

Chirale Homo-enolat-Äquivalente, III<sup>1)</sup>

## Asymmetrische Synthese 3-substituierter 3-Phenylketone über metallierte SMP-Allylamine

Hubertus Ahlbrecht\* und Horst Sommer<sup>2)</sup>Institut für Organische Chemie der Universität Gießen,  
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen

Eingegangen am 18. September 1989

**Key Words:** Homo-enolate equivalents, chiral / Alkylation / 1-Aminoallyl anions, chiral / Ketones, chiral**Chiral Homo-enolate Equivalents, III<sup>1)</sup>. – Asymmetric Synthesis of 3-Substituted 3-Phenylketones via Metallated SMP-Allylamines**

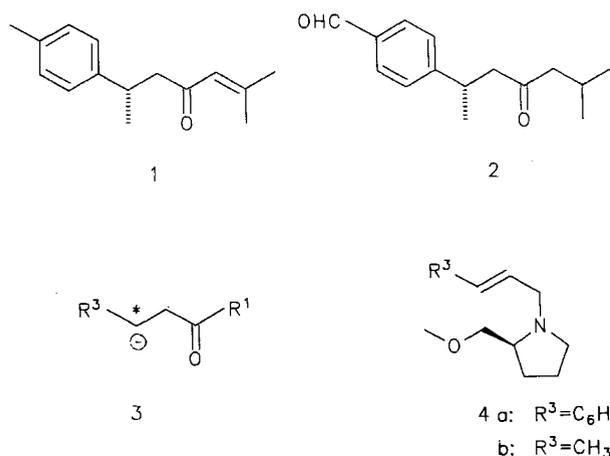
The diastereomeric excess obtained in alkylation reactions of the chiral homo-enolate equivalents **7** with prolinol ether as chiral auxiliary leading to the formation of 3-phenylketones **9** clearly depends on the temperature, the counter ion and the size of the alkyl iodide. But most important is the influence of

the solvent used. By its variation even the course of induction may be controlled. Normally, the selectivity amounts to about 8:1 only. The best results (about 9:1) are obtained with lithium as counter ion and *tert*-butyl methyl ether as solvent.

Bei zahlreichen Naturstoffen wie etwa *ar*-Turmeron<sup>3)</sup> (**1**) oder *ar*-Pseudotsugonal<sup>4)</sup> (**2**), handelt es sich um „3-chirale“ Ketone. Außerdem finden Moleküle mit diesem Strukturelement Anwendung als Zwischenstufen in der Synthese von Prostaglandinen<sup>5)</sup> oder Steroiden<sup>6)</sup>.

Die bisher gebräuchlichste Strategie zu ihrer Synthese unter Nutzung der „natürlichen“ Reaktivität ist die Michael-Addition eines Nucleophils an 2,3-ungesättigte Ketone. Zur Erzielung der asymmetrischen Induktion wurden entweder chirale Nucleophile<sup>7)</sup>, chirale Enone<sup>8)</sup>, chirale komplexierte Cuprate<sup>9)</sup> oder chirale Katalysatoren<sup>10)</sup> eingesetzt.

Die synthetisch so wertvolle Umpolung<sup>11)</sup> der Reaktion erfordert in diesem Falle die Erzeugung von Äquivalenten für das „3-chirale“ Keton-Homo-enolat-Syntheton **3**.



Zu den ältesten achiralen Homo-enolat-Äquivalenten zählen 1-Aminoallyl-Anionen wie **7**, die über eine Deprotonierung von Enaminen<sup>12)</sup> oder Allylaminen<sup>13)</sup> zugänglich sind. Im Falle der in 1-Stellung unsubstituierten Verbindungen – Vorläufer für Alde-

hyd-Homo-enolat-Äquivalente – bereitet weder die Darstellung der Enamine noch die der Allylamine Schwierigkeiten. Mit Prolinol-ether als Amin-Komponente konnten aus den Allylaminen **4a** und **b** die entsprechenden chiralen Homo-enolat-Äquivalente gewonnen werden<sup>1,14)</sup>. Schwieriger ist die Situation bei in 1-Stellung substituierten Verbindungen, den Vorläufern für Keton-Homo-enolat-Äquivalente. Die Darstellung der Enamine bringt Probleme bezüglich der Lage der Doppelbindung<sup>15)</sup> mit sich: Eine regioselektive Synthese gelingt nur mit symmetrischen bzw. in 2'-Stellung nicht enolisierbaren Ketonen. Hinzu kommt, daß auch die Konfiguration der Doppelbindung eine wichtige Rolle spielt, denn nur zum Stickstoff-Atom *cis*-ständige Alkyl-Gruppen – Enamine dieser Konfiguration erhält man bei der Kondensation von Ketonen mit der aromatischen Amin-Komponente *N*-Methylanilin – lassen sich problemlos metallieren, *trans*-ständige benötigen einen aktivierenden Substituenten in 1- und/oder 3-Stellung<sup>16)</sup>. Gerade solche Enamine bilden sich aber bei Verwendung einer aliphatischen Amin-Komponente. Diese Tatsache versperrt den Einsatz aliphatischer, optisch aktiver Amine und damit die Synthese „3-chiraler“ Ketone auf diesem Wege.

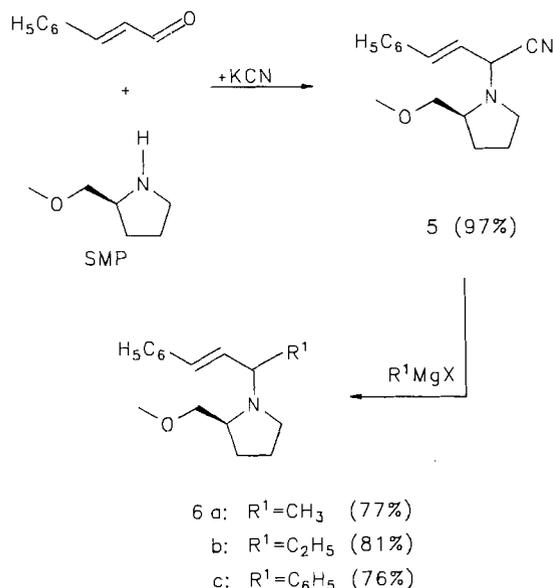
Die Schwierigkeiten lassen sich durch einen Übergang zu den entsprechenden Allylaminen vom Typ **6** beheben. Daher haben wir seinerzeit für diese Substanzklasse eine sehr einfache und in hoher Ausbeute verlaufende Synthese entwickelt<sup>17)</sup>. Mit ihr läßt sich auch das aus der optisch reinen Aminosäure (*S*)-Prolin leicht zugängliche (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin (SMP)<sup>16,18)</sup> unter Bildung der chiralen Allylamine **6** einführen. Die vorliegende Arbeit berichtet über unsere Untersuchungen zur Synthese chiraler 3-Alkyl-3-phenylketone **9** aus diesen Allylaminen.

**Darstellung der chiralen Allylamine 6**

Die Darstellung der Allylamine **6** erfolgt in einer zweistufigen Reaktion, in der zuerst aus Zimtaldehyd nach der Hydrochlorid-Methode<sup>19)</sup> das Aminonitril **5** hergestellt und dieses dann mit Hilfe der Bruylants-Reaktion<sup>20)</sup> mit einer Grignard-Verbindung zu **6a–c** umgesetzt wird (Schema 1)<sup>17,21)</sup>.

Da **5** als Rohprodukt analysenrein anfällt, kann es ohne Reinigung weiterverarbeitet werden.

Schema 1



Die Verbindung **5** liegt als Diastereomergemisch im Verhältnis 83:17 vor. Bei der anschließenden Bruylants-Reaktion verändert sich dieser Wert, je nach eintretendem Substituenten  $\text{R}^1$ . Bei der Methyl- oder Ethyl-Verbindung steigt er auf 90:10 an, die Phenyl-Verbindung schließlich liegt diastereomerenrein vor. Mazaleyrat et al.<sup>21)</sup> kamen zu ähnlichen Ergebnissen und machen dafür ein vorgelagertes Gleichgewicht mit zwei Immonium-Kationen verantwortlich, wobei die stabilere, (*E*)-konfigurierte Spezies durch die Grignard-Verbindung von der sterisch weniger gehinderten Vorderseite angegriffen werden soll. Danach würde in unserem Fall das an der 1-Position (*R*)-konfigurierte (**6a** und **6b**) bzw. (*S*)-konfigurierte (**6c**) Allylamin bevorzugt entstehen.

