aldehydes **2a** and **2c** as well as to the ketones **2b** and **2d** in high yields, if side reactions are excluded by proper choice of conditions. Determined with the acyloins **4** or their silyl ethers **5**, the diastereoselectivity of these reactions depends only slightly on the groups used for umpolung (**1e** > **1c** > **1d** > **1a** \approx **1b** \approx **1g** > **1h** > **1f**). Strong effects are observed for the substituents at the center of chirality of the electrophiles **2**. Whereas a *syn/anti* selectivity of \approx 95:5 in products **4** and **5** is obtained by an α -phenyl group in **2**, only a 52:48–71:29 ratio is produced by an α -ethyl group. In case of **4d** the *syn/anti* ratio is raised from 63:37 to 80:20 by optimizing the conditions. The observed Cram selectivity is explained by the model of Anh.

Ether **1f** Lithium-Ionen stärker komplexieren. In **1g** sollte sich die Wirkung des Heteroelements Stickstoff gegenüber Sauerstoff zeigen.

Die *O*-Silylcyanhydrine **1a** und **1c** werden aus den entsprechenden Cyansilanen und Benzaldehyd synthetisiert, wobei sich Tetra-*n*-butylammonium-iodid⁶⁾ oder Kaliumcyanid in Gegenwart von 18-Krone-6⁷⁾ als Katalysatoren besonders bewährt haben. In gleicher Weise gelingt die Darstellung von **1d** mit einer kürzlich für OH-Funktionen eingeführten Schutzgruppe, dem Dimethyl(2,4,6-tri-*tert*-butylphenoxy)silylrest⁸⁾.

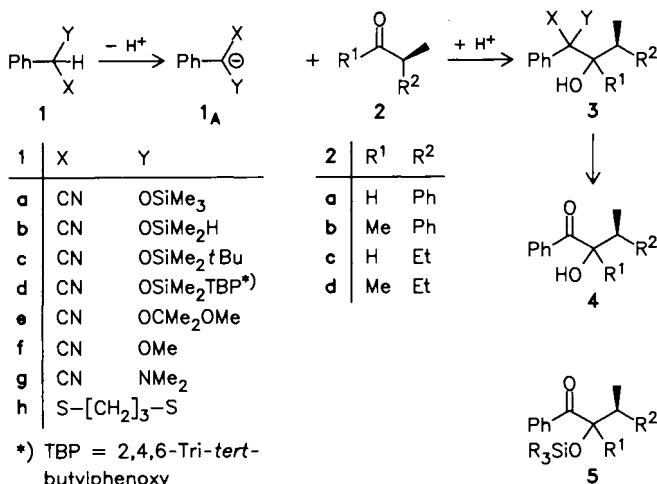
Hier und in anderen Fällen gewinnt man die erforderlichen Cyansilane bequem aus den entsprechenden Chlorsilanen und Trimethylsilylcyanid in Gegenwart von Tetra-*n*-butylammonium-iodid. Beim Erhitzen destilliert Chlortrimethylsilan ab, und das gewünschte Cyansilan bleibt in praktisch reiner Form zurück.

1b entsteht am bequemsten aus Hydroxyphenylacetonitril und Chlordimethylsilan in Gegenwart von Triethylamin.

Die Methoxydimethylmethyl-Schutzgruppe in **1e** bietet an Stelle der gebräuchlichen Ethoxyethylen-⁹⁾ und Tetrahydropyranyl¹⁰⁾-geschützten Cyanhydrine den Vorteil, daß sie kein zusätzliches Stereozentrum mitbringt. Sie läßt sich leicht in Hydroxyphenylacetonitril durch 2-Methoxypropen unter POCl₃-Katalyse¹¹⁾ einführen. **3f**¹²⁾, **3g**¹³⁾ und **3h**¹⁴⁾ sind bekannt.

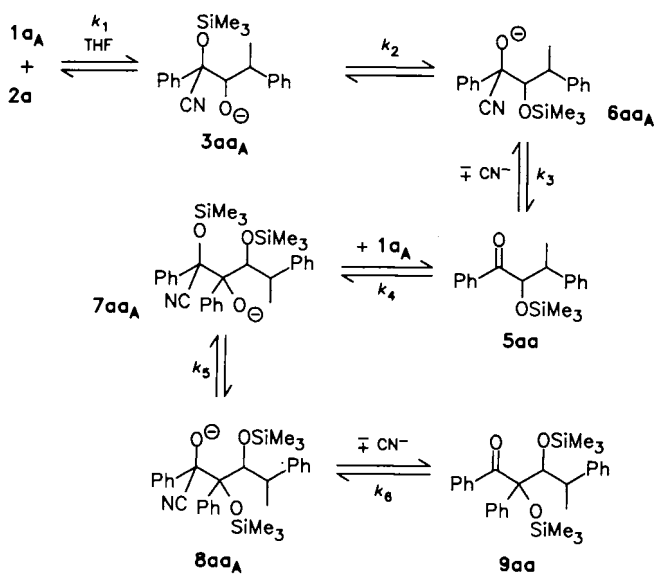
Reaktionspartner und allgemeiner Reaktionsverlauf

Als Nucleophile wurden die Anionen **1a–h_A** eingesetzt, als α -chirale Partner die Aldehyde und Ketone **2a–d**. Damit sollte sich zeigen, ob die chirale Induktion vorwiegend vom Substitutionsmuster am Chiralitätszentrum der Elektrophile bestimmt wird oder ob den beiden Typen von Carbonylgruppen eine stärkere Wirkung zukommt. Darüber hinaus können die Isomerenverhältnisse der von Ketonen abgeleiteten Produktverhältnisse von **4** nicht durch basenkatalysierte Isomerisierung verfälscht werden. Bei Einsatz von **1a–d** kann statt **4** auch **5** entstehen (s. u.).



Von der Zwischenstufe **3** sind – mit Ausnahme von X = Y (**1h**) – vier Diastereomerenpaare zu erwarten. Daher wurde das Isomergemisch **3** unter Abspaltung der Umpolungsgruppen unmittelbar in **4** übergeführt.

Aufgrund früherer Erfahrungen ist bei den Reaktionen mit den silylgeschützten Anionen **1a–d_A** mit Komplikationen zu rechnen, die am Beispiel **1a** + **2a** erläutert seien (die Indices von **1** und **2** werden hier und im folgenden zur Kennzeichnung des jeweiligen Substituentenmusters den Produktformelnummern additiv zugefügt).



Das anionische Primäraddukt **3aa_A** kann durch 1,4-*O,O'*-Silylgruppenwanderung über **6aa_A** unter Lithiumcyanid-Abspaltung in **5aa** übergehen, das – bis auf die *O*-Silylgruppe – dem Acylointyp **4** entspricht. **5** läßt sich unter milden Bedingungen zu **4** desilylieren. Die Produktverteilung **3aa/5aa** hängt von Solvens, Gegenion, Temperatur und der Wanderungstendenz der Silylgruppe (SiMe₂Vin > SiMe₃ > SiEt₃ > SiMe₂tBu) ab^{15–22}. Wie noch zu zeigen ist, spielt die Aufarbeitung ebenfalls eine entscheidende Rolle.

Erfolgt die Bildung von **5aa** sehr rasch ($k_2 \gg k_1$), so wird es von noch vorhandenem **1a_A** in **7aa_A** umgewandelt, das nach erneuter Silylgruppenwanderung über **8aa_A** in das 2:1-Addukt **9aa** übergeht.

Optimierung der Reaktionsbedingungen

Um die genannten Komplikationen zu vermeiden, die beim Einsatz von **1a–d** auftreten können, wurden zahlreiche Optimierungsversuche mit folgendem Ergebnis durchgeführt:

1. **Bildung des 2:1-Adduktes 9aa:** Wird **1a** mit LDA in THF bei -78°C deprotoniert und mit dem Aldehyd **2a** versetzt, so entfärbt sich die gelbe Lösung rasch, und es fällt Lithiumcyanid aus. Bei der Aufarbeitung mit NH₄Cl-Lösung oder durch Entfernen des Solvens im Vakuum erhält man ein Rohprodukt, welches **5aa** und **9aa** im Verhältnis von ca. 75:25 (¹H-NMR) enthält. Beim Einsatz von **1a** und **2a** im 2:1-Verhältnis läßt sich **9aa** mit 88% Ausbeute präparativ gewinnen. Auch durch inverse Vereinigung der Reaktionspartner, also Zutropfen der THF-Lösung von **1a_A** zu der von **2a** bei -78°C , läßt sich das 2:1-Addukt **9aa** nicht vermeiden. Dagegen unterbleibt die Bildung von **9aa**, und zwar unabhängig von der Aufarbeitung, wenn bei Ansätzen von ≤ 5 mmol des Elektrophil **2a** rasch in die Lösung von **1a_A** gespritzt wird.

2. **Silylgruppenwanderung:** Wie früher gefunden¹⁵), steigt die Geschwindigkeit der Silylgruppenwanderung im Primäraddukt vom Typ **3aa_A** mit der Polarität des Mediums (THF \gg Diethylether), mit geringerer Koordination des Alkoholat-Ions (Na⁺ > Li⁺) und natürlich mit steigender Temperatur. Berücksichtigt man diese Faktoren, so läßt sich nicht nur die Bildung von **9aa** vollständig unterdrücken, sondern auch das Primäraddukt vom Typ **3** (hier **3aa**) isolieren. Wie Tab. 1 zeigt, hängt das Verhältnis **3aa**:**5aa** in der bei -78°C durchgeführten Reaktion in Diethylether stark von der Aufarbeitung ab. Das Verhältnis **3aa**:**5aa** = 30:70 ist ein Artefakt, entstanden durch die viel höhere Polarität des Solvens nach Zugabe der wäßrigen NH₄Cl-Lösung, verbunden mit der basischen Reaktion der Mischung beim ersten Ausschütteln. Versetzt man dagegen die Reaktionsmischung vor der wäßrigen Aufarbeitung mit zwei Äquivalenten Trifluoressigsäure, so wird nur **3aa** isoliert!

Man kann also durch diese Aufarbeitungsmethode in Ether gezielt das Primäraddukt **3aa** gewinnen oder nach Aufwärmen der Reaktionsmischung auf ca. 0°C nur **5aa**.

Das Gemisch von **3aa** und **5aa** wurde z. T. nach Desilylierung (s. u.) in **4a** übergeführt und nach dessen Isolierung die Gesamt- ausbeute der Reaktion nach Tab. 1 bestimmt.

Aus Tab. 1 ist außerdem ersichtlich, daß in THF und bei der bisher üblichen Aufarbeitung das Primäraddukt **3aa** quantitativ zu **5aa** umlagert.

3. **Einfluß der Bedingungen auf das syn/anti-Verhältnis von 4a:** Tab. 1 macht deutlich, daß weder der Wechsel von Solvens (THF/Diethylether) und Temperatur (-78°C , $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$) noch die Si-

Tab. 1. Einfluß von Solvens, Reaktionstemperatur und Aufarbeitungsbedingungen auf das Verhältnis **3aa**:**5aa** aus **1a** + LDA und **2a** sowie *syn/anti*-Verhältnis von **4a**. Gesamtausbeute bestimmt als **4a** durch Desilylierung von **3aa** + **5aa**

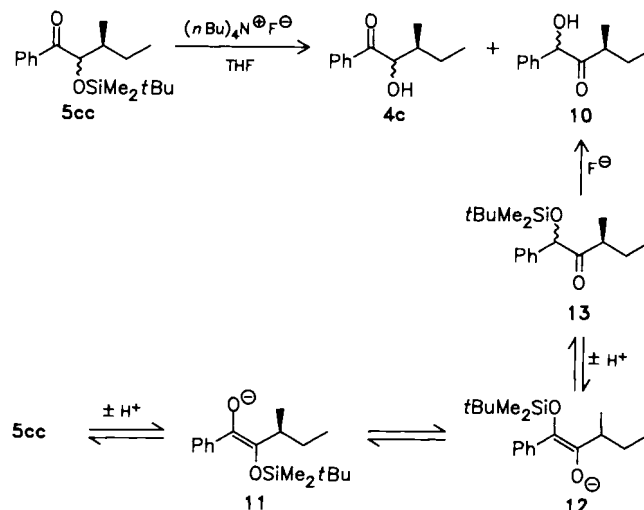
Solvens	Reakt.-Temp. und -Zeit	Aufarbeitung	Produktverhältnis ^{a)} 3aa : 5aa	Gesamtausbeute ^{b)} 4a (%)	<i>syn/anti</i> 4a ^{c)}
Et ₂ O	-78°C/2 h	NH ₄ Cl/H ₂ O	30:70	72	—
Et ₂ O	-78–0°C/2.5 h	1. CF ₃ CO ₂ H 2. NH ₄ Cl/H ₂ O	10:90	79	95:5
Et ₂ O	-78°C/2 h	1. CF ₃ CO ₂ H 2. NH ₄ Cl/H ₂ O	>95:<5	76	93:7
THF	-78°C/2 h	NH ₄ Cl/H ₂ O	<5:>95	82	94:6
THF	-78–0°C/2 h	NH ₄ Cl/H ₂ O	<5:>95	82	95:5

^{a)} Im Rohprodukt bestimmt (¹H-NMR, 90 MHz, CDCl₃). —
^{b)} Nach Desilylierung des Rohproduktes und Kugelrohrdestillation oder Radialchromatographie. — ^{c)} ¹H-NMR (200 oder 400 MHz, CDCl₃).

ylgruppenwanderung das *syn/anti*-Verhältnis von **4a** beeinflussen. Die Ausbeuten an **4a** liegen in allen Fällen nahezu gleich hoch.

4. *Desilylierungen*: Die Desilylierung der *O*-Silylether vom Typ **5** gelingt glatt und ohne Änderung des Diastereomerenverhältnisses mit dem schon bewährten Triethylamin-tris(hydroxylfluorid)¹⁶⁾ bei den Gruppen OSiMe₃, OSiMe₂H und OSiMe₂TBP. Für OSiMe₂tBu erweist sich dieses Reagens als zu milde. Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), ein häufig zur Spaltung von *tert*-Butyldimethylsilylethern verwendetes Reagens²³⁾, führt auch hier zum Ziel. Allerdings kommt es dabei in einigen Fällen nicht nur zur Epimerisierung am Chiralitätszentrum, sondern auch zum Austausch der OH- und CO-Funktion: Im Falle von **5cc** isoliert man ein Gemisch von **4c** und dem Isomeren **10**. Interessanterweise wird hier beim Behandeln von **4c** mit TBAF unter den gleichen Bedingungen nur Epimerisierung am C-2-Atom beobachtet (*syn/anti* 65:35 → 77:23). **10** tritt nicht auf, obwohl die Isomerisierung von α -Hydroxyverbindungen im basischen Medium häufig beobachtet wird²⁴⁾. Daher

ist anzunehmen, daß die Bildung von **10** über eine Silylgruppenwanderung im Enolat **11** nach **12** erfolgt, wobei durch Spaltung des Acyloinsilylethers **13** schließlich **10** entsteht. Ob diese Silylgruppenwanderung intermolekular über *trans*-**11** oder intramolekular über *cis*-**11** erfolgt, bleibt offen.



Ohne Isomerisierung und Epimerisierung läßt sich **5cc** mit wäßriger Fluorwasserstoffsäure in Acetonitril²⁵⁾ glatt in **4c** (90% Ausbeute) überführen.

Ebenfalls problemlos lassen sich die Umpolungsgruppen aus den Produkten mit **1e** (verd. Schwefelsäure, Ausschütteln mit 1 N NaOH, vgl.²⁶⁾) und **1g** (5min. Erhitzen mit Kupfersulfat in Ethanol²⁷⁾) entfernen.

Substituentenabhängigkeit der diastereofacialen Selektivität der nucleophilen Acylierung

Unter Berücksichtigung der besprochenen Einflüsse und Bedingungen wurden in THF bei -78°C aus den umge-

Tab. 2. Einfluß der Umpolungsgruppe in **1** auf die Diastereoselektivität der Reaktion von **1a** mit den Aldehyden **2a** und **2c** sowie den Ketonen **2b** und **2d** in THF bei -78°C (Base LDA)

	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h
PhCH	OSiMe ₃	OSiMe ₂ H	OSiMe ₂ tBu	OSiMe ₂ TBP	OCMe ₂ OMe	OMe	NMe ₂	SCH ₂ CH ₂
X	CH	CN	CN	CN	CN	CN	CN	SCH ₂ CH ₂
Elektrophil:	2-Phenylpropanal (2a)							
Produkt	5aa (82)	—	5ca (88) ^{a)}	—	4a (77)	3fa (80) ^{b)}	4a (46)	3ha (71)
(% Ausb.)	94:6	—	95:5	—	94:6	87:13	92:8	90:10
<i>syn/anti</i> ^{c)}								
Elektrophil:	2-Methylbutanal (2c)							
Produkt	4c (69)	4c (51)	4c (90)	4c (92)	4c (88)	—	—	—
(% Ausb.)	60:40	59:41	65:35	61:39	71:29	—	—	—
<i>syn/anti</i> ^{d)}								
Elektrophil:	3-Methyl-2-pentanon (2d)							
Produkt	5ad (80) ^{a)}	—	5cd (60) ^{b)}	—	— ^{e)}	—	— ^{e)}	3hd (80)
(% Ausb.)	52:48	—	52:48	—	— ^{e)}	—	— ^{e)}	60:40
<i>syn/anti</i> ^{c)}								
Elektrophil:	3-Phenyl-2-butanon (2b)							
Produkt	5ab (85) ^{a)}	—	5cb (86)	—	—	—	—	—
(% Ausb.)	97:3	—	>97:3	—	—	—	—	—
<i>syn/anti</i> ^{c)}								

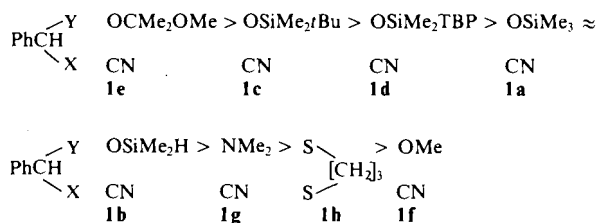
^{a)} Nach Aufwärmen auf 0°C aufgearbeitet. — ^{b)} Nach Kugelrohrdestillation. Alle anderen Ausbeuten beziehen sich auf chromatographisch gereinigte Produkte. — ^{c)} In den Rohprodukten durch ¹H- oder ¹³C-NMR-Spektroskopie bestimmt. — ^{d)} In den Rohprodukten durch HPLC bestimmt. — ^{e)} Nicht aufgearbeitet, da nur 10–20% Umsatz.

polten Benzaldehyden **1a–h** mit LDA die Anionen **1a–h_A** erzeugt und diese mit den Aldehyden **2a** und **2c** sowie den Ketonen **2b** und **2d** umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Als wichtigster Befund ist festzuhalten: Die diastereofaciale Selektivität bei der vorliegenden nucleophilen Acylierung wird erwartungsgemäß in erster Linie durch das Substituentenmuster am Chiralitätszentrum der α -Methylcarbonylverbindungen bestimmt. Mit einer α -Phenylgruppe (**2a**, **2b**) bewegen sich die *syn/anti*-Produktverhältnisse zwischen $>97:3$ und $87:13$. Wird im Elektrophil die α -Phenylgruppe durch eine α -Ethylgruppe ersetzt (**2c**, **2d**), so sinkt das *syn/anti*-Produktverhältnis auf $71:29$ bis $52:48$. Man erwartet, daß Aldehyde (**2a**, **2c**) zu höherer Selektivität führen als die entsprechenden Methylketone (**2b**, **2d**). Das trifft jedoch nur für die α -Ethyl-derivate (**2c**, **2d**) zu, nicht aber für die α -Phenyl-derivate (**2a**, **2b**): Das Methylketon **2b** liefert merkwürdigerweise noch etwas höhere *syn/anti*-Verhältnisse als **2a**.

Bei der Reaktion von **1e** und **1g** mit dem Keton **2d** macht sich die schon früher beobachtete Reversibilität der Addition¹⁵⁾ bemerkbar. Der Umsatz bleibt bei 10–20% stehen, während bei **1a** und **1c** die irreversible Silylgruppenwanderung zu höheren Ausbeuten führt. Die höhere Nucleophilie von **1h_A** im Vergleich zu **1a_A–1g_A** sorgt ebenfalls für höhere Produktausbeuten an **4d**.

Der deutlich schwächere Effekt der Umpolungsgruppen auf die Diastereoselektivität ist laut Tab. 2 nicht in allen Fällen gleich. Dennoch läßt sich die folgende Reihe ablesen:



Als besonders günstig erweist sich danach die abgewandelte Storksche Acetalschutzgruppe in **1e**. Für die meisten praktischen Zwecke wird man aber mit **1c** oder **1a** auskommen.

Einfluß des Gegenions und seiner Solvatation auf die diastereofaciale Selektivität

Nach diesen konsistenten Ergebnissen ist noch zu klären, ob die Natur des Gegenions oder sein Solvatationszustand das *syn/anti*-Produktverhältnis beeinflussen. Die Antwort gibt Tab. 3. Wie man sieht, hängt die Wirkung des weniger polaren Diethylethers im Vergleich zu THF von der Schutzgruppe am Cyanhydrin vom Typ **1** ab.

Bei Einsatz des Trimethylsilylrestes (**1a**) wirkt sich der Wechsel des Solvens auf das *syn/anti*-Verhältnis von $\approx 60:40$ in **4c** nicht aus, dagegen werden mit der Ketal-schutzgruppe von **1e** deutlich größere *syn*-Anteile von **4c** durch Erhöhung der Solvenspolarität erzielt. Das gilt für zugesetztes HMPT oder noch besser durch Austausch des Lithium- gegen das Natrium-Ion. Mit einem *syn/anti*-Ver-

hältnis von 80:20 [aus **1e** + **2c** in THF + NaN(SiMe₃)₂] erreicht es seinen höchsten Wert.