### Deprotonierung und Alkylierung

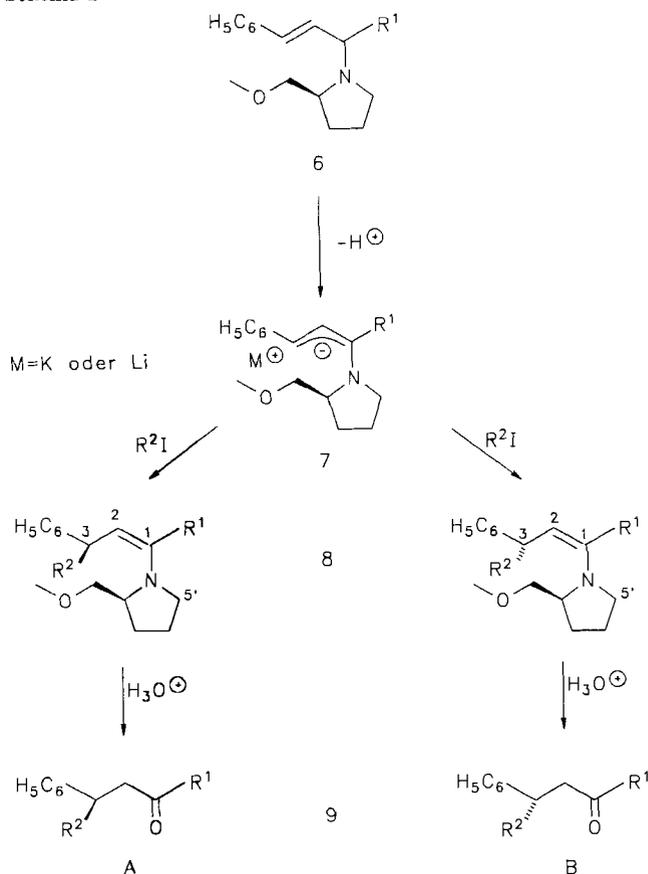
Am leichtesten zu deprotonieren ist erwartungsgemäß das Allylamin **6c** ( $\text{R}^1 = \text{Phenyl}$ ). Mit einem Äquivalent *n*BuLi in THF bei 0°C erhält man nach einer Stunde quantitativ Li-**7c**. Offenbar wirkt die Methoxymethyl-Gruppe stark aktivierend (CIPE-Effekt<sup>22)</sup>), denn eine Metallierung der analogen Verbindung mit Pyrrolidin als Amin-Komponente gelingt unter gleichen Bedingungen erst dann, wenn ein Äquivalent HMPT zugesetzt wird. Selbst in dem nur schwach aktivierenden *tert*-Butylmethylether (TBME) läßt sich Li-**7c** quantitativ mit *n*BuLi erzeugen, allerdings benötigt die Umsetzung nun 14 Stunden.

Bei den entsprechenden 1-Alkyl-substituierten Allylaminen **6a, b** sieht die Situation bedeutend ungünstiger aus: Eine Metallierung gelingt nur unter Verwendung eines doppelten Überschusses der Lochmann-Schlosser-Base *t*BuOK/*t*BuLi<sup>23)</sup> in TBME oder THF, so daß in diesem Fall nur die Kalium-Salze zugänglich sind. Da die Salze K-**7a** und K-

**7b** in TBME als schwarzbraune Festkörper ausfallen, können sie durch Absaugen leicht vom verwendeten Lösungsmittel abgetrennt und anschließend in anderen Solventien umgesetzt werden.

Das Lithium- bzw. Kalium-Salz wird anschließend mit Alkyliodiden umgesetzt (Schema 2). Die aus dieser Reaktion resultierenden (*Z*)-Enamine **8** sind nur schlecht, nämlich ausschließlich durch nichtwäßrige Aufarbeitungsweise zu isolieren. Schon in Gegenwart von Methanol erfolgt eine langsame Isomerisierung zum entsprechenden (*E*)-Enamin. Die Zugabe von Wasser hingegen bewirkt eine sofortige Hydrolyse zu den Ketonen **9**. Zweckmäßigerweise wird allerdings mit Säure hydrolysiert, da dadurch das Keton von Prolinoether und anderen, eventuell als Nebenprodukte anfallenden Stickstoff-haltigen Verbindungen, die als Ammonium-Salze im Wasser bleiben, gut getrennt werden kann.

Schema 2



Die chemischen Ausbeuten sind gut bis sehr gut (s. Tab. 1).

Günstigere Ergebnisse erhält man erwartungsgemäß bei der Alkylierung in THF oder THF/HMPT.

### Bestimmung der asymmetrischen Induktion

Die bei der Alkylierung von **7** erhaltene Diastereoselektivität wurde einmal auf der Stufe der Enamine **8**, zum anderen durch Zusatz von chiraalem Verschiebungsreagens zu

Tab. 1. Chirale 3-Alkyl-3-phenylketone **9** aus Allylaminen **6** und Alkyljodiden

Ver-such	<b>9</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Lösungs-mittel	Temp. [°C]	opt. Induk-tion (% ee)	Ausb. (%)	Konfi-gura-tion
1	<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	TBME	0	55 <sup>a,b)</sup>	78 <sup>e)</sup>	(R)
2	<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	THF/HMPT	-78	30 <sup>a,b)</sup>	78 <sup>e)</sup>	(S)
3	<b>b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	TBME	0	60 <sup>c,b)</sup>	64 <sup>e)</sup>	(R)
4	<b>b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	THF/HMPT	-78	56 <sup>b)</sup>	64 <sup>e)</sup>	(S)
5	<b>c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	TBME	0	48 <sup>b)</sup>	60 <sup>f)</sup>	(R)
6	<b>c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	THF/HMPT	-78	52 <sup>b)</sup>	80 <sup>g)</sup>	(S)
7	<b>d</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	TBME	0	34 <sup>b)</sup>	41 <sup>f)</sup>	(S)
8	<b>d</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	THF/HMPT	-78	34 <sup>b)</sup>	81 <sup>g)</sup>	(R)
9	<b>e</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	TBME	0	57 <sup>b)</sup>	28 <sup>f)</sup>	(R)
10	<b>e</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	THF/HMPT	-78	48 <sup>b)</sup>	85 <sup>g)</sup>	(S)
11	<b>f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	TBME	0	77 <sup>c,d)</sup>	78 <sup>h)</sup>	(R)
12	<b>f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	THF	-78	60 <sup>c,d)</sup>	89 <sup>h)</sup>	(S)
13	<b>g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	TBME	0	42 <sup>e)</sup>	59 <sup>h)</sup>	(R)
14	<b>g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	THF	-78	71 <sup>e)</sup>	95 <sup>h)</sup>	(R)
15	<b>h</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	TBME	0	11 <sup>e)</sup>	75 <sup>h)</sup>	(R)
16	<b>h</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	THF	-78	73 <sup>e)</sup>	85 <sup>h)</sup>	(S)

<sup>a)</sup> Bestimmt an **9** durch Drehwertmessung in Benzol. — <sup>b)</sup> Bestimmt an der Höhe der Signale des Carbonyl-Kohlenstoff-Atoms im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **9** (CDCl<sub>3</sub>); Verschiebungsreagens: Tris[3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-hydroxybutyliden)-d-campherato]europium(III), Eu(hfc)<sub>3</sub>. — <sup>c)</sup> Bestimmt an der Höhe der Signale des Kohlenstoff-Atoms C-2 im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **8** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>). — <sup>d)</sup> Bestimmt an **9** durch Drehwertmessung in CCl<sub>4</sub>. — <sup>e)</sup> Nach Methode A. — <sup>f)</sup> Nach Methode B1. — <sup>g)</sup> Nach Methode B2. — <sup>h)</sup> Nach Methode C.

einer Lösung der Ketone **9** in CDCl<sub>3</sub> jeweils mit Hilfe der <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Da, wie erwähnt, die Enamine **8** sehr leicht hydrolysieren, kann nur die etwas mühsame nichtwäßrige Aufarbeitung ihre Untersuchung ermöglichen. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum spalten sowohl im (*Z*)- als auch im (*E*)-Isomeren einige Signale auf (s. Tab. 2). Zur Bestimmung der Diastereomeren-Verhältnisse haben wir die am stärksten getrennten Signale für das Kohlenstoff-Atom C-2 verwendet.