Tab. 3. Einfluß von Solvens, Gegenion und Zusätzen auf die Diastereoselektivität der Reaktion von **1a** (X = CN, Y = OSiMe₃) und **1e** (X = CN, Y = OCMe₂OMe) mit 2-Methylbutanal (**2c**) bei -78°C

1 (+ 2c)	Solvens	Base und Zusatz	4c Ausb. (%) ^{a)}	<i>syn/anti</i> ^{b)}
1a	Et ₂ O	LDA	73	60:40
1a	THF	LDA	67	60:40
1a	THF	LDA + 1.1 15-Krone-5	68	59:41
1a	THF	NaN(SiMe ₃) ₂	73	63:37
1e	Et ₂ O	LDA	55	63:37
1e	THF	LDA	88	71:29
1e	THF	LDA + 4 HMPT	55	75:25
1e	THF	NaN(SiMe ₃) ₂	64	80:20

^{a)} Nach Chromatographie. – ^{b)} ¹H-NMR, ¹³C-NMR oder HPLC.

15-Krone-5 bleibt hier, wie bei der Alkylierung verwandter Allylanionen⁶⁾, in THF wiederum unwirksam, obwohl Yamamoto²⁸⁾ bei der Addition von Alkylolithiumverbindungen an α -chirale Aldehyde gesteigerte Cram-Selektivität beobachtete.

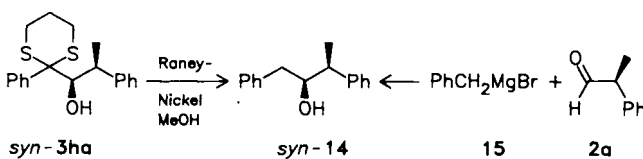
Konfigurationszuordnung der Produkte 3–5

Den Überschußdiastereomeren der Produkte **3–5** wurde die *syn*-Konfiguration aufgrund folgender Befunde zugeordnet:

1. Sowohl die freien Acyloine **4** als auch die geschützten Derivate **5** (vgl. Tab. 2) zeigen im ¹H-NMR-Spektrum charakteristische Gemeinsamkeiten: Das Signal des H-Atoms am neu gebildeten epimeren Zentrum (2-H) erscheint stets bei tieferem Feld als im entsprechenden Unterschußdiastereomeren. Verbunden damit tritt eine viel kleinere Kopplungskonstante $J_{2,3}$ auf. Beide Effekte stehen im Einklang mit Literaturdaten für verwandte *syn*-Diastereomere²⁹⁾.

2. In den Hauptprodukten sind die Resonanzlinien von C-2 und C-3 im ¹³C-NMR-Spektrum in der Regel nach höherem Feld verschoben, was ebenfalls für eine gemeinsame relative (*syn*)Konfiguration spricht.

3. Das Produkt **3ha** geht mit Raney-Nickel³⁰⁾ in den *syn*-Alkohol **14** über, dessen ¹H-NMR-Spektrum mit authentischem Material übereinstimmt, das aus **2a** und Benzylmagnesiumbromid (**15**)³¹⁾ gewonnen wurde. Da der stereochemische Verlauf der Grignardreaktion geklärt ist³²⁾, und die reduktive Entschwefelung ohne Isomerisierung³³⁾ verläuft, ist für das Überschußisomere **3ha** die *syn*-Konfiguration gesichert.



der farblose Niederschlag über eine Umkehrfritte abgetrennt und das Filtrat eingengt. Die anschließende Destillation bei 80–85°C/0.5 Torr ergibt 3.99 g (42%) **1b** als farblose Flüssigkeit. – IR (Film): 3070 cm⁻¹, 3040 (=CH), 2970, 2900 (CH), 2240 (SiH). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 0.27, 0.37 [d, J = 3.0 Hz, 6H, Si(CH₃)₂], 4.80 (sept, J = 3.0 Hz, 1H, SiH), 5.55 (s, 1H, CH), 7.45 (ps.-s, 5H, Aromaten-H). – ¹³C-NMR (22 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 [q, Si(CH₃)₂], 64.88 (d, C-2), 118.45 (s, C-1), 126.34, 128.81, 129.33 (d, Aromaten-C), 135.60 (s, Aromaten-C).

C₁₀H₁₃NOSi (191.3) Ber. C 62.78 H 6.85 N 7.32
Gef. C 63.02 H 7.11 N 7.52

Cyandimethyl(2,4,6-tri-tert-butylphenoxy)silan: 17.8 g (50.0 mmol) Chlordimethyl(2,4,6-tri-tert-butylphenoxy)silan, 5.46 g (55.0 mmol) Me₃SiCN und eine Mikrospatelspitze wasserfreies n-Bu₄NI werden in einem trockenen 100-ml-Einhalskolben mit 10-cm-Vigreuxkolonne und aufgesetzter Mikrodestille vereinigt. Die Lösung wird unter Rühren auf dem Ölbad langsam erhitzt. Ab 120°C beginnt das entstehende Me₃SiCl als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 59–61°C/760 Torr abzudestillieren. Die Badtemp. wird im Verlauf der Reaktion innerhalb von 4 h kontinuierlich auf ca. 200°C erhöht, bis kein weiteres Destillat vom angegebenen Sdp. mehr übergeht. Anschließend läßt man auf Raumtemp. abkühlen und reinigt den im Reaktionskolben verbliebenen gelbbraunen Kristallbrei durch Sublimation im Kugelrohrföfen bei ca. 120°C/0.01 Torr. Man erhält 16.5 g (95%) Produkt als farblosen Feststoff mit Schmp. 96–99°C. – IR (CHCl₃): 2960 cm⁻¹ (CH), 2180 (C≡N). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 0.73 (s, 6H, SiMe₃), 1.33 (s, 9H, p-CMe₃), 1.46 (s, 18H, o-CMe₃), 7.33 (ps.-s, 2H, Aromaten-H).

C₂₁H₃₅NOSi (345.6) Ber. C 72.98 H 10.21 N 4.05
Gef. C 73.36 H 10.40 N 3.10

[*Dimethyl(2,4,6-tri-tert-butylphenoxy)silyloxy*]phenylacetonitril (**1d**): Zu 3.36 g (9.71 mmol) Cyandimethyl(2,4,6-tri-tert-butylphenoxy)silan sowie 36.9 mg (0.10 mmol) nBu₄NI in 10 ml absol. CH₂Cl₂ werden 1.03 g (9.71 mmol) Benzaldehyd in 5 ml absol. CH₂Cl₂ getropft. Da die Reaktionskontrolle durch IR-Spektroskopie zeigt, daß keine Reaktion einsetzt, wird zusätzlich eine Mikrospatelspitze des Katalysatorkomplexes KCN/18-Krone-6⁷ zugegeben. Es wird 20 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend 4 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt, und es verbleiben 4.10 g (93%) **1d** als gelbes Öl, das nach kurzer Zeit auskristallisiert (Schmp. 81–83°C). 2.00 g des Produktes werden aus absol. Methanol umkristallisiert und liefern 1.70 g **1d** als blaßgelben, kristallinen Feststoff (Schmp. 82–84°C). – IR (CHCl₃): 2960 cm⁻¹, 2910, 2870 (CH). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 0.44 (s, 6H, SiMe₂), 1.31 (s, 9H, p-CMe₃), 1.41 (s, 18H, o-CMe₃), 5.69 (s, 1H, 2-H), 7.26 (ps.-s, 2H, Aromaten-H), 7.38–7.64 (m, 5H, Aromaten-H). – ¹³C-NMR (22 MHz, CDCl₃): δ = 0.36 (q, SiMe₂), 31.28, 31.58 (q, CMe), 34.44, 35.38 (s, CMe₃), 63.80 (d, C-2), 118.67 (s, C-1), 122.77, 126.66, 128.91, 129.49 (d, Aromaten-C), 135.89, 139.43, 142.88, 149.44 (s, Aromaten-C).

C₂₈H₄₁NO₂Si (451.7) Ber. C 75.07 H 9.15 N 3.10
Gef. C 75.02 H 9.21 N 3.38

(*1-Methoxy-1-methylethoxy*)phenylacetonitril (**1e**): Zu 20 ml (15.1 g/209 mmol) 2-Methoxypropen und 2 Tropfen Phosphoroxychlorid in 20 ml absol. CCl₄ wird innerhalb von 30 min eine Lösung von 13.3 g (100 mmol) Hydroxyphenylacetonitril in 5 ml absol. CCl₄ getropft. Anschließend wird 20 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 5 Tropfen NEt₃ wird das Solvens im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in absol. Et₂O aufgenommen und durch basisches Al₂O₃ (Akt. 1, 2 cm) filtriert. Man engt erneut ein und erhält durch Destillation bei 56–57°C/0.01 Torr 15.3 g (75%) **1e** als farblose Flüssigkeit. – IR (Film): 3060 cm⁻¹,

3030 (=CH), 2990, 2940, 2830 (CH). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 1.38, 1.57 [s, 6H, C(CH₃)₂], 3.18 (s, 3H, OCH₃), 5.47 (s, 1H, 2-H), 7.33–7.62 (m, 5H, Aromaten-H). – ¹³C-NMR (22 MHz, CDCl₃): δ = 24.17, 24.69 [q, C(CH₃)₂], 49.57 (q, OCH₃), 61.17 (d, C-2), 102.62 (s, C–OCH₃), 119.10 (s, C-1), 126.79, 128.78, 129.07 (d, Aromaten-C), 135.01 (s, Aromaten-C).

C₁₂H₁₅NO₂ (205.3) Ber. C 70.22 H 7.37 N 6.82
Gef. C 70.56 H 7.59 N 7.05

AAV-A (A',A''): *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Erzeugung der Anionen des Typs 1_A für ihre Reaktion mit Aldehyden und Ketonen*: In einem im Wasserstrahlvakuum ausgeheizten und mit Stickstoff belüfteten Einhalskolben mit Dreiwegehahn werden 223 mg (2.20 mmol) [A': 243 mg (2.40 mmol), A'': 223 mg (2.20 mmol)] Diisopropylamin in 10 ml absol. THF oder Et₂O nach Abkühlen auf –78°C (Ethanol/Trockeneis-Bad) mit 2.00 mmol [A': 2.20 mmol; A'': 2.00 mmol] nBuLi (1.80–2.40 M in n-Hexan) versetzt. Nach 15 min tropft man mit Hilfe einer Einwegspritze 2.00 mmol [A',A'': 2.00 mmol] der betreffenden Verbindung **1** in absol. THF oder Et₂O langsam zu und läßt die in Abhängigkeit vom verwendeten Substrat und Solvens als hellgelbe bis orangebraune Lösung oder als zitronengelbe Suspension vorliegende metallierte Spezies **1_A** 30–45 min bei –78°C nachreagieren. Anschließend werden 2.00 mmol [A',A'': 2.20 mmol] Elektrophil **2** zugegeben, und die Reaktionsmischung wird die im jeweiligen Versuch angegebenen Zeit bei der betreffenden Temp. nachgerührt (in der Regel 2 h bei –78°C). Die Aufarbeitung erfolgt gemäß AAV-B oder AAV-C.