Eine alternative Methode zur Bestimmung der asymmetrischen Induktion besteht in der Möglichkeit, eine Lösung der chiralen Ketone **9** in CDCl<sub>3</sub> mit chiralen Verschiebungsreagentien zu versetzen. Erfolgreich verwendet werden kann Tris[3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-hydroxybutyliden)-d-campherato]europium(III) [Eu(hfc)<sub>3</sub>]. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum spalten die Signale des Carbonyl-Kohlenstoff-Atoms soweit auf, daß sie in allen Fällen zur Bestimmung verwendet werden können.

Andere Verschiebungsreagentien, z. B. die entsprechenden Yb-Salze, ergeben keine Aufspaltungen.

Diese Methode läßt sich jedoch nur bei den aus **6a** und **6b** entstehenden 1-Alkylketonen anwenden. Bei den aus **6c** erhaltenen 1-Phenylketonen versagt sie, so daß hier die Be-

Tab. 2. <sup>13</sup>C-NMR-Verschiebungen der Enamine **8**<sup>a)</sup>

<b>8</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C-2	C-3	C-5'
( <i>Z</i> )- <b>b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	119.4/119.6	37.3/37.6	53.5/53.7
( <i>Z</i> )- <b>f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	122.5/123.3	38.3/38.6	53.5/54.0
( <i>E</i> )- <b>f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	107.4/107.9	38.8/38.9	—
( <i>E</i> )- <b>g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	104.0/104.8	34.8/35.7	49.7/50.1
( <i>E</i> )- <b>h</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	106.0/106.5	—	49.7/49.9

<sup>a)</sup> In C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>: die *kursiven* Werte beziehen sich auf das Diastereomer mit der Konfiguration A.

stimmung der asymmetrischen Induktion entweder über die Enamine **8** oder, soweit bekannt, über die Drehwerte der Ketone **9** (s. u.) erfolgen muß.

Wir haben die Zuverlässigkeit der verwendeten Methoden in einigen Fällen überprüft. Die in Tab. 3 zusammengestellten Ergebnisse in Beispielen mit unterschiedlichem Enantiomerenüberschuß und verschiedener Konfiguration zeigen gute Übereinstimmung.

Tab. 3. Vergleich der zur Bestimmung der asymmetrischen Induktion verwendeten Methoden<sup>a)</sup>

Versuch (Tab. 4)	Enamin/Keton	Drehwertbestimmung	Enamin-Methode <sup>b)</sup>	Verschiebungsmethode <sup>c)</sup>	Konfiguration
1	<b>9a</b>	55 <sup>d)</sup>	—	55	(R)
2	<b>9a</b>	29 <sup>d)</sup>	—	30	(S)
3	<b>8b/9b</b>	—	60	60	(R)
12	<b>8f/9f</b>	76 <sup>e)</sup>	78	—	(R)
15	<b>8f/9f</b>	59 <sup>e)</sup>	60	—	(S)

<sup>a)</sup> ee (%). — <sup>b)</sup> Bestimmt an der Höhe der Signale des Kohlenstoff-Atoms C-2 im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>). — <sup>c)</sup> Bestimmt an der Höhe der Signale des Carbonyl-Kohlenstoff-Atoms im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>); Verschiebungsreagens: Tris[3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-1-hydroxybutyliden)-d-campherato]europium(III), Eu(hfc)<sub>3</sub>. — <sup>d)</sup> Messung in Benzol. — <sup>e)</sup> Messung in CCl<sub>4</sub>.

### Bestimmung der absoluten Konfiguration

Es sind nur wenige Fälle bekannt, in denen für chirale 3-Phenyl-substituierte Ketone eine Verknüpfung zwischen Drehwert und absoluter Konfiguration angegeben ist. Zu ihnen gehören die Ketone **9a**<sup>27)</sup> und **f**<sup>28)</sup>. In beiden Beispielen waren die linksdrehenden Verbindungen am Kohlenstoff-Atom C-3 (*R*)-konfiguriert (Konfiguration A in Schema 2).

Der Vergleich der spektroskopischen Daten der beiden Verbindungen ergab weitere Regelmäßigkeiten.

So zeigte sich bei den Versuchen mit  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  an dem Keton **9a** in  $\text{CDCl}_3$ , daß für das (*R*)-Enantiomere im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum das Signal des Carbonyl-Kohlenstoff-Atoms bei höherem Feld als das des (*S*)-Enantiomeren erscheint.

Dieser Zusammenhang bleibt in allen Fällen erhalten: Ist die Probe linksdrehend, findet man im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum den intensitätsstärkeren Teil des Signals der Carbonyl-Gruppe stets bei höherem Feld.

Ebenso beobachtet man bei dem Enamin **8f**, daß das Signal des Kohlenstoff-Atoms C-2 bei tieferem Feld intensiver ist, wenn das entsprechende Keton linksdrehend ist, also Konfiguration **A** aufweist. Diese Regelmäßigkeit bleibt ebenfalls stets erhalten.

Das gleichartige Verhalten erlaubt die Verallgemeinerung, daß offenbar linksdrehende Ketone **9** die Konfiguration **A**, rechtsdrehende die Konfiguration **B** aufweisen, und ermöglicht auch bei Verwendung der anderen beiden Methoden eine zuverlässige Konfigurationszuordnung.

#### Einfluß der Struktur des Alkylierungs-Mittels auf die asymmetrische Induktion

Im Falle des Cinnamyl-Systems **4a** hatte die Größe der Alkyl-Gruppe des Alkylierungs-Mittels keinen starken Einfluß auf die Stereoselektivität<sup>(b)</sup>. Für die Anionen **7b,c** gilt

dies nur noch in gut solvatisierenden Lösungsmitteln bei Bildung der Konfiguration **B** (Tab. 1; Versuche 4, 6, 10, 12, 14, 16). In TBME ist hingegen mit zunehmender Verzweigung eine Abnahme der Induktion zu beobachten (Versuche 3, 5, 7 und 11, 13, 15), wobei mit Isopropyljodid sogar unter (*Si*)-Angriff die in TBME „falsche“ Konfiguration **B** entsteht (Versuch 13).

#### Einfluß der Ionenpaarstruktur auf die asymmetrische Induktion

Zur Optimierung der asymmetrischen Induktion haben wir die Salze **7** mit Methyljodid in Lösungsmitteln verschiedener Solvatationsfähigkeit umgesetzt. Im Falle der K-Salze wird dazu das entsprechende Allylamin **6** mit der Lochmann-Schlosser-Base<sup>(23)</sup> in TBME metalliert und das ausgefallene Salz abgesaugt. Anschließend fügt man das für die Alkylierung vorgesehene Lösungsmittel zu und setzt mit Methyljodid um. Das Li-Salz **Li-7c** läßt sich in den verschiedenen Lösungsmitteln direkt erzeugen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Umsetzung der Kalium-Salze von **7a,b** in Kationen schlecht oder gar nicht solvatisierenden Lösungsmitteln wie TBME, Toluol oder Petrolether unter heterogenen Bedingungen liefert mit Induktionen um 60% ee unter (*Re*)-Angriff die Verbindungen der Konfiguration **A** (Versuche 1, 2–6). Sie verhalten sich damit wie die aus **4a,b** zugänglichen, in der 1-Stellung unsubstituierten Allyl-Anionen<sup>(1,14)</sup>, die unter

Tab. 4. Einfluß der Ionenpaarstruktur auf die asymmetrische Induktion bei der Methylierung von **7** mit Methyljodid