AAV-B: *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur wäßrigen Aufarbeitung der nucleophilen Acylierungsreaktion (AAV-A)*: Die Reaktionsmischung aus AAV-A wird bei der im entsprechenden Versuch angegebenen Temp. mit 5–10 ml kalt gesättigter, wäßriger NH₄Cl-Lösung und der gleichen Menge n-Pentan oder Et₂O versetzt und gegebenenfalls rasch auf Raumtemp. erwärmt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase zweimal mit NH₄Cl-Lösung bis zur neutralen Reaktion gewaschen, anschließend werden die vereinigten wäßrigen Phasen einmal mit 5–10 ml Et₂O extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ wird das Solvens im Rotationsverdampfer entfernt und das zumeist als gelbes bis gelbbraunes Öl anfallende Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvak. bzw. durch Chromatographie (Blitzchromatographie; Radialchromatographie) gereinigt.

AAV-C: *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aufarbeitung der nucleophilen Acylierungsreaktionen (AAV-A) mit Trifluoressigsäure*: Die Reaktionsmischung aus AAV-A wird bei –78°C langsam mit 479 mg (4.20 mmol) [A': 502 mg (4.40 mmol); A'' = A] Trifluoressigsäure versetzt, so daß die Innentemperatur –70°C nicht überschreitet. Nach Zugabe von 5–10 ml NH₄Cl-Lösung verfährt man wie in AAV-B.

Eine Reinigung der so erhaltenen Rohprodukte („Primärprodukte“) ist im allgemeinen nicht möglich (bei Trimethylsilylgruppe 1,4-O,O'-Silylgruppenwanderung und Abspaltung von CN⁻). Sie werden deshalb durch Desilylierung nach AAV-D in die entsprechenden Acyloine übergeführt.

AAV-D: *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Desilylierung der nucleophilen Acylierungsprodukte mit Triethylamin-tris(hydrofluorid) (NEt₃·3HF)⁴³ in THF*: Eine Lösung von 2.00 mmol des Produktes aus AAV-B oder AAV-C in etwa 5 ml absol. THF wird unter Rühren bei Raumtemp. mit 355 mg (2.20 mmol) NEt₃·3HF versetzt. Bei Verbindungen mit der Trimethylsilylgruppe ist hierbei eine spontane Gasentwicklung (Me₃SiF) beobachtbar, die nach ca. 5 min beendet ist. Man läßt die im jeweiligen Versuch angegebene Zeit – in der Regel 2 h – bei Raumtemp. nachreagieren. Anschließend

gibt man etwa 5 ml Et₂O und die gleiche Menge H₂O zu, rührt 1–2 min und trennt die wäßrige Phase ab. Ihr pH-Wert sollte dabei ungefähr 4–5 betragen, andernfalls muß nochmals mit H₂O nachgewaschen werden. Die organische Phase wird zweimal mit je 5 ml 1 N NaOH ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden zweimal mit je 10 ml Et₂O extrahiert, anschließend wird die gesammelte organische Phase 1–2mal mit ges. NH₄Cl-Lösung bis zur neutralen Reaktion gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung des nach Entfernen des Solvens i. Vak. erhältlichen Rohprodukts erfolgt durch Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvak. bzw. durch Chromatographie an Kieselgel (Blitzchromatographie; Radialchromatographie). Bei der Desilylierung trialkylsilylgeschützter Acyloinderivate, die aus den Reaktionen der Verbindung 3 und 4 mit Aldehyden und Ketonen als Elektrophile resultieren und keine CN-Gruppierung mehr enthalten, entfällt die basische Aufarbeitung mit wäßriger Natronlauge. In diesem Fall wird die Reaktionslösung lediglich mit 5 ml Et₂O und 5 ml H₂O versetzt, die organische Phase abgetrennt und nach 1–2maligem Waschen mit NH₄Cl-Lösung getrocknet.

AAV-E: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aufarbeitung der nucleophilen Acylierungsreaktionen (AAV-A) mit Wasser/Natriumchlorid- und Ammoniumchlorid-Lösung⁶⁾: Die Reaktionsmischung aus AAV-A wird bei –78°C mit 1 ml H₂O versetzt. Zur besseren Phasentrennung werden 10 ml Pentan zusammen mit 9 ml H₂O kurz nach Entfernen des Kältebades zugegeben. Sobald das entstandene Eis geschmolzen ist, wird die farblose wäßrige Phase (pH 12) abgetrennt. Die organische Phase wird zunächst einmal kurz mit ges. Natriumchlorid-Lösung (bis pH 9), danach mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (bis pH 6) ausgeschüttelt und mit MgSO₄ getrocknet. Die nach Entfernen des Solvens i. Vak. meist als gelbe Öle erhaltenen *O*-Silylacyloin-Derivate werden durch Kugelrohrdestillation oder Radialchromatographie gereinigt.

1,2,4-Triphenyl-2,3-bis(trimethylsilyloxy)-1-pentanon (9aa): Zu der nach AAV-A' aus 410 mg (2.00 mmol) **1a** mit 2.20 mmol LDA in 10 ml absol. THF erzeugten gelben Lösung tropft man nach 30 min bei –78°C 134 mg (1.00 mmol) **2a** in 1 ml absol. THF. Unter Aufhellung der Reaktionslösung beginnt sich nach ca. 15 min ein farbloser Niederschlag (LiCN) abzuscheiden. Man läßt insgesamt 30 min bei –78°C nachrühren, erwärmt dann auf –10°C (innerhalb 1 h) und arbeitet gemäß AAV-B auf. Es werden 500 mg (>100%) eines farblosen Kristallbreis erhalten. Nach Blitzchromatographie (Säule 30 × 2.8 cm, SiO₂ 0.63–200 µm, Eluens PE/Et₂O = 25:1, Detektion UV, λ = 255 nm) isoliert man 430 mg (88%) **9aa** als farblose ¹H-NMR-spektroskopisch saubere Substanz (Schmp. 99–101°C). Die Umkristallisation aus absol. Methanol ergibt 175 mg (37%) farblose Kristalle, Schmp. 99–101°C. – IR (CHCl₃): 3080–3020 cm⁻¹ (=CH), 2950 (CH), 1685 (C=O), 1600, 1580 (C=C_{Ar}). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = –0.04, 0.05 (s, 9H, SiMe₃), 0.37 (d, J_{5,4} = 7.5 Hz, 3H, 5-H), 3.14 (dq, J_{4,3} = 1.8, J_{4,5} = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 4.76 (d, J_{3,4} = 1.8 Hz, 1H, 3-H), 6.92–7.59 (m, 15H, Aromaten-H). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 0.78 (q, SiMe₃), 2.17 (q, SiMe₃), 15.55 (q, C-5), 39.27 (d, C-4), 79.39 (d, C-3), 85.01 (s, C-2), 125.92, 127.14, 127.38, 127.78, 128.02, 128.14, 130.56, 131.78 (d, Aromaten-C), 136.39, 140.88, 148.18 (s, Aromaten-C), 199.33 (s, C-1). – [Intensitätsschwache Signale bei δ = 1.93, 41.47, 78.21, 126.23, 126.44, 126.77, 126.86, 128.35, 128.53, 128.75, 128.94, 129.93, 130.17, 131.38 sind vermutlich Unterschluß-Diastereomeren zuzuordnen].

C₂₉H₃₈O₃Si₂ (490.8) Ber. C 70.98 H 7.79 Gef. C 71.19 H 7.68

Versuche zu Tab. 1

Reaktionen in Diethylether: Die Durchführung erfolgt analog AAV-A (bzw. A'). Zu der nach Metallierung von 410 mg (2.00

mmol) **1a** mit 1.0–1.1 Äquivalenten LDA in 10 ml absol. Et₂O erhaltenen hellgelben Suspension werden bei –78°C 1.0–1.1 Äquivalente **2a** in 1 ml absol. Et₂O getropft. Der Niederschlag verschwindet dabei unter Bildung einer blaßgelben Lösung. Man läßt die in Tab. 1 angegebene Zeit bei der entsprechenden Temp. nachrühren und gibt anschließend das jeweilige Protonierungsmittel so langsam zu, daß die Innentemperatur –70°C nicht übersteigt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog AAV-B.

Die Identifizierung des Primäradduktes *3-Hydroxy-2,4-diphenyl-2-(trimethylsilyl)pentannitril (3aa)*, das als Gemisch von vier möglichen Diastereomeren anfallen kann, wird erschwert, da die Reinsolierung nicht möglich ist. Aus Rohproduktspektren können jedoch charakteristische spektroskopische Daten der beiden Überschluß-Diastereomeren (ca. 50:50 aus den Intensitätsverhältnissen der 5-H- und 3-H-Signale abgeschätzt) ermittelt werden. **3aa:** IR (Film): 3440 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 0.13 (s, 9H, SiMe₃), 1.27, 1.29 (d, J_{5,4} = 7.0 Hz, 3H, 5-H), 2.77, 3.17 (mc, 1H, 4-H), 3.90, 3.98 (d, J_{3,4} = 3.8 bzw. 4.5 Hz, 1H, 3-H), 6.80–7.73 (m, 10H, Aromaten-H).

Reaktionen in THF: Durchführung nach AAV-A (bzw. A'), jedoch rasche Zugabe des Aldehyds **2a**. Die Produktgemische **3aa** + **5aa** werden durch Desilylierung nach AAV-D in **4a** (= Gesamtausbeute) übergeführt. Aus den Ansätzen in THF läßt sich reines *syn-4a* gewinnen. Auf unabhängigem Wege (s. u.) wird *anti-4a* synthetisiert.

(2R*,3S*)-2-Hydroxy-1,3-diphenyl-1-butanon (syn-4a): IR (Film): 3470 cm⁻¹ (OH), 3060, 3025 (=CH), 1685 (C=O), 1600, 1580 (C=C_{Ar}). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (d, J_{4,3} = 7.1 Hz, 3H, 4-H), 3.22 (dq, J_{3,4} = 7.1 Hz, 1H, 3-H), 5.25 (d, J_{2,3} = 0.1 Hz, 1H, 2-H), 7.13–7.62 (m, 8H, Aromaten-H), 7.87–8.10 (m, 2H, *o*-Aromaten-H), 3.84 (br. s, 1H, OH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.43 (q, C-4), 43.39 (d, C-3), 77.00 (d, C-2), 126.71 (d), 127.69 (d), 128.44 (d), 128.53 (d), 128.87 (d), 133.84 (d), 134.02 (s), 143.88 (s) (Aromaten-C), 201.45 (s, C-1).

C₁₆H₁₆O₂ (240.3) Ber. C 79.97 H 6.71 Gef. C 80.32 H 6.49

Aus den Rohprodukten ließ sich *syn-5aa* blitzchromatographisch abtrennen (Säule 35 × 2 cm, Kieselgel 32–63 µm, Petrolether/Et₂O 15:1).

(2R*,3S*)-1,3-Diphenyl-2-(trimethylsilyloxy)-1-butanon (syn-5aa): IR (Film): 3080 cm⁻¹, 3060, 3030 (C=CH), 2960, 2900 (CH), 1700 (C=O), 1600, 1580 (C=C_{Ar}). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 9H, SiMe₃), 1.36 (d, J_{4,3} = 7.0 Hz, 3H, 4-H), 3.36 (dq, J_{3,4} = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 4.96 (d, J_{2,3} = 5.0 Hz, 1H, 2-H), 7.19–7.59 (m, 8H, Aromaten-H), 7.95–8.10 (m, 2H, *o*-Aromaten-H). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –0.44 (q, SiMe₃), 14.79 (q, C-4), 43.86 (d, C-3), 80.93 (d, C-2), 126.56 (d), 127.90 (d), 128.10 (d), 128.26 (d), 128.64 (d), 132.66 (d), 135.90 (s), 142.91 (s) (Aromaten-C), 200.41 (s, C-1).