Ver-such	Salz	Methode/ Zeit [h]	Lösungsmittel	Temp. [°C]	opt. Induktion (% ee)	Konfigu- ration
1	K-7a	A/1	TBME	0	55 <sup>a,b)</sup>	( <i>R</i> )
2	K-7a	A/1	THF/HMPT	-78	30 <sup>a,b)</sup>	( <i>S</i> )
3	K-7b	A/1	TBME	0	60 <sup>b,c)</sup>	( <i>R</i> )
4	K-7b	A/1	TBME	-78	59 <sup>b)</sup>	( <i>R</i> )
5	K-7b	A/0.75	PE	0	60 <sup>b)</sup>	( <i>R</i> )
6	K-7b	A/1.5	Toluol	-78	64 <sup>b)</sup>	( <i>R</i> )
7	K-7b	A/1	TBME/HMPT	-78	13 <sup>b)</sup>	( <i>S</i> )
8	K-7b	A/1	THF/HMPT	-78	56 <sup>b)</sup>	( <i>S</i> )
9	K-7c	C/1	THF	-78	49 <sup>d)</sup>	( <i>S</i> )
10	K-7c	C/1	TBME	0	23 <sup>d)</sup>	( <i>S</i> )
11	Li-7c	C/14	TBME	30	58 <sup>d)</sup>	( <i>R</i> )
12	Li-7c	C/14	TBME	0	77 <sup>c,d)</sup>	( <i>R</i> )
13	Li-7c	C/14	TBME	-40	55 <sup>d)</sup>	( <i>R</i> )
14	Li-7c	C/1	THF	-100	76 <sup>d)</sup>	( <i>S</i> )
15	Li-7c	C/1	THF	-78	60 <sup>c,d)</sup>	( <i>S</i> )
16	Li-7c	C/1	THF	0	40 <sup>d)</sup>	( <i>S</i> )
17	Li-7c	C/1	Dimethoxyethan	0	36 <sup>d)</sup>	( <i>S</i> )
18	Li-7c	C/14	Tetramethyl- THF	0	55 <sup>d)</sup>	( <i>R</i> )
19	Li-7c	C/14	Diethylether	0	61 <sup>d)</sup>	( <i>R</i> )
20	Li-7c	C/14	Diisopropylether	0	81 <sup>d)</sup>	( <i>R</i> )
21	Li-7c	C/14	Toluol	0	12 <sup>d)</sup>	( <i>S</i> )
22	Li-7c	C/14	Toluol/+ 1 eq TBME	0	50 <sup>d)</sup>	( <i>R</i> )

<sup>a)</sup> Bestimmt an **9** durch Drehwertmessung in Benzol. — <sup>b)</sup> Bestimmt an der Höhe der Signale des Carbonyl-Kohlenstoff-Atoms im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) von **9**; Verschiebungsreagens:  $\text{Tris}[3-(2,2,3,3,4,4,4\text{-heptafluor-1-hydroxybutyliden})\text{-d-campherato}]\text{europium(III)}$ ,  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ . — <sup>c)</sup> Bestimmt an der Höhe der Signale des Kohlenstoff-Atoms C-2 im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von **8**. — <sup>d)</sup> Bestimmt an **9** durch Drehwertmessung in  $\text{CCl}_4$ .

diesen Bedingungen ebenfalls Konfiguration **A** ergaben. Eine Abhängigkeit der Selektivität von der Temperatur ist nicht zu erkennen (Versuche 3, 4).

Lockert man den Metall–Kohlenstoff-Kontakt extern durch Zusatz von HMPT oder intern durch Ersatz der 1-Alkyl- durch eine 1-Phenyl-Gruppe, so beobachtet man eine Umkehr der Angriffsrichtung. In allerdings nur mäßigen optischen Ausbeuten bildet sich Konfiguration **B** (Versuche 7, 10).

Gesteigert wird die Induktion in noch stärker solvatisierenden Lösungsmitteln wie THF oder THF/HMPT (Versuche 8, 9).

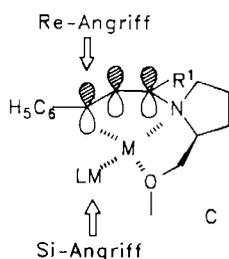
Verstärkt man in TBME als Lösungsmittel in dem Salz **7c** den Metall–Kohlenstoff-Kontakt intern durch Wechsel des Gegenions von Kalium zu Lithium, ändert sich nicht unerwartet die Angriffsrichtung: in nun deutlich temperaturabhängigen optischen Ausbeuten bildet sich Konfiguration **A** (Versuche 10, 12). Die Temperaturabhängigkeit selbst ist bemerkenswert. Die Selektivität steigt nicht, wie sonst üblich, mit fallender Temperatur, sondern weist ein deutliches Maximum im Temperaturbereich um 0°C auf (Versuche 11–13). Die anfängliche Selektivitätssteigerung bei Temperaturerhöhung spricht für ein Gleichgewicht zwischen einem (*Si*)-selektiven lockeren Ionenpaar und einem bei höherer Temperatur begünstigten, (*Re*)-selektiven engen Ionenpaar. Erst oberhalb 0°C wird offenbar die übliche Selektivitätsminderung durch steigende Temperatur dominierend.

In THF, in dem wohl nur ein lockeres Ionenpaar zu erwarten ist, findet man wieder den „normalen“ Temperaturverlauf (Versuche 14–16).

Bemerkenswert ist, daß man mit **Li-7c** einzig durch Wahl von Lösungsmittel und Temperatur ohne Änderung des chiralen Auxiliars beide Konfigurationen mit gleicher Selektivität erzeugen kann (Versuche 12, 14).

Eine gleichartige Abhängigkeit der Selektivität ist, wie wir schon berichtet haben<sup>1b)</sup>, in abgeschwächter Form auch bei der Cinnamyl-Verbindung **4a** vorhanden. In diesem Fall führt eine Steigerung der Lösungsmittelpolarität zu einer Verschlechterung der hohen (*Re*)-Selektivität oder einer Umkehr der Angriffsrichtung des Alkylhalogenids, ohne allerdings in letzterem Falle eine hohe Selektivität zu erreichen.

Als Modellvorstellung hatten wir als reagierende Spezies ein extern solvatisiertes, monomeres Kontaktionenpaar der Struktur **C** angenommen. Seine Selektivität wird durch den solvatisierenden Liganden bestimmt: Gut solvatisierende, sterisch wenig anspruchsvolle Ether begünstigen den me-



talloretentiven Angriff von der (*Si*)-Seite, schlechter solvatisierende, sperrige Ether blockieren diesen Reaktionskanal, so daß der langsamere, metalloinverse Angriff von der (*Re*)-Seite zum Zuge kommen kann.

Untersuchungen an **Li-7c** bestätigen das Modell.

Mit THF oder Dimethoxyethan erhält man unter (*Si*)-Angriff Konfiguration **B** (Versuche 16, 17), mit schlechter solvatisierenden und sperrigen Ethern dagegen **A** (Versuche 12, 18–20). Interessant ist der Vergleich der beiden cyclischen Ether THF und 2,2,5,5-Tetramethyl-THF, die entgegengesetzte Selektivitäten bewirken (Versuche 16, 18).

Bemerkenswert und unser Modell direkt bestätigend ist auch die wegen des Farbumschlags von Rot nach Gelb leicht zu verfolgende Geschwindigkeit der Alkylierung in den verschiedenen Lösungsmitteln: Während man beispielsweise **Li-7c** in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit Methylidid praktisch titrieren kann, benötigt die Umsetzung in Tetramethyl-THF bei  $0^{\circ}\text{C}$  mehr als eine Stunde. Dies gilt generell. Konfiguration **B** wird bevorzugt in schneller Reaktion bei tiefer Temperatur, Konfiguration **A** dagegen in langsamer Reaktion bei höherer Temperatur gebildet.

Auffallend ist auch das Verhalten in Toluol. Für dieses Lösungsmittel interessierten wir uns, da aus ihm ein Dimer kristallisiert, für das eine Röntgenstrukturanalyse vorliegt<sup>24)</sup>. In Toluol erzeugtes **Li-7c** reagiert unter heterogenen Bedingungen in rascher Reaktion und mäßiger Induktion unter (*Si*)-Angriff (Versuch 21). Fügt man vor der Deprotonierung genau ein Äquivalent TBME zu, so erhält man dagegen eine Lösung, die langsam unter (*Re*)-Angriff Konfiguration **A** bildet. Das in Toluol ausfallende Dimer wird offenbar schon mit einem Äquivalent TBME in ein solvatisiertes Monomer übergeführt und zeigt dann auch in Toluol die für TBME als Lösungsmittel typische Selektivität.

Dieses Verhalten belegt erneut den großen Einfluß der Solvation auf die Selektivität der Alkylierung der Homo-enolat-Äquivalente **7**.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Sfb 260) und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung sowie der Firma *Degussa AG* für die Überlassung von (*S*)-Prolin.

## Experimenteller Teil

*Verwendete Geräte:* Gaschromatographie: Varian Aerograph 1400, Carlo-Erba Fractovap 2900, 10-m-Kapillarsäule, Durchmesser 0.3 mm, stationäre Phase Dimethylpolysiloxan (OV 100); Varian Aerograph 2700, stationäre Phase OV 225. — Elementaranalysen: Heraeus Mikro-U-Elementanalysator; Carlo-Erba Elementaranalysator 1104. — NMR:  $^1\text{H}$ : Varian-T 60-, -A 60-, -EM 360 L-, -XL 100-, Bruker-AM 400-Spektrometer;  $^{13}\text{C}$ : Varian-XL 100- und Bruker-AM 400-Spektrometer; int. TMS. — Drehwertbestimmung: Perkin-Elmer Polarimeter 141, in 1-dm-Küvetten bei 589 nm (Na-D-Linie); spezifische Drehwerte  $[\alpha]_D^{25}$  in  $[\text{Grad} \cdot \text{cm}^2 \cdot 10^{-1} \cdot \text{g}^{-1}]$ . — Kugelrohrdestillation: Büchi Glasrohrföfen GKR-50. — Schmelzpunktbestimmung: Schmelzpunktbestimmungsgerät nach Dr. Tottoli (Firma Büchi). — Die angegebenen Destillationsvakua können nur als Näherungswerte angesehen werden; als Siedepunkte sind die Ofentemp. der Kugelrohrdestillation angegeben, sie liegen laut Angaben des Herstellers ca.  $20^{\circ}\text{C}$  unter der Ofentemp.

**Reagentien und Lösungsmittel:** Als Schutzgas für Arbeiten unter Feuchtigkeit- und Luftausschluß wurde Argon (99.99%, Firma Messer-Griesheim) verwendet, das durch Überleiten über KOH und P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> von CO<sub>2</sub> und Feuchtigkeitsspuren befreit wurde. Die Reinigung der verwendeten Chemikalien wurde wie folgt durchgeführt: Tetrahydrofuran (THF): Technisches THF läßt man mehrere Tage über festem KOH stehen, dekantiert und destilliert. Dann erhitzt man über Natrium-Draht mit Benzophenon zum Rückfluß bis zur Blaufärbung, destilliert und bewahrt das trockene THF in einer dunklen Flasche unter Argon auf. – 2,2,5,5-Tetramethyltetrahydrofuran (TMTHF): Man gibt zu 50 ml TMTHF 1 g LiAlH<sub>4</sub> und erhitzt 3 h zum Rückfluß. Anschließend wird abdestilliert und in einer dunklen Flasche unter Argon aufbewahrt. – *tert*-Butylmethylether (TBME) wird über Natrium-Draht mit Benzophenon bis zur Blaufärbung zum Rückfluß erhitzt, anschließend abdestilliert und in einer dunklen Flasche unter Argon mit eingepreßtem Natrium-Draht aufbewahrt. – Dimethoxyethan (DME) wird 2 d über festem KOH stehengelassen, anschließend 3 h zum Rückfluß erhitzt und abdestilliert. Dann wird vorsichtig portionsweise LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, bis kein Aufschäumen mehr festzustellen ist. Man läßt ca. 12 h rühren und erhitzt 3 h zum Rückfluß. Anschließend wird abdestilliert und unter Argon in einer dunklen Flasche aufbewahrt. – Diethylether und Diisopropylether: Die technischen Ether werden 2 d über festem KOH stehengelassen, anschließend über frischem KOH 12 h zum Sieden erhitzt, abdestilliert, erneut über Natrium-Draht mit Benzophenon bis zur Blaufärbung zum Rückfluß erhitzt, destilliert und in einer dunklen Flasche mit eingepreßtem Natrium-Draht unter Argon aufbewahrt. – Petrolether (PE) und Hexan werden im Scheidetrichter dreimal mit kleinen Mengen konz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Dann wäscht man mit Wasser, 2proz. Natronlauge, wieder mit Wasser, erhitzt anschließend 4–6 h über KOH zum Rückfluß, destilliert und bewahrt über Natrium-Draht unter Argon auf. – Benzol und Toluol: Man rührt einen Liter 0.5 h mit etwas konz. Schwefelsäure (ca. 80 ml) und trennt die Phasen im Scheidetrichter. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis sich die Schwefelsäure-Phase nur noch schwach gelb färbt. Anschließend destilliert man, wobei die ersten Fraktionen verworfen werden. – Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) wird 3 d über CaH<sub>2</sub> gerührt, abdestilliert und über CaH<sub>2</sub> unter Argon aufbewahrt. – Methanol: Man gibt zu 1 l Methanol 0.5 g Magnesium-Späne und erhitzt zum Rückfluß. Nach ca. 0.5 h löst sich das Metall unter starkem Schäumen auf. Weitere 4.5 g Magnesium werden portionsweise derart zugegeben, daß die Reaktion nicht zu heftig wird. Nach Beendigung der Auflösung wird noch 3 h zum Rückfluß erhitzt, abdestilliert und unter Argon aufbewahrt. – Kalium-*tert*-butoxid (*t*BuOK) wird in einem 100-ml-Zweihalskolben unter Verwirbelung mit einem Magnetrührstäbchen bei 100°C i. Ölpumpenvak. innerhalb 8–10 h getrocknet und unter Argon aufbewahrt. – Butyllithium (BuLi): *n*- und *tert*-Butyllithium in Hexan bzw. Pentan stammen von der Firma Metallgesellschaft, Frankfurt. Der Gehalt wird durch Titration mit Diphenylacessigsäure bestimmt<sup>25</sup>. – Grignard-Verbindungen: Herstellung und Gehaltsbestimmung erfolgte nach Lit.<sup>26</sup>. Methylmagnesiumchlorid in THF wurde von der Firma Merck, Darmstadt, bezogen. – (*L*)-Prolin wurde von der Firma Degussa AG, Wolfgang, bezogen und vor Gebrauch eine Woche im Exsikkator über Kieselgel getrocknet. – (*S*)-Methoxymethylpyrrolidin (SMP) wurde nach Lit.<sup>1b</sup>) hergestellt.

**2-[(*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidino]-4-phenyl-3-butenitril (5):** 11.52 g (100 mmol) SMP werden mit 4 N Salzsäure gegen Phenolphthalein neutralisiert und mit einer wäßrigen Lösung von 6.51 g (100 mmol) Kaliumcyanid in 50 ml Wasser versetzt. Dieses Gemisch wird bei 0°C langsam zu einer Lösung von 13.22 g

(100 mmol) Zimtaldehyd in 100 ml Diethylether getropft, 3 h bei Raumtemp. gerührt, die organische Phase abgetrennt und mit 30 ml Wasser gewaschen, die wäßrige Phase ausgeethert (4 × 30 ml), die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel wird anschließend im Rotationsverdampfer i. Vak. entfernt. Man erhält 24.80 g (97%) einer analysenreinen, gelben, hochviskosen Flüssigkeit,  $[\alpha]_D^{25} = -42.5$  ( $c = 6.96$ , Benzol), die sich beim Destillieren zersetzt. Sie liegt als Diastereomergemisch im Verhältnis 83:17 (<sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch) vor. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta = 1.3-2.1$  (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.4–3.7 (m, 5H, H<sub>2</sub>CNCH<sub>2</sub>O), 5.11 (d/d,  $J = 4.7/1.5$  Hz, 1H, CH=CHCH), 6.18 (d/d,  $J = 16.7/4.7$  Hz, 1H, CH=CHCH), 6.90 (d/d,  $J = 16.7/1.5$  Hz, 1H, CH=CHCH), 7.2–7.6 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta = 22.7, 27.6, 49.7, 56.5, 59.0, 60.5, 76.8, 116.1, 123.3, 126.7, 128.3, 128.6, 133.1, 135.6$ . – Die NMR-Daten beziehen sich nur auf das im Überschuß vorliegende Diastereomere.