C₁₉H₂₄O₂Si (313.5) Ber. C 73.30 H 7.74 Gef. C 73.37 H 7.74

Unabhängige Synthese von anti-5aa

1,3-Diphenyl-1-(trimethylsilyloxy)-1-buten (17): Eine Lösung von 1.12 g (5.0 mmol) 1,3-Diphenyl-1-butanon (**16**)³⁵⁾ in 4 ml absol. THF wird langsam zu einer Lösung von 5.50 mmol LDA (607 mg, 6.00 mmol Diisopropylamin; 5.50 mmol *n*BuLi) in 10 ml absol. THF getropft. Die resultierende orangefarbene Lösung wird nach 1 h bei –78°C mit 652 mg (6.00 mmol) Chlortrimethylsilan versetzt und die orangefarbene Reaktionslösung zunächst 45 min bei –78°C, anschließend 1 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung werden 5 ml *n*-Pentan und 5 ml kalt ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase zweimal mit

je 5 ml NaHCO₃-Lösung, anschließend zweimal mit je 5 ml NH₄Cl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Solvens i. Vak. erhält man 1.66 g (> 100%) einer orangefarbenen Flüssigkeit, die nach Kugelrohrdestillation bei 150–155°C/0.01 Torr 1.08 g (73%) **17** liefert (lt. ¹H-NMR als Stereoisomerenmischung: ca. 93:7). – IR (Film): 3080 cm⁻¹, 3060, 3020 (=CH), 2960, 2920, 2870 (CH), 1645 (C=C). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (s, 9H, SiMe₃), 1.32 (d, J_{4,3} = 7.0 Hz, 3H, 4-H), 3.96 (dq, J_{3,2} = 10.0, J_{3,4} = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 5.32 (d, J_{2,3} = 10.0 Hz, 1H, 2-H), 7.06–7.56 (m, 10H, Aromaten-H); [1.14 (d, J_{4,3} = 7.0 Hz, 4-H): ca. 7% Stereoisomer].

C₁₉H₂₄O₂Si (296.5) Ber. C 76.97 H 8.15 Gef. C 77.37 H 8.30

(2S*,3S*)-1,3-Diphenyl-2-(trimethylsilyloxy)-1-butanon (*anti*-**5aa**): Eine Lösung von 593 mg (2.00 mmol) **17** in 10 ml absol. Dichlormethan wird mit 475 mg (80proz., 2.20 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) in kleinen Portionen innerhalb von 10 min versetzt und 45 min bei Raumtemp. gerührt (DC-Reaktionskontrolle: PE/Et₂O 95:5). Um überschüssige *m*-CPBA zu zerstören, wird die Reaktionsmischung mit 5 ml konz. Na₂SO₃-Lösung versetzt und 5 min gerührt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase zweimal mit je 5 ml NaHCO₃-Lösung sowie mit 5 ml NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Solvens i. Vak. verbleiben 623 mg (100%) **5aa**. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): *syn/anti*-**5aa** = 75:25. Die Auftrennung durch Blitzchromatographie (Säule 40 × 2.5 cm, SiO₂ 32–63 µm, Eluens PE/Et₂O 97:3, Detektion UV, λ = 255 nm) liefert zwei Fraktionen:

Fraktion 1: 355 mg (57%) *syn*-**5aa**, identisch mit obigem Produkt.

Fraktion 2: 105 mg (17%) *anti*-**5aa**. – IR (Film): 3060 cm⁻¹, 3030 (=CH), 2960, 2900 (CH), 1685 (C=O), 1595, 1575 (C=C_{Ar}). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.12 (s, 9H, SiMe₃), 1.28 (d, J_{4,3} = 7.1 Hz, 3H, 4-H), 3.34 (dq, J_{3,4} = 7.1 Hz, 1H, 3-H), 4.66 (d, J_{2,3} = 7.7 Hz, 1H, 2-H), 7.21–7.60 (m, 8H, Aromaten-H), 8.02 bis 8.12 (m, 2H, *o*-Aromaten-H). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -0.56 (q, SiMe₃), 17.32 (q, C-4), 44.61 (d, C-3), 83.17 (d, C-2), 126.59 (d), 128.01 (d), 128.17 (d), 128.35 (d), 129.32 (d), 132.76 (d), 135.66 (s), 142.88 (s), (Aromaten-C), 200.99 (s, C-1).

C₁₉H₂₄O₂Si (312.5) Ber. C 73.03 H 7.74 Gef. C 73.03 H 7.71

(2S*,3S*)-2-Hydroxy-1,3-diphenyl-1-butanon (*anti*-**4a**): 154 mg (0.50 mmol) *anti*-**5aa** werden mit 89.0 mg (0.55 mmol) NEt₃·3HF in 4 ml absol. THF nach AAV-D desilyliert. Nach 2 h bei Raumtemp. wird mit ges. NH₄Cl-Lösung aufgearbeitet und mit MgSO₄ getrocknet. Nach RC (2 mm, PE/Et₂O 4:1, R_f = 0.38) des Rohproduktes (120 mg, 100%), erhält man 116 mg (97%) *anti*-**4a**. – IR (CDCl₃): 3485 cm⁻¹ (OH), 3090, 3070, 3035 (=CH), 2990, 2880 (CH), 1685 (C=O), 1600, 1580 (C=C_{Ar}). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.53 (d, J_{4,3} = 7.2 Hz, 3H, 4-H), 3.31 (dq, J_{3,4} = 7.2 Hz, 1H, 3-H), 5.38 (d, J_{2,3} = 2.7 Hz, 1H, 2-H), 6.88–6.91 (m, *m*-Aromaten-H), 7.11–7.15 (m, *o,p*-Aromaten-H), 7.44–7.48 (m, *m*-Aromaten-H), 7.57–7.61 (m, *p*-Aromaten-H), 7.78–7.80 (m, *o*-Aromaten-H), 3.54 (br. s, 1H, OH). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.16 (q, C-4), 44.21 (d, C-3), 77.24 (d, C-2), 126.86 (d), 127.84 (d), 128.14 (d), 128.38 (d), 128.74 (d), 133.60 (d), 134.63 (s), 139.76 (s, Aromaten-C), 200.74 (s, C-1).

C₁₆H₁₆O₂ (240.3) Ber. C 79.97 H 6.71 Gef. C 79.61 H 7.19

Schüttelt man eine Lösung von *anti*-**4a** in THF/Et₂O (1:1) zweimal mit 1 N NaOH aus, so tritt keine Isomerisierung ein (¹H-NMR).

Versuche zu Tab. 2. Reaktion von **1a–h** mit **2a–d** in THF

Reaktion von **1c** mit **2a**: (2R*,3S* und 2S*,3S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1,3-diphenyl-1-butanon (*syn/anti*-**5ca**): AAV-A' und

AAV-B. 711 mg [100% *syn/anti*-**5ca** (95:5, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)]. Die Reinigung durch RC (4 mm, PE/Et₂O 9:1) ergibt 623 mg (88%) **5ca** als blaßgelbes Öl. – IR (Film): 3080 cm⁻¹, 3060, 3030 (=CH), 2950, 2930, 2890, 2855 (CH), 1700 (C=O), 1600, 1580 (C=C_{Ar}). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = -0.19 [-0.36, 0.31] (s, 6H, SiMe₂), 0.81 [0.66] (s, 9H, SiCMe₃), 1.27 (d, J_{4,3} = 7.2 Hz, 3H, 4-H), 3.27 (dq, J_{3,2} = 5.5, J_{3,4} = 7.2 Hz, 1H, 3-H), 4.86 [4.52] (d, J_{2,3} = 5.5 Hz, [8.4 Hz], 1H, 2-H), 7.06–7.49 (m, 8H, Aromaten-H), 7.81–8.02 (m, 2H, *o*-Aromaten-H). – ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.56, -5.02 (q, SiMe₂), 15.01 (q, C-4), 18.18 (s, CMe₃), 25.71 (q, CMe₃), 44.15 (d, C-3), 81.78 (d, C-2), 126.62, 127.99, 128.14, 128.28, 128.81, 132.68 (d, Aromaten-C), 135.87, 142.76 (s, Aromaten-C), 200.30 (s, C-1); [sehr intensitätsschwache Signale im Rohproduktspektrum bei 17.60 (C-4), 45.20 (C-3) und 84.36 (C-2) sind dem Unterschub-Isomeren zuzuordnen].

C₂₂H₃₀O₂Si (354.6) Ber. C 74.53 H 8.53 Gef. C 74.67 H 8.79

Reaktion von **1e** mit **2a**: Durchführung und Aufarbeitung nach AAV-A (2 h, -78°C) und AAV-B. Zur Entfernung der Umpolungsgruppe wird das erhaltene gelbe Öl in 5 ml THF aufgenommen und die Lösung mit 2 ml 2 N H₂SO₄ versetzt. Es wird 14 h bei Raumtemp. gerührt, dann wie in AAV-D mit 1 N NaOH aufgearbeitet. Man isoliert 421 mg (88%) eines gelben Öls als Rohprodukt. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *syn/anti*-**4a** = 94:6. Die chromatographische Reinigung (RC, 2 mm, PE/Et₂O 4:1) ergibt zwei Fraktionen:

Fraktion 1: 300 mg (63%) *syn*-**4a**.

Fraktion 2: 65 mg (14%) *syn/anti*-**4a** (ca. 9:1 lt. 90 MHz-¹H-NMR).

Reaktion von **1f** mit **2a**: 3-Hydroxy-2-methoxy-2,4-diphenylpentannitril (*syn/anti*⁴⁴-**3fa**): Durchführung nach AAV-A' (3 h, -78°C), Aufarbeitung gemäß AAV-B. Als Rohprodukt werden 569 mg (100%) eines gelben, hochviskosen Öls erhalten. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *syn/anti*-**3fa** = 87:13⁴⁵. – Nach der Reinigung durch Kugelrohrdestillation bei 150–160°C/0.01 Torr werden 448 mg (80%) als gelbes, teilweise kristallisiertes Öl erhalten. – IR (Film): 3500 cm⁻¹ (OH), 3070, 3030 (=CH), 2980, 2940, 2830 (CH). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)⁴⁶: δ = 1.30, 1.37 [1.13, 1.19] (d, J_{5,4} = 7.05 Hz, 7.12 Hz [7.2 Hz, 7.0 Hz], 3H, 5-H, 2.54 (br. s, 1H, OH), 2.67, 2.58 (mc, 1H, 4-H), 3.22, 3.18 [3.12] (s, 3H, 2-OMe), 3.95, 4.04 [3.68, 4.06] (d, J_{3,4} = 3.5 Hz, 4.1 Hz [6.0 Hz, 4.3 Hz], 1H, 3-H), 6.88–7.52 (m, 10H, Aromaten-H). – ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)⁴⁵: δ = 14.81, 15.54 [19.73, 20.74] (q, C-5), 40.29, 40.47 [40.72, 42.44] (d, C-4), 53.37, 53.87 [53.10, 53.59] (q, 2-OMe), 80.64, 81.31 [80.27] (d, C-3), 84.47, 85.71 (s, C-2), 116.57, 117.21 (s, C-1), 126.07, 126.31, 126.62, 126.94, 127.33, 127.57, 128.00, 128.21, 128.61, 128.73, 129.35 [125.37, 125.69, 127.85, 129.08, 129.70] (d, Aromaten-C), 133.74, 134.73, 144.64, 145.25 (s, Aromaten-C).