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (256.4) Ber. C 74.97 H 7.86 N 10.93  
Gef. C 75.05 H 7.79 N 10.83

**Allylamine 6.** – **Allgemeine Arbeitsvorschrift:** In einen 500-ml-Dreihalskolben, der vorher zweimal evakuiert und anschließend mit Argon begast wurde, gibt man mittels einer Spritze 40 ml absol. THF, kühlt auf 0°C ab, gibt auf gleiche Weise das entsprechende Grignard-Reagens (80 mmol einer ca. 1 M Lösung in THF) zu und versetzt tropfenweise mit einer Lösung von 10.3 g (40 mmol) 5 in 40 ml THF. Die Temp. darf dabei nur bis maximal 5°C steigen. Anschließend läßt man auf Raumtemp. kommen, rührt 24 h, kühlt erneut auf 0°C ab und tropft eine ges. Ammoniumchlorid-Lösung (ca. 40–50 ml) zu. Die Temp. sollte hierbei 10°C nicht übersteigen. Dann gibt man bei Raumtemp. 10 ml Wasser hinzu, versetzt mit so viel Ammoniumchlorid-Lösung, bis sich der entstandene Hydroxid-Niederschlag gerade auflöst, nimmt die organische Phase in 100 ml Ether auf, wäscht sie mit Wasser (2 × 30 ml), ethert die wäßrige Phase aus (3 × 30 ml) und trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Kugelrohrdestillation i. Vak. gereinigt.

**3-[(*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidino]-1-phenyl-1-buten (6a):** Mit Methylmagnesiumchlorid erhält man 7.61 g (77%) eines hellgelben Öls, Sdp. 80°C/0.006 Torr,  $[\alpha]_D^{25} = +29.2$  ( $c = 6.43$ , Benzol) als Diastereomergemisch im Verhältnis 93:7 (<sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch). – <sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>/TMS):  $\delta = 1.17$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.4–2.0 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.2–2.6 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 2.7–3.6 (m, 5H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>O), 3.13 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.21 (d/d,  $J = 16/6$  Hz, 1H, CHCH=CH), 6.44 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, CHCH=CH), 7.0–7.5 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>/TMS):  $\delta = 17.9, 24.2, 29.4, 50.6, 58.7, 59.3, 59.7, 77.6, 126.6, 127.3, 128.7, 129.6, 134.7, 137.9$ . – Die NMR-Daten beziehen sich nur auf das im Überschuß vorhandene Diastereomere.

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO (245.4) Ber. C 78.32 H 9.45 N 5.71  
Gef. C 78.17 H 9.55 N 5.83

**3-[(*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidino]-1-phenyl-1-penten (6b):** Mit Ethylmagnesiumbromid erhält man 8.34 g (81%) eines hellgelben Öls, Sdp. 85°C/0.006 Torr,  $[\alpha]_D^{25} = -1.5$  ( $c = 7.15$ , Benzol) als Diastereomergemisch im Verhältnis 90:10 (<sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch). – <sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>/TMS):  $\delta = 0.92$  (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.3–2.1 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.2–2.7 (m, 1H, CHN), 3.16 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.8–3.7 (m, 5H, H<sub>2</sub>CNCH<sub>2</sub>O), 6.14 (d/d,  $J = 16/7.5$  Hz, 1H, CHCH=CH), 6.44 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, CHCH=CH), 6.9–7.5 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>/TMS):  $\delta = 11.1, 24.2, 26.7, 29.3, 52.0, 58.7, 59.0, 67.8, 77.6, 126.6, 127.4$ ,

128.8, 131.6, 132.0, 137.8. — Die NMR-Daten beziehen sich nur auf das im Überschuß vorhandene Diastereomere.

$C_{17}H_{25}NO$  (259.4) Ber. C 78.72 H 9.71 N 5.40  
Gef. C 78.50 H 9.69 N 5.58

*1,3-Diphenyl-3-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidino]-1-propen (6c)*: Mit Phenylmagnesiumbromid erhält man 9.38 g (76%) eines hellgelben Öls, Sdp. 100°C/0.02 Torr,  $[\alpha]_D^{25} = +16.13$  ( $c = 6.018$ , Benzol). —  $^1H$ -NMR ( $C_6D_6/TMS$ ):  $\delta = 1.1-2.0$  (m, 4H,  $CH_2CH_2$ ), 2.0–2.4/2.6–3.6 (m/m, 5H,  $CH_2NCHCH_2O$ ), 3.08 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.22 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, NCH), 6.38 (d/d,  $J = 15.3/6.0$  Hz, 1H,  $CHCH=CH$ ), 6.56 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H,  $CHCH=CH$ ), 6.7–7.7 (m, 10H,  $C_6H_5$ ). —  $^{13}C$ -NMR ( $C_6D_6/TMS$ ):  $\delta = 24.1, 29.2, 53.2, 58.7, 59.7, 72.4, 77.4, 126.7, 127.2, 127.5, 128.3, 128.5, 128.7, 130.3, 134.0, 137.6, 143.3$ .

$C_{21}H_{25}NO$  (307.4) Ber. C 82.04 H 8.20 N 4.56  
Gef. C 81.91 H 8.16 N 4.35

*Deprotonierung der Allylamine 6 zu den Allyl-Anionen 7. — Methode A*: In einem ausgeheizten 100-ml-Dreihalskolben mit Dreiwegchahn, Schwanzhahn und Schwanzhahn mit eingeschmolzener Glasfritte, die über ein gebogenes Übergangsstück mit einem 100-ml-Einhalskolben verbunden ist, werden 1.12 g (10 mmol) *t*BuOK über eine Kunststoffspritze durch den Dreiweghahn mit 10 ml TBME versetzt, es wird auf 0°C abgekühlt, und auf gleiche Weise werden 5 mmol des Allylamins **6** zugefügt. Dann tropft man unter Rühren innerhalb von 10 min 10 mmol *t*BuLi in Pentan (1.5 M) zu, rührt 1 h, saugt über die Glasfritte ab und nimmt den dunkelbraunen Rückstand im gewünschten Lösungsmittel auf.

*Methode B1*: Man verfährt wie oben beschrieben unter Verwendung eines Zweihalskolbens ohne Schwanzhahn und Glasfritte. Anstatt abzusaugen fügt man zum Schluß 10 ml TBME zu.

*Methode B2*: Man verfährt wie oben beschrieben unter Verwendung eines Zweihalskolbens ohne Schwanzhahn und Glasfritte. Vor der Zugabe von *t*BuLi werden noch 4 ml HMPT zugefügt. Nach der Metallierung wird die dunkelbraune Lösung mit 30 ml THF versetzt.

*Methode C*: In einem ausgeheizten 100-ml-Zweihalskolben mit Dreiweghahn und Schwanzhahn werden unter Argon über eine Kunststoffspritze durch den Dreiweghahn 0.62 g (2 mmol) **6c** mit 10 ml Lösungsmittel versetzt, und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. Dann wird auf gleiche Weise unter Rühren innerhalb von 10 min 2 mmol *n*BuLi in Hexan (1.6 M) zugetropft und die in Tab. 4 angegebene Zeit gerührt.

*Enamine 8. — Allgemeine Vorschrift*: Zu der nach den Methoden A oder C erhaltenen Suspension oder Lösung gibt man bei der in Tab. 1 und 4 angegebenen Temp. 10 mmol des Alkylidids in 5 ml des verwendeten Lösungsmittels (bei Methode C 2.5 mmol in 3 ml) tropfenweise zu und rührt bis zu Gelbfärbung.

*(Z)-Enamine (Z)-8*: Man entfernt das Lösungsmittel i. Ölpumpenvak. Der Rückstand wird mit 30 ml PE (Siedebereich 30–50°C) 1 h gerührt und nach dem Absitzen der klare Überstand mittels einer Kunststoffspritze abgezogen, das Lösungsmittel i. Ölpumpenvak. entfernt, der Rückstand ohne weitere Reinigung in  $C_6D_6$  aufgenommen und NMR-spektroskopisch untersucht.

*(E)-Enamine (E)-8*: Man versetzt mit 1 ml absol. Methanol und entfernt das Lösungsmittel i. Ölpumpenvak. Der Rückstand wird in je 1 ml absol. Methanol, PE (Siedebereich 50–70°C) und  $C_6D_6$  gelöst, in einer Kunststoffspritze aufgenommen und nach Trennung der Phasen die obere Phase NMR-spektroskopisch untersucht.

*Ketone 9. — Allgemeine Vorschrift*: Zu der nach den Methoden A–C erhaltenen Suspension oder Lösung gibt man bei der in

Tab. 1 und 4 angegebenen Temp. 10 mmol des Alkylidids in 5 ml des verwendeten Lösungsmittels (bei Methode C 2.5 mmol in 3 ml) tropfenweise zu und rührt bis zur Gelbfärbung. Man versetzt mit 10 ml THF, läßt aufwärmen, säuert mit 2 N HCl an, wäscht die organische Phase mit 10 ml Wasser, ethert die wäßrige Phase aus (3 × 30 ml), trocknet mit  $Na_2SO_4$ , entfernt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und reinigt den Rückstand durch Kugelrohrdestillation.

*(4R)-(–)-4-Phenyl-2-pentanon [(R)-9a]*: Nach Methode A in TBME aus 1.23 g (5 mmol) **6a** mit 1.42 g (10 mmol) Methylidid erhält man 0.63 g (78%) einer hellgelben Flüssigkeit, Sdp. 80°C/15 Torr,  $[\alpha]_D^{25} = -41.0$  ( $-74.5^{27}$ ) ( $c = 1$ , Benzol), ee = 55%. —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3/TMS$ ):  $\delta = 1.25$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $COCH_3$ ), 2.4–2.9 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3.1–3.5 (m, erscheint als sext, 1H, CH), 7.0–7.4 (m, 5H,  $C_6H_5$ ). —  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3/TMS$ ):  $\delta = 22.1, 30.5, 35.5, 52.0, 126.4, 126.8, 128.6, 146.3, 207.7$ .

$C_{11}H_{14}O$  (162.2) Ber. C 81.44 H 8.70 Gef. C 81.68 H 8.73

*(5R)-(–)-5-Phenyl-3-hexanon [(R)-9b]*: Nach Methode A in TBME aus 1.30 g (5 mmol) **6b** mit 1.42 g (10 mmol) Methylidid erhält man 0.56 g (64%) einer hellgelben Flüssigkeit, Sdp. 85°C/15 Torr,  $[\alpha]_D^{25} = -56.4$  ( $c = 1$ , Benzol), ee = 60%. —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3/TMS$ ):  $\delta = 0.94$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.24 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $CHCH_3$ ), 2.29 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 2.5–2.9 (m, 2H,  $CHCH_2$ ), 3.1–3.5 (m, 1H, CH), 7.0–7.4 (m, 5H,  $C_6H_5$ ). —  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.6, 22.0, 35.5, 36.6, 50.8, 126.3, 126.8, 128.5, 146.4, 210.2$ .

$(C_{12}H_{16}O)$  (176.3) Ber. C 81.77 H 9.15 Gef. C 81.88 H 9.13

*(5S)-(+) -5-Phenyl-3-heptanon [(S)-9c]*: Nach Methode B2 in THF/HMPT aus 1.30 g (5 mmol) **6b** mit 1.56 g (10 mmol) Ethylidid erhält man 0.76 g (80%) einer hellgelben Flüssigkeit, Sdp. 93°C/14 Torr,  $[\alpha]_D^{25} = +37.6$  ( $c = 1.026$ , Benzol), ee = 52%. —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3/TMS$ ):  $\delta = 0.76$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $COCH_2CH_3$ ), 0.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $CHCH_2CH_3$ ), 1.4–1.8 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.1–2.5 (m, 2H,  $COCH_2CH_3$ ), 2.6–2.8 (m, 2H,  $CHCH_2CO$ ), 2.8–3.2 (m, 1H, CH), 7.0–7.4 (m, 5H,  $C_6H_5$ ). —  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3/TMS$ ):  $\delta = 7.5, 11.9, 29.3, 36.6, 43.0, 49.3, 126.2, 127.5, 128.3, 144.4, 210.4$ .

$C_{13}H_{18}O$  (190.3) Ber. C 82.06 H 9.54 Gef. C 82.01 H 9.67

*(5S)-(–)-6-Methyl-5-phenyl-3-heptanon [(S)-9d]*: Nach Methode B1 in TBME aus 1.30 g (5 mmol) **6b** mit 1.69 g (10 mmol) Isopropylidid erhält man 0.83 g (41%) einer hellgelben Flüssigkeit, Sdp. 98°C/13 Torr,  $[\alpha]_D^{25} = -33.1$  ( $c = 1.213$ , Benzol), ee = 34%. —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3/TMS$ ):  $\delta = 0.73/0.93$  [je d,  $J = 6.6/6.6$  Hz, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ], 0.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.6–2.5 [m, 3H,  $CH(CH_3)_2$ ,  $COCH_2CH_3$ ], 2.6–3.1 (m, 3H,  $CHCH_2$ ), 7.0–7.5 (m, 5H,  $C_6H_5$ ). —  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3/TMS$ ):  $\delta = 7.6, 20.4, 20.8, 33.2, 36.6, 46.5, 48.2, 126.2, 128.2, 128.3, 143.5, 210.8$ .

$C_{14}H_{20}O$  (204.3) Ber. C 82.30 H 9.87 Gef. C 82.09 H 10.04

*(5S)-(+) -5-Phenyl-3-nonanon [(S)-9e]*: Nach Methode B2 in THF/HMPT aus 1.30 g (5 mmol) **6b** mit 1.84 g (10 mmol) *n*-Butylidid erhält man 0.93 g (85%) einer hellgelben Flüssigkeit, Sdp. 65°C/0.008 Torr,  $[\alpha]_D^{25} = +28.4$  ( $c = 1$ , Benzol), ee = 48%. —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3/TMS$ ):  $\delta = 1.2$  ( $m$ , 4H,  $CH_2CH_2CH_3$ ), 0.8/0.92 (je t, 3H/3H,  $CH_3/CH_3$ ), 1.6 ( $m$ , 2H,  $CHCH_2CH_2$ ), 2.25 ( $m$ , erscheint als d/q, 2H,  $COCH_2CH_3$ ), 2.56–2.76 ( $m$ , 2H,  $COCH_2CH$ ), 3.12 ( $m$ , erscheint als quint, 1H, CH), 7.00–7.42 ( $m$ , 5H,  $C_6H_5$ ). —  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3/TMS$ ):  $\delta = 7.6, 13.9, 22.6, 29.6, 36.1, 36.7, 41.3, 49.8, 126.2, 127.5, 128.4, 144.8, 210.5$ .