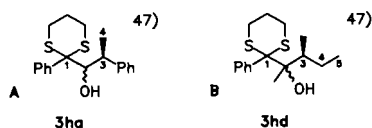
C₁₈H₁₉NO₂ (281.4) Ber. C 76.84 H 6.81 N 4.98

Gef. C 76.95 H 6.75 N 5.45

Reaktion von **1g** mit **2a**: Durchführung nach AAV-A (2 h, -78°C), Aufarbeitung nach AAV-B. Zur Entfernung der Umpolungsgruppe wird das verbleibende gelbe Öl in 10 ml 95proz. Ethanol mit 400 mg (1.60 mmol) CuSO₄·5H₂O 25 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der gebildete braune Niederschlag abgetrennt und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält 369 mg (77%) Rohprodukt. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *syn/anti*-**4a** = 92:8. Die anschließende RC (2 mm, PE/Et₂O 4:1) ergibt 220 mg (46%) **4a** als blaßgelbes Öl.

Reaktion von **1h** mit **2a**: (1'R*,2'S* und 1'S*,2'S*)-2-(1-Hydroxy-2-phenylpropyl)-2-phenyl-1,3-dithian (*syn/anti*-**3ha**): Durchführung und Aufarbeitung gemäß AAV-A (2 h, -78°C) und AAV-B. Man

erhält 655 mg (99%) Rohprodukt, das lt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) neben **3ha** noch **1h** (ca. 5%) und **2a** (ca. 10%) enthält. — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): *syn/anti-3ha* = 90:10. Nach der RC (4 mm, PE/Et₂O 4:1) werden 469 mg (71%) **3ha** als gelbes, hochviskoses Öl isoliert, das auch nach zweimaliger Wiederholung der Reinigungsoperation keine befriedigende C,H-Analysenwerte liefert. — IR (CHCl_3): 3580 cm^{-1} (OH), 3060 (=CH), 3000, 2935, 2910 (CH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Bezifferung nach Formel A): δ = 0.99 [1.16] (d, $J_{4,3}$ = 7.0 Hz [7.2 Hz], 3H, 4-H), 1.75–1.95 (m, 2H, S–[CH₂]₃–S), 2.50 (br. s, 1H, OH), 2.55–2.69 (m, 4H, S–[CH₂]₃–S), 3.07 (dq, $J_{3,2}$ = 1.9, $J_{3,4}$ = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 4.06 [4.02] (d, $J_{2,3}$ = 1.9 Hz [3.4 Hz], 1H, 2-H), 7.09–7.41 (m, 8H, Aromaten-H), 7.98–8.00 [7.90–7.94] (m, 2H, *o*-Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , A): δ = 15.49 [22.49] (q, C-4), 24.77, 27.00, 27.29 [24.69, 27.10] (t, S–[CH₂]₃–S), 40.12 [41.02] (d, C-3), 66.29 (s, C-1), 81.94 [83.19] (d, C-2), 125.89, 127.19, 127.44, 128.14, 128.51, 129.72 [126.27, 127.74, 128.38, 129.32, 129.92] (d, Aromaten-C), 138.84, 147.30 (s, Aromaten-C).



Reaktion von 1a mit 2b: (2R*,3S*)-2-Methyl-1,3-diphenyl-2-(trimethylsilyloxy)-1-butanon (syn/anti-5ab): Nach AAV-A' und AAV-B werden 623 mg (95%) Rohprodukt erhalten. Blitzchromatographie (Säule 35 × 2 cm, SiO₂ 32–63 μm , PE/Et₂O 97:3) liefert 557 mg (85%) *syn/anti-5ab* (97:3). — IR (Film): 3060 cm^{-1} , 3030 (=CH), 2970 (CH), 1690 (C=O), 1600, 1580 (C=C_{Ar}). — $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = –0.01 (s, 9H, SiMe₃), 1.47 (s, 3H, 2-Me), 1.54 (d, $J_{4,3}$ = 7.1 Hz, 3H, 4-H), 3.48 (q, $J_{3,4}$ = 7.1 Hz, 1H, 3-H), 7.30–7.61 (m, 8H, Aromaten-H), 8.06–8.11 (m, 2H, *o*-Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 1.81 (q, SiMe₃), 16.23 (q, C-4), 24.88 (q, 2-Me), 48.92 (d, C-3), 86.37 (s, C-2), 126.68, 127.64, 127.71, 129.40, 129.76, 131.70 (d, Aromaten-H), 137.34, 141.80 (s, Aromaten-C), 206.80 (s, C-1). Folgende, sehr intensitätsschwache Signale, die vermutlich *anti-5ab* zuzuordnen sind, werden aus Rohproduktspektren bestimmt: $^1\text{H-NMR}$ 1.30 (s, 2-Me), 3.64 (q, $J_{3,4}$ ≈ 7.0 Hz, 3-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: 14.80 (C-4), 47.92 (C-3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ (326.5) Ber. C 73.57 H 8.03 Gef. C 73.17 H 8.22

Durch Desilylierung nach AAV-D entsteht durch Blitzchromatographie:

(2R*,3S* und 2S*,3S*)-2-Hydroxy-2-methyl-1,3-diphenyl-1-butanon (syn/anti-4b): IR (CHCl_3): 3450 cm^{-1} (OH), 3070 (=CH), 2880, 2835 (CH), 1660 (C=O), 1595 (C=C_{Ar}). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.12 [1.47] (d, $J_{4,3}$ = 7.0 Hz, 3H, 4-H), 1.36 [1.69] (s, 3H, 2-Me), 3.41 [3.48] (q, $J_{3,4}$ = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 7.22–7.58 (m, 8H, Aromaten-H), 8.06–8.09 (m, 2H, Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.99 [15.25] (q, C-4), 26.38 [25.24] (q, 2-Me), 47.28 (d, C-3), 80.99 (s, C-2), 126.71, 127.93, 128.41, 129.33, 129.37, 132.79 (d, Aromaten-C), 134.45, 141.70 (s, Aromaten-C), 205.24 (s, C-1).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (254.3) Ber. C 80.29 H 7.13 Gef. C 80.19 H 7.37

Reaktion von 1c mit 2b: (2R*,3S*)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-1,3-diphenyl-1-butanon (syn-5cb): Durchführung nach AAV-A' (4 h, –78°C → 0°C), Aufarbeitung gemäß AAV-B (Rohausb. 744 mg, 101%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): *syn/anti-5cb* = >97:3. Nach RC (2 mm, PE/Ethylacetat 95:5) werden 635 mg (86%) *syn-5cb* als blaßgelbes Öl isoliert. — IR (Film): 3060 cm^{-1} , 3030 (=CH), 2955, 2930, 2880, 2855 (CH), 1680 (C=O),

1595, 1575 (C=C_{Ar}). — $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = –0.10, –0.02 (s, 6H, SiMe₂), 0.89 (s, 9H, SiMe₃), 1.39 (d, $J_{4,3}$ = 7.0 Hz, 3H, 4-H), 1.41 (s, 3H, 2-Me), 3.53 (q, $J_{3,4}$ = 7.0 Hz, 1H), 3-H, 7.07–7.52 (m, 8H, Aromaten-H), 7.91–8.01 (m, 2H, *o*-Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = –2.68, –1.70 (q, SiMe₂), 15.64 (q, C-4), 18.79 (s, CMe₃), 23.93 (q, 2-Me), 26.45 (q, CMe₃), 48.52 (d, C-3), 85.89 (s, C-2), 126.73, 127.72, 127.96, 129.35, 129.57, 131.71 (d, Aromaten-C), 136.80, 141.38 (s, Aromaten-C), 203.80 (s, C-1).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ (368.6) Ber. C 74.94 H 8.75 Gef. C 74.83 H 9.01

Reaktion von 1a mit 2c: (2R*,3S* und 2S*,3S*)-2-Hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1-pentanon (syn/anti-4c): Nach AAV-A, AAV-B und AAV-D werden 380 mg (99%) Rohprodukt isoliert, das nach RC (2 mm, PE/Et₂O 9:1) 264 mg (69%) *syn/anti-4c* (59:41) als hellgelbes Öl liefert. — IR (CHCl_3): 3490 cm^{-1} (OH), 3090, 3070, 3040 (=CH), 2970, 2940, 2885 (CH), 1675 (C=O), 1600, 1580 (C=C_{Ar}). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.63 [1.15] (d, $J_{3,3-\text{Me}}$ = 6.8 Hz, 3H, 3-Me), 1.05 [0.72] (t, $J_{5,4}$ = 7.4 Hz [7.5 Hz], 3H, 5-H), 1.08–1.13, 1.43–1.50, 1.66–1.74 (m, 2H, 4-H), 1.82–1.90 (m, 1H, 3-H), 3.63 (br. s, 1H, OH), 5.14 [4.99] (d, $J_{2,3}$ = 2.2 Hz [2.7 Hz], 1H, 2-H), 7.46–7.51 (m, 2H, *m*-Aromaten-H), 7.58–7.63 (m, 1H, *p*-Aromaten-H), 7.88–7.91 (m, 2H, *o*-Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 11.88, 12.06 [11.58], [16.60] (q, C-5, 3-Me), 27.00 [22.05] (t, C-4), 39.12 [39.57] (d, C-3), 75.12 [77.01] (d, C-2), 128.32, 128.71, 133.58 (d, Aromaten-C), 134.54 [134.16] (s, Aromaten-C), 202.44 (s, C-1).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (192.3) Ber. C 74.97 H 8.39 Gef. C 75.25 H 8.63

Reaktion von 1b mit 2c: Durchführung nach AAV-A (2 h, –78°C), Aufarbeitung gemäß AAV-C, Entfernung der Schutzgruppe durch Desilylierung mit NEt₃·3HF (AAV-D). Man erhält 360 mg (94%) Rohprodukt. HPLC: *syn/anti-4c* = 59:41. Durch RC (2 mm, PE/Et₂O 9:1) werden 189 mg (49%) **4c** erhalten.

Reaktion von 1c mit 2c: (2R*,3S* und 2S*,3S*)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-1-phenyl-1-pentanon (syn/anti-5cc): Arbeitsweise nach AAV-A und AAV-E, jedoch 2.5facher Ansatz, 1.59 g (>100%) blaßgelbes Öl als Rohprodukt (*syn/anti-5cc* = 65:35). — Die Reinigung von 1.24 g Rohprodukt (**5cc**) durch RC (4 mm, PE/Et₂O 15:1) liefert 1.08 g (90%) **5cc** als farblose Flüssigkeit. — IR (Film): 3060 cm^{-1} (=CH), 2975, 2930, 2875 (CH), 1695 (C=O), 1595, 1525 (C=C_{Ar}). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = –0.02, 0.05 [–0.08, 0.06] (s, 6H, SiMe₂), 0.92 [0.89] (s, 9H, SiCMe₃), 0.84–0.95 [m, (weitgehend verdeckt durch SiCMe₃), 5H, 3-Me, 5-H], 1.15–1.32, 1.42–1.54, 1.63–1.75, 1.83–2.01 (m, 3H, 3-, 4-H), 4.76 [4.43] (d, $J_{2,3}$ = 4.8 Hz [7.0 Hz], 1H, 2-H), 7.36–7.55 (m, 3H, *m,p*-Aromaten-H), 7.96–8.03 [8.06–8.12] (m, 2H, *o*-Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = –5.29, –4.71, –4.58 (q, SiMe₂), [11.07], 11.61, 13.90 [15.31] (q, 3-Me, C-5), 18.19 [18.28] (s, SiCMe₃), [24.38] 26.26 (t, C-4), 25.80 (q, SiCMe₃), 39.54 (d, C-3), 80.19 [82.79] (d, C-2), [128.22] 128.34, 128.81 [129.26], 132.69 (d, Aromaten-C), [135.61] 135.81 (s, Aromaten-C), 201.15 (s, C-1).

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ (306.5) Ber. C 70.53 H 9.87 Gef. C 70.31 H 10.12

Desilylierung von 5cc mit HF in Acetonitril: Eine Lösung von 200 mg (0.65 mmol) des Rohprodukts **5cc** in 9 ml Acetonitril wird mit 1 ml 48proz. wäßriger HF versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. zeigt die Reaktionskontrolle durch DC (PE/Et₂O 9:1) vollständigen Umsatz an. Nach Zugabe von 10 ml Et₂O wird mit ges. NaHCO₃-Lösung aufgearbeitet. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Entfernen des Solvens i. Vak. erhält man 123 mg (98%) **4c** ($^1\text{H-NMR}$). HPLC: *syn/anti-4c* = 65:35. Nach der RC (1 mm PE/Et₂O 9:1) verbleiben 112 mg (90%) **4c**.

Desilylierung von 5cc mit Tetrabutylammonium-fluorid (TBAF): Eine Lösung von 620 mg (Rohprodukt) in 5 ml absol. THF wird mit 2.20 mmol TBAF (2.20 ml einer 1.0 M Lösung in THF) versetzt und 21 h bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung nach AAV-D liefert 350 mg (91%) einer blaßgelben Flüssigkeit. Die anschließende RC (2 mm, PE/Et₂O 9:1) ergibt 250 mg (65%) farblose Flüssigkeit als Gemisch von **4c** (HPLC: *syn/anti* = 90:10) und **10** [ca. 70:30, lt. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃)]. Folgende spektroskopische Daten sprechen für das Vorliegen von *1-Hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2-butanon* (**10**): IR (Film): 1780 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 6.87 (s, 1H, 1-H).

Isomerisierung von 4c mit TBAF: 200 mg (1.04 mmol) **4c** (*syn/anti* = 65:35) werden in 5 ml absol. THF 13 h bei Raumtemp. mit 1.20 mmol TBAF (1.2 ml einer 1.0 M Lösung in THF) digeriert. Nach der Aufarbeitung analog AAV-D erhält man 160 mg (80%) **4c** (HPLC: *syn/anti* = 77:23).

Reaktion von 1d mit 2c: Durchführung nach AAV-A (2 h, -78°C), Aufarbeitung nach AAV-C. Entfernung der Schutzgruppe durch Desilylierung mit NEt₃·3HF (AAV-D). Man isoliert 744 mg (>100%) eines gelben Öls, das neben **4c** vor allem 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenol enthält. HPLC: *syn/anti-4c* = 61:39. Bei der RC (2 mm, PE/Et₂O 9:1) wird 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenol in der Vorfraktion abgetrennt. In der 2. Fraktion werden 354 mg (92%) **4c** isoliert.

Reaktion von 1e mit 2c: Durchführung nach AAV-A (2 h, -78°C), Aufarbeitung gemäß AAV-C. Entfernung der Umpolungsgruppe wie bei **1e** + **2a**. Man isoliert 400 mg (>100%) eines gelben Öls. HPLC: *syn/anti-4c* = 71:29. Nach chromatographischer Reinigung (RC, 2 mm, PE/Et₂O 9:1) verbleiben 337 mg (88%) **4c** als farblose Flüssigkeit.

Reaktion von 1a mit 2d: (2R*,3S* und 2S*,3S*)-2,3-Dimethyl-1-phenyl-2-(trimethylsilyloxy)-1-pentanon (*syn/anti-5ad*): AAV-A und AAV-C liefern 529 mg (95%) Rohprodukt *syn/anti-5ad* (52:48), nach Kugelrohrdestillation bei 70–75°C/0.01 Torr 447 mg (80%) *syn/anti-5ad*. — IR (Film): 3070 cm⁻¹ (=CH), 2970, 2880 (CH), 1690 (C=O). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.020 [0.018] (s, 9H, SiMe₃), 1.04 [0.70] (d, *J*_{3-Me,3} = 6.7 Hz [6.9 Hz], 3H, 3-Me), 0.94 [0.75] (t, *J*_{5,4} = 7.4 Hz [7.3 Hz], 3H, 5-H), 1.07–1.30, 2.06–2.10 (m, 3H, 3-, 4-H), 1.40 [1.39] (s, 3H, 2-Me), 7.37–7.50 (m, 3H, *m,p*-Aromaten-H), 8.17–8.21 (m, 2H, *o*-Aromaten-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1.81 (q, SiMe₃), 12.28, 12.67, 12.85, 13.36 (q, 3-Me, C-5), 20.23, 20.30 (q, 2-Me), 23.83 [23.45] (t, C-4), 43.99 (d, C-3), [85.91] 86.25 (s, C-2), 127.14, 130.24, 131.97 (d, Aromaten-C), 135.84 [135.90] (s, Aromaten-C), 204.09 [204.19] (s, C-1).

C₁₆H₂₆O₂Si (278.5) Ber. C 69.01 H 9.45 Gef. C 69.24 H 9.62

Reaktion von 1c mit 2d: (2R*,3S* und 2S*,3S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-2,3-dimethyl-1-phenyl-1-pentanon (*syn/anti-5cd*): Durchführung nach AAV-A' (2.5 h, -78°C → 0°C), Aufarbeitung gemäß AAV-B. Man erhält 592 mg (93%) einer gelben Flüssigkeit (**5cd** + ca. 5% **1c**). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *syn/anti-5cd* = 52:48. Die Reinigung durch Kugelrohrdestillation bei 95°C/0.01 Torr ergibt 385 mg (60%) **5cd** als blaßgelbe Flüssigkeit. — IR (Film): 3060 cm⁻¹ (=CH), 2960, 2930, 2880, 2860 (CH), 1680 (C=O). — ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = -0.10, -0.09, 0.15 (s, 6H, SiMe₂), 1.08 [0.77] (d, *J*_{3-Me,3} = 6.6 Hz [6.8 Hz], 3H, 3-Me), 0.97 [0.79] (t, *J*_{4,5} = 7.5 Hz, 3H, 5-H), 0.91 (s, 9H, SiCMe₃), 0.80–1.35, 1.76–2.28 (m, 3-, 4-H, teilweise überlagert von SiCMe₃, 3-Me und 5-H), 1.46 [1.45] (s, 3H, 2-Me), 7.36–7.53 (m, 3H, *m,p*-Aromaten-H), 8.09–8.18 (m, 2H, *o*-Aromaten-H). — ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = -2.96, -1.68 (q, SiCMe₂), 12.39, 12.66,

12.96, 13.42 (q, C-5, 3-Me), 18.57 (s, SiCMe₃), 20.81, 20.87 (q, 2-Me), 23.59 [24.00] (t, C-4), 26.19 (q, SiCMe₃), 44.18 (d, C-3), 85.82 [86.19] (s, C-2), 127.82, 130.06, 131.97 (d, Aromaten-C), 153.89 (s, Aromaten-C), 203.74 (s, C-1).

C₁₉H₃₂O₂Si (320.6) Ber. C 71.19 H 10.06

Gef. C 71.40 H 10.06

Desilylierung von 5cd nach AAV-D liefert nach Kugelrohrdestillation bei 70–80°C/0.01 Torr:

(*2R*,3S** und *2S*,3S**)-2-Hydroxy-2,3-dimethyl-1-phenyl-1-pentanon (*syn/anti-4d*): IR (Film): 3460 cm⁻¹ (OH), 3060 (=CH), 2960, 2930, 2870 (CH), 1665 (C=O). — ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 [0.76] (t, *J*_{5,4} = 7.5 Hz [7.0 Hz], 3H, 5-H), 1.08 [0.72] (d, *J*_{3-Me,3} = 6.63 Hz, 3H, 3-Me), 1.04–1.41, 1.74–2.16 (m, 3H, 3-, 4-H), 1.59 [1.56] (s, 3H, 2-Me), 4.04 (br. s, 1H, OH), 7.40–7.63 (m, 3H, *m,p*-Aromaten-H), 7.96–8.07 (m, 2H, *o*-Aromaten-H). — ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 11.97 [12.05], [12.20] 13.10 (q, 3-Me, C-5), 22.61 [24.04] (t, C-4), 24.88 [25.13] (q, 2-Me), 42.66 [42.78] (d, C-3), 81.25, 81.56 (s, C-2), 128.39, 129.36, 132.80 (d, Aromaten-C), 134.19 [134.35] (s, Aromaten-C), 205.21 [205.55] (s, C-1).

C₁₃H₁₈O₂ (206.3) Ber. C 75.69 H 8.80 Gef. C 75.27 H 9.24

Reaktion von 1h mit 2d: (1'R*,2'S* und 1'S*,2'S*)-2-(1-Hydroxy-1,2-dimethylbutyl)-2-phenyl-1,3-dithian (*syn/anti-3hd*): Durchführung und Aufarbeitung nach AAV-A (1.5 h, -78°C) und AAV-B. Es verbleiben 545 mg (92%) eines farblosen, viskosen Öls (enthält ca. 10% **1g**). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): *syn/anti-3hd* = 60:40. RC (2 mm, PE/Et₂O 4:1) und anschließendes Erwärmen i. Vak. (0.01 Torr, 60°C) zur Entfernung von **1h** ergibt 445 mg (75%) **3hd** als farblose Festsubstanz (Schmp. 63–65°C). — IR (CHCl₃): 3570 cm⁻¹, 3520 (OH), 2960, 2910, 2880, 2830 (CH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Bezifferung nach Formel B): δ = [0.66] 0.86 (d, *J*_{3-Me,3} = 6.8 Hz, 3H, 3-Me), 0.80 [0.67] (t, *J*_{5,4} = 7.5 Hz [6.5 Hz], 3H, 5-H), 1.27 [1.31] (s, 3H, 2-Me), 0.80–0.98, 1.65–1.99 (m, insgesamt 5H, 3-, 4-H, überlagert von SCH₂), 2.32 (br. s, 1H, OH), 2.52–2.73 (m, 4H, S–[CH₂]₃–S), 7.24–7.50 (m, 3H, *m,p*-Aromaten-H), 8.04–8.12 (m, 2H, *o*-Aromaten-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, B): δ = 12.50, 14.43, 16.52, 18.45, 19.22 (q, 2-Me, 3-Me, C-5), 24.95, 26.25, 27.60, 27.93, 28.05, 32.00 (t, C-4, S–[CH₂]₃–S), 40.41 (d, C-3), 73.33 (s, C-1), 80.12 [80.28] (s, C-2), 127.13, 128.28, 131.24 [131.56] (d, Aromaten-C), 138.30 [138.17] (s, Aromaten-C).