$C_{15}H_{22}O$  (218.3) Ber. C 82.52 H 10.16 Gef. C 82.32 H 10.40

*(3R)-(–)-1,3-Diphenyl-1-butanon [(R)-9f]*: Nach Methode C in TBME aus 0.62 g (2.0 mmol) **6c** mit 0.36 g (2.5 mmol) Methylidid

erhält man 0.35 g (78%) eines farblosen Feststoffes, Sdp. 70 °C/0.01 Torr, Schmp. 72 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -11.10$  ( $-14.6^{2b}$ ) ( $c = 1.801$ ,  $\text{CCl}_4$ ),  $ee = 77\%$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 1.38$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.1–3.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.4–3.9 (m, 1H, CH), 7.5–8.1 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.2–8.5 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ortho}}$  von  $\text{COC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 21.9, 35.6, 47.0, 126.3, 126.9, 128.1, 128.5, 132.9, 137.3, 146.6, 199.0$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$  (224.3) Ber. C 85.68 H 7.19 Gef. C 85.42 H 7.31

(3R)-(+)-4-Methyl-1,3-diphenyl-1-pentanon [(R)-9g]: Nach Methode C in THF aus 0.62 g (2.0 mmol) **6c** mit 0.43 g (2.5 mmol) Isopropylidid erhält man 0.48 g (95%) einer hellgelben Flüssigkeit, Sdp. 85 °C/0.01 Torr,  $[\alpha]_D^{25} = +13.2$  ( $c = 2.591$ ,  $\text{CCl}_4$ ),  $ee = 71\%$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 0.78/0.97$  (je d,  $J = 6.8/6.8$  Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1.93 [d/sept, erscheint als oct,  $J = 6.8/6.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.16 ( $m_{\text{c}}$ , erscheint als q, 1H, CH), 3.34 ( $m_{\text{c}}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.0–7.6 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.8–7.9 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ortho}}$  von  $\text{COC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 20.4, 20.9, 33.3, 42.6, 47.9, 126.1, 128.1, 128.5, 132.7, 137.5, 143.6, 199.4$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$  (252.4) Ber. C 85.67 H 7.99 Gef. C 85.52 H 7.78

(3R)-(–)-1,3-Diphenyl-1-heptanon [(R)-9h]: Nach Methode C in TBME aus 0.62 g (2.0 mmol) **6c** mit 0.46 g (2.5 mmol) *n*-Butylidid erhält man 0.40 g (75%) eines farblosen Feststoffes, Sdp. 86 °C/0.01 Torr, Schmp. 58 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -2.07$  ( $c = 2.598$ ,  $\text{CCl}_4$ ),  $ee = 11\%$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 0.85$  (br. t,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.0–1.5/1.5–2.0 (je m, 6H, 3  $\text{CH}_2$ ), 3.45 ( $m_{\text{c}}$ , 3H,  $\text{COCH}_2\text{CH}$ ), 7.4–8.0 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.2–8.5 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ortho}}$  von  $\text{COC}_6\text{H}_5$ ). —  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 13.9, 22.6, 29.7, 36.1, 41.3, 46.0, 126.2, 127.6, 128.1, 128.4, 128.5, 132.8, 137.4, 145.1, 199.2$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}$  (266.4) Ber. C 85.67 H 8.32 Gef. C 85.54 H 8.46

#### CAS-Registry-Nummern

(2R)-5: 123624-37-3 / (2S)-5: 123624-56-6 / (R)-6a: 123624-38-4 / (S)-6a: 123624-41-9 / (R)-6b: 123624-39-5 / (S)-6b: 123624-42-0 / (S)-6c: 123624-40-8 / (Z)-8b (Isomer 1): 123624-51-1 / (Z)-8b (Isomer 2): 123624-57-7 / (Z)-8f (Isomer 1): 123624-52-2 / (Z)-8f (Isomer 2): 123624-58-8 / (E)-8f (Isomer 1): 123624-53-3 / (E)-8f (Isomer 2): 123624-59-9 / (E)-8g (Isomer 1): 123624-54-4 / (E)-8g (Isomer 2): 123624-60-2 / (E)-8h (Isomer 1): 123624-55-5 / (E)-8h (Isomer 2): 123624-61-3 / (R)-9a: 67110-72-9 / (S)-9a: 32587-80-7 / (R)-9b: 123624-43-1 / (S)-9b: 123624-44-2 / (R)-9c: 123624-45-3 / (S)-9c: 123624-46-4 / (R)-9d: 123624-47-5 / (S)-9d: 123624-48-6 / (R)-9e: 123624-49-7 / (S)-9e: 123624-50-0 / (R)-9f: 20698-96-8 / (S)-9f: 20698-95-7 / (R)-9g: 123673-24-5 / (S)-9g: 123673-25-6 / (R)-9h: 72656-60-1 / (S)-9h: 120573-92-4 / SMP: 63126-47-6 / (E)-Ph-CH=CHCHO: 14371-10-9 / KCN: 151-50-8 / EtI: 75-03-6 / iPrI: 75-30-9 / BuI: 542-69-8

- <sup>1)</sup> <sup>1a)</sup> I. Mitteilung: H. Ahlbrecht, G. Bonnet, D. Enders, G. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 3175. — <sup>1b)</sup> II. Mitteilung: H. Ahlbrecht, D. Enders, L. Santowski, G. Zimmermann, *Chem. Ber.* **122** (1989) 1995.
- <sup>2)</sup> <sup>2a)</sup> H. Sommer, *Diplomarbeit*, Universität Gießen, 1986. — <sup>2b)</sup> H. Sommer, *Dissertation*, Universität Gießen, in Vorbereitung.
- <sup>3)</sup> V. K. Houwad, A. S. Rao, *Tetrahedron* **20** (1964) 2921.
- <sup>4)</sup> T. Sakai, Y. Hirose, *Chem. Lett.* **1973**, 491.
- <sup>5)</sup> K. F. Bernadi, J. F. Poletto, M. J. Weiss, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 765.
- <sup>6)</sup> G. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 1239.
- <sup>7)</sup> D. H. Hua, G. Sinai-Zingde, S. Venkatamaran, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 4088.
- <sup>8)</sup> G. Posner, *Acc. Chem. Res.* **20** (1987) 72; Y. Fukutani, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 5911; C. Johnson, T. D. Penning, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 4726.
- <sup>9)</sup> F. Leyendecker, F. Jesser, D. Laucher, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 3513; F. Leyendecker, D. Laucher, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 3517; F. Leyendecker, F. Jesser, B. Ruhland, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3601; R. K. Dieter, M. Tokles, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 2040; B. Gustafsson, *Tetrahedron* **34** (1978) 3023; A. T. Hansson, M. T. Rahman, C. Ullenius, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **32** (1978) 483.
- <sup>10)</sup> K. Soai, T. Hayasaka, S. Ugajin, S. Yokoyama, *Chem. Lett.* **1988**, 1571.
- <sup>11)</sup> D. Seebach, *Angew. Chem.* **91** (1979) 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 239.
- <sup>12)</sup> H. Ahlbrecht, G. Rauchschwalbe, *Synthesis* **1973**, 417; G. Rauchschwalbe, H. Ahlbrecht, *Synthesis* **1974**, 663.
- <sup>13)</sup> H. Ahlbrecht, J. Eichler, *Synthesis* **1974**, 672.
- <sup>14)</sup> H. Ahlbrecht, G. Zimmermann, unveröffentlichte Ergebnisse; G. Zimmermann, *Dissertation*, Universität Gießen, 1985.
- <sup>15)</sup> L. W. Haynes in *Enamines: Synthesis, Structure and Reactions* (A. Cook, Ed.), S. 63, Marcel Dekker, New York 1969.
- <sup>16)</sup> H. Ahlbrecht, *Chimia* **31** (1977) 391.
- <sup>17)</sup> H. Ahlbrecht, H. Dollinger, *Synthesis* **1985**, 743.
- <sup>18)</sup> D. Seebach, H. O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. DuPrez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **60** (1977) 301; D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **112** (1979) 2933; D. Enders, P. Frey, H. Kipphardt, *Org. Prep. Proc. Int.* **17** (1985) 1.
- <sup>19)</sup> H. Ahlbrecht, C. Vonderheid, *Synthesis* **1975**, 512.
- <sup>20)</sup> P. Bruylants, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **33** (1924) 467; *ibid.* **35** (1926) 139.
- <sup>21)</sup> J. P. Mazaleyrat, N. Maignot, Z. Weivart, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 40.
- <sup>22)</sup> P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **19** (1986) 356.
- <sup>23)</sup> L. Lochmann, J. Pospisil, D. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 257; M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.* **8** (1967) 9; M. Schlosser, J. Hartmann, *Angew. Chem.* **85** (1973) 544; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **12** (1973) 508; M. Schlosser, S. Strunk, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 741.
- <sup>24)</sup> H. Ahlbrecht, G. Boche, K. Harms, M. Marsch, H. Sommer, unveröffentlichte Ergebnisse.
- <sup>25)</sup> W. G. Kofron, M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **41** (1976) 1879.
- <sup>26)</sup> K. Nützel in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), Bd. XIII/2a, S. 54, Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- <sup>27)</sup> R. C. Cookson, J. E. Kemp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 385.
- <sup>28)</sup> T. Imamoto, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1980**, 45.

[298/89]