C₁₆H₂₄OS₂ (296.5) Ber. C 64.82 H 8.16 Gef. C 64.54 H 8.30

Versuche zu Tab. 3: Nr. 1–8: Ansatz nach AAV-A, jedoch z. T. mit den genannten Zusätzen, Aufarbeitung nach AAV-C. Nr. 1–4: Desilylierung zu **4c** nach AAV-D. Nr. 5–8: Deacetalisierung zu **4c** vgl. Versuch **1e** + **2a** (Tab. 2).

	Nr. 1	2	3	4
4c: mg (%) ^{a)}	380 (99)	379 (98)	420 (109)	410 (106)
4c: mg (%) ^{b)}	281 (73)	256 (67)	260 (68)	380 (73)
	Nr. 5	6	7	8
4c: mg (%) ^{a)}	280 (73)	400 (102)	303 (79)	311 (81)
4c: mg (%) ^{b)}	211 (55)	337 (88)	211 (55)	245 (64)

^{a)} Rohausbeute. — ^{b)} Reinausbeute nach RC, 2 mm PE/Et₂O 9:1.

Reduktive Entschwefelung von 3ha zu 1,3-Diphenyl-2-butanol (14): Eine Lösung von 500 mg (1.50 mmol) *syn/anti-3ha* (ca. 90:10) in 300 ml Methanol wird mit W-7-Raney-Nickel analog Lit.⁴⁸⁾ 22 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des Niederschlags verbleiben 300 mg Rohprodukt. Die anschließende Auftrennung durch RC (2 mm, PE/Et₂O 9:1) liefert zwei Fraktionen:

Trimethylsilylcyano als Umpolungsreagens, XVI

Fraktion 1: $R_f = 0.38$, 80.0 mg (25%), lt. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) und IR (keine OH-Bande) handelt es sich um durch Überreduktion entstandenes 1,3-Diphenylbutan⁴⁹.

Fraktion 2: $R_f = 0.19$, 130 mg (38%) *syn/anti*-14 (ca. 80:20, lt. $^1\text{H-NMR}$), die spektroskopischen Daten [IR, $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3)] stimmen völlig mit einer analog Lit.³¹) dargestellten, authentischen Probe (*syn/anti* = 75:25) überein.

CAS-Registry-Nummern

1a: 25438-37-3 / 1b: 119788-46-4 / 1c: 99808-99-8 / 1d: 119788-47-5 / 1e: 119788-48-6 / 1f: 13031-13-5 / 1g: 827-36-1 / 1h: 5425-44-5 / 2a: 93-53-8 / 2b: 769-59-5 / 2c: 96-17-3 / 2d: 565-61-7 / 3aa: 119788-70-4 / 3fa: 119788-64-6 / *syn*-3ha: 119788-65-7 / *anti*-3ha: 119788-66-8 / *syn*-3hd: 119788-67-9 / *anti*-3hd: 119793-98-5 / *syn*-4a: 119788-62-4 / *anti*-4a: 119788-63-5 / *syn*-4b: 119788-73-7 / *anti*-4b: 119788-74-8 / *syn*-4c: 119788-51-1 / *anti*-4c: 119788-52-2 / *syn*-4d: 119788-78-2 / *anti*-4d: 119788-79-3 / *syn*-5aa: 119788-49-7 / *anti*-5aa: 119788-50-0 / *syn*-5ab: 119788-54-4 / *anti*-5ab: 119788-55-5 / *syn*-5cb: 119788-60-2 / *anti*-5cb: 119788-61-3 / *syn*-5ad: 119788-53-3 / *anti*-5ad: 119793-97-4 / *syn*-5ca: 119788-56-6 / *anti*-5ca: 119788-57-7 / *syn*-5cc: 119788-75-9 / *anti*-5cc: 119788-76-0 / *syn*-5cd: 119788-58-8 / *anti*-5cd: 119788-59-9 / 3ea: 119788-72-6 / 9aa: 119788-69-1 / *syn*-10: 119788-77-1 / *anti*-10: 119793-99-6 / *syn*-14: 5162-42-5 / *anti*-14: 5162-43-6 / 16: 1533-20-6 / (E)-17: 119788-71-5 / (Z)-17: 119788-80-6 / $\text{PhCH}(\text{OH})\text{CN}$: 532-28-5 / $\text{HSi-Me}_2\text{Cl}$: 1066-35-9 / $\text{TBPSiMe}_2\text{Cl}$: 79746-31-9 / $\text{TBPSiMe}_2\text{CN}$: 119788-68-0 / Me_3SiCN : 7677-24-9 / 2-Methoxypropen: 116-11-0 / 1,3-Diphenylbutan: 1520-44-1

- ¹) XV. Mitteilung: S. Hünig, K. Fischer, *Chem. Ber.* **120** (1987) 325.
²) K. Marschner, *Dissertation*, Universität Würzburg, 1987.
³) Vgl. R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **99** (1987) 503; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 489.
⁴) A. K. Samaddar, T. Chiba, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 329; D. M. Walba, M. D. Wand, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 4995; L. A. Flippin, M. A. Dombroski, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 2977; H. Redlich, S. Thormählen, *ibid.* **26** (1985) 3685.
⁵) D. Seebach, *Angew. Chem.* **91** (1979) 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 239.
^{6a}) S. Hünig, H. Reichelt, *Chem. Ber.* **119** (1986) 1772. — ^{6b}) K. Fischer, S. Hünig, *Chem. Ber.* **119** (1986) 2590.
^{7a}) D. A. Evans, L. K. Truesdale, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4929. — ^{7b}) W. J. Greenlee, D. G. Hangauer, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 4559.
⁸) P. A. Manis, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 5348.
^{9a}) G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 5286. — ^{9b}) G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 5272. — ^{9c}) G. Stork, J. C. Depezay, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 389.
^{10a}) E. Aulfdenhaar, J. E. Baldwin, D. H. R. Barton, D. J. Faulkner, M. Slaytor, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2175. — ^{10b}) A. Kaliv, D. Balderman, *Synthesis* **1973**, 358.
¹¹) A. F. Kluge, K. G. Untch, J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 7827.
^{12a}) D. M. Bailey, *J. Med. Chem.* **17** (1974) 702. — ^{12b}) K. Utimoto, Y. Wakabayashi, Y. Sishiyama, M. Inoue, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 4279.

- ^{13a}) S. F. Dyke, E. P. Tiley, A. W. C. White, D. P. Gale, *Tetrahedron* **31** (1975) 1219. — ^{13b}) H. Bredereck, G. Simchen, W. Kantlehner, *Chem. Ber.* **104** (1971) 932.
¹⁴) D. Seebach, B. W. Erickson, G. Singh, *J. Org. Chem.* **31** (1966) 4303.
¹⁵) W. Schweeberg, *Dissertation*, Universität Würzburg, 1983.
¹⁶) K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Hünig, G. Wehner, *Chem. Ber.* **112** (1979) 2045.
¹⁷) S. Hünig, G. Wehner, *Chem. Ber.* **112** (1979) 2062.
¹⁸) S. Hünig, G. Wehner, *Chem. Ber.* **113** (1980) 302.
¹⁹) S. Hünig, G. Wehner, *Chem. Ber.* **113** (1980) 324.
²⁰) S. Hünig, M. Öller, *Chem. Ber.* **114** (1981) 959.
²¹) K. Fischer, S. Hünig, *Chem. Ber.* **119** (1986) 3344.
²²) K. Fischer, S. Hünig, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 564.
²³) M. Ladonde, T. H. Chan, *Synthesis* **1985**, 817.
²⁴) D. Dieterich in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller, Eds.), 4. Aufl., Bd. VII/2a, S. 1118, Thieme, Stuttgart 1973.
²⁵) E. W. Collington, H. Finch, I. J. Smith, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 681.
²⁶) T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, S. 25, J. Wiley and Sons, New York 1981.
²⁷) G. Büchi, H. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 7573.
²⁸) Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 6411.
^{29a}) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 366. — ^{29b}) F. Sato, M. Kusakabe, T. Kato, Y. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1331. — ^{29c}) Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, N. Maeda, K. Maryama, *Tetrahedron* **40** (1984) 2239.
³⁰) H. R. Billica, H. Adkins, *Org. Synth. Coll. Vol.* **3** (1955) 176.
³¹) P. Jullien, F. Kaiser, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 700.
³²) R. Pérez-Ossorio, *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim., Ser. B.* **60** (1964) 809 [*Chem. Abstr.* **63** (1965) 11320c,d].
³³) A. K. Samaddar, T. Chiba, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 329.
³⁴) I. Fleming, J. J. Goldhill, I. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3205.
³⁵) B. Jasse, *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, **1978**, 535.
^{36a}) A. G. Brook, D. M. Macrae, *J. Organomet. Chem.* **77** (1974) C-19. — ^{36b}) A. Hassner, R. H. Reuss, H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.* **40** (1975) 3427. — ^{36c}) G. M. Rubottom, J. M. Gruber, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1599.
^{37a}) K. N. Houk, *Pure Appl. Chem.* **55** (1983) 277. — ^{37b}) G. J. McGarvey, J. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 1435. — ^{37c}) S. Berrada, P. Metzner, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 409.
³⁸) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **88** (1980) 145.
³⁹) P. Caramella, N. G. Rondan, N. M. Paddon-Row, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 2438.
⁴⁰) O. Arjona, E. Pérez-Ossoria, A. Pérez-Rubalcaba, M. L. Quiroga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 597.
⁴¹) J. Mulzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **32** (1984) 16.
⁴²) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.* **16** (1983) 153.
⁴³) Wir danken der Firma Riedel-de Haën für die Überlassung des Präparates.
⁴⁴) Bezieht sich auf die relative Konfiguration an C-3 und C-4.
⁴⁵) Jeweils als Diastereomergemisch (bzgl. der Konfiguration an C-2 und C-3, ca. 50:50, aus den Intensitäts- und Integrationsverhältnissen der 3-H-, 5-H- und 2-OMe-Signale abgeschätzt.
⁴⁶) Zum Teil doppelter Signalsatz, vgl.⁴⁵).
⁴⁷) Um die NMR-Daten besser vergleichen zu können, wird eine von der Nomenklatur abweichende Numerierung gewählt.
⁴⁸) L. F. Fieser, W. Y. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 5356.
⁴⁹) D. L. Ransley, *J. Org. Chem.* **31** (1966) 3595.

[25/89